
IDPA 2021

Genderberücksichtigung in der Arzneimittelforschung

Gendermedizin: «*Der blinde Fleck in der Medizin*»

(RZ, 2021)

BETREUUNGSPERSON: *O.KLAFFKE*

EXPERTIN: *V.E.RYTER*

FÄCHER: *NATURWISSENSCHAFT UND SOZIALWISSENSCHAFTEN*

VERFASSER*INNEN: *JULIAN RENGGLI, STEFANY WEHRLI UND ANNINA KNOL*

Vorwort

17. DEZEMBER 2021
BFG MÜNCHENSTEIN BBM20
Klybeckstrasse 191
4057 Basel

Achttausend. Das ist die Zahl der Fachartikel, die jedes Jahr über das Thema Gendermedizin veröffentlicht werden (Götz). 7 bis 9 Prozent. Das ist der Prozentsatz an Hospitalisierungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (Gebhard, 2021).

Das Ziel unserer IDPA-Arbeit ist es, auf das Thema Gendermedizin aufmerksam zu machen und über den aktuellen Forschungsstand aufzuklären. Die Gendermedizin ist schon seit mehreren Jahren wiederholt ein Thema und doch ist sie weiterhin eine Nischendisziplin. Wir haben uns dazu entschieden genauer auf das Thema klinische Arzneimittelstudien einzugehen. Der Bericht «*Warum Frauen medizinisch benachteiligt sind*», welcher im Januar 2021 im Magazin Quarks erschien, hat unsere Aufmerksamkeit auf die Geschlechterdiskrepanz in klinischen Arzneimittelstudien gelenkt.

Denn die Diskriminierung beginnt bereits vor dem medizinischen Alltag, z.B. in frühen Phasen der Forschung, wo hauptsächlich männliche Zellen für Zellversuche verwendet werden (Gebhard, 2021).

In diesem Themenbereich haben wir ein gemeinsames Interessensfeld gefunden, unseren Wissensstand erweitert und dem Thema Aufmerksamkeit geschenkt.

Wir leben in einer Zeit, wo Diversität und Gleichberechtigung grossgeschrieben werden, und doch tauchen immer wieder Themengebiete auf, die eine Diskriminierung eines Geschlechtes beinhalten. Was sind mögliche Gründe dafür? Was muss sich ändern? Diese und weitere Fragen versuchen wir in dieser Arbeit zu beantworten.

Der Name des Pharmaunternehmens, welches uns ein aufschlussreiches Interview gegeben hat, wird auf Wunsch in der Arbeit nicht genannt.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	BEGRIFFSDEFINITION	2
1.1.1	GENDERMEDIZIN	2
1.1.2	UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG	2
2	<u>BENACHTEILIGUNG DES WEIBLICHEN GESCHLECHTS IN DER MEDIZIN</u>	2
2.1	COVID-19	2
2.1.1	ANALYSE	3
2.2	ZOLPIDEM	4
2.2.1	ANALYSE	5
2.3	COLCHICIN	6
2.3.1	ANALYSE	6
3	<u>KLINISCHE ARZNEIMITTELSTUDIEN</u>	7
3.1	RECHTLICHE BESTIMMUNGEN	7
3.2	SWISSETHICS EMPFEHLUNGEN ZUR GENDERGERECHTEN FORSCHUNG	7
3.3	ABLAUF VON KLINISCHEN STUDIEN	8
3.3.1	PRÄKLINISCHE PHASE	8
3.3.2	PHASE I	8
3.3.3	PHASE II	9
3.3.4	PHASE III	9
3.3.5	PHASE IV	9
3.4	DATENERFASSUNG	10
3.4.1	ERFASSUNG UND MELDUNG VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	10
3.5	MÖGLICHE URSACHEN FÜR EINE UNTERREPRÄSENTIERUNG DES WEIBLICHEN GESCHLECHTS IN KLINISCHEN STUDIEN	11
4	<u>BIOLOGISCHE ASPEKTE</u>	12
4.1	BIOLOGISCHE UNTERSCHIEDE	12
4.2	PHARMAKOKINETIK NACH LADME	12
4.2.1	LIBERATION (FREISETZUNG)	13
4.2.2	ABSORPTION (RESORPTION/AUFNAHME)	13
4.2.3	DISTRIBUTION (VERTEILUNG)	14
4.2.4	METABOLISM (VERSTOFFWECHSELUNG)	15
4.2.5	EXCRETION (AUSSCHIEDUNG)	15
5	<u>HISTORIK</u>	16
5.1	DIE ROLLE DES GESCHLECHTS IM MEDIZINHISTORISCHEN KONTEXT	16
5.1.1	ENTWICKLUNGSVERLAUF DER GENDERMEDIZIN DER LETZTEN 60 JAHRE	16
5.1.2	GENDER-MAINSTREAM	17

5.2	FORSCHUNGSSTAND	18
5.2.1	FORSCHUNGSSTAND VOR 20 JAHREN	18
5.2.2	FORSCHUNGSSTAND HEUTE	18
5.2.3	TENDENZ DER NÄCHSTEN JAHRZEHNTE	19
5.3	GESELLSCHAFTLICHE FOLGEN	19
5.3.1	IM KONTEXT GESUNDHEIT	20
5.3.2	IM KONTEXT WIRTSCHAFT UND POLITIK	20
5.3.3	IM SOZIALEN KONTEXT	21
6	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE IN BEZUG AUF DIE HYPOTHESE	22
6.1	AUSSAGEKRAFT VON ARZNEIMITTELSTUDIEN	22
6.2	BESTEHT EINE BENACHTEILIGUNG DES WEIBLICHEN GESCHLECHTS IN ARZNEIMITTELSTUDIEN?	23
7	SCHLUSSWORT	25
	DANKSAGUNG	27
	VERZEICHNISSE	28
	LITERATURVERZEICHNIS	28
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	34
	ANHANG	34
	EHRlichkeitSERKLÄRUNG	34
	BEILAGEN	35
	TRANSKRIPTION INTERVIEW D. SCHMITT BEILAGE I	35
	TRANSKRIPTION INTERVIEW C. GEBHARD BEILAGE II	35
	STELLUNGNAME SWISSMEDIC BEILAGE III	35
	STELLUNGNAME PHARMAUNTERNEHMEN BEILAGE IV	35

1 Einleitung

Die Benachteiligung des weiblichen Geschlechtes ist seit langer Zeit ein präsent Thema. Dabei wird oft an Lohnungleichheit, an veraltete Geschlechterstereotypen oder an kulturelle Unterschiede in Geschlechterrollen gedacht.

Was noch wenig präsent ist, ist der Aspekt der Medizin.

«Benachteiligung von Frauen in der Medizin» bildet die Problemstellung.

«Erfahren Personen des weiblichen Geschlechtes eine Benachteiligung, aufgrund von Unterrepräsentation in klinischen Studien?»

Das Ziel ist es herauszufinden, ob Personen des weiblichen Geschlechts eine Benachteiligung im medizinischen und persönlichen Bereich erfahren und was die medizinischen, sozialen und wirtschaftlichen Folgen sind.

«Durch die Art und Weise wie Arzneimittelstudien durchgeführt werden, erfahren Personen des weiblichen Geschlechts deutliche Nachteile im Vergleich zu denen des männlichen Geschlechts.» Aufgrund der Fragestellung wurde die oben genannte Hypothese formuliert.

Eine Verifikation oder Falsifikation wird anschliessend an die Maturarbeit nicht möglich sein. Die Tendenz liegt zwar klar in der Verifikation, jedoch läuft es auf eine Plausibilitätserklärung heraus.

Eine ausführliche Literatarbeit und zwei Experteninterviews geben einen Überblick, um das nötige Wissen aufzubauen und das Thema differenziert zu bearbeiten. Insbesondere haben die beiden Bücher «Gender Medizin» (Lohff, et al., 2008) (Mariacarla Gadebusch Bondio, 2014) und das Buch «Pharmakokinetik kompakt» (Derendorf, et al., 2011) als Quelle gedient. Am Anfang der Arbeit werden Studien genauer auf ihre Geschlechterunterschiede untersucht, anschliessend folgt der theoretische Ablauf von klinischen Arzneimittelstudien und die möglichen Folgen einer Unterrepräsentierung eines Geschlechtes in Studien.

Genderspezifische biologische Unterschiede liefern eine mögliche Begründung für ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Gegen den Schluss der Arbeit wird noch genauer auf den geschichtlichen Hintergrund der Gendermedizin sowie den aktuellen Forschungsstand eingegangen.

Als letzter Punkt folgt die Interpretation mithilfe der gesammelten Erkenntnisse in Bezug auf die oben genannte Hypothese.

Nachfolgend werden wichtige Begrifflichkeiten genauer erläutert und drei Studien genauer auf ihre Geschlechterunterschiede analysiert.

1.1 Begriffsdefinition

1.1.1 Gendermedizin

Unter dem Begriff Gendermedizin wird die geschlechtsspezifische Medizin verstanden. Dieser Fachbereich der Medizin befasst sich mit den biologischen Unterschieden der beiden Geschlechter (Wikipedia, 2021).

1.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Auch als Nebenwirkungen bekannt, umfasst sie alle unerwünschten Wirkungen eines Arzneistoffes. Diese UAW können verschiedene Ätiologien haben (Marsh, 2018).

2 Benachteiligung des weiblichen Geschlechts in der Medizin

In diesem Abschnitt werden drei Studien genauer beleuchtet und anschliessend durch eine kurze Analyse auf deren Einfluss zum Thema untersucht.

2.1 Covid-19

Ein aktuelles Thema ist die mangelnde Berücksichtigung des Geschlechts in klinischen Studien zu Covid-19. Ein kürzlich veröffentlichter Artikel befasst sich genauer mit dieser Problematik.

«Hier zeigen wir, dass von den 4.420 registrierten SARS-CoV-2/COVID-19-Studien 935 (21,2 %) das Geschlecht nur im Zusammenhang mit der Rekrutierung ansprechen, 237 (5,4 %) geschlechtsangepasste oder repräsentative Stichproben planen oder die Berichterstattung über das Geschlecht betonen, und nur 178 (4 %) explizit einen Plan zur Einbeziehung des Geschlechts als analytische Variable melden. Nur acht (17,8 %) der 45 klinischen Studien im Zusammenhang mit COVID-19, die bis zum 15. Dezember 2020 in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurden, berichten über nach Geschlecht aufgeschlüsselte Ergebnisse oder Subgruppenanalysen (Emer, et al., 2021)» Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator

2.1.1 Analyse

Nur gerade 4 % der Studien planen die Einbeziehung des Geschlechts als Variable (Prof. Dr. Hahn LL.M., et al., 2019). Ein Artikel der Pharmazeutischen Zeitung, einer Zeitschrift der deutschen Apotheken, befasst sich mit einer neuen EU-Verordnung zu einer repräsentativen Geschlechterverteilung in Arzneimittelstudien. Die neue Verordnung (536/2014), welche in der EU ihre Gültigkeit haben wird, wird am 31. Januar 2022 in Kraft treten (C.Kurz, 2021). Die Verordnung wurde bereits 2014 vom EU-Parlament verabschiedet.

Nachfolgend wichtige Punkte aus dem Amtsblatt der Europäischen Union, welche einen Einfluss auf die Berücksichtigung des Geschlechtes haben (EU-Parlament, 2014):

« Verordnung (EU) Nr. 536/2014[...] über klinische Prüfungen mit Humanarzneimittel [...]»

« Art. 14.

Die an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer sollten repräsentativ für die Bevölkerungsgruppen, z. B. die Geschlechter- und Altersgruppen, sein, die voraussichtlich das in der klinischen Prüfung untersuchte Arzneimittel anwenden werden, sofern nicht der Prüfplan eine begründete, andere Regelung enthält.

Der Prüfplan enthält mindestens:

Anhang I Antragsdossier für der Erstantrag 17.h:

eine Beschreibung der Gruppen und Untergruppen der Prüfungsteilnehmer, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gegebenenfalls einschliesslich Gruppen von Prüfungsteilnehmer mit besonderen Bedürfnissen z. B. Alter, Geschlecht, Teilnahme von gesunden Freiwilligen, Prüfungsteilnehmer mit seltenen und äusserst seltenen Krankheiten;

Anhang I Antragsdossier für der Erstantrag 17.y:

eine Begründung für die Geschlechts- und Altersverteilung der Prüfungsteilnehmer und, wenn ein Geschlecht oder eine Altersgruppe von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen wird oder darin unterrepräsentiert ist, eine Erläuterung der Gründe dafür und eine Begründung der Ausschlusskriterien;

*Anhang IV Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung**C Basismerkmale*

2. Basismerkmale (erforderlich) Geschlecht.»

Die neue Verordnung gilt dabei für alle EU-Mitgliedstaaten.

Die EU-Kommission hat das Recht hat, Kontrollen in Drittstaaten durchzuführen und zu entscheiden, ob die Studien, welche nicht der Verordnung gerecht werden, anerkannt werden.

2.2 Zolpidem

Zolpidem ist ein modernes Arzneimittel zur kurzfristigen Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Es gehört zur Gruppe der Z-Drugs.¹ (Glaeske, et al., 2013)

Der Wirkstoff hat eine sehr kurze Halbwertszeit, dadurch ist die Wirkungsdauer begrenzt (Compendium, 2021). Laut der u.g. Studie wird Zolpidem immer häufiger verordnet.

Z-Drugs werden gerne und häufig verordnet. Lange wurde davon ausgegangen, dass Z-Drugs ein geringeres Abhängigkeitspotenzial aufweisen als Benzodiazepine. Neue Studien haben gezeigt, dass Z-Drugs sogar ein ähnlich hohes Abhängigkeitspotential aufweisen. (Stöckle, 2019) (Prof. Dr. Glaeske, et al., 2013)

The Center of Biosimilars veröffentlichte 2019 Studienergebnisse zum Thema richtliniendiskordante Verschreibung von Zolpidem bei Veteranen, sowie in Co-Medikation mit Benzodiazepinen (Guneet K. Jasuja, et al., 2019).

«Studiendesign: Eine Querschnittsstudie mit Veteranen, die Zolpidem vom 1. Oktober 2011 bis zum 30. September 2016 ambulant erhielten.

Methoden: Die Studienpopulation bestand aus 500.332 Zolpidem-Anwendern (58.598 Frauen und 441.734 Männer) und einer zufälligen 10%-Stichprobe von Nicht-Anwendern. Wir untersuchten 2 Endpunkte im Zusammenhang mit unangemessener Verschreibung:

hochdosierte Verschreibung von Zolpidem und Überschneidung mit Benzodiazepinen.

Wir haben unterbrochene Zeitreihen und logistische Regressionsmodelle² erstellt, um diese Ergebnisse bei Männern und Frauen getrennt zu analysieren.

¹ Bezeichnet eine Klasse von Schlafmitteln zu denen der Arzneistoffe Zolpidem gehört (Wikipedia, 2021)

² Beziehung zwischen mind. zwei Variablen darstellen (2020)

Ergebnisse: Im Jahr 2016 erhielten 29,7 % der weiblichen Veteranen eine unangemessen hohe richtliniendiskordante³ Dosierung im Vergleich zu 0,1 % der Männlichen. Darüber hinaus hatten mehr Frauen als Männer überlappende Benzodiazepin- und Zolpidem-Verschreibungen (18,8 % vs. 14,3 %). Für eine angemessene Verschreibung von Zolpidem wurden geschlechtsspezifische Leitlinien empfohlen, um Bedenken hinsichtlich der Patientensicherheit auszuräumen.» Der Metabolismus ist bei Frauen so verlangsamt, dass es im Vergleich zu männlichen Teilnehmern zu einem 50% höheren Serumspiegel bei gleicher Einnahmedosierung kommt. Der Anteil der weiblichen Personen, welche weiterhin die höhere Dosierung erhielten, sank bis 2016 um 75.9 (Guneet K. Jasuja, et al., 2019).»

Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator

2.2.1 Analyse

Die vorliegende Studie zeigt auf, dass ein signifikant höherer Anteil an weiblichen Veteranen Zolpidem in übermässiger Dossierung erhielt. Zudem ist das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis von 1:7.5 zum männlichen Geschlecht vertreten, was eine deutliche Unterrepräsentierung darstellt. Ausserdem zeigt sie, dass bei weiblichen Personen eine Dosisanpassung indiziert ist, welche die Anwendungssicherheit erhöhen soll. Diese Ergebnisse haben aufgrund der Unterrepräsentierung eine Auswirkung auf die Patientensicherheit.

Aufgrund dieser Studienergebnisse hat die FDA (Food and Drug Administration) in den USA eine Anpassung der Dosisempfehlung in den USA für Frauen vorgenommen.

Im Compendium ist über die Empfehlung der Dosisanpassung nichts zu lesen. (Streuli, 2021)

³ Diskordanz: nicht übereinstimmend (Wikipedia, 2019)

2.3 Colchicin

Colchicin ist ein Wirkstoff, der aus der Herbstzeitlose gewonnen wird (Hircin, et al., 2019). Das Arzneimittel wird bei akuten Gichtschüben eingesetzt und gehört zu der Gruppe der Antiphlogistika⁴.

Bei der Arzneimittelstudie LoDoCo2⁵, wurde untersucht, ob niedrig dosiertes Colchicin das Risiko, von kardiovaskulären Ereignissen bei Probanden mit chronischer KHG⁶ nach einem Herzinfarkt senkt. LoDoCo2 war eine randomisierte Doppelblindstudie. Die Studie zeigte, dass Low-Dose-Colchicin das Risiko um 31% senkt.

An der Studie haben 5522 Probanden teilgenommen (Colchicin, N = 2762; Placebo, N = 2760). 84.7 % der Probanden waren Personen des männlichen Geschlechts und 15.3 % des weiblichen (Nidorf, et al., 2020)

2.3.1 Analyse

In dieser Studie vom November 2020 sind 15.3% der Probanden weiblich.

Das Arzneimittel zeigte in der Studie bei männlichen Probanden eine deutliche Wirkung, bei weiblichen hingegen eine nicht signifikante. Diese Erkenntnis über die fehlende Wirkung des Arzneimittels wurde lediglich im elektronischen Anhang der Studie ohne Bemerkung publiziert (Regitz-Zagrosek, et al., 2021) (American college of cardiology, 2020).

Alle drei Studien zeigen einen mehr oder minderen Einfluss auf das Geschlecht, bzw. eine Unterrepräsentierung in Studien oder eine geringe Miteinbeziehung der Geschlechter bei der Analyse.

Im dritten Abschnitt werden rechtliche Bestimmungen, der grobe Ablauf von klinischen Arzneimittelstudien, sowie die Erfassung von gemeldeten UAW erläutert. Ergänzt wird dieser Abschnitt durch die Empfehlung für gendergerechte Forschung von Swissethics.

⁴ Entzündungshemmende Arzneimittel (Dr et al., 2021)

⁵ Low-dose colchicine, Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease

⁶ Koronare Herzkrankheit, durch Arteriosklerose der Herzkranzgefässe (Dr. Antwerpes, 2020)

3 Klinische Arzneimittelstudien

In diesem Abschnitt werden zuerst rechtliche Bestimmungen und Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Arzneimittelstudie erläutert. Anschliessend wird genauer auf die einzelnen Studienphasen und deren Relevanz in der Gendermedizin eingegangen. Wie UAW gemeldet und erfasst werden sowie die Stellungnahme von einem grossen Pharmaunternehmen und Swissmedic wird am Ende des Kapitels dargelegt.

3.1 Rechtliche Bestimmungen

Klinische Arzneimittelstudien obliegen einer strengen Kontrolle von Swissmedic und der schweizerischen Ethikkommission. Sobald alle Kriterien erfüllt sind, können klinische Arzneimittelversuche beginnen. Das Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) legt klare Richtlinien über den Ablauf etc. der Arzneimittelstudie fest. (Bundesamt für Gesundheit, 2016)

Nachfolgend zwei Gesetzesstellen, welche einen Einfluss auf die Erfassung von genderbasierten UAW haben.

Art.6 Abs. 2 HFG

«Ohne triftige Gründe darf insbesondere bei der Auswahl der Personen für die Forschung keine Personengruppe übermässig in die Forschung einbezogen oder von der Forschung ausgeschlossen werden (Humanforschungsgesetz (HFG), 2011).»

Art.11 Abs. 2 HMG

Er umfasst die Vorgaben für ein Zulassungsgesuch; dabei ist nicht gesetzlich verankert, dass neue Arzneimittel auf genderbasierte UAW geprüft werden müssen (Heilmittelgesetz, 2000).

3.2 Swissethics Empfehlungen zur gendergerechten Forschung

Laut Swissethics muss bei Arzneimittelstudien mit geschlechtsspezifischen UAW gerechnet werden. Diese Aussage unterstützt Swissethics mit diversen Beispielen in der Fachliteratur, welche geschlechtsspezifische Unterschiede bestätigen.

Swissethics prangert an, dass Frauen in Studien weiterhin unterrepräsentiert sind, was vor allem in der kardiovaskulären Medizin anzutreffen sei. (Kleist, 2020)

3.3 Ablauf von klinischen Studien

Klinische Arzneimittelstudien laufen in verschiedenen Phasen ab, welche mit unterschiedlicher Teilnehmeranzahl und Fragestellung durchgeführt werden. (Gleiter, 2005) (Nieber, et al., 2014) (Novartis, 2017)

3.3.1 *Präklinische Phase*

In der präklinischen Studienphase wird der Wirkstoff an Zellen und später an Tieren auf Gefahren wie krebserregende Stoffe, Toxizität oder Einfluss auf das Erbgut untersucht. Laut D. Schmid werden Zellversuche mit männlichen Zellen durchgeführt. Diese verwendeten Zelllinien sind zudem ca. 30-40 Jahre alt (Interview D. Schmitt Beilage I). Diese Aussage unterstützt Prof. Gebhard in einem Fachartikel, welcher im Mai 2021 publiziert wurde. Die Grundlagenforschung findet laut der Expertin bei über 90% an männlichen Tieren oder Zellen statt (Gebhard, 2020).

3.3.2 *Phase I*

In der ersten Phase ist die Teilnehmeranzahl sehr gering. Das neue Arzneimittel wird lediglich an 20-80 Menschen getestet. Grundsätzlich werden in dieser Phase gesunde, junge und männliche Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen.

Die zeitgleiche Kontrolle der Pharmakokinetik und der Wirkung des Arzneistoffes an der Zielgruppe wird lediglich bei toxischen Arzneistoffen, wie sie zum Beispiel bei der Behandlung von einem Mamma-Ca⁷ zum Einsatz kommen. (Lohff, et al., 2008 S. 42-43) erforscht.

Ziel: Die Verträglichkeit und Sicherheit des Arzneistoffes sowie die Überprüfung der Pharmakokinetik.

⁷ Brustkrebs (Amboss, 2021)

3.3.3 Phase II

In der zweiten Phase werden 100-300 Probanden mit in die Studie einbezogen. Dabei sind die Teilnehmer von der Krankheit betroffen, für welche das Arzneimittel entwickelt wurde.

Ziel: In dieser Phase erhalten Probanden mit der Zielerkrankung das Arzneimittel, dabei wird die Verträglichkeit und Wirksamkeit (*Proof of Concept, Phase IIa*), sowie die Dosierung (*Dose Finding Phase IIb*) untersucht.

3.3.4 Phase III

In der dritten Phase wird das Arzneimittel oder ein Placebo zwischen 1000 und 3000 Probanden verabreicht.

Ziel: Bestätigung der Ergebnisse aus Studienphase II, d.h. Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit an einer grösseren Probandenzahl.

3.3.5 Phase IV

Die vierte Phase ist die Postmarketingüberwachung, dabei wird das neue Arzneimittel im Alltag untersucht.

Ziel: Untersuchung an der breiten Masse, Pharmakovigilanz⁸.

⁸Aktivitäten zu Überwachung der Arzneimittelsicherheit (Seifert, 2019)

Laut Prof. Gebhard geht die Geschlechterberücksichtigung bereits in den präklinischen Phasen verloren, in Zell- und Tierstudien gibt es ein Übermass an männlichem Geschlecht (vgl. 3.3.1 Präklinische Phase).

Diese mangelnde Berücksichtigung zieht sich über alle Phasen.

In der Phase IV sind alle Geschlechter beteiligt und können UAW angeben; nur ist in dieser Phase das Arzneimittel bereits zugelassen, bemängelt Prof. Gebhard.

Um dem entgegenzuwirken, müsste man laut Prof. Gebhard bereits in der präklinischen Phase die geschlechtsspezifischen Mechanismen eines Arzneistoffes erforschen. «Wenn dies nicht getan wird, durchlaufen alle Arzneimittel anschliessend den gleichen Weg.» (Gebhard, 2021)

3.4 Datenerfassung

In klinischen Arzneimittelstudien können Daten durch beteiligte Personen wie Ärzte*innen, Mitarbeitende der Studie, sowie direkt durch den Patienten erfasst werden. Von Patienten erfasste Daten werden PROMs genannt (Patient Report Outcome Measures). (Eupati, 2021) Laut Herrn Schmid, welcher als Studienleiter bei grossen Pharmafirmen wie Novartis, Roche und Merz gearbeitet hat, werden nicht alle Daten mit der gleichen Vorsicht erfasst. So werden z.B. Gewicht, Grösse und Blutdruck oft abgeschätzt, da man davon ausgeht, dass die Werte keine klinische Relevanz haben werden (Interview D. Schmid Beilage I).

3.4.1 Erfassung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Laut dem HMG können UAW von Patienten*innen und Angehörigen gemeldet werden. Fachpersonen sind dazu verpflichtet, UAW an das Nationale Pharmacovigilance Zentrum der Swissmedic zu melden (Heilmittelinstitut, 2019) (Heilmittelgesetz, 2000).

Die UAW werden durch Swissmedic genauer analysiert.

Die Schweiz ist seit 1991 Mitglied des Uppsala Monitoring Centre (UMC), der weltweit grössten Datenbank für UAW, welche von der WHO geleitet wird.

UMC erfasst und analysiert alle gemeldeten UAW der Mitgliedstaaten und baut die Pharmakovigilanz aus. Somit werden mehr Daten gesammelt, was zu einer schnelleren Erfassung von Auffälligkeiten und einer höheren Sicherheit für Nutzer*innen führt (WHO, 2020).

Laut Swissmedic werden gemeldete UAW nur bei Bedarf (z.B. zwecks Publikation) bezüglich des Geschlechts analysiert, also nicht automatisch.

(Stellungsname Swissmedic Beilage III)

Genderspezifische Nebenwirkungen als solche zu deklarieren sei laut dem grossen Pharmaunternehmen (Stellungnahme Pharma) nur sinnvoll, wenn diese erheblich seien.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass die Geschlechterdefinition international nicht mehr auf zwei Kategorien beschränkt ist.

3.5 Mögliche Ursachen für eine Unterrepräsentierung des weiblichen Geschlechts in klinischen Studien

Frauen werden aufgrund ihrer Biologie, d.h. Möglichkeit einer Schwangerschaft, Zyklus bedingte Hormonschwankungen, seltener in klinische Arzneimittelstudien inkludiert. (Röcker, 2020)

Zum einen spielt der Contergan-Skandal eine Rolle. Das Arzneimittel Contergan der Firma Grünenthal wurde in den 1950er Jahren bis Anfang der 1960er als Schlaf- und Beruhigungsmittel in Deutschland rezeptfrei verkauft. In der Schweiz war es unter dem Namen Softeten auf Rezept erhältlich. (SRF Tagesschau, 2018)

Aufgrund der positiven Wirkung auf Schwangerschaftsübelkeit wurde es von Ärzten häufig verschrieben, zumal es als unbedenklich galt.

Im November 1961 wurde bekannt, dass Contergan, in einem gewissen Zeitraum in der Schwangerschaft eingenommen, schwere Anomalien⁹ bei Neugeborenen hervorruft. Wenig später wurde das Arzneimittel vom Markt genommen. (Grünenthal, 2021)

Dies ist laut Prof. Gebhard einer der historischen Gründe, weshalb Frauen weniger in Studien inkludiert werden. (Gebhard, 2021)

Laut der Expertin würde es jedoch nicht nur am System, sondern auch an den weiblichen Personen liegen, welche oft weniger bereit sind, an klinischen Studien teilzunehmen, sei es durch die Mehrfachbelastung durch Familie und Job oder durch die Skepsis, gerade in Anbetracht des Contergan-Skandals in den 60er Jahren.

⁹ Fehlbildung (Falchek, 2018)

Die Ätiologien für ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil von weiblichen und männlichen Personen sind vielfältig.

Biologische Unterschiede haben einen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines Arzneistoffes.

Dieser Abschnitt zeigt, dass eine mangelnde Berücksichtigung im Fundament eine Auswirkung in allen Studienphasen sowie im Alltag der Patient*innen haben kann.

Prof. Gebhard sieht dabei das Problem bereits in der mangelnden Berücksichtigung des Geschlechtes in der präklinischen Phase.

Weibliche Personen werden weniger in klinische Studien eingeschlossen, laut einer Studie (Anderson, 2005) ist das weibliche Geschlecht zudem der Hauptrisikofaktor für klinisch relevante UAW.

4 Biologische Aspekte

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Pharmakokinetik eines Arzneistoffes, wo es zu geschlechtsspezifischen Unterschieden kommen kann, und den möglichen Ätiologien¹⁰.

4.1 Biologische Unterschiede

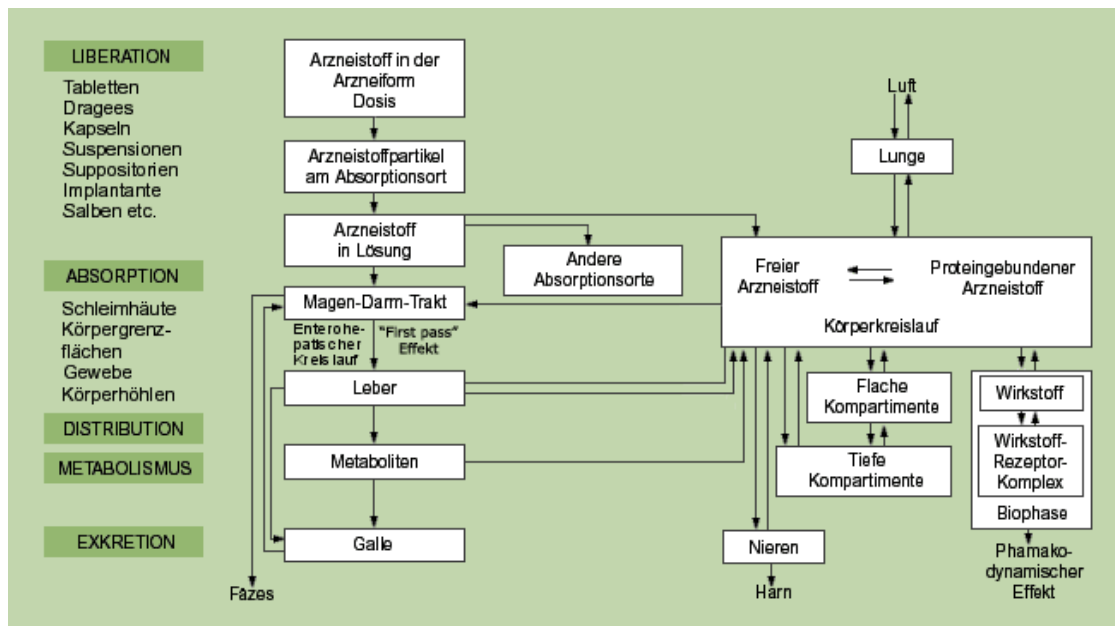
Es gibt multiple Gründe für die Unterschiede zwischen dem weiblichen und dem männlichen Geschlecht bezüglich der Krankheitshäufigkeit (Prävalenz), der Herkunft und die Entwicklung einer Krankheit. Die Geschlechtshormone spielen eine zentrale Rolle für die Unterschiede, denn sie beeinflussen mehrere Prozesse im Körper des Menschen. Obwohl die Frau und der Mann übereinstimmendes Erbgut besitzen, wird ein Grossteil der Gene verschieden zum Ausdruck gebracht (Moran, et al., 2017)

4.2 Pharmakokinetik nach LADME

LADME ist eine abgeleitete Abkürzung, die aus den englischen Begriffen Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism und Excretion entstanden ist. LADME beschreibt jegliche Vorgänge im Körper, die ein Arzneistoff durchläuft (Analytik News Lexikon).

¹⁰ Ursachen für das Entstehen einer Krankheit. Sie ist in der Medizin, Klinischen Psychologie und speziell der Epidemiologie von großer Bedeutung. (Wikipedia, 2020)

Abbildung 1 LADME-Konzept



Quelle: (Gauglitz, et al.)

Die oben gezeigte Abbildung zeigt systematisch verschiedene Wege eines Arzneimittels, die es von der Freisetzung bis zur Ausscheidung durchläuft.

4.2.1 Liberation (Freisetzung)

Die Liberation wird grundlegend durch die chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes und deren pharmazeutischen Darreichungsform definiert. (Lohff, et al., 2008)

4.2.2 Absorption (Resorption/Aufnahme)

Unter der Resorption eines Arzneistoffes versteht man die Aufnahme des Arzneistoffes in den Kreislauf. Sie hängt mit Faktoren wie physiologische Voraussetzungen am Applikationsort¹¹, Bioverfügbarkeit¹² und des First-Pass-Effekts¹³ in der Leber zusammen.

Nachfolgend wird genauer auf genderspezifische Faktoren eingegangen, welche die Resorption beeinflussen können.

¹¹ Ort der Verabreichung (Antwerpes, 2013)

¹² «Die Bioverfügbarkeit weist auf das Ausmaß und die Rate hin, mit der der aktive Teil [...] in den großen Kreislauf gelangt und so am Wirkungsort zur Verfügung steht (Le, 2019).»

¹³ «Mit dem Begriff First-Pass-Effekt bezeichnet man die Metabolisierung eines Pharmakons in der Leber nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt (Barth, 2015).»

Die Aufnahme oral eingenommener Arzneimittel erfolgt grösstenteils im Dünndarm wobei die Aufnahme zu einem geringen Teil bereits über die Mundschleimhaut geschieht (Le, 2019). Bei weiblichen Personen ist die Peristaltik¹⁴ langsamer als bei männlichen, was zu einer verlängerten Verweildauer eines Arzneimittels führt (Gebhard, 2021).

Daraus kann man schliessen, dass Arzneimittel bei Personen des weiblichen Geschlechts im Darm vermehrt resorbiert werden.

Weibliche Personen haben dabei eine geringere Organdurchblutung (Zucker, et al., 2020), eine geringere Körpergrösse und Gewicht, eine andere Verteilung von Muskeln/ Fettanteilen, einen geringeren Wasseranteil, ein geringeres Verteilungsvolumen, sowie eine verzögerte Magenentleerungszeit. (Nieber, et al., 2014) (Derendorf, et al., 2011)

4.2.3 *Distribution (Verteilung)*

Der Wirkstoff wird in verschiedene Gewebetypen oder Körperflüssigkeiten verteilt. Die Löslichkeit, chemische Struktur und das Bindungsvermögen des Wirkstoffes beeinflussen die Verteilung. (Lohff, et al., 2008)

Daraus resultiert, dass lipophile¹⁵ Arzneistoffe wie z.B. Temesta, Diazepam etc. bei weiblichen Personen eine längere Halbwertszeit haben. Begründet ist dies in einem erhöhten Körperfettanteil. (Greiner, 2011) (Nieber, et al., 2014)

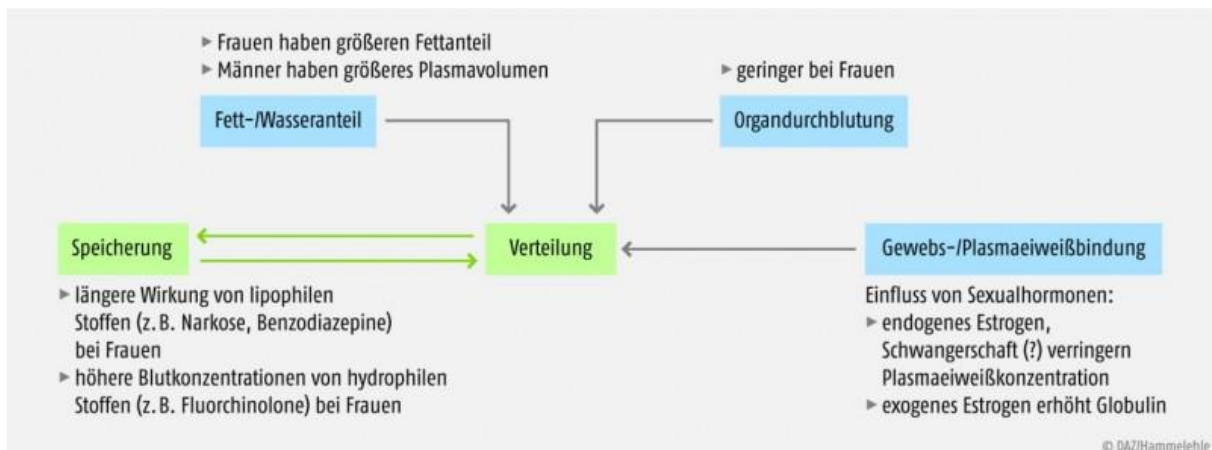
Hydrophile¹⁶ Arzneistoffe hingegen zeigen eine erhöhte Plasmakonzentration bei weiblichen Personen.

¹⁴ «Peristaltik [...] bezeichnet die Muskeltätigkeit verschiedener Hohlorgane (Wikipedia, 2021)

¹⁵ Fettlöslich (Nicolay, 2015)

¹⁶ Wasserlöslich (Nicolay, 2012)

Abbildung 2 «Pharmakokinetische Parameter und ihre geschlechtsspezifische Beeinflussung»



Quelle: (Nieber, et al., 2014)

Die oben gezeigte Abbildung stellt systematisch die geschlechtsspezifischen Einflussfaktoren in der Pharmakokinetik dar.

4.2.4 Metabolism (Verstoffwechslung)

Ein Wirkstoff wird über verschiedene Wege im Körper um- und abgebaut, das wichtigste Organ ist dabei die Leber. Der Metabolismus in der Leber wird First-Pass-Effekt genannt. Männer haben einen höheren First-Pass-Effekt und verstoffwechseln somit Arzneistoffe schneller. Alle oral eingenommenen Arzneimittel durchlaufen diesen Weg. (Derendorf, et al., 2011)

4.2.5 Excretion (Ausscheidung)

Die wichtigsten Eliminationswege eines Arzneistoffes sind: renal¹⁷, hepatobiliär¹⁸, intestinal (über die Fäzes¹⁹) oder pulmonal²⁰ (Derendorf, et al., 2011).

Die glomeruläre Filtrationsleistung²¹, kurz GFR, ist bei Frauen um ca. 10 % niedriger, ebenfalls erniedrigt ist die tubuläre Reabsorption und Sekretion.

Dies beeinflusst die renale Elimination eines Arzneistoffes. (Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Wiener, 2008) (Nieber, et al., 2014)

¹⁷ Über die Niere (Nicolay, 2014)

¹⁸ Über die Leber und Gallenblase (Messner, 2014)

¹⁹ Kot, Stuhlgang (Dr. Antwerpes, 2021)

²⁰ Über die Lunge (Nicolay, 2014)

²¹ Wert zur Ermittlung der Nierenfunktion (Hircin, 2021)

In allen Prozessstufen gibt es mehr oder weniger geschlechtsspezifische Unterschiede. Zum anderen spielen die im Abschnitt vier genannten biologischen Unterschiede in der Pharmakokinetik sowie andere biologische Unterschiede eine Rolle.

Im zweitletzten Abschnitt geht es um die historischen Hintergründe sowie die Folgen einer Unterrepräsentierung des weiblichen Geschlechts.

5 Historik

Dieser Teil der Arbeit geht genauer auf die historische Geschichte der geschlechtsspezifischen Hintergründe ein. Wann kam das Thema erstmals auf und welche sind die sozialen sowie geschichtlichen Ursachen, dass die Gendermedizin heute auf diesem Stand ist? Am Schluss des Kapitels setzen wir uns zudem mit den gesellschaftlichen, wirtschaftlichen sowie sozialen Folgen auseinander.

5.1 Die Rolle des Geschlechts im medizinhistorischen Kontext

5.1.1 *Entwicklungsverlauf der Gendermedizin der letzten 60 Jahre*

Mitte der 1960er Jahre wurden Frauenthemen erstmals durch die Frauenbewegung offen angesprochen. Dies führte zur Erforschung der Gesundheit von Frauen und Männern. Bis in die 1980er Jahre richteten sich jedoch alle Gesundheitsstudien, sofern sie sich nicht auf reine Frauen- oder Männerkrankheiten konzentrierten, auf Männer.

Erst 1985 wurde die erste systematische Studie zur Frauengesundheit durchgeführt. Der Bericht der *Women's Health Task Force* aus dem Jahr 1985 empfahl eine langfristige Erforschung der Auswirkungen verhaltensbedingter biologischer und sozialer Faktoren auf die Gesundheit von Frauen. 1986 führte das National Institute of Health (NIH) einen Leitfaden, um Forscher zu ermutigen, Frauen in die Forschung einzubeziehen. Im Juli 1989 kündigte das NIH in einem inklusiven Memorandum an, dass Forschung und Untersuchung die Einbeziehung von Frauen und ethnischen Minderheiten fördern sollten. Wenn weibliche Personen und Minderheiten ausgeschlossen werden, sollten Wissenschaftler*innen Gründe angeben. (National Institutes of Health, 2014)

1996 gründete die Weltgesundheitsorganisation eine Arbeitsgruppe, die sich mit Genderfragen in der Medizin beschäftigt. In den Sozialwissenschaften wird die Frauenforschung zum Thema «Frauen und Gesundheit oder Krankheit» diskutiert. (Dieplinger, 2013)

5.1.2 *Gender-Mainstream*

Gender Mainstreaming ist eine Vorgehensweise zur Förderung der Gleichstellung von weiblichen und männlichen Personen.

Es bedeutet, dass verschiedene Organisationen, Institutionen sowie die Politik jegliche Massnahmen, die sie ergreift, auf die Gleichstellung von weiblichen und männlichen Personen untersucht und bewertet. Ausserdem werden Massnahmen zur Gleichstellung gefördert.

Gender Mainstreaming zielt auf die Gleichsetzung von weiblichen und männlichen Personen hin und soll sicherstellen, dass negativen Konsequenzen bestehender Geschlechterverhältnisse beseitigt werden. (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2017)

Ein grosser Schritt zur Umsetzung des Gender Mainstreaming stellt die Europäische Union dar. 1997 wurde im Amsterdamer Vertrag Gender Mainstreaming als offizielle und verbindliche Leitlinie für Mitgliedsstaaten der EU gemacht hat. (Rosamund, 2019)

Ein weiterer wichtiger Meilenstein ist «die Erklärung von Madrid» 2001. Sie erkennt Gender Mainstreaming im Gesundheitswesen als die wirksamste Strategie zur Erreichung der Gleichstellung an. Lokale Strategien für eine frauenfreundliche Gesundheitsversorgung im Sinne von Gender Mainstreaming sollten in allen Gesundheitsfragen entwickelt und umgesetzt werden. (WHO, 2001)

In Paris wurde zudem festgelegt, dass Gesundheitsdaten, Schlüsselkennzahlen und relevante Gesundheitssystemstatistiken nach Geschlecht aufgeschlüsselt werden sollen. (Entwicklung, 2004)

5.2 Forschungsstand

5.2.1 *Forschungsstand vor 20 Jahren*

Das Europäische Parlament hat sich sehr früh für Gender Mainstreaming eingesetzt. Es befürwortete den ursprünglichen Vorschlag der Kommission, nahm 2003 eine Entschliessung zu Gender Mainstreaming im Europäischen Parlament an und richtete eine hochrangige Kommission für die Gleichstellung der Geschlechter und Vielfalt ein, um das Konzept zu fördern.

5.2.2 *Forschungsstand heute*

Seit März 2011 wird an der Universität Bern und Zürich der erste Schweizer CAS in Sex- and Gender-Specific-Medicine angeboten. Die Leiterin dieses CAS ist Nicole Steck, Vorsitzende und Programmleiterin ist Prof. Gebhard.

Laut der Expertin braucht es einen gut strukturierten Ansatz auf vielen Ebenen, um geschlechtsspezifische Medizin zu fördern. Dies muss im 21. Jahrhundert umsetzbar sein. Die Politik ist auf das Thema aufmerksam geworden, es gab Sessionen wie z.B. die Frauensession 2021, wo solche Themen besprochen werden.

Man könne niemanden dazu verpflichten Gendermedizin zu betreiben, dies gehe nur über Gesetze.

Wichtig sei es ausserdem, das Thema an Universitäten, im Medizinstudium und in der Aus- und Weiterbildung von Gesundheitspersonal zu verankern. Auch eine Sensibilisierung der Bevölkerung über Kampagnen wäre wichtig, um auf das Thema aufmerksam zu machen.

Darüber hinaus müssen Frauen stärker bereit sein, an Studien teilzunehmen.

Es sind weiterhin vermehrt Männer, die teilnehmen.

Dies kann laut der Expertin verschiedene Faktoren haben, wie z.B. wirtschaftliche, aber auch soziale und kulturelle (vgl.5.3.3).

In der Schweiz gebe es viele Fakten, was fehle, sind die Daten.

«Man weiss mittlerweile, dass Männer öfters an Covid-19 versterben, aber in der Schweiz hat man es nicht geschafft, die Männer und Frauen, die auf der Intensivstation liegen, zu erfassen.

Das schafft jedes Land, sogar Afrika, nur die Schweiz nicht.» (Gebhard, 2021)

5.2.3 *Tendenz der nächsten Jahrzehnte*

Die Zukunft der Frauengesundheit erfordert die Entwicklung von Modellen zur Unterstützung der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung. Die Gesundheit von Frauen muss ein natürlicher Bestandteil der Kultur der klinischen Praxis der wissenschaftlichen Entdeckungen und der medizinischen Ausbildung werden. (Virginia, 2015)

D. Schmid geht davon aus, dass wir in Richtung Individualmedizin steuern und weniger in Richtung der gendergerechten Medizin.

Die Individualmedizin soll laut Schmid eher bei komplexen Fällen ihren Platz finden. Für die Grundversorgung, z.B. für häufig verordnete Arzneimittel, mache dies keinen Sinn, es würde nur die Gesundheitskosten in die Höhe treiben.

Schmid vermutet, dass der politische Druck die Medizin zu individualisieren, zur Diskussion nach Inklusion sozialer Geschlechter führen wird.

Falls nicht klar entschieden wird, dass es «nur» zwei Geschlechter, d.h. männlich und weiblich gibt, würde das Vorhaben fallen gelassen; es wäre finanziell nicht interessant.

Prof. Gebhard unterstützt diese Aussage und meint, die Gendermedizin sei die einfachste Form der individualisierten Medizin - und auch die billigste. Die Individualmedizin sprengt derzeit die Kapazitäten des Gesundheitssystems, wir designen Therapien, die auf einzelne Gene ausgerichtet sind und vergessen dabei, dass sich Menschen anhand eines ganzen Chromosomes unterscheiden. Würde man diese berücksichtigen, wäre schon ein sehr grosser und zudem kostengünstiger Schritt in Richtung der individualisierten Medizin getan. (Gebhard, 2021)

5.3 Gesellschaftliche Folgen

Die gesellschaftlichen Folgen, wenn ein Geschlecht zu wenig berücksichtigt wird, sind vielfältig und ziehen sich durch alle Lebensbereiche hindurch. Nachfolgend werden drei Themenbereiche und deren Einfluss besprochen.

5.3.1 *Im Kontext Gesundheit*

Die Nichtbeachtung von Geschlecht in der Grundlagenforschung kann schwere Folgen haben. Beispielsweise wurde laut Oertelt-Prigione, die sich mit dem Forschungsgebiet der geschlechtersensiblen Medizin befasst, Ende der 1990er Jahre einige Arzneimittel wegen zum Teil tödlicher Nebenwirkungen vom Markt genommen. Die meisten Betroffenen waren weibliche Personen. Untersuchungen ergaben, dass diese Arzneimittel nicht an weiblichen Zellen, an weiblichen Mäusen und nachträglich an Studienteilnehmerinnen getestet worden waren. Dadurch wird die Hälfte der Bevölkerung umgangen, aber die Arzneimittel werden trotzdem allen verabreicht. (Barthels, 2019)

Prof. Gebhard nennt ein weiteres Beispiel: Eine UAW von Zolpidem bei gleicher Dosierung für Männer und Frauen ist, dass Frauen am nächsten Morgen einen Hangover verspüren (Vgl.2.2 Zolpidem).

In den Vereinigten Staaten zeigte sich, dass viele Autounfälle, die von Frauen morgens verursacht wurden, auf dieses Arzneimittel zurückgeführt werden konnten. (Gebhard, 2021)

5.3.2 *Im Kontext Wirtschaft und Politik*

D. Schmid hält es für fragwürdig, ob es notwendig ist, politisch eine gendergerechte Medizin zu unterstützen. Vielmehr brauche es ein Bewusstsein, dass es genderspezifische Wirkungen und Nebenwirkungen gibt.

Wenn dann veröffentlicht wird, dass ein Arzneimittel besser bei Frauen oder Männern wirkt, ist die Hälfte des Marktes verloren; das ist wirtschaftlich uninteressant.

Schlussendlich sind klinische Studien eine Kostenfrage. Ein Produkt ist ab Patenmeldung nur 25 Jahre lang patentiert. Forscht man 12-13 Jahre an einem Arzneimittel, hat man noch gute 10 Jahre Zeit die Ausgaben wieder zu decken.

5.3.3 *Im sozialen Kontext*

Bei der Berücksichtigung des Geschlechtes wird nicht nur das biologische, sondern auch das soziokulturelle Geschlecht berücksichtigt. Der Gender-Dimension, die beispielsweise auch die Gender Dysphorie²² oder das nicht-binäre Geschlecht beinhaltet, wird noch zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. (Gebhard, 2021)

Bereits 1960 wurde erfasst, dass weibliche und männliche Personen anders krank werden und dass es eine differenzierte Betrachtung braucht. Der Gender-Mainstream lenkt die Aufmerksamkeit der Politik etc. auf die Wichtigkeit der Gendermedizin. Neue Verordnungen fordern, dass die Konsequenzen für beide Geschlechter berücksichtigt und Daten genderspezifisch erfasst werden.

Die wirtschaftlichen, politischen und gesundheitlichen Folgen von einer Minderberücksichtigung eines Geschlechtes und mögliche Ursachen stehen besonders hervor.

Die Tendenz in den nächsten Jahren liegt in der Individualmedizin. Der Gender-Mainstream gibt der Entwicklung Aufwind.

²² Genderdysphorie: Störung der Geschlechteridentität, Transsexualismus (USZ)

6 Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothese

In den nächsten Abschnitten wird die Aussagekraft von Arzneimittelstudien kritisch beleuchtet und anhand der gesammelten Erkenntnisse die zu Beginn aufgestellte Hypothese verifiziert oder falsifiziert.

6.1 Aussagekraft von Arzneimittelstudien

Diverse Artikel, Studien, Filme und Interviews, welche uns während unserer Arbeit begegnet sind, bestätigen, dass das weibliche Geschlecht in der heutigen Arzneimittelindustrie deutlich benachteiligt ist. Diese Benachteiligung beginnt bereits in der präklinischen Studienphase, in welcher neue Arzneistoffe zu 90% an männlichen Zellen und Tieren getestet werden (Gebhard, 2020) und endet in der Arzneimitteleinnahme im Alltag, wo UAW nicht genderbasiert erfasst werden und es trotz des Wissens über deren Existenz zu keiner Dosisempfehlung kommt.

Eine Arzneimittelstudie gendergerecht durchzuführen und den Einfluss des Geschlechtes auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu beachten, wäre laut D. Schmid finanziell nicht lukrativ. (Schmid, 2021)

Ergebnisse, welche genderbasierte UAW zeigen könnten, werden «unter den Tisch gekehrt» oder nicht veröffentlicht. (Schmid, 2021)

In der Schweiz besteht keine gesetzliche Verpflichtung der Pharmafirmen UAW nach dem Gender aufzuschlüsseln (vgl.3.1 rechtliche Bestimmungen).

Während der gesamten Arbeit wurde keine einzige Arzneimittelstudie gefunden, welche die UAW nach Geschlecht aufschlüsselt.

Ein neues EU-Reglement, welche die Inkludierung beider Geschlechter vorsieht, sowie eine Begründung der Geschlechterverteilung, wird von der Schweiz nicht übernommen. (EU-Parlament, 2014)

Aus den gesammelten Erkenntnissen resultiert eine fragliche Aussagekraft von UAW in Arzneimittelstudien und deren Sicherheit für Anwender*innen, welche nicht der medizinischen «Norm» entsprechen.

Zitat Pharmaunternehmen: «In der klinischen Entwicklung unterliegen Arzneimittel einer Vielzahl weltweit anerkannter, strenger wissenschaftlicher, ethischer und rechtlich/regulatorischer Regeln und werden in klinischen Studien auf Wirksamkeit und

Sicherheit geprüft. Sie werden von den Zulassungsbehörden nur dann genehmigt, wenn ihre Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen ist». Die Sicherheit bei der Einnahme von Arzneimitteln ist, bei beiden Geschlechtern laut dem Pharmaunternehmen gegeben.

(Pharmaunternehmen, 2021)

Prof. Gebhard erwähnt im Interview wiederholt das Arzneimittel Colchicin, bei welchem 15% weibliche und 85% männliche Teilnehmende in die Studie eingeschlossen wurde. Bei einer solchen Diskrepanz sei es nicht möglich, einen geschlechtsspezifischen Unterschied zu erkennen (Vgl.2.3 Colchicin).

«Man kann nicht sagen, ich schliesse 200 Menschen in diese Studie ein und dann sind es 190 Männer und zehn Frauen, sondern man muss 100 Frauen und 100 Männer einschliessen, dann läuft die Studie halt so lange, bis ich 100 Frauen eingeschlossen habe.» (Gebhard, 2021)

Abschliessend ist anzumerken, dass die Datenerfassung von UAW eine grosse Problemursache darstellt. UAW können und müssen gemeldet werden, werden aber nach der Meldung nicht geschlechtsspezifisch weiterverarbeitet (Vgl.3.4.1 Erfassung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen).

Die Aussagekraft von Arzneimittelstudien müsste noch vertieft und mit mehreren Variablen untersucht werden. Eine Pauschalisierung aufgrund der gesammelten Ergebnisse ist nicht möglich.

6.2 Besteht eine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts in Arzneimittelstudien?

Eine Benachteiligung des weiblichen Geschlechtes besteht laut des Pharmaunternehmens nicht. Dem widerspricht Prof. Gebhard. Man sehe in randomisierten Studien klar, dass Personen des weiblichen Geschlechtes unterrepräsentiert sind und später nach der Zulassung mehr UAW haben als die des männlichen Geschlechtes.

In jedem Schritt, von der präklinischen Phase bis zur Erfassung von UAW, gibt es eine minder bis enorme Benachteiligung des weiblichen Geschlechts.

Dies fängt bei der präklinischen Phase an, wo zu 90% an männlichen Zellen und/oder Tieren geforscht wird. Sie zieht sich über die Studienphasen I bis III hin, wo vermehrt männliche Probanden in Studien inkludiert werden, dann weiter über das Studiendesign hin, dass eine Berücksichtigung des Geschlechtes als Variable oft nicht vorsieht, bis zur Verarbeitung und Aufnahme von UAW.

Diese Unterrepräsentation eines Geschlechtes zieht Folgen in allen Lebensbereichen mit sich (Vgl. 5.3 Gesellschaftliche Folgen).

Die Benachteiligung des weiblichen Geschlechts ist auf eine lange Historie zurückzuführen. Mit der Frauenbewegung Mitte der 1960er Jahre wurden Frauenthemen erstmals laut ausgesprochen. Bis in die 1980er Jahre konzentrierten sich Studien, mit wenigen Ausnahmen, ausschliesslich auf Männer (vgl. 5.1.1 Entwicklungsverlauf der Gendermedizin in den letzten 60 Jahren)

Im Abschnitt 2 «Benachteiligung des weiblichen Geschlechtes in der Medizin» zeigen drei unterschiedliche Studien die Unterrepräsentierung des weiblichen Geschlechts und die daraus resultierenden Folgen.

Die anfangs formulierte Hypothese: *«Durch die Art und Weise wie Arzneimittelstudien durchgeführt werden, erfahren Personen des weiblichen Geschlechts deutliche Nachteile im Vergleich zu denen des männlichen Geschlechts.»*

kann durch die gesammelten Ergebnisse, welche in den vergangenen Abschnitten zusammengefasst wurden, plausibel unterstützt werden.

Für eine deutliche Verifikation müssten Metastudien²³ angefertigt werden und die Berücksichtigung der Geschlechter in Arzneimittelstudien allumfassender untersucht werden. Bei der Literaturrecherche ist man mit einer Vielzahl von Informationen konfrontiert. Die Suchergebnisse und die verwendete Fachliteratur wurde aufgrund gezielter Suchanfragen gewählt, was während der Suche kritisch zu hinterfragen ist.

Auch kritisch zu betrachten ist ausserdem, dass alle gewählten Studien unsere Hypothese unterstützen und wenig Gegenstimmen zu Wort kommen.

²³ Metaanalyse, eine quantitativ-statistische Zusammenfassung anderer Arbeiten

Systematische Übersichtsarbeit, eine umfassende, auch qualitative Zusammenfassung aller Arbeiten zu einem Thema (Wikipedia, 2021)

7 Schlusswort

Das Thema Gendermedizin in der Arzneimittelforschung und -Therapie in all seinen Facetten zu beleuchten, war eine grosse Herausforderung. Gerade am Anfang war es schwer, die richtigen Daten zu finden und nicht zu weit zu denken. Vor allem das Interview mit Prof. Gebhard hat uns aber in unserer Arbeit bestärkt und gezeigt, dass wir auf dem richtigen Weg sind.

Je mehr wir uns mit dem Thema Gendermedizin befasst haben, desto mehr kam Begeisterung für dieses wichtige Thema in uns auf. Heutzutage wird Gleichberechtigung grossgeschrieben und es ist schon lange bekannt, dass es zu einer Benachteiligung des weiblichen Geschlechtes in der Medizin kommt. Trotz diesem Wissen scheint es, als ob das Problem und das Ausmass vielen noch nicht bewusst ist. Dies zeigt sich zum Beispiel bei der Aussage des Pharmaunternehmens, wonach es keine Unterschiede und keine Benachteiligung eines Geschlechts gibt. Eine Veränderung in den letzten fünf bis zehn Jahren bezüglich des Themas wurde ebenfalls nicht beobachtet. Ausserdem brauche es keine Veränderung, um die Arzneimittelaufnahme für beide Geschlechter sicher zu machen, denn die Studien unterliegen einer Vielzahl von weltweit anerkannter und rechtlicher sowie regulatorischer Regeln. «Sie werden von der Zulassungsbehörde nur dann genehmigt, wenn die Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen ist». (Pharmaunternehmen, 2021)

Prof. Gebhard erzählt, dass sie in Kontakt mit Novartis und Roche stand. Roche hat jemanden beauftragt, der sich dem ganzen Thema widmet. Swissmedic und die Ethikkommission haben das Thema ebenfalls erfasst und arbeiten an einer Lösung. Die Expertin zweifelt die Validität der Aussage an; man sehe in randomisierten Studien klar, dass Frauen ganz eindeutig unterrepräsentiert sind.

Ein soziologischer Grund ist die Männerdominanz in der gesamten Medizin. Männer schreiben die Leitlinien und geben die Referenzwerte an. Im Bereich der Gendermedizin arbeiten hauptsächlich Frauen. Dies sind die Hauptgründe, weshalb sie immer noch ein blinder Fleck der Medizin ist. Daher kann die Gender Medizin nur Aufschwung erhalten, wenn auch die Rolle der Frauen in der Medizin gestärkt wird. Die Frauensession 2021 im Bundeshaus hat dies als eine der Forderungen in ihrer Petition verabschiedet: Frauensession 2021. (Tagesanzeiger, 2021) Gebhard, 2021)

Gewiss spielen historische Hintergründe, wo die weibliche Person lange unterdrückt und nicht als Individuum angesehen wurde, eine grosse Rolle. (Läubli, 2021)

Wir hoffen, dass wir allen Leser*innen unserer Arbeit und all den Personen, mit welchen wir während unserer Arbeit über das Thema gesprochen haben, die Wichtigkeit einer gendergerechten Medizin näherbringen und sie für das Thema und dessen Existenz sensibilisieren konnten.

Was für uns bis zum Schluss unbeantwortet bleibt ist die Frage, wie die Sicherheit bei der Einnahme von Arzneimitteln für beide Geschlechter, bzw. für aus der Norm fallende Patient*innen gewährleistet werden kann.

Danksagung

An dieser Stelle bedanken wir uns bei allen, die uns während der Arbeit an unserer IDPA-Arbeit unterstützt haben.

Wir danken Herrn Oliver Klaffke, welcher uns als Betreuungsperson mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Besonderer Dank gilt Frau Venus Elektra Ryter, welche uns vor allem zwischenmenschlich und als Co-Betreuungsperson unterstützt hat.

Wir bedanken uns bei Prof. Dr. med. Cathérine Gebhard, Ph.D., Oberärztin der Klinik für Nuklearmedizin am USZ und bei Daniel Schmid. Beide haben unsere Arbeit mit wertvollen Interviewantworten bereichert und uns neue Themenfelder eröffnet. Prof. Dr. med. Cathérine Gebhard, Ph.D., möchten wir noch unseren besonderen Dank aussprechen, sie hat unsere IDPA-Arbeit gegengelesen. Unseren Dank gilt zudem Barbara Zimmermann und Swissmedic für ihre Arbeit und die wertvollen Interviewantworten.

Schlussendlich möchten wir uns herzlich bei Daniela Luzzi Conti für ihre Unterstützung in der Schlussphase unserer IDAP-Arbeit bedanken.

Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

- [Online] / Verf. EU-Parlament // 2001/20/EG, VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie. - 2014. - 26. November 2021. - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>.
- [Online] / Verf. Novartis // Wesentliche Informationen über klinische Studien. - April 2017. - 26. November 2021. - <https://www.novartis.ch/sites/www.novartis.ch/files/clinical-studies-de.pdf>.
- [Online]. - http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako_grundlagen.vlu/Page/vsc/de/ch/13/pc/kinetik/pharmakokinetik/grundlagen/ladme.vscml.html.
- [Interview].
- [Online] / Verf. USZ. - 05. Dezember 2021. - <https://www.usz.ch/krankheit/transidentitaet/>.
- [Online] / Verf. Wikipedia // Wikipedia. - 22. Februar 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Peristaltik>.
- [Online] / Verf. Dieplinger Anna. M.. - März 2013. - <https://www.isw-linz.at/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=375&token=84ab4399629a35e1364ec41787d495d986261c19>.
- [Online] / Verf. Dr. Antwerps Frank, Güler Ibrahim und Graph von Westphalen Georg // DocCheck Flexikon. - 20. Oktober 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Antiphlogistikum>.
- [Online] / Verf. Falchek Stephen J. // MSD Manual Ausgabe für medizinische Fachkreise. - Dezember 2018. - 11. Dezember 2021. - <https://www.msdmanuals.com/de/profi/pädiatrie/angeborene-neurologische-anomalien/angeborene-neurologische-anomalien-im-überblick>.
- [Interview] / Befragte Person Gebhard Prof. Dr. med. Cathérine. - Basel : [s.n.], 01. Dezember 2021.
- [Online] / Verf. Grüenthal // contergan-skandal. - 2021. - 29. November 2021. - <https://www.contergan-skandal.de/de-de/der-contergan-skandal-eine-tragoedie-und-ihre-geschichte>.
- [Online] / Verf. Marshal. - www.alle.de.
- [Online] / Verf. Nidorf Stefan M [et al.] // Pubmed. - 2020. - 12. Dezember 2021. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865380/>.
- [Interview] / Befragte Person Pharmaunternehmen. - Basel : [s.n.], 21. Oktober 2021.
- [Online] / Verf. Prof. Dr. Glaeske Gerd, Dr. med Holzbach Rüdiger und Boschen Daniele // Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. - 2013. - 29. November 2021. - <https://www.medikamente-und-sucht.de/behandler-und-berater/pharmakologie-und-behandlung/z-drugs.html>.
- [Online] / Verf. Prof. Dr. Glaeske Gerd, Dr. med Holzbach Rüdiger und Boschen Daniele // Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. - 2013. - 29. November 2021. - <https://www.medikamente-und-sucht.de/behandler-und-berater/pharmakologie-und-behandlung/z-drugs.html>.
- [Interview] / Befragte Person Schmid Daniel. - Basel : [s.n.], 15. November 2021.

- [Online] / Verf. Seifert Dr. med. Dominik // DocCheck Flexikon. - 29. Juli 2019. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Pharmakovigilanz>.
- ACC** [Online] / Verf. American college of cardiology. - 31. August 2020. - 12. Dezember 2021. - <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/29/02/40/mon-8am-lodoco2-low-dose-colchicine-coronary-disease-esc-2020>.
- Amboss** [Online] / Verf. Amboss. - 21. Oktober 2021. - 11. Dezember 2021. - <https://www.amboss.com/de/wissen/Mammakarzinom/>.
- Analytik News Labor Lexikon** [Online] / Verf. Analytik News Lexikon. - <https://analytik.news/glossar/ladme.html>.
- Analytik News Labor Lexikon** [Online] / Verf. Analytik News Lexikon. - 03. Dezember 2021. - <https://analytik.news/glossar/ladme.html>.
- BMC Biology** [Online] / auth. Gershoni Moran and Pietrokovski Shmuel // BMC Biology. - BMC Biology, Februar 07, 2017. - Februar 07, 2017. - <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-017-0352-z>.
- BMC Biology** [Online] / auth. Moran Gershoni and Pietrokovski Shmuel // BMC Biology. - BMC Biology, Februar 07, 2017. - Februar 07, 2017. - <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-017-0352-z>.
- Bundesgesetz über die Forschung am Menschen** [Online] / Verf. Humanforschungsgesetz (HFG). - 30. September 2011. - 10. Dezember 2021. - <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>.
- Bundesgesetz über Heilmittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG)** / Verf. Heilmittelgesetz. - 2000. - Bd. Art. 59 Abs. 3 und 4 HMG.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung** [Online] / Verf. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. - 2. Februar 2017. - 26. November 2021. - <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/geschlechtergerechte-gesundheitsfoerderung-und-gender-mainstreaming/>.
- Colchicin in Patients with Chronic coronary disease** / Verf. Regitz-Zagrosek C., Eng V.N und Gebhard Catherine. - 2021.
- Compendium** [Online] / Verf. Compendium. - Januar 2021. - 26. November 2021. - <https://compendium.ch/product/1074679-zolpidem-streuli-filmtabl-10-mg>.
- Compendium** [Online] / Verf. Streuli Pharma. - Januar 2021. - Dezember 2021. - <https://compendium.ch/product/1074679-zolpidem-streuli-filmtabl-10-mg/mpro#MPro7250>.
- Der Tagesspiegel** [Online] / Verf. Barthels Inga. - 28. Mai 2019. - 3. Dezember 2021. - <https://www.tagesspiegel.de/wissen/haelfte-der-bevoelkerung-ignoriert-wo-gender-studies-leben-retten/24388002.html>.
- DHS** [Online] / Verf. Glaeske Prof. Dr. Gerd, Dr. med. Holzbach Rüdiger und Daniela Boesch. - Mai 2013. - 26. November 2021. - <https://www.medikamente-und-sucht.de/behandler-und-berater/pharmakologie-und-behandlung/z-drugs.html>.
- Die freie Enzyklopädie** [Online] / Verf. Wikipedia. - 9. Dezember 2020. - 10. Dezember 2021. - [https://de.wikipedia.org/wiki/Ätiologie_\(Medizin\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Ätiologie_(Medizin)).
- Die freie Enzyklopädie** [Online] / Verf. Wikipedia. - 2. April 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Metastudie>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Antwerpes Dr. Frank. - 28. Februar 2013. - 10. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Applikation>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Barth Janina. - 01. Februar 2015. - 10. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/First-Pass-Effekt>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Dr. Antwerpes Frank. - 05. Mai 2021. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Stuhl>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Dr. Antwerpes Frank. - 20. November 2020. - 21. Dezember 2021. - https://flexikon.doccheck.com/de/Koronare_Herzkrankheit.

- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Hircin Emrah und Dr. Antwerpes Frank. - 13. März 2019. - 10. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Colchicin>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Hircin Emrah. - 19. Februar 2021. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/GFR>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Messner Patrick. - 16. Oktober 2014. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Hepatobiliär>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Nicolay Nils. - 13. Januar 2015. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Lipophil>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Nicolay Nils. - 25. Januar 2012. - 11. Dezember 2021. - https://flexikon.doccheck.com/de/Hydrophil?utm_source=www.doccheck.flexikon&utm_medium=web&utm_campaign=DC%2BSearch.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Nicolay Nils. - 22. Juli 2014. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Renal>.
- DocCheck Flexikon** [Online] / Verf. Nicolay Nils. - 07. September 2014. - 11. Dezember 2021. - <https://flexikon.doccheck.com/de/Pulmonal>.
- esri** [Online]. - 12. Mai 2020. - 10. Dezember 2021. - <https://doc.arcgis.com/de/insights/latest/analyze/create-regression-model.htm>.
- Europäisches Parlament** [Online] / Verf. Parlament Europäisches. - Januar 2019. - [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2019/630359/EPRS_ATA\(2019\)630359_DE.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2019/630359/EPRS_ATA(2019)630359_DE.pdf).
- Europäisches Parlament** [Online] / Verf. Rosamund Shreeves. - EU, Januar 2019. - 26. November 2021. - [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2019/630359/EPRS_ATA\(2019\)630359_DE.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2019/630359/EPRS_ATA(2019)630359_DE.pdf).
- Faktenblatt BAG** [Online] / Verf. Bundesamt für Gesundheit. - Mai 2016. - https://www.kofam.ch/filemanager/downloads/gutachten_und_berichte/BAG_Faktenblatt_Ethik_A4_D_low.pdf.
- Frauen erhalten of zu hohe Dosen** [Interview] / Befragte Person Gebhard Prof. Dr. med. Catherine. - [s.l.] : SonntagsZeitung ; sonntagszeitung.ch, Oktober 2020.
- Gender Medizin 2. Auflage** [Buch] / Verf. Lohff B. und Rieder A. / Hrsg. Springer. - [s.l.] : SpringerWienNewYork, 2008. - S. 542.
- Gendermedizin** [Buch] / Verf. Mariacarla Gadebusch Bondio Elpiniki Katsari. - [s.l.] : transcript Verlag, Bielefeld, 2014. - Bd. 1.
- Gendermedizin** [Buch] / Verf. Nieber Karen, Gadebusch Bondio Maricarla und Elpiniki Katsari. - Bielefeld : transcript Verlag, 2014. - S. S.70-71.
- Gendermedizin** [Online] / Verf. Wikipedia. - 24. November 2021. - 26. 11 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Gendermedizin>.
- Handbuch der Echokardiografie** [Buch] / Verf. Wilkenshoff Ursula, Kruck Irmtraut und Mühr-Wilkenshoff Felix. - [s.l.] : Thieme, 2017. - Bd. 6. Auflage.
- Hormonal regulation of organic cation transporter OCT2 expression in rat kidney** / Verf. Urakami Y. [et al.]. - 2000.
- IDPA-Leitfaden 2021/22** / Verf. BfG Münchenstein. - Münchenstein : [s.n.], 2021.
- Journal of Women's Health** [Article] / auth. Prakash Vivek S. [et al.] // Sex Bias in Interventional Clinical Trials. - November 2, 2018. - p. 27.
- Kofam** [Online] / Verf. Prof. Dr. Hahn LL.M. Michael [et al.]. - 20. März 2019. - 26. November 2021. - https://www.kofam.ch/filemanager/downloads/gutachten_und_berichte/RFA_536_FINAL_20190315_an_BAG_1.pdf.
- Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies** / Verf. Emer Brady und et al. - London UK : [s.n.], 2021.

- MSD MANUAL** [Online] / Verf. Le Jennifer. - Mai 2019. - <https://www.msdmanuals.com/de/profi/klinische-pharmakologie/pharmakokinetik/resorption-des-arzneimittels>.
- MSD Manual Ausgabe für medizinische Fachkreise** [Online] / Verf. Le Jennifer. - Mai 2019. - 10. Dezember 2021. - <https://www.msdmanuals.com/de/profi/klinische-pharmakologie/pharmakokinetik/bioverfuegbarkeit-des-arzneimittels>.
- MSD Manual Ausgabe für medizinische Fachkreise** [Online] / Verf. Marsh Daphne E. Smith. - August 2018. - 26. November 2021. - <https://www.msdmanuals.com/de/profi/klinische-pharmakologie/unerwünschte-arzneimittelwirkungen/unerwünschte-arzneimittelwirkungen>.
- Nature reviews cardiology** [Online] / auth. Dunlay, Roger and Redfield V. &. - Mai 11, 2017. - Mai 11, 2017. - <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.65>.
- NCBI** [Online] / Verf. Bouabdallaoui Nadia [et al.] // National Center for Biotechnology Information. - 05. Dezember 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700755/>.
- NIH** [Online] / Verf. National Institutes of Health. - 5. November 2014. - 26. November 2021. - <https://orwh.od.nih.gov/toolkit/recruitment/history>.
- NZZ** [Online] / Verf. Läubli Martina. - 27. Februar 2021. - 06. Dezember 2021. - <https://nzzas.nzz.ch/kultur/die-erfindung-der-ungleichheit-warum-frauen-unterdrueckt-wurden-ld.1603961?reduced=true>.
- OECD** [Online] / Verf. Entwicklung Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und. - 13. Mai 2004. - <https://www.oecd.org/health/pressemitteilungzumabschlussdertagungdergesundheitsministerparis13-14mai2004-aufdemwegzuleistungstarkengesundheitssystemen.htm>.
- Paul-Ehrlich-Institut** [Online] / Verf. WHO. - 11. Dezember 2021. - <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/pharmakovigilanz-node.html>.
- Pharmakokinetik kompakt Grundlagen und Praxisrelevanz** [Buch] / Verf. Derendorf [et al.]. - Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2011. - S. 209 und 244.
- Pharmakokinetik kompakt Grundlagen und Praxisrelevanz** [Buch] / Verf. Derendorf [et al.]. - [s.l.] : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2011. - Bd. 3.
- Pharmakokinetik: Begriffe und Grundlagen** [Online] / Verf. Gauglitz Prof.Dr. Guenter und Dr.Reichert Manuela. - 30. November 2021. - http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako_grundlagen.vlu/Page/vsc/de/ch/13/pc/kinetik/pharmakokinetik/grundlagen/ladme.vscml.html.
- Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern** [Artikel] / Verf. Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Wiener PhD // Journal für Hypertonie. - Gablitz : Verlag für Medizin und Wirtschaft, 2008. - 12.
- PharmaWiki Medikamente und Gesundheit** [Online] / Verf. PharmaWiki. - 18. Oktober 2021. - olchicin ist ein entzündungshemmender und schmerzlindernder Wirkstoff aus der Gruppe der Alkaloide, der hauptsächlich für die Vorbeugung und Behandlung der Gicht eingesetzt wird. Es handelt sich um einen natürlichen Inhaltsstoff der Herbstzeitlosen Colchi.
- Pharmazeutische Zeitung- die Zeitschrift für deutsche Apotheker** [Online] / Verf. C.Kurz. - 26. August 2021. - 26. November 2021. - https://www.pharmazeutische-zeitung.de/eu-fuehrt-repraesentative-geschlechterverteilung-ein-127589/seite/alle/Arzneimittelstudien:EU_fuehrt_repraesentative_Geschlechterverteilung_ein_Die_EU_will_dass_Geschlechter_und_Alt.
- PraxisDepesche** [Online] / Verf. Götz Dominique. - 03. Dezember 2021. - <https://www.med.uzh.ch/dam/jcr:a8197a93-3e99-49a7-b2c0-0aa84e9211ac/Interview%20mit%20Praxis%20Depesche.pdf>.

- Schweizer Illustrierte** [Artikel] / Verf. RZ. - 2021.
- ScienceDirect** [Online] / Verf. E Scott Pamela [et al.]. - 08. Mai 2018. - 08. Mai 2018. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718336258?via%3Dihub>.
- sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics** [Bericht] / Verf. Anderson Gail D.. - 2005.
- Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women** [Bericht] / Verf. Zucker Irving und Prendergast J.Brian. - 2020. - S. 499-523.
- Spektrum.de** [Online] / Verf. Röcker Annina. - 3. März 2020. - 2. Dezember 2021. - <https://www.spektrum.de/news/warum-frauen-bei-vielen-krankheiten-im-nachteilsind/1710768>.
- Springer Medizin Verlag** [Online] / Verf. Gleiter B. Miletzki und C.H. - Springer Verlag, 2005. - 26. November 2021. - <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00103-005-1024-7.pdf>.
- Swissethics** [Online] / Verf. Kleist Dr. med. Peter. - 13. Dezember 2020. - https://www.swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/201213_gender-gerechte-forschung_de_v1.0.pdf.
- Swissmedic** [Online] / Verf. Heilmittelinstitut schweizerisches. - 2019. - 26. November 2021. - <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance.html>.
- SWR** [Online] / Verf. Stöckle Dagmar. - 06. Juni 2019. - 28. 11 2021. - <https://www.swr.de/wissen/odyosso/broadcastcontrib-swr-33566.html>.
- Tagesanzeiger** [Online] / Verf. Tagesanzeiger. - 30. Oktober 2021. - 11. Dezember 2021. - <https://www.tagesanzeiger.ch/diese-beschluesse-haben-die-frauen-gefasst-736862746623>.
- The Center for Biosimilars** [Online] / Verf. Guneet K. Jasuja PhD [et al.]. - 09. März 2019. - 27. November 2021. - <https://www.ajmc.com/view/gender-differences-in-prescribing-of-zolpidem-in-the-veterans-health-administration>.
- Toolbox Eupati** [Online] / Verf. Eupati. - 2021. - 26. November 2021. - <https://toolbox.eupati.eu/resources/datenerfassung-bei-klinischen-studien/?lang=de>.
- Universitäts Spital Zürich** [Online] / Verf. Gebhard Cathérine. - 8. Mai 2020. - <https://www.usz.ch/der-medizinische-prototyp-war-lange-zeit-der-mann/>.
- US National Library of Medicine** [Online] / Verf. Virginia Miller. - 1. Dezember 2015. - 26. November 2021. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683561/>.
- Verteilungsvolumen – Wie sich Substanzen im Körper verteilen** [Artikel] / Verf. Greiner Dr. Christine. - Mainz : [s.n.], 2011.
- Vor 50 Jahren kam der Contergan-Skandal vor Gericht = Fehlbildungen und Todesopfer** / Verf. SRF Tagesschau. - 27. Mai 2018.
- Website** [Online] / Verf. Die freie Enzyklopädie. - 18. März 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Pharmakovigilanz>.
- WHO UMC** [Online] / Verf. WHO. - 10. November 2020. - 26. November 2021. - <https://www.who-umc.org>.
- Wikipedia** [Online] / Verf. Wikipedia. - 26. Mai 2019. - 03. Dezember 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Diskordanz>.
- Wikipedia** [Online] / Verf. ,Wikipedia. - 18. März 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Pharmakovigilanz>.
- Wikipedia** [Online] / Verf. Wikipedia. - 19. April 2021. - 10. Dezember 2021. - <https://de.wikipedia.org/wiki/Z-Drug>.
- World Health Organisation** [Online] / Verf. WHO. - 14. September 2001. - 26. November 2021. - https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/76508/A75328.pdf.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2 LADME-Konzept _____ 13

Abbildung 3 «Pharmakokinetische Parameter und ihre geschlechtsspezifische Beeinflussung» _____ 15

Anhang

Ehrlichkeitserklärung

«Hiermit erklären wir, dass wir die IDPA ohne fremde Hilfe angefertigt haben und nur die in dem Literaturverzeichnis aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt haben.

Des Weiteren bezeugen wir, dass die VerfasserInnen mit dem Inhalt aller Teile der Arbeit vertraut sind und dass wir wissen, was ein Plagiat ist und wie man es korrekt zitiert.» (BfG Münchenstein, 2021)

Ort, Datum _____ Stefany Wehrli _____

Ort, Datum _____ Julian Renggli _____

Ort, Datum _____ Annina Knol _____

Beilagen

Transkription Interview D. Schmitt Beilage I

Transkription Interview C. Gebhard Beilage II

Stellungnahme Swissmedic Beilage III

Stellungnahme Pharmaunternehmen Beilage IV