

PETRA THÜRMAN

DIE FRAU IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG – MEHR OBJEKT ALS SUBJEKT?

**ANNÄHERUNG UND GRENZÜBERSCHREITUNG: KONVERGENZEN GESTEN VERORTUNGEN
SONDERBAND 1 DER SCHRIFTEN DES ESSENER KOLLEGS FÜR GESCHLECHTERFORSCHUNG
(HG.) ILSE MODELMOG, DIANA LENGERSDORF, MONA MOTAKEF
2008, DIGITALE PUBLIKATION
DRUCKAUSGABE: ISSN 1617-0571**

**DER SONDERBAND DER SCHRIFTENREIHE IST URHEBERRECHTLICH GESCHÜTZT. ALLE RECHTE
BLEIBEN VORBEHALTEN. JEDE VERWERTUNG AUßERHALB DER ENGEN GRENZEN DES URHE-
BERRECHTSGESETZES IST UNZULÄSSIG UND STRAFBAR.**

Die Frau in der klinischen Forschung – mehr Objekt als Subjekt?

Eine Vielzahl von prima vista nicht als geschlechtsspezifisch (wie z.B. Brustkrebs) erkennbaren Erkrankungen betreffen dennoch entweder bevorzugt das weibliche Geschlecht, wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose oder das Reizdarmsyndrom, während andere Leiden, wie z.B. Lungenkrebs, chronische Hepatitis C und Schizophrenie häufiger bei Männern auftreten. Da der Hormonstatus und psychosoziale Unterschiede zwischen den Geschlechtern offenbar eine große Rolle spielen, liegt es geradezu auf der Hand, dass es auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Arzneimittelwirkung gibt und demzufolge auch die Arzneimitteltherapie geschlechtsspezifisch sein müsste.

Jegliche Arzneimitteltherapie, zumindest in der so genannten Schulmedizin, beruht auf der Voraussetzung, dass ein Arzneimittel entweder über den Magen-Darm-Trakt, die Lunge oder die Haut aufgenommen wird oder über eine Injektion in die Blutbahn gelangt und an den Wirkort transportiert wird. Diese Bewegung des Arzneimittels durch den Körper nennt man „Pharmakokinetik“. Die Effekte des Arzneimittels am Zielort werden durch die „Pharmakodynamik“ beschrieben. Wird ein neues Arzneimittel erforscht, dann überprüft man zunächst – meist an gesunden Versuchspersonen – die Verträglichkeit und anhand der Blutspiegel und der Ausscheidung die Pharmakokinetik.

Warum werden bevorzugt Männer in die frühe Phase der Arzneimittelentwicklung eingeschlossen?

Oftmals liegen zum Zeitpunkt der frühen Arzneimittelentwicklung noch keine ausreichenden Daten vor zu dem Risiko einer Embryo- oder Fetotoxizität, so dass man eine neue Prüfsubstanz bevorzugt an Männern untersucht. Diese Lehre hatte man aus der Erfahrung mit Thalidomid (Contergan®) gezogen (Wright/Chew

1996). Thalidomid hatte im Tierversuch keine Embryo-/Fetotoxizität gezeigt, während der Mensch offenbar sensibler auf diese Substanz reagierte und es zu Missbildungen der Extremitäten bei Kindern kam, deren Mütter in der Schwangerschaft das vermeintlich sichere Thalidomid einnahmen. Sowohl die Fürsorge als auch die Angst vor Regressansprüchen hat zur „Verbannung“ von Frauen aus klinischen Studien geführt (Wermeling/Selwitz 1993).

Abbildung 1a zeigt die Anzahl von publizierten Studien, in die Frauen eingeschlossen wurden, in einer klinisch-pharmakologischen Fachzeitschrift (Schmucker/Vesell 1993). In dieser Art Fachzeitschrift werden bevorzugt Studien der frühen Arzneimittelentwicklungsphase veröffentlicht. Erst ab der Mitte der 1990er Jahre wurden vermehrt Frauen in diese Studien eingeschlossen. Eine aktualisierte Analyse der klinisch-pharmakologischen Fachzeitschriften *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *British Journal of Clinical Pharmacology* und *European Journal of Clinical Pharmacology* aus dem Jahre 2001 erbrachte immerhin, dass in den analysierten Studien doch vermehrt Frauen eingeschlossen wurden (Fleisch et al. 2005). Betrachtet man die klassische Phase I-Studie, so wurden immerhin in 35,6% der Studien Frauen eingeschlossen (Abbildung 1b). Insbesondere Studien, die durch die pharmazeutische Industrie gefördert wurden, schlossen immer noch keine Frauen ein. Eine geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse wurde ohnehin in nur insgesamt 9% aller Studien durchgeführt.

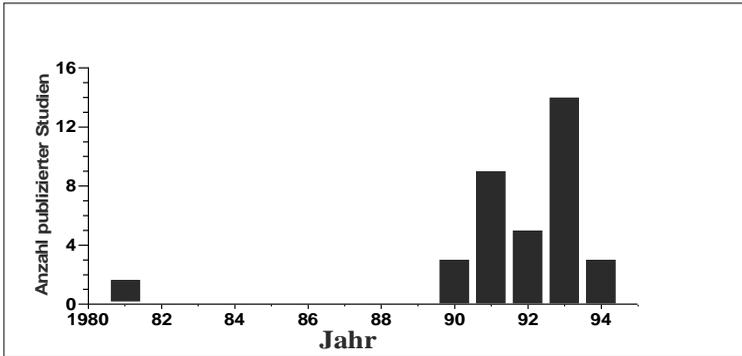


Abbildung 1a

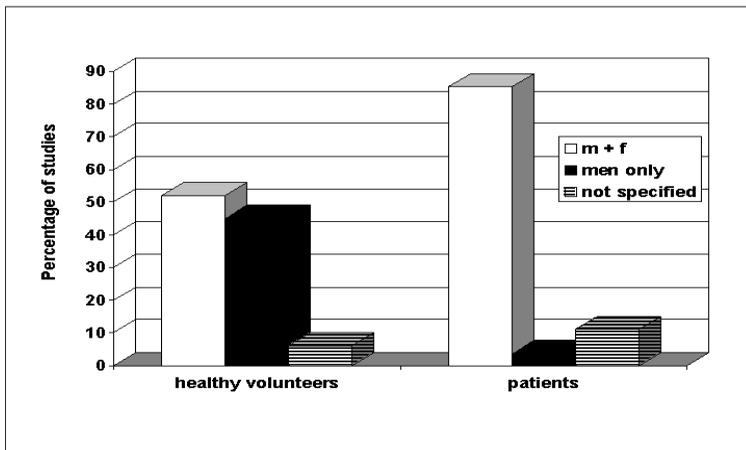


Abbildung 1b

Gründe für ein Umdenken

Anfang der 1990er Jahre kam es zu einem Umdenken und auch der lautstarken Forderung, insbesondere in den USA, nach der „Gleichberechtigung“ in der Arzneimittelforschung (Merkatz 1993). Hierfür gab es mehrere Ursachen: Nur im Rahmen klinischer Studien mit Testsubstanzen erhält frau/man Zugang zu neuen, potentiell lebensverlängernden Medikamenten gegen AIDS. Außerdem müssen antiretrovirale Medikamente eingesetzt werden, um die HIV-Übertragung von einer HIV-positiven Mutter auf das Kind zu verhindern.

Eine Studie der amerikanischen AIDS-Studiengruppe (Cotton et al. 1993) zeigte mehrere verblüffende Ergebnisse: Sowohl Frauen als auch Afroamerikaner waren als Population in den Studien mit neuen Medikamenten – im Verhältnis zur Krankheitsprävalenz – deutlich unterrepräsentiert.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Frau, in eine Studie eingeschlossen zu werden war höher, wenn der für sie zuständige Arzt am Krankenhaus weiblichen Geschlechts war. In einem Zug wurden von der amerikanischen Zulassungsbehörde eine adäquate Beteiligung von „Minderheiten“, d.h. Frauen, Vertretern anderer als der „weißen Rasse“ und aller Altersklassen eingefordert.

Aber auch in Studien mit gut bekannten Arzneimitteln waren Frauen oftmals nicht (oder nicht ausreichend) repräsentiert (Tabelle 1). So wurde der primäre Nutzen von ASS (Aspirin®) zur Herzinfarktvorbeugung nur an Männern belegt.

Tabelle 1: Publierte Analysen zur Repräsentation von Frauen in klinischen Studien

Quelle	Jahre	Anzahl Studien (n)	Ergebnisse	Literatur
JCP	1979	50	6/50 analysierten Studien schlossen Frauen ein	Kinney 1981
CP & T	1981-91	nv	Anzahl Studien mit Frauen steigt (nicht signifikant)	Levey 1991
CP & T, BJCP	1969-71 1979-81 1989-91	1947	Anzahl der Arzneimittelstudien ohne Frauen stieg während des Untersu-	Schmucker 1993

			chungszeitraumes (22 J.). Mehrzahl der Studien berichtet nicht geschlechtsspezifisch.	
NEJM, JAMA, JNCI, Circulation	1993 1995 1997 1998	865	20% der NIH-geförderten Studien ohne Frauen, keine Veränderung über 5-Jahres-Periode, geschlechtsspezifische Analyse in 25-33% der Studien mit Frauen	Vidaver 2000
Medline, Klinische Studien mit Statinen	1990-99	19	23% Frauen in Studien zur Primärprävention, 10% in der Sekundärprävention	Bandyopadhyay 2000
Medline/ Cochrane database: Studien bei akutem Koronarsyndrom	1966-90 1991-00	593	Prozentualer Frauenanteil erhöhte sich von 20% (1966-1990) auf 25% (1991-2000), immer noch unter dem Anteil Frauen mit koronarer Herzkrankheit	Lee 2001
FDA eingereichte Studien für 185 neue Arzneimittel	1995-99	2581	Etwa 50% Frauenanteil in klinischen Studien, 22% der Studien beschreiben geschlechtsspezifische Effekte	Evelyn 2001

BJCP: British Journal of Clinical Pharmacology, FDA: Food and Drug Administration, JAMA: Journal of the American Medical Association, JCP: Journal of Clinical Pharmacology, JNCI: Journal of the National Cancer Institute; nv: nicht vorhanden, NEJM: New England Journal of Medicine

Wie in Tabelle 1 aus klinischen Studien belegt, wurden auch in Studien an Patientinnen und Patienten, insbesondere im Bereich der Herz-Kreislaufkrankungen, nicht ausreichend Frauen eingeschlossen. In vielen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit der Behandlung des hohen Blutdrucks im Hinblick auf die Reduktion der Sterblichkeit wurden keine Frauen eingeschlossen. Analytierte man die Studien, in welche Frauen eingeschlossen waren, nach Geschlechtern getrennt, so zeigte sich, dass überwiegend die Männer von der Therapie profitierten, während bei Frauen unter der Behandlung die Sterblichkeit zum Teil anstieg (Anastos et al. 1991).

Auch heute noch wird in der Scientific Community diskutiert, ob selbst in staatlich geförderten Studien in den USA möglicherweise

Frauen immer noch unterrepräsentiert sind (Harris/Douglas 2000).

Wann sind geschlechtsspezifische Unterschiede bei Arzneimitteln relevant?

Sowohl körpereigene Hormone als auch Arzneimittel werden über die gleichen Enzyme in der Leber abgebaut. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Frauen entweder einige Arzneimittel langsamer oder schneller verstoffwechseln als Männer oder dass es zu Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva („Pille“) oder der Östrogen-Substitution in der Menopause kommt (Thürmann/Hompesch 1989; Thürmann 2005).

Frauen sind im Durchschnitt ca. 10 kg leichter als Männer und weisen eine andere Verteilung zwischen Muskelmasse, Fett- und Wassergehalt auf als Männer. Für die wichtigsten Leber-Enzyme sind zahlreiche geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt. So wird das sehr häufig betroffene Enzym Cytochrom-P4503A4 bei Frauen in etwa doppelt so hoher Menge in der Leber exprimiert wie bei Männern (Thürmann 2005). Dementsprechend werden darüber abzubauenen Arzneistoffe wie Prednisolon, Nifedipin und Verapamil (Blutdrucksenker) bei Frauen schneller abgebaut als bei Männern. Andererseits scheinen Frauen in ihrer Leber weniger von dem Enzym CYP2D6 aufzuweisen, was insbesondere mit höheren Blutspiegeln und Wirkdauern für einige Arzneistoffe einhergeht; ein wichtiges Beispiel hierfür wird weiter unten aufgezeigt.

Komplexer wird die Situation bei der Pharmakodynamik. Frauen sprechen zum Teil anders auf Blutdruck-senkende Medikamente, Schmerzmittel und Psychopharmaka an. Diese Unterschiede können sehr gravierend sein: So wurde ein Medikament gegen das Reizdarmsyndrom in den USA nur für Frauen zugelassen, weil es bei Männern in der gleichen Dosis nicht ausreichend wirkte (Balfour et al. 2000). Nach kurzer Zeit wurde dieses Medikament allerdings wieder vom Markt genommen aufgrund einer unakzeptablen Nebenwirkungsrate (Charatan 2000). Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) scheint bei Frauen anders zu wirken als bei Männern. Prüft man ex vivo den Einfluss von ASS auf die Hemmung der Blutplättchen, so fällt diese bei prä-menopausalen Frauen schwächer auf als bei Männern (Thürmann/Hompesch

1989). Allerdings erklärt dies auch nicht die frappierenden Unterschiede bei der Wirksamkeit im Hinblick auf Schlaganfälle und Herzinfarkte: Sowohl in einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie an knapp 40.000 Frauen als auch im Rahmen einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass ASS bei Frauen zwar das Schlaganfallrisiko senkt, nicht jedoch die Rate an Herzinfarkten (Thürmann 2005; Thürmann 2006).

Im Bereich der Schmerztherapie wird immer mehr bekannt, dass es hier ganz bedeutsame geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, die nicht nur biologisch erklärt werden können. Einige Befunde lassen sich jedoch ganz eindeutig auf geschlechtsspezifische Unterschiede an den Bindungsstellen im Gehirn bzw. im peripheren Nervensystem erklären. Seit der Einführung der so genannten Patienten-kontrollierten postoperativen Schmerztherapie mittels Morphin-bestückter Pumpen zeigte sich, dass Männer im Mittel etwa 40% mehr Morphin sich selbst verabreichen als Frauen. Dies konnte durch weitere Untersuchungen belegt werden, da Frauen an ihren Opiat-Rezeptoren etwa 50% weniger Morphin benötigen als Männer, um ein vergleichbares Ausmaß der Schmerzfreiheit zu erzielen. Frauen sprechen insgesamt auf bestimmte Opioide besser an als Männer. Andererseits erleiden sie auch schneller entsprechende Nebenwirkungen, die dosisabhängig sind, dieses wurde sowohl nach Operationen als auch in Notfallsituationen beobachtet (Thürmann 2005).

Im Bereich der Psychopharmakotherapie muss natürlich zunächst berücksichtigt werden, dass beispielsweise Depressionen wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern diagnostiziert werden. Allerdings sind die beschriebenen Symptome bei Männern und Frauen unterschiedlich gelagert, während Frauen vermehrt unter Schlafstörungen und Schuldgefühlen leiden, sind Männer eher von Alkohol- bzw. Drogen-Abusus betroffen. Neben eindeutigen Unterschieden im Stoffwechsel der Arzneistoffe zeigt sich, dass insbesondere prä-menopausale Frauen auf bestimmte Antidepressiva (sogenannte SSRI) besser ansprechen als auf so genannte trizyklische Antidepressiva oder nur Adrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Interessanterweise ist die Ansprechrate auf eine Therapie bei postmenopausalen Frauen dem Therapieerfolg bei Männern vergleichbar (Thürmann 2006).

In zahlreichen anderen Gebieten fehlen immer noch entsprechende Untersuchungen, die die Wirkung und Wirksamkeit von einzelnen Arzneimitteln bzw. auch Therapiekombinationen bei Männern und Frauen vergleichend untersuchen.

Kleine Unterschiede sowohl in der Pharmakokinetik als auch in der Pharmakodynamik sind möglicherweise dafür verantwortlich, dass Frauen für manche Arten von Nebenwirkungen empfänglicher sind als Männer. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Arzneimitteln vom Markt genommen, die sogenannte Torsade de pointes-Tachykardie, eine lebensbedrohliche Form von Herzrhythmusstörungen, auslösen können. Es war schon lange auffällig, dass Frauen von dieser Art Nebenwirkung besonders betroffen waren (Makkar et al. 1993). Jedoch erst vor kurzem gelang auch der wissenschaftliche und tierexperimentelle Nachweis, dass es offenbar in der Herzreizeitung geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, die dieses verstärkte Ansprechen von Frauen erklären können. Und diese erhöhte Sensibilität ließ sich auch am weiblichen im Vergleich zum männlichen Kaninchenherzen nachweisen (Ebert et al. 1998).

Ganz beachtliche Unterschiede finden sich für die so genannten Herzglykoside. Diese Arzneimittel werden etwa seit 200 Jahren bei der Behandlung der Herzmuskelschwäche als auch von bestimmten Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Eine retrospektive geschlechtsspezifische Analyse der größten Studie zum Nutzen dieses Arzneimittels bei Patienten mit Herzmuskelschwäche ergab, dass bei Frauen unter dieser Therapie die Mortalität höher ist als bei Frauen unter einem Placebo, während bei Männern unter Herzglykosiden die Sterblichkeit etwas abnimmt (Thürmann 2005; Thürmann 2006). Es gibt zahlreiche Interpretationsansätze für diese Befunde, diese basieren sowohl auf geschlechtsspezifischen biologischen Unterschieden auf der Ebene der Rezeptorbindung aber ebenso auch auf Unterschiede in der Adaptation des menschlichen Organismus auf eine Herzmuskelschwäche. Was auch immer die Ursache für diese Unterschiede sein mag, diese Arzneistoffe müssen bei Frauen vorsichtiger eingesetzt werden und insbesondere höhere Blutspiegel müssen dringend vermieden werden. Eine Auswertung der deutschen nationalen Pharmakovigilanzzentren zeigt eindeutig, dass etwa 75% aller schwerwiegenden Nebenwirkungen mit Herzglykosiden

Frauen betreffen, insbesondere hochbetagte und leichtgewichtige Frauen (Thürmann 2006).

Zahlreiche andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen finden sich häufiger bei Frauen als bei Männern, dies wurde in internationalen Untersuchungen mehrfach belegt (Martin et al. 1998). Wie schwierig die Zuordnung des gehäuften Auftretens von Nebenwirkungen bei Frauen im Vergleich zu Männern ist, zeigt die folgende Auswertung ebenfalls aus den nationalen Pharmakovigilanzzentren in Deutschland: Es ist bekannt, dass einige Betablocker (Medikamente gegen hohen Blutdruck, nach Herzinfarkt und bei Herzmuskelschwäche) über das Enzym CYP2D6 verstoffwechselt werden und bereits eingangs wurde erwähnt, dass Frauen etwas weniger von diesem Enzym in ihrer Leber haben. Interessanterweise treten schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen unter diesen Betablockern, die über dieses Enzym abgebaut werden, bei Frauen etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern, obwohl diese Arzneistoffe wesentlich seltener an Frauen verordnet werden. Hier scheinen also neben dem Stoffwechsel noch andere Gesichtspunkte eine Rolle zu spielen, da die Unterschiede im Stoffwechsel eigentlich nicht groß genug erscheinen, um diese Differenz zu erklären (Thürmann et al. 2006).

Ein ebenfalls sehr überraschendes Ergebnis ergab die Auswertung aller schwerwiegenden Nebenwirkungen unter 5-Fluorouracil, einem Krebsmedikament, das schon seit vielen Jahren eingesetzt wird (Sloan et al. 2002). Frauen hatten etwa doppelt so viele schwerwiegende Nebenwirkungen wie Männer, obwohl das Arzneimittel auf die Körperoberfläche berechnet genau dosiert wird (Abbildung 2). Obwohl man dieses Medikament seit vielen Jahren einsetzt, wurde erst jetzt bekannt, dass es bei Frauen unabhängig vom Körpergewicht um ca. 20% langsamer abgebaut wird und dementsprechend über längere Zeit hohe Blutspiegel vorhanden sind, die zu entsprechenden Nebenwirkungen führen (Thürmann 2005).

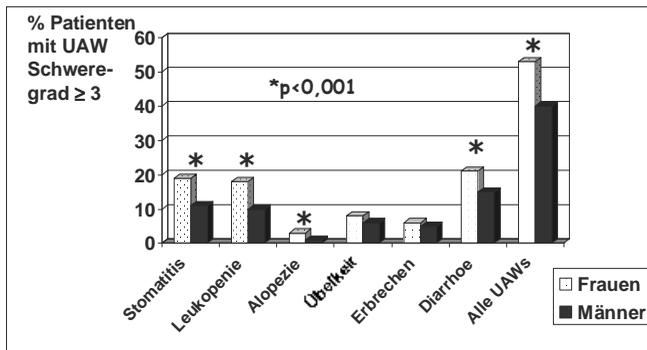


Abbildung 2

Wer interessiert sich für geschlechtsspezifische Aspekte in der Arzneimitteltherapie?

Der Inhalt von Forschungsprojekten wird in der Regel vom Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe vorgegeben. Obwohl in Deutschland vergleichbar viele Männer und Frauen ein Studium beginnen, auch das Studium der Humanmedizin, sind unter den Habilitierten nur noch ca. 18% Frauen vertreten (BMBF 1999). Die Anzahl der weiblichen Ordinaria beträgt etwa 5%. Hätte frau/man durch die Wiedervereinigung nicht noch zahlreiche habilitierte Frauen aus der ehemaligen DDR hinzu gewonnen, so sähe diese Situation noch drastischer aus. Betrachtet man die publikatorischen Leistungen von Frauen, so fiel in der Untersuchung von Fleisch und MitarbeiterInnen (Fleisch et al. 2005) auf, dass 47,7% der Erstautorenschaften sowie 55,2% der Seniorautorenschaften bei Männern lagen, und nur jeweils 17,2% und 6,8% bei Frauen (bei vielen Autoren war keine Geschlechtszuordnung möglich, da nur Initialen angegeben waren). Gerade der niedrige Anteil der Seniorautorenschaften, die üblicherweise dem Arbeitsgruppenleiter zukommt, unterstreicht die Tatsache, dass weniger als 10% der Forschergruppen von Frauen geleitet werden.

Für Forschungsprojekte müssen finanzielle Mittel beantragt werden. 1999 wurden von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften VertreterInnen für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) vorgeschlagen. Auf der Vorschlagsliste fanden sich 8,2% Frauen in den Fächern der theoretischen und 4,3% Frauen in den Fächern der praktischen Medizin (Zuber 2001). In ihrer hochrangig in „Nature“ publizierte Untersuchung zeigten Wennerås und Wolt (1997), dass bei Antragstellung beim schwedischen Medical Research Council Frauen bei gleicher Publikationsleistung ein deutlich niedrigerer Kompetenz-Score zugeordnet wurde als Männern. D.h. Frauen müssen doppelt so viel publizieren, bis man sie für ebenso kompetent und berechtigt hält wie Männer, um Fördermittel vom Staat zu erhalten (Abbildung 3).

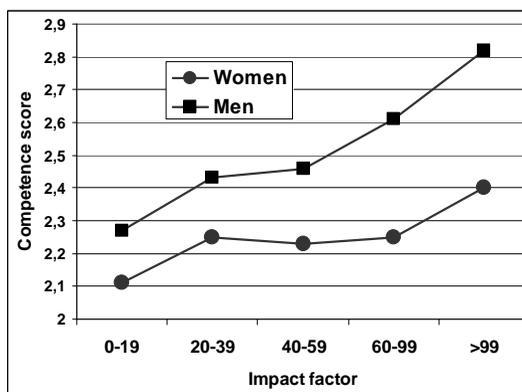


Abbildung 3

Diese sehr plakativen Aussagen erklären nicht alleine, warum geschlechtsspezifische Unterschiede in der Arzneimittelwirkung und -wirksamkeit und in der Forschung generell vernachlässigt wurden und vermutlich immer noch werden. Mangelndes Wissen um solche Unterschiede hat dazu beigetragen, dass dieser Aspekt lange Zeit vernachlässigt wurde. Es drängt sich die Frage auf, ob mehr in der Forschung aktive Frauen diese Situation verändern könnten bzw. würden.

In den letzten Jahren ist die Sensibilität gegenüber dieser Fragestellung deutlich angestiegen und wird von Arzneimittelzulassungsbehörden weltweit und auch von den Pharmazeutischen Herstellern ernst genommen. Allerdings führt die bewusste Planung von geschlechtsspezifischen Fragestellungen zu einem deutlichen Mehraufwand und Mehrkosten in der Arzneimittelentwicklung und wird aus diesem Grund nicht so intensiv verfolgt, wie es erforderlich wäre.

In welchem Maße und in welcher Geschwindigkeit die Scientific Community der Forderung nach „mainstreaming gender equality“ nachkommt (EC Report 2000), bleibt abzuwarten. Dem Essener Kolleg für Geschlechterforschung kommt hier – unter Leitung von Doris Janshen in der Zusammenarbeit mit den klinisch tätigen Ärzten – eine besondere Rolle zu.

Literatur

- Anastos, Kathryn/Charney, Pamela/Charon, Rita et al. (1991): Hypertension in women. What is really known? The women's caucus, working group on women's health of the Society of General Internal Medicine. In: *Ann Intern Med* 115, 287-293.
- Balfour, Julia A./Goa, Karen L./Perry, Caroline M. (2000): Alosetron. In: *Drugs* 59, 511-518.
- Bandyopadhyay, Sanghamitra/Bayer, Antony J./O'Mahony, M.S. (2000): Age and gender bias in statin trials. In: *Q J Med* 94, 127-132.
- Charatan, Fred (2000): Drug for irritable bowel syndrome taken off the market. In: *BMJ* 321, 1429.
- Cotton, Deborah J./Finkelstein, Dianne M./He, Weili et al. (1993): Determinants of accrual of women to a large, multi-center clinical trial program of human immunodeficiency virus infection. In: *J AIDS* 6, 1322-1328.
- Ebert, S.N./Liu, X.-K./Woosley, R.L. (1998): Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias. Evaluation of clinical and experimental evidence. In: *J Women's Health* 7, 547- 557.

- ETAN Expert Working Group on Women and Science (2000): Science policies in the European Union. Promoting Excellence through mainstreaming gender equality. Brussels.
- Evelyn, B./Toigo, T./Banks, D. et al. (2001): Women's participation in clinical trials and gender-related labeling. A review of new molecular entities approved 1995-1999. In: FDA, August 24 (www.fsa.gov/cder/reports/women_health/women_clin_trials.htm).
- Fleisch, Jeanette/Fleisch, Markus C./Thuermann, Petra (2005): Women in early-phase clinical drug trials: Have things changed over the past 20 years? In: *Clin Pharmacol Ther* 78, 445-452.
- Harris, David J./Douglas, Pamela S. (2000): Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. In: *N Engl J Med* 343, 475-480.
- Kinney, E.L./Trautmann J./Gold, J.A. et al.: Underrepresentation of women in new drug trials. Ramifications and remedies. In: *Ann Intern Med* 95, 495-499.
- Lee, Patrick Y./Alexander, Karen P./Hammill, Bradley G. et al. (2001): Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. In: *JAMA* 286, 708-713.
- Levey, Barbara A. (1991): Bridging the gender gap in research. In: *Clin Pharmacol Ther* 50, 641-646.
- Makkar, Raj R./Fromm, Barbara S./Steinman, Russell et al. (1993): Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. In: *JAMA* 270, 2590-2597.
- Martin, Richard M./Biswas, Pipasha N./Freemantle, Shayne N. et al. (1998): Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England. Analysis of 48 cohort studies. In: *Br J Clin Pharmacol* 46, 505-511.
- Merkatz, Ruth B. (1993): Women in clinical trials of new drugs. A change in the Food and Drug Administration policy. In: *N Engl J Med* 329, 292-296.
- Schmucker, Douglas L./Vesell, Elliot S. (1993): Underrepresentation of women in clinical drug trials. In: *Clin Pharmacol Ther* 54, 11-15.
- Sloan Jeff A./Goldberg, Richard M./Sargent, Daniel J. et al. (2002): Women experience greater toxicity with fluorouracil-

- based chemotherapy for colorectal cancer. In: *J Clin Oncol* 20, 1491-1498.
- Thürmann, Petra A./Hompesch, B.C. (1998): Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. In: *Int J Clin Pharmacol Ther* 36, 586-590.
- Thürmann, Petra A. (2005): Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48, 536-540.
- Thürmann, Petra A. (2006): Geschlechtsspezifische Aspekte in der Pharmakotherapie. Was ist gesichert? In: *Z Allg Med* 82, 380-384.
- Thürmann, Petra A./Haack, Sara/Werner, Ulrike et al. (2006): Tolerability of beta-blockers metabolised via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. In: *Clin Pharmacol Ther* 80 (5), 549-560.
- Vidaver, Regina M./Lafleur, Bonnie/Tong, Cynthia et al. (2000): Women subjects in NIH-funded clinical research literature. Lack of progress in both representation and analysis by sex. In: *J Womens Health Gend Based Med* 9, 495-504.
- Wennerås, Christine/Wold, Agnes (1997): Nepotism and sexism in peer-review. In: *Nature* 387, 341-343.
- Wermeling, D.P./Selwitz, A.S.: (1993): Current issues surrounding women and minorities in drug trials. In: *Ann Pharmacother* 27, 904-911.
- Wright, D.T./Chew, N.J. (1996): Women and minorities in clinical research, part 1. In: *Appl Clin Trials* 44 54.
- Zuber, Margit A. (2001): Unterrepräsentation von Frauen bei Gutachtern und Lehrbuchautoren in der Humanmedizin in Deutschland. In: *Med Klein* 96, 173-180.

Abbildungen

- Abbildung 1a: Anzahl publizierter klinischer Studien mit Frauen als Versuchsteilnehmerinnen in der Fachzeitschrift „Clinical Pharmacology and Therapeutics“ (nach Schmucker/Vesell 1993).
- Abbildung 1b: Anzahl von weiblichen und männlichen gesunden Versuchspersonen (linkes Panel) bzw. weiblicher und männlicher Patienten (rechtes Panel) in klinischen Studien, die im

Jahre 2001 in den Zeitschriften CP&T, BJCP und EJCP (Abkürzungen s. Text) veröffentlicht wurden (Fleisch et al. 2005).

Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Toxizität von 5-FU bei der Therapie des kolorektalen Carcinoms (nach Sloan et al. 2002).

Abbildung 3: Anerkennung einer wissenschaftlichen Kompetenz im Verhältnis zum Impact Factor der bisherigen Publikationen bei Frauen und Männern, die Fördergelder beim Schwedischen Forschungsfond beantragen (nach Wennerås/Wold 1997).

