

# Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen

Vitali Gorennoi, Marcel Mertz, Hannes Kahress,  
Daniel Strech, Anja Hagen



**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Geschlechtsspezifische Unterschiede  
von Arzneimittelwirkungen**

– Exemplarische Analyse an Beispielen der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten als Herztherapeutika und der Antidepressive als Psychopharmaka –

---

**Vitali Gorenoi<sup>1</sup>, Marcel Mertz<sup>1</sup>, Hannes Kahrass<sup>1</sup>, Daniel Strech<sup>1</sup>, Anja Hagen<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Medizinische Hochschule Hannover

## **Wir bitten um Beachtung**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

Herausgegeben vom  
Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

### Kontakt

DAHTA  
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
Waisenhausgasse 36-38a  
50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-525  
Fax: +49 221 4724-340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)  
[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 139  
ISSN: 1864-9645  
1. Auflage 2021  
DOI: 10.3205/hta000139L  
URN: urn:nbn:de:0183-hta000139I9

© DIMDI, Köln 2021. Alle Rechte vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	V
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	V
Glossar	VI
Zusammenfassung	1
Abstract	3
Hauptdokument	5
1 Hintergrund	5
1.1 Gesundheitsrelevante Unterschiede zwischen Männern und Frauen	5
1.2 Mögliche Ursachen der beobachteten Unterschiede in Effekten der Medikamente zwischen Männern und Frauen	5
1.3 Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika	7
1.4 Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka	8
1.5 Ziele und Relevanz der Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede von Arzneimittelwirkungen	9
2 Fragestellungen	11
2.1 Medizin	11
2.2 Ökonomie	11
2.3 Organisation	11
2.4 Recht	11
2.5 Soziale Aspekte	11
2.6 Ethik	11
3 Methoden	12
3.1 Medizin	12
3.1.1 Recherchestrategie	12
3.1.2 Selektion der Wissensquellen	12
3.1.3 Bewertung der Wissensquellen	13
3.1.4 Aussagesicherheit der Wissensquellen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede	13
3.1.5 Informationssynthese	14
3.2 Ökonomie	14
3.3 Organisation	15
3.4 Recht	15
3.5 Soziale Aspekte	15
3.6 Ethik	15
4 Ergebnisse	17
4.1 Medizin	17
4.1.1 Ergebnisse der Recherche	17
4.1.2 Systematische Übersichten	19
4.1.2.1 Ergebnisse zu beiden Medikamentengruppen	19
4.1.2.2 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten	19
4.1.2.3 Ergebnisse zu Antidepressiva	20
4.1.3 Gepoolte Auswertungen	22
4.1.3.1 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten	22
4.1.3.2 Ergebnisse zu Antidepressiva	23

4.1.4	Studien zu direkten Vergleichen .....	25
4.1.4.1	Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten .....	25
4.1.4.2	Ergebnisse zu Antidepressiva .....	26
4.1.5	Studien mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern .....	27
4.1.5.1	Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten .....	27
4.1.5.2	Ergebnisse zu Antidepressiva .....	29
4.1.6	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	31
4.1.6.1	Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten .....	31
4.1.6.2	Ergebnisse zu Antidepressiva .....	31
4.1.6.3	Modelhafte Elemente der durchgeführten Analyse zur Bewertung geschlechtsspezifischer Unterschiede für weitere Arzneimittelgruppen .....	33
4.2	Ökonomie .....	34
4.2.1	Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten .....	34
4.2.2	Ergebnisse zu Antidepressiva .....	34
4.3	Soziale Aspekte .....	36
4.4	Ethik .....	37
4.4.1	Ergebnisse der Recherche .....	37
4.4.2	Ergebnisse der Auswertung .....	37
4.4.2.1	Ethische Aspekte aus der Literatur .....	39
4.4.2.2	Ethische Aspekte aus den anderen Domänen des Berichts .....	41
4.4.3	Zusammenfassung .....	41
5	Diskussion .....	42
5.1	Medizin, Ökonomie und soziale Aspekte .....	42
5.2	Ethik .....	44
6	Schlussfolgerungen .....	47
6.1	Medizin .....	47
6.2	Ökonomie .....	47
6.3	Soziale Aspekte .....	47
6.4	Ethik .....	47
7	Anhang .....	48
8	Literaturverzeichnis .....	56

## Verzeichnisse

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ursachen beobachteter Unterschiede zwischen Männern und Frauen . . . . .	6
Tabelle 2:	Aussagesicherheit verschiedener Wissensquellen hinsichtlich der Geschlechtsspezifität beobachteter Unterschiede zwischen Männern und Frauen . . . . .	13
Tabelle 3:	Rahmengerüst zur Bewertung geschlechtsspezifischer Unterschiede aus ethischer Sicht (adaptiert nach Marckmann und Strech 2010) . . . . .	15
Tabelle 4:	Ergebnisse aus systematischen Übersichten . . . . .	21
Tabelle 5:	Ergebnisse aus gepoolten Auswertungen . . . . .	24
Tabelle 6:	Ergebnisse aus Studien zu direkten Vergleichen . . . . .	27
Tabelle 7:	Ergebnisse aus Studien mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern . . . . .	30
Tabelle 8:	Zusammenfassung der Ergebnisse für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten . . . . .	31
Tabelle 9:	Zusammenfassung der Ergebnisse für Antidepressiva . . . . .	32
Tabelle 10:	Signifikant unterschiedliche soziodemografische Faktoren zwischen Männern und Frauen in der CRESCEND-Studie . . . . .	36
Tabelle 11:	Signifikant unterschiedliche soziodemografische Faktoren zwischen Männern und Frauen in der STAR*D-Studie . . . . .	37
Tabelle 12:	Spektrum ethischer Aspekte . . . . .	38
Tabelle 13:	Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (C07A) in der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen 2014 . . . . .	48
Tabelle 14:	Antidepressiva (N06A) in der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen 2014 . . . . .	49
Tabelle 15:	Spektrum ethischer Aspekte mit originalen Textpassagen . . . . .	51

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flussdiagramm „Selektion relevanter Publikationen, Medizin“ . . . . .	18
--------------	---	----

### Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem)
BA00	BIOSIS Previews (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Datenbank)
CDAR94	Database of Abstracts of Reviews of Effects (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews (Datenbank)
CRESCEND	Studienname
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DDD	Engl.: Defined Daily Dose. Dt.: definierte Tagesdosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EM00	EMBASE (Datenbank)
FIBSER	Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Ratings Scale

**Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung**

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAMA	Hamilton Anxiety Rating Scale
HAMD	Hamilton Depression Scale
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
INAHTA	Health Technology Assessment Database (Datenbank)
IS00	SciSearch (Datenbank)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
ME00	MEDLINE (Datenbank)
MeSH	Medical Subject Headings
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database(Datenbank)
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds Ratio
PICO	Patient, Intervention, Vergleichsintervention, Zielgröße; Engl.: Population, Intervention, Comparison, Outcome
QIDS	Inventory of Depressive Symptomatology Scale
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie; engl.: Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SENIORS	Studiename
SIR	Standardisierte Inzidenz-Ratio
SNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SOFAS	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
STAR*D	Studiename

**Glossar**

Adaption	Anpassung an die jeweiligen (Umwelt)bedingungen.
Adhärenz	Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person, wie die Medikamenteneinnahme, mit den mit dem Therapeuten vereinbarten Empfehlungen übereinstimmt.
Adjustierung	Umfasst verschiedene statistische Methoden, um den Einfluss von Bias (systematischer Fehler) auf die Analyse zu minimieren.
Azidose	Krankhafte Übersäuerung des Körpers.

**Glossar – Fortsetzung**

Bias	Systematischer Fehler, Verzerrung von Studienresultaten.
Bradykardie	Langsame Herztätigkeit.
Confounding/Confounder	Verfälschung der Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch einen Störfaktor (engl.: confounder), der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
Effektschätzer	Statistisches Maß zur Bestimmung des wahren Effekts in einer Population aus Studienergebnissen.
Evidenz	Nach- oder Beweis, bezieht sich auf die Informationen aus klinischen Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.
Exposition	Faktor, dessen Auswirkungen erfasst werden sollen.
Follow-up	Nachbeobachtung.
Gepoolt	Statistisch zusammenfassen.
Hazard Ratio (HR)	Statistisches Maß.
Hyperreagibilität	Überempfindlichkeit, gesteigerte Reizbarkeit.
Konfidenzintervall (KI)	Vertrauensbereich für einen realen Effekt der verglichenen Technologien.
Konjunktivitis	Bindehautentzündung
Kontraktilität	Fähigkeit von Organen und Geweben, sich zusammenzuziehen
Matching	Auswahl von passenden Fällen entsprechend definierter Parameter.
Metaanalyse	Statistische Methode zur Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien.
Metabolisierung	Verstoffwechslung.
Mortalität	Verhältnis der Zahl der Todesfälle zur Zahl der statistisch berücksichtigten Personen.
Neurotransmitter	Chemische Substanz, die eine Erregung im Nervensystem weiterleitet.
Obstipation	Stuhlverstopfung.
Odds Ratio (OR)	Chancenverhältnis.
Outcome	Zielgröße.
Palpitation	Verstärkter und beschleunigter Puls.
Parästhesie	Anomale Körperempfindung.
Pharmakodynamik	Lehre über den Einfluss des Arzneimittels auf den Körper.
Pharmakokinetik	Lehre über die Prozesse, denen ein Arzneimittel im Körper unterliegt.
PICO	Schema zur Formulierung einer recherchierbaren Fragestellung
Publikationsbias	Verzerrung von Studienergebnissen durch selektive Publikation von Studienergebnissen (z. B. mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen).
Randomisierung	Einteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Relatives Risiko (RR)	Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.
Remission	Vorübergehende oder dauerhafte Nachlassen von Krankheitssymptomen.
Resorption	Prozess, bei dem körpereigene oder -fremde Stoffe durch lebende Zellen oder Gewebe aufgenommen werden.



**Glossar – Fortsetzung**

Response	Anteil von Patienten, die auf eine Behandlung mit dem angestrebten Ergebnis reagieren.
Rezeptoren	Ende einer Nervenfaser oder spezialisierte Zelle, die Reize aufnehmen und in Erregungen umwandeln kann.
Rezidiv	Wiederauftreten („Rückfall“) einer Krankheit oder von deren Symptomen.
Risikofaktoren	Faktoren, die mit der Krankheitshäufigkeit assoziiert sind.
Stratifizieren	Aufteilung einer Stichprobe oder Untersuchungspopulation in verschiedene Schichten (Strata) in Abhängigkeit von der Ausprägung eines interessierenden Merkmals.
Surrogatparameter	Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für einen Patienten sind, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind.
Sympathikomimethisch	Wirkung des Sympathikus nachahmend/verstärkend.
Sympathikus	Teil des vegetativen Nervensystems.
Sypkope	Plötzlich einsetzende, kurz andauernde Bewusstlosigkeit.
Tachykardie	Herzrasen.
Validität	Maß für Gültigkeit (Testgütekriterium).
Variabilität	Veränderlichkeit von Individuen einer Grundgesamtheit, einer Stichprobe oder der Ausprägungen einer Zufallsvariablen.
Vasospastisch	Den Gefäßkrampf betreffend.
Vulnerabilität	Verwundbarkeit, Verletzbarkeit.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Zwischen Männern und Frauen zeigen sich verschiedene gesundheitsrelevante biologische und verhaltensbezogene Unterschiede. Diese Unterschiede betreffen nicht nur gesunde Personen, sondern auch Pathophysiologie und Symptomatik verschiedener Krankheiten, den Umgang mit Erkrankungen sowie Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten. Bei Beobachtungen von Unterschieden in Arzneimittelwirkungen handelt es sich um Wissensquellen mit unterschiedlich starkem Einfluss nicht geschlechtsspezifischer Ursachen. Systematische Bewertungen, die Wissensquellen entsprechend ihrer Aussagesicherheit berücksichtigen, fehlen bisher.

## Fragestellung

Das Hauptziel des Berichts ist, exemplarisch anhand der Medikamentengruppen Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten und Antidepressiva geschlechtsspezifische Unterschiede von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (nach Ausschluss von nicht geschlechtsspezifischen Ursachen beobachteter Unterschiede) zu suchen und in Bezug auf klinische, gesundheitsökonomische, soziale sowie ethische Implikationen auszuwerten. Darüber hinaus sollen mögliche modellhafte Elemente der Vorgehensweise zur Auffindung, Beschreibung und Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen genannt werden.

## Methodik

Im Rahmen der medizinischen Bewertung wurde eine systematische Literaturrecherche (PubMed, EMBASE, Handsuche etc.) durchgeführt. Diese fokussierte auf Wissensquellen mit expliziten Angaben (Primärstudien sowie systematische Übersichten und gepoolte Auswertungen von Primärstudien) zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in erwünschten und/oder unerwünschten Wirkungen der Medikamentengruppen. Es wurde eine methodische Aufteilung verschiedener Wissensquellen nach der Aussagesicherheit hinsichtlich der Geschlechtsspezifität beobachteter Unterschiede zwischen Männern und Frauen erarbeitet. Die Wissensquellen wurden ausgewertet und nach ihrer Aussagesicherheit eingestuft. Elemente der vorgenommenen Analyse, die sich für modellhafte Vorgehensweise eignen können, wurden beschrieben.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Bewertung wurden Unterschiede in den Kosten pro jeweils hundert Patienten geschätzt und diese auf Bevölkerungsebene in Deutschland hochgerechnet. Für die Berechnungen wurden die in der medizinischen Bewertung festgestellten Unterschiede von guter Aussagesicherheit einbezogen. Für die gefundene medizinische Evidenz wurden auch soziale Faktoren beschrieben und bewertet.

Die ermittelten Ergebnisse aller Domänen wurden den ethischen Bewertungskriterien zugeordnet (Nutzen, Schaden, Kosten, Gerechtigkeit, Selbstbestimmung und Legitimität). Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche zu ethischen Aspekten durchgeführt und die eingeschlossene Literatur im Sinne einer Themenanalyse ausgewertet.

## Ergebnisse

Für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten wurden Daten aus zwei systematischen Übersichten, einer gepoolten Analyse, zwei Studien mit direkten Vergleichen und vier Studien mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern in die Auswertung einbezogen. Es wurde keine Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede in klinisch relevanten erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei Anwendung der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten gefunden. Wegen fehlender Evidenz zum Unterschied in der Wirkung wird von ähnlichen Kosten bei der Behandlung von Männern und Frauen ausgegangen.

Für Antidepressiva wurden Daten aus sieben systematischen Übersichten, fünf gepoolten Analysen, drei Studien mit direkten Vergleichen und vier Studien mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern in die Auswertung einbezogen. Frauen zeigten ein besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik auf die Antidepressiva als Männer (gute Aussagesicherheit der Ergebnisse) und es gibt Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede in den unerwünschten Wirkungen (mäßige Aussagesicherheit der

Ergebnisse). Aufgrund des Unterschieds in den Remissionsraten unterscheiden sich die entsprechenden direkten und indirekten Kosten zwischen männlichen und weiblichen Patienten. In Deutschland kann von bis zu 90 Millionen Euro direkten medizinischen Zusatzkosten ausgegangen werden.

Mehrere soziodemografische Faktoren waren signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen in den Studien für Antidepressiva mit guter Aussagesicherheit.

Die Literaturlage für die Identifizierung ethischer Aspekte fällt gering aus. Es wird diskutiert, dass ethische Aspekte vor allem bei der Genese von Evidenz (klinische Studien) auftreten. Als wichtige Gründe für das Aufkommen ethischer Aspekte werden Fehlannahmen, Missverständnisse, Vorurteile und Stereotypisierungen vor allem über Frauen genannt.

### **Schlussfolgerungen**

In den Publikationen mit expliziten Auswertungen der Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurde keine Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede in klinisch relevanten erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei der Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten gefunden, aber Evidenz (von guter und mäßiger Aussagesicherheit) für solche Unterschiede bei der Anwendung von Antidepressiva.

Bei der Behandlung mit Antidepressiva unterscheiden sich auch die entsprechenden Kosten zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Die soziokulturellen Faktoren können bei den Ursachen der Unterschiede eine Rolle spielen.

Ethisch zu berücksichtigende Aspekte sind insbesondere bei der Evidenzgenese zu beachten und haben vor allem mit der Vermeidung von geschlechtsabhängigem Schaden und Sichern eines geschlechtsunabhängigen Nutzens zu tun.

Die im Bericht verwendete Vorgehensweise dient primär den Auswertungen von Arzneimittelgruppen und zeigt die Vielfalt und die Aussagesicherheit verschiedener Wissensquellen auf. Zur Auswertung eines einzelnen Wirkstoffs wäre eine breite Identifikation und Einbeziehung von Subgruppenanalysen einzelner Studien sinnvoll.

## Abstract

### Background

There are health-related biological and behavioral differences between men and women. These differences concern not only healthy individuals, but also the pathophysiology and symptoms of various diseases, coping with illness as well as the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. Observations of differences in drug effects are data sources with different degrees of the non-gender-specific causes. Systematic evaluations which consider data sources according to their certainty are missing.

### Objectives

The main objective of the report is to identify gender-specific differences in beneficial and adverse drug effects (after elimination of the non-gender-specific causes of the observed differences) exemplarily based on the drug groups beta-adrenoceptor antagonists and antidepressants and to evaluate their clinical, health economic, social and ethical implications. In addition, we aimed to identify exemplary elements of the evaluation which may be used to find, describe and analyse gender-specific differences for other drug groups.

### Methods

Within the medical evaluation we conducted a systematic literature search (in PubMed, EMBASE, hand search, etc.). The search was aimed to identify data sources (primary studies as well as systematic reviews and analyses pooling primary studies) which evaluated explicitly the gender-specific differences in beneficial and/or adverse effects of the considered drug groups. We worked out a categorisation of the available data sources according to the certainty of their results with respect to the sex-specificity of the observed differences between men and women. Then, the identified data sources were evaluated and assessed according to the certainty of their results. We pointed out exemplary elements to analyse gender-specific differences for other drug groups.

Within the health economic assessment we estimated the differences in the costs per 100 patients and extrapolated them to the population level in Germany. For the calculations we used only differences of a good certainty found in the medical evaluation. We also described and evaluated social factors associated with the identified medical evidence.

The determined results of all domains were also ascribed to the ethical evaluation criteria (benefits, harms, costs, equity, self-determination and legitimacy). In addition, we conducted a systematic literature search on ethical aspects and evaluated the included literature using the content analysis.

### Results

The evaluation of beta-adrenoceptor antagonists was based on data from two systematic reviews, one pooled analysis, two studies with direct comparisons and four studies involving also non-users. We found no evidence for gender-specific differences in clinically relevant benefits and adverse events when using beta adrenoceptor antagonists. Due to the lack of evidence in effect differences, we expect similar costs in the treatment of men and women.

The evaluation for antidepressants was based on the data from seven systematic reviews, five pooled analyses, three studies with direct comparison and four studies involving also non-users. Women showed a better response than men to antidepressants on the depression symptoms (good certainty of the results); there are also some indications of gender-specific differences in the adverse effects (moderate certainty of the results). Due to the difference in remission rates the corresponding direct and indirect costs between male and female patients also differ. In Germany, up to € 90 million additional direct medical costs may be assumed.

Several socio-demographic factors were significantly different between men and women in the trials for antidepressants with good certainty of the results.

The literature base for identifying ethical issues is scar. It is discussed that ethical issues occur mainly in the genesis of evidence (clinical trials). Misconception, misunderstanding, prejudices and stereotyping, especially about women may be named as important reasons for ethical issues to arise.

### **Conclusions**

In the publications with explicit analyses of the differences between men and women, we found no evidence for gender-specific differences in the clinically relevant beneficial and adverse effects when using beta-adrenoceptor antagonists, but evidence (of good and moderate certainty) for such differences when using antidepressants.

For antidepressants we found also the differences in the corresponding costs between male and female patients. Socio-cultural factors may be some of the causes of these differences.

Ethical aspects should be considered especially in the course of the evidence genesis; they are particularly important to avoid gender-specific harms and to ensure a non-gender-specific benefit.

The approach used in the report is intended primarily to evaluate drug groups; it highlights the variety and the certainty of the results from different data sources. For the evaluation of a single drug, a broad identification and inclusion of subgroup analyses of primary studies would be reasonable.

## Hauptdokument

### 1 Hintergrund

#### 1.1 Gesundheitsrelevante Unterschiede zwischen Männern und Frauen

In vielen Gesichtspunkten gleichen sich Frauen und Männer. Trotzdem zeigen sich zwischen den Geschlechtern gesundheitsrelevante Unterschiede. Diese Differenzen kann man unterteilen in biologische (Aspekt „sex“) und verhaltensbezogene (Aspekt „gender“). Biologische Unterschiede sind primär durch die Y und X Chromosomen bedingt und umfassen Aspekte der Anatomie, der Biochemie und der Physiologie von Frauen und Männer. Verhaltensbezogene Unterschiede sind vor allem soziokulturell bedingt und umfassen Aspekte des Lebensstils sowie der Lebenserfahrung. Biologische Parameter wirken allerdings auf Verhalten (z. B. Testosteron auf Aggressivität), können allerdings auch selbst durch Verhalten (z. B. Stresswirkung auf Genaktivität) beeinflusst werden<sup>1</sup>.

Unterschiede zwischen Männern und Frauen betreffen nicht nur gesunde Personen. Es wurden auch Differenzen in der Pathophysiologie, Symptomatik und Epidemiologie von zahlreichen Erkrankungen beschrieben. Bekannt sind außerdem entsprechende geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wahrnehmung von Symptomen und im Umgang mit Krankheiten<sup>2</sup>. Die beschriebenen Beobachtungen beziehen sich auf die Erkrankungen von verschiedenen Systemen des menschlichen Körpers: Kreislauf, Atmung, Verdauung etc., wobei aufgrund epidemiologischer Zahlen die Kreislauferkrankungen am besten untersucht sind<sup>1</sup>.

Es liegen außerdem Hinweise auf biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Pharmakokinetik (Lehre über die Prozesse, denen ein Arzneimittel im Körper unterliegt) und Pharmakodynamik (Lehre über den Einfluss des Arzneimittels auf den Körper) von Medikamenten vor. Die einzelnen Prozesse der Pharmakokinetik wie Resorption (Aufnahme), Verteilung, Metabolisierung (Verstoffwechslung) und Exkretion (Ausscheidung) der Arzneistoffe können durch geschlechtsbedingte Differenzen in Magendarmfunktion, Fettanteil, Leberstoffwechsel, Nierenfunktion, Körperoberfläche etc. beeinflusst werden. Auch bei der Pharmakodynamik können geschlechtsspezifische Unterschiede z. B. durch unterschiedliche Empfindlichkeit und Dichte von Rezeptoren für die Medikamente bedingt sein<sup>3</sup>.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik eines Wirkstoffs können die Wirkdauer bzw. Wirkstärke beeinflussen. Dementsprechend kann auch der Effekt einer Therapie mit diesem Wirkstoff zwischen Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt sein. Dieser Effekt kann klinisch irrelevant sein (z. B. Einfluss auf einen Surrogatparameter) und somit zu keinen praktischen Konsequenzen führen oder sich in den erwünschten und unerwünschten klinischen Arzneimittelwirkungen widerspiegeln, was in der klinischen Praxis bei der Behandlung berücksichtigt werden sollte (z. B. geschlechtsspezifische Dosisanpassung; Auswahl Alternativbehandlung).

#### 1.2 Mögliche Ursachen der beobachteten Unterschiede in Effekten der Medikamente zwischen Männern und Frauen

Die beobachteten Unterschiede in Effekten der Medikamente zwischen Männern und Frauen dürfen nicht unmittelbar als geschlechtsspezifische Unterschiede betrachtet werden. Für eine solche Annahme müssen zunächst verschiedene nicht geschlechtsspezifische Ursachen ausgeschlossen werden, wobei die Zuordnung von Ursachen zu geschlechtsspezifischen bzw. nichtspezifischen nicht immer eindeutig ist. Da der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht auch modellhaft zur Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen dienen soll, werden hier die möglichen Ursachen der beobachteten Unterschiede zusammengefasst (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Ursachen beobachteter Unterschiede zwischen Männern und Frauen**

Ursachen	Beispiele
Methodische	Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei den in die Studien einbezogenen Nicht-Anwendern (z.B. Subgruppen in den RCT)
	Unterschied durch Studiendesign (z. B. Symptomerfassung)
Individuum bezogene	Unterschied im Durchschnittsalter
	Unterschied in Demografie (z. B. ethnische Zugehörigkeit)
Krankheitsbezogene	Unterschied in Krankheitsausprägung (z. B. Form, Schweregrad)
	Unterschied in Komorbidität und Risikofaktoren (z. B. Rauchen)
Therapiebezogene	Unterschied in Therapieregime (z. B. Dosis, Dauer)
	Unterschied in Anwendung anderer Therapie (z. B. Diuretika, Pille)
Verhaltensbezogene	Unterschied in Adhärenz
	Unterschied im Umgang mit Krankheit und Symptomen
Biologische	Unterschied in Pharmakokinetik
	Unterschied in Pharmakodynamik

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Die in den Studien beobachteten Unterschiede in klinischen Effekten zwischen männlichen und weiblichen Anwendern eines Medikaments jeweils gegenüber Nicht-Anwender (z. B. Vergleich relativer Risiken) können durch den Unterschied in Ereignisrisiken bei männlichen und weiblichen Nicht-Anwendern bedingt sein. Dies wäre relevant für alle vergleichenden Studien einschließlich randomisierter Studien, falls Störfaktoren und Effektmodulatoren bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Bei nicht-randomisierten Studien unterscheiden sich meistens dazu noch die Anwender und Nicht-Anwender jedes Geschlechts voneinander. Bei randomisierten Studien soll das nicht der Fall sein, wobei der geschlechtsspezifische Placebo-Effekt in den Studien mit Verblindung der Patienten ebenso relevant sein kann.

Die festgestellten Differenzen können auch aufgrund von Variabilität im Umgang mit den Krankheiten und Therapieanwendung zwischen verschiedenen Studiendurchführungszentren verursacht werden. Die unterschiedliche Symptomerfassung für Männer und Frauen in einem offenen Studiendesign kann ebenso relevant sein (gleiche Symptomatik wird von Interviewern bei Männern und Frauen unterschiedlich wahrgenommen).

Eine besondere Rolle bei der Erklärung der beobachteten Unterschiede in klinischen Effekten spielt das Durchschnittsalter der Männer und Frauen, da allein das Alter die Medikamenteneffekte erheblich beeinflussen kann. Der Einfluss des Alters wird in den Studien oft durch eine der möglichen Methoden versucht zu beseitigen (siehe unten). Weitere demografische Faktoren (z. B. ethnische oder religiöse Zugehörigkeit) können ebenfalls mit klinischen Effekten im Zusammenhang stehen und werden daher in einigen Studien mitberücksichtigt.

Auch beim Vergleich der Medikamenteneffekte im gleichen Setting, bei gleichaltrigen und sonst aus demografischer Sicht ähnlichen Männern und Frauen, können die beobachteten Differenzen durch unterschiedliche Krankheitsausprägung bedingt werden, wie z. B. im Durchschnitt längere Krankheitsdauer oder höheren Schweregrad der Krankheit bei Frauen bzw. Männern. Unterschiede in Komorbiditäten und in Risikofaktoren (z. B. Rauchen) können ebenfalls für die Therapieprognose bei vielen Erkrankungen relevant sein. Einige der möglichen Komorbiditäten (z. B. Endometriose) sind allerdings geschlechtsspezifisch.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den anderen gleichzeitig angewendeten Therapien können ebenfalls die klinischen Effekte beeinflussen (z. B. Diuretika werden häufiger bei Frauen angewendet). Einige dieser Therapien sind wiederum geschlechtsspezifisch (z. B. Pille). Ein sehr wichtiger Punkt ist, ob die verordneten Therapieregime (wie Medikamentendosis, Therapiedauer) und somit die verordnete Menge eines Medikaments pro Körpergewicht bzw. -oberfläche bei Männern und Frauen ähnlich sind.

Zusammengefasst kann über reine geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen erst bei einer gegebenen Individuums-, Krankheit-, und therapiebezogenen Ähnlichkeit der untersuchten männlichen und weiblichen Kohorten beim Ausschluss methodischer Einflüsse der Beobachtung

gen gesprochen werden. Die Ähnlichkeit der Therapie bedeutet dabei, dass die gleiche Exposition des zu untersuchenden Medikaments Männern und Frauen zugewiesen wird.

Die verhaltensbezogenen Ursachen beziehen sich auf Adhärenz und Symptomwahrnehmung. Unterschiede in der Adhärenz zwischen Männern und Frauen beeinflussen den Unterschied in der tatsächlich verabreichten (bei der gleich verordneten) Medikamentenmenge und somit in der erhaltenen Medikamentenexposition. Darüber hinaus können auch bei gleicher erhaltener Exposition einige Unterschiede in den dokumentierten Effekten durch weitere verhaltensbezogenen Aspekte wie z. B. einem Unterschied in der Symptomatik oder in der Symptomwahrnehmung bei Männern und Frauen verursacht werden.

Die biologischen Unterschiede können durch Differenzen in der Pharmakokinetik und in der Pharmakodynamik bedingt sein. Diese Effekte werden für die einzelnen Medikamente und, falls möglich, für die Medikamentengruppen in speziellen pharmakologischen Studien untersucht. Die Erkenntnisse aus den pharmakologischen Studien bilden eine wichtige theoretische Basis für die Erklärung geschlechtsspezifischer Unterschiede. Inwieweit die einzelnen pharmakokinetischen und -dynamischen Effekte auf die Wirkung jeweiliger Medikamente eine Rolle spielen und inwieweit die Wirkung bei den Individuen variabel ist, wird in den klinischen Studien untersucht. Grundsätzlich sind bei Frauen Unterschiede zwischen prä- und postmenopausal sowie mehr Variabilität durch zyklische Hormonschwankungen zu erwarten.

Die verhaltensbezogenen und die biologischen Ursachen der Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind die tatsächlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede. Versorgungsrelevant sind auch die jeweiligen Ursachen geschlechtsspezifischer Unterschiede festzustellen, da unterschiedliche Strategien zur Beeinflussung klinischer Effekte wie Verhaltensänderung und Dosisanpassung vorstellbar wären.

### 1.3 Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika

Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ggf. Beta-Rezeptorenblocker, Beta-Blocker, Beta-Adrenolytika) sind Substanzen, die sich kompetitiv an die Zellrezeptoren der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin, sog. Beta-Adrenozeptoren, binden. Der sonst durch diese Neurotransmitter hervorrufoende sympathomimetische Effekt wird gehemmt, was sich insbesondere bei hohem Sympathikotonus (Erregungszustand des sympathischen Nervensystems) zeigt. Die Wirkung der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten besteht in der Verlangsamung von Sinusknotenrhythmus (Abnahme der Herzfrequenz, negative Chronotropie) und Überleitungsgeschwindigkeit im Atrioventrikularknoten (negative Dromotropie), Senkung der Kontraktilität (negative Ionotropie) sowie Abnahme der Erregbarkeit des Myokards (negative Bathmotropie)<sup>8</sup>.

Die Beta-Adrenozeptoren werden vorrangig in die Subtypen Beta-1 und Beta-2 unterteilt und verschiedene Wirkstoffe unterscheiden sich in der Affinität für diese Rezeptoren. Die zuerst entwickelten Substanzen wirken ungefähr gleich stark auf beide Rezeptortypen und werden daher als nicht-selektive Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten bezeichnet. Da bei Herzerkrankungen vor allem die Blockade des Beta-1-Adrenozeptors erwünscht ist, wurden später auch auf Beta-1-Adrenozeptor selektiver wirkende Substanzen entwickelt. Einige Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten besitzen zudem eine agonistische Wirkung auf Beta-Rezeptoren (intrinsische sympathomimetische Aktivität), manche Substanzen wirken auch gefäßerweiternd.

Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten werden bei verschiedenen Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz verwendet, bei denen die Wirkungsminderung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin gewünscht ist. Ein Wirksamkeitsnachweis bei Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten besteht aktuell für: Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei Hypertonie, Verbesserung der Prognose nach Herzinfarkt unabhängig vom Blutdruck, Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz sowie für Minderung der Angina pectoris-Symptomatik<sup>9</sup>. In der Klinik werden Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität bevorzugt eingesetzt, da diese Substanzen bei Patienten mit koronarer



Herzkrankheit (KHK) und Diabetes mellitus oder chronischer obstruktiver Lungenerkrankung nicht kontraindiziert sind.

Bradykardie (verringerte Häufigkeit des Herzschlags) ist der häufigste Grund für ein Absetzen oder eine Dosisreduktion, insbesondere bei älteren Patienten. Häufige Nebenwirkungen sind: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrtheit, Nervosität, Schwitzen, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Alpträume, Halluzinationen, Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, verstärkter Blutdruckabfall, Bradykardie, Synkopen, Palpitationen, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz und allergische Hautreaktionen. Gelegentlich treten Muskelschwäche, Mundtrockenheit, Einschränkung des Tränenflusses oder Konjunktivitis auf. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff<sup>9</sup>.

Die wichtigsten Kontraindikationen für eine Therapie mit Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten sind: Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, manifeste bzw. akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, AV-Block 2. oder 3. Grades, Sinusknoten-Syndrom, sinuatrialer Block, Bradykardie, Hypotonie, metabolische Azidose, bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale), Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen, gleichzeitige Gabe von Mono-Aminoxidase-Inhibitoren, Leberfunktionsstörungen, vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina)<sup>9</sup>.

### **Verordnungszahlen und Kosten der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten**

In Deutschland werden derzeit mehrere Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten verwendet. 2015 betrug der Verbrauch dieser Arzneigruppe in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) insgesamt 2.233 Millionen DDD (engl.: Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis; d. h. die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffes bei Erwachsenen)<sup>10</sup>. Die durchschnittlichen GKV-Nettokosten pro DDD (Apothekenverkaufspreis abzüglich gesetzlicher Abschläge von Herstellern und Apotheken) für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten lagen in Abhängigkeit vom Wirkstoff zwischen 0,14 Euro und 0,87 Euro<sup>11</sup> (Daten für 2015). Die Ausgaben der GKV 2015 für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten betragen insgesamt 443 Millionen Euro<sup>10</sup>.

## **1.4 Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka**

Als Antidepressiva werden Medikamente bezeichnet, die die Symptomatik einer Depression mindern bzw. einem Wiederauftreten entgegenwirken. Unter Depressionen werden dabei psychische Störungen zusammengefasst, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind. Die Betroffenen leiden unter starken Selbstzweifeln, Konzentrationsstörungen und Grübelneigung und sind durch ihre Erkrankung im Wohlbefinden, Selbstwertgefühl und meist in ihrer gesamten Lebensführung beeinträchtigt. Es treten häufig auch verschiedenste körperliche Beschwerden auf. Zur Diagnosestellung einer depressiven Störung müssen mindestens zwei der Hauptsymptome (1. depressive, gedrückte Stimmung, 2. Interessenverlust und Freudlosigkeit, 3. Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung) mindestens zwei Wochen anhalten<sup>12</sup>.

Typischerweise zeichnen sich Depressionen durch einen episodischen Verlauf aus, wobei eine durchschnittliche Episode einer unbehandelten unipolaren Depression sechs bis acht Monaten und einer behandelten ca. 16 Wochen dauert. Eine depressive Episode kann vollständig bzw. unvollständig remittieren. Bei wiederholten depressiven Episoden spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung, eine depressive Episode ohne Besserung bzw. Remission länger als zwei Jahre wird als eine chronische depressive Episode genannt. Die Verläufe depressiver Störungen weisen eine große individuelle Variabilität auf<sup>12</sup>.

Gemäß ihren Wirkmechanismen werden folgende Gruppen von Antidepressiva unterschieden: Nicht-Selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI; nach ihrer chemischen Struktur „Tri- bzw. tetrazyklische Antidepressiva" genannt), Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Mono-Aminoxidase-Inhibitoren, Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI), Alpha2-Rezeptor-Antagonisten, Selektive Noradrenalin-

Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Darüber hinaus gibt es weitere, nicht klassifizierte, Antidepressiva, Lithiumsalze und Phytopharmaka (z. B. Johanniskraut)<sup>12</sup>.

Antidepressiva können prinzipiell bei allen Formen depressiver Störungen eingesetzt werden, jedoch nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden. Die Auswahl eines Antidepressivums erfolgt nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik des Patienten sowie in Abhängigkeit von dem erwarteten Wirkprofil bzw. Nebenwirkungen des Antidepressivums. Zu den Auswahlkriterien zählen Verträglichkeit, Überdosierungssicherheit, Ansprechen in einer früheren Krankheitsperiode, Handhabbarkeit, Anwendungserfahrung, Möglichkeiten bei Nichtansprechen, Komorbidität und Komedikation, Patientenpräferenzen<sup>12</sup>.

Sichere Nachweise zur Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe können bislang kaum abgeleitet werden. Die Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind allerdings bedeutsam<sup>12</sup>. Unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Tachykardie, Blutdruckabfall, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Übelkeit, Verstopfung, Störungen der Sexualfunktion etc. genannt. Werden mehrere Präparate eingenommen, kann es zu Arzneimittelinteraktionen mit Verstärkung bzw. Abschwächung der erwarteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen kommen. Die Kontraindikationen sind zum Teil spezifisch für die einzelnen Gruppen von Antidepressiva (oft Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, erhöhte Krampfbereitschaft)<sup>12</sup>.

Die Medikation wird mit einer niedrigen Tagesdosis (Anfangsdosis) begonnen. Bei adäquater Dosierung setzt die Wirkung der Antidepressiva innerhalb der ersten beiden Wochen der Behandlung ein. Nach Abklingen der depressiven Symptomatik sollte ein Antidepressivum zur Stabilisierung des Effekts (Remissionsstabilisierung) mindestens für ca. sechs Monate weiter eingenommen werden<sup>12</sup>.

### **Verordnungszahlen und Kosten der Antidepressiva**

In Deutschland ist derzeit eine Vielzahl von Antidepressiva im Verkehr. Die Verordnung dieser Arzneimittelgruppe in der GKV betrug insgesamt 1334 Millionen DDD (Daten für 2013)<sup>13</sup>. Den größten Anteil innerhalb des Verordnungsspektrums von Antidepressiva besitzen aktuell Citalopram mit 312, Venlafaxin mit 188, Mirtazapin mit 183 und Sertralin mit 129 Millionen DDD (Daten für 2015)<sup>10</sup>. Die durchschnittlichen GKV-Nettokosten pro DDD von Antidepressiva liegen in Abhängigkeit vom Wirkstoff zwischen 0,17 Euro und 3,14 Euro (Daten für 2015)<sup>11</sup>. 2015 betrug die Ausgaben der GKV für die Antidepressiva insgesamt 583,6 Millionen Euro<sup>10</sup>.

## **1.5 Ziele und Relevanz der Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede von Arzneimittelwirkungen**

Schon eine 1998 publizierte Zusammenfassung mehrerer Kohortenstudien wies auf insgesamt höhere Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (oft als Nebenwirkungen bezeichnet) bei Frauen gegenüber Männern hin. Das relative Risiko (RR) betrug ca. 1,6 (altersadjustiert) und war ziemlich konsistent in verschiedenen Altersgruppen<sup>4</sup>. Auch etwas neuere Untersuchungen geben Hinweise auf eine höhere Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bzw. Krankenhauseinweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Frauen<sup>5, 6</sup>. Eine unangemessene, d. h. für Männer und Frauen nicht abgestimmte, Therapie kann in vielen Fällen nicht nur zu unerwünschten Wirkungen und zu zusätzlichen Kosten führen, sie ist auch aus ethischer Sicht kaum vertretbar.

Über 10.000 Artikel wurden identifiziert, die sich explizit mit Unterschieden in Epidemiologie, Pathophysiologie, klinischer Medizin, Outcomes und Management zwischen Frauen und Männer beschäftigen<sup>7</sup>. Hinsichtlich beobachteter Unterschiede in den Arzneimittelwirkungen zwischen Männern und Frauen geht es um Wissensquellen mit verschiedener Methodik und somit mit unterschiedlichem Einfluss der nicht geschlechtsspezifischen Ursachen der festgestellten Unterschiede (siehe oben). Diese sind Studien mit bzw. ohne Berücksichtigung möglicher Störfaktoren und Effektmodulatoren sowie deskriptive und quantitative Zusammenfassungen von mehreren (durch bzw. ohne eine systematische

Literaturrecherche identifizierten) Studien. Systematische Bewertungen der geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Arzneimittelwirkungen, die unterschiedliche Wissensquellen entsprechend ihrer Methodik und Aussagesicherheit berücksichtigen, fehlen allerdings noch.

Das Ziel dieses HTA-Berichts ist, exemplarisch klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (nach Ausschluss nicht geschlechtsspezifischer Ursachen von beobachteten Unterschieden zwischen Männern und Frauen) aufzufinden, Ursachen der geschlechtsspezifischen Unterschiede (Verhalten bzw. Biologie) falls möglich festzustellen und entsprechende Maßnahmen zur Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (z. B. Dosisanpassung oder Verhaltensänderung) abzuleiten.

Als Beispiele wurden im Vorfeld der Berichtserstellung im Scoping-Prozess mit der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) die Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) aus der Arzneimittelgruppe der Herztherapeutika und die Antidepressiva (ATC-Kode N06A) aus der Arzneimittelgruppe Psychopharmaka ausgewählt.

Darüber hinaus soll innerhalb des Projekts ein Augenmerk darauf gelegt werden, welche Elemente der vorgenommenen Analysen sich modellhaft zur Auffindung, Beschreibung und Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen eignen könnten.

## 2 Fragestellungen

### 2.1 Medizin

A. Welche geschlechtsspezifischen Unterschiede in erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und der Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka lassen sich festzustellen?

B. Welche Ursachen der festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Biologie bzw. Verhalten) und ggf. welche Maßnahmen zur Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei der Medikamentenanwendung (z. B. Dosisanpassung, Verhaltensänderung) lassen sich ableiten?

### 2.2 Ökonomie

Mit welchen Kosten sind die festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede in erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka verbunden? Zu welchen Kostenveränderungen würden mögliche Interventionen (z. B. Dosisoptimierung, Wechsel auf anderes Medikament, Verhaltensänderung) zur Nivellierung der geschlechtsspezifischen Wirksamkeitsunterschiede führen?

### 2.3 Organisation

Der Schwerpunkt des Projekts liegt nicht auf der Analyse von Organisationsstrukturen. Sollten sich jedoch aus der Analyse der anderen Aspekte Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Organisation der Gesundheitsversorgung bei der Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka ergeben, wird dies im Diskussionsteil aufgegriffen.

### 2.4 Recht

Der Schwerpunkt des Projekts liegt nicht auf der Analyse rechtlicher Aspekte. Dennoch werden Informationen aus dem nationalen und europäischen Arzneimittelrecht soweit zum Verständnis des Texts notwendig erläutert. Sollten sich bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede relevante rechtliche Aspekte bei der Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka ergeben, werden diese im Diskussionsteil aufgegriffen.

### 2.5 Soziale Aspekte

Welche sozialen Faktoren führen zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden in den erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka?

### 2.6 Ethik

Wie sind die festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Wirkungen der Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka und Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika aus ethischer Sicht zu bewerten?

In der Gesamtschau des Projekts stellt sich darüber hinaus die Frage, welche Elemente der vorgenommenen Analysen sich modellhaft zur Auffindung, Beschreibung und Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen eignen?

## 3 Methoden

### 3.1 Medizin

Da der vorliegende HTA-Bericht auch modellhaft zur Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen dienen soll, war es wichtig, verschiedene Typen von Wissensquellen zu identifizieren und in diesen Quellen festgestellte Unterschiede in Bezug auf ihre Ursachen zu analysieren.

#### 3.1.1 Recherchestrategie

Die systematische Literaturrecherche wird in den wichtigsten medizinischen elektronischen Datenbanken von der DAHTA des DIMDI nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren durchgeführt. Die Suchstrategie fokussiert auf die Identifikation von Wissensquellen mit expliziten Daten (d. h. entsprechende Stichworte im Titel und/oder Abstract) zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in erwünschten und/oder unerwünschten Wirkungen von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und von Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka.

Die durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer werden detailliert im Anhang aufgelistet. Zusätzlich wird eine Handsuche in weiteren relevanten Wissensquellen wie Referenzlisten, Kongressbeiträgen und im Internet vorgenommen.

#### 3.1.2 Selektion der Wissensquellen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die die beste Vergleichbarkeit der Gruppen und somit Ausagesicherheit der Ergebnisse ermöglichen, sind zum Vergleich zwischen Männern und Frauen nicht durchführbar. Als Wissensquellen wurden somit Primärstudien mit entsprechenden Daten bzw. Analysen zum direkten Vergleich zwischen den männlichen und weiblichen Anwendern (z. B. Beobachtungsstudien) oder mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern (z. B. Subgruppen von RCT vs. Placebo, populationsbasierte Studien) sowie systematische Übersichten und gepoolte Auswertungen von Primärstudien (Sekundärstudien) in die Auswertung einbezogen. Es ist bei den Studien zu berücksichtigen, dass mehrere Faktoren, wie z. B. das unterschiedliche Durchschnittsalter von Männern und Frauen, die festgestellten Unterschiede verursachen können.

Die Selektion relevanter Wissensquellen (bzw. Literaturstellen) erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn eine Publikation keine relevanten Daten zum Thema des Berichts angibt. Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden durch das DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden für die Bewertung Literaturstellen ausgewählt, die Vergleiche klinisch relevanter erwünschter und/oder unerwünschter Wirkungen von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika und Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka zwischen Männern und Frauen präsentieren bzw. ermöglichen.

Einschlusskriterien zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten als Herztherapeutika

- Populationen: Patienten mit Herzerkrankungen.
- Technologien: Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A).
- Endpunkte: Tod, Herzinfarkt, Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen.
- Wissensquellen: publizierte Analysen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in erwünschten und/oder unerwünschten Wirkungen.

Einschlusskriterien zu Antidepressiva als Psychopharmaka:

- Populationen: Patienten mit Depression.
- Technologien: Antidepressiva (ATC-Kode N06A).
- Endpunkte: Tod, Krankheitscores, Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen.

- Wissensquellen: publizierte Analysen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in erwünschten und/oder unerwünschten Wirkungen.

Studien lediglich im Krankenhaussetting werden aufgrund eingeschränkter Aussagesicherheit nicht berücksichtigt. Daten aus dem Vergleich von unterschiedlichen Medikamenten untereinander werden ausgeschlossen.

### 3.1.3 Bewertung der Wissensquellen

Die in die Bewertung einbezogenen Wissensquellen werden den entsprechenden Medikamentengruppen (Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten oder Antidepressiva) zugeordnet. Die in den Studien einbezogenen Populationen, Arzneimittel, Endpunkte und Methoden zur Überprüfung des Unterschieds zwischen Männern und Frauen werden extrahiert und beschrieben.

Zunächst werden systematische Übersichten beschrieben und ausgewertet. Danach werden Publikationen zu gepoolten Auswertungen und Primärstudien beschrieben und analysiert, die in den einbezogenen systematischen Übersichten nicht berücksichtigt wurden. Die bewerteten klinischen Endpunkte werden nach ihrer Relevanz unterteilt.

Es wird in den identifizierten Wissensquellen nach Angaben zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen in Effekten bei der Arzneimitteltherapie sowie zu Ursachen beobachteter Unterschiede gesucht (beobachtete Unterschiede können auch durch Differenzen zwischen Männern und Frauen in anderen Faktoren wie Alter bedingt sein).

### 3.1.4 Aussagesicherheit der Wissensquellen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede

Wie bereits erwähnt, sind RCT als Studien mit potenziell sehr guter Aussagesicherheit, zum Vergleich zwischen Männern und Frauen nicht durchführbar. Um eine modellhafte Analyse für weitere Arzneimittelgruppen zu gewährleisten, wurden verschiedene Typen von Wissensquellen in die Auswertung einbezogen. Die beobachteten Effektunterschiede in diesen Wissensquellen können unterschiedlich stark durch nicht geschlechtsspezifische Ursachen beeinflusst werden. Je genauer diese Ursachen in den Analysen ausgeschlossen werden (wirken als Störfaktoren bzw. Effektmodulatoren auf die Ergebnisse), desto größere Aussagesicherheit weisen ihre Ergebnisse hinsichtlich der Geschlechtsspezifität der Unterschiede auf. Da wir in der Literatur keine entsprechende methodische Aufteilung gefunden haben und das vorliegende Projekt als eine modellhafte Analyse dienen soll, haben wir unsere eigene Aufteilung erarbeitet (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Aussagesicherheit verschiedener Wissensquellen hinsichtlich der Geschlechtsspezifität beobachteter Unterschiede zwischen Männern und Frauen**

Aussagesicherheit	Wissensquellen*
Sehr gut	Keine (RCT zum Vergleich Männer vs. Frauen sind nicht durchführbar).
Gut	Direkte Vergleiche männlicher und weiblicher Anwender mit angemessener Berücksichtigung nicht geschlechtsspezifischer Ursachen.
	Subgruppenanalysen für Männer und Frauen von RCT zum Vergleich Medikament vs. Placebo mit angemessener Berücksichtigung nicht geschlechtsspezifischer Ursachen einschließlich des Placebo-Effekts.
Mäßig	Direkte Vergleiche männlicher und weiblicher Anwender ohne angemessene Berücksichtigung nicht geschlechtsspezifischer Ursachen.
	Subgruppenanalysen für Männer und Frauen von RCT zum Vergleich Medikament vs. Placebo ohne angemessene Berücksichtigung nicht geschlechtsspezifischer Ursachen einschließlich des Placebo-Effekts.
	Gepoolte Analysen von RCT mit Angaben zum Zusammenhang zwischen Effekt und Männer- bzw. Frauenanteil in den Studien.
Schlecht	Daten aus populationsbasierten Studien mit geschlechtsspezifischen Effektschätzern für Anwender vs. Nicht-Anwender.

\* Mehrere Faktoren können die Aussagesicherheit einer Studie hinsichtlich Geschlechtsspezifität der Unterschiede verbessern oder verschlechtern (Studie unter realen Bedingungen, unkomplette Berücksichtigung der Confounder, etc.) Gut durchgeführte systematische Übersicht bzw. eine Metaanalyse verbessert die Aussagesicherheit der ermittelten Ergebnisse.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Um den Einfluss von nicht geschlechtsspezifischen Ursachen der Effektunterschiede zwischen Männern und Frauen zu beseitigen, werden verschiedene Methoden verwendet. Eine Untersuchung wird nur auf relevante Personen fokussiert (z. B. nur Anwender bestimmter Medikamente, Altersbegrenzung); die weibliche und männliche Personen werden entsprechend bestimmter Parameter ausgewählt (Matching); die Ergebnisse werden nach bekannten Störfaktoren und Effektmodulatoren aufgeteilt (stratifiziert) oder mit statistischen Methoden aufgearbeitet (adjustiert). Die Aussagesicherheit dieser Studien ist als gut einzustufen. Diese Methoden verwenden einige Studien mit direkten Vergleichen zwischen Männern und Frauen. Eine solche Aussagesicherheit können auch Subgruppenanalysen für Männer und Frauen von RCT liefern, falls bei Confoundern auch ein bei Männern und Frauen möglicherweise unterschiedlicher Placebo-Effekt berücksichtigt ist.

Die Aussagesicherheit von Studien ohne angemessene Berücksichtigung möglicher Störfaktoren und Effektmodulatoren wurde als mäßig eingestuft. Darunter fallen viele direkte Vergleiche männlicher und weiblicher Anwender und Subgruppenanalysen für Männer und Frauen von RCT ohne angemessene Berücksichtigung möglicher nicht geschlechtsspezifischer Ursachen. Auch gepoolte Analysen von RCT mit Angaben zum Zusammenhang zwischen Effekt und Männer- bzw. Frauenanteil in den eingeschlossenen Studien liefern nur Ergebnisse mit mäßiger Aussagesicherheit.

Die Aussagesicherheit von populationsbasierten Studien mit geschlechtsspezifischen Effektschätzern für Anwender vs. Nicht-Anwender ist nur als schlecht einzustufen (zusätzliche Störfaktoren und Effektmodulatoren bei Nicht-Anwendern möglich), auch wenn Daten getrennt für Männer und für Frauen adjustiert wurden. Diese Studien dienen nur zur Erstellung von Hypothesen. Zur Betrachtung als Unterschied sollen sich in diesen Studien aufgrund der hohen Sensibilität für Signifikanz durch die großen Teilnehmerzahlen die geschlechtsspezifischen Effektschätzer deutlich voneinander unterscheiden.

Die verwendete Einstufung ist relativ grob und berücksichtigt sicherlich nicht alle möglichen Eventualitäten. Eine Studie unter den realen Bedingungen verbessert die Aussagesicherheit durch erhöhte Übertragbarkeit der Ergebnisse. Eine gut durchgeführte systematische Übersicht bzw. eine Metaanalyse verbessern ebenfalls die Aussagesicherheit der (für die jeweilige Stufe) ermittelten Ergebnisse.

### 3.1.5 Informationssynthese

Bei der Informationssynthese werden Auswertungen mit festgestellten Unterschieden zwischen Männern und Frauen in den Effekten bei der Arzneimitteltherapie aus den relevanten Wissensquellen qualitativ zusammengefasst. Diese Ergebnisse werden nach ihrer Aussagesicherheit hinsichtlich der Geschlechtsspezifität der beobachteten Unterschiede in Arzneimittelwirkungen zwischen Männern und Frauen eingestuft.

Falls Angaben zu verhaltensbezogenen Ursachen (z. B. Adhärenz) jeweiliger geschlechtsspezifischer Unterschiede angegeben wurden, wurden diese dokumentiert (Relevanz für Schlussfolgerungen wie Verhaltensänderung oder Dosisanpassung). Elemente der vorgenommenen Analyse, die sich modellhaft zur Auffindung, Beschreibung und Auswertung von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen eignen könnten, werden aufgelistet.

## 3.2 Ökonomie

Bei der ökonomischen Bewertung wird keine eigene Literaturrecherche durchgeführt. Die in der medizinischen Bewertung festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede in erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka und der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika werden als klinische Annahmen für die Berechnungen einbezogen. Es wird der durch diese Differenz entstandene Unterschied in den klinischen Folgen und im entsprechenden Ressourcenverbrauch analysiert. Die ermittelte Differenz im Ressourcenverbrauch wird mit den entsprechenden Kosten (z. B. für entsprechende Krankenhausbehandlungen) verbunden. Dabei werden die Unterschiede in den durchschnittlichen Kosten pro 100 männlichen vs. 100 weiblichen behandelten Patienten geschätzt und diese auf Bevölkerungsebene in Deutschland hochgerechnet. Hierfür werden Daten zu medizinischen, nicht-medizinischen und indirekten Kosten aus aktuellen deutschen Quellen einbezogen. Es wurden ausschließlich Ergebnisse der medizinischen Auswertung von guter Aussagesicherheit berücksichtigt.

Mithilfe dieser Daten werden, falls möglich, auch Kostenveränderungen durch Interventionen zur Nivellierung der geschlechtsspezifischen Wirksamkeitsunterschiede (z. B. Dosisoptimierung, Wechsel auf anderes Medikament mit gleichem ATC-Kode) pro Patient geschätzt und diese auf Bevölkerungsebene für Deutschland hochgerechnet.

### 3.3 Organisation

Da die Analyse von Organisationsstrukturen kein Schwerpunkt des Berichts ist, werden entsprechende Aspekte nur im Diskussionsteil aufgegriffen.

### 3.4 Recht

Da die juristische Analyse kein Schwerpunkt des Berichts ist, werden entsprechende Aspekte nur im Diskussionsteil aufgegriffen.

### 3.5 Soziale Aspekte

Für die Bewertung sozialer Aspekte wird keine eigene Literaturrecherche durchgeführt. Für die in der medizinischen Bewertung gefundene relevante Evidenz für Unterschiede zwischen Männern und Frauen in erwünschten und unerwünschten Wirkungen werden soziale Faktoren, die zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in den erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka und von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika in Deutschland führen identifiziert, beschrieben und bewertet.

### 3.6 Ethik

Die ermittelten Ergebnisse der Domänen Medizin, Ökonomie, Organisation, Recht und soziale Aspekte zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in Wirkungen der Antidepressiva (ATC-Kode N06A) als Psychopharmaka und der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Kode C07A) als Herztherapeutika werden basierend auf einem von Marckmann und Strech<sup>14</sup> entwickelten Rahmengerüsts (Tabelle 3) den für Medizin und Public Health relevanten ethischen Bewertungskriterien zugeordnet (Nutzen, Schaden, Kosten, Gerechtigkeit, Selbstbestimmung und Legitimität).

Weiterhin wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die ethische Diskussionsbeiträge/Analysen zum Thema „Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimitteln“ identifiziert. Die eingeschlossene Literatur wird im Sinne einer Themenanalyse ausgewertet.

Die Themenanalyse für den Kontext „Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimitteln“ erfolgt in drei Schritten: A) Konkretisierung der ethischen Bewertungskriterien, B) Deskriptive Analyse der ethischen Bewertungskriterien und C) Darstellung möglicher Konflikte zwischen verschiedenen ethischen Bewertungskriterien.

**Tabelle 3: Rahmengerüst zur Bewertung geschlechtsspezifischer Unterschiede aus ethischer Sicht (adaptiert nach Marckmann und Strech 2010)**

Bewertungskriterien	Informationsgrundlage
Nutzenunterschied (Prinzipien: Wohltun, Nutzenmaximierung)	Domäne Medizin des Berichts
Schadenunterschied (Prinzip: Nichtschaden)	Domäne Medizin des Berichts
Kostenunterschied (Prinzipien: Nutzenmaximierung, Gerechtigkeit)	Domäne Ökonomie des Berichts
Gerechtigkeit (Prinzip: Gerechtigkeit) – Unterschiede in den Gesundheitschancen (Krankheitsrisiken) – Unterschiede im Zugang zur Arzneimitteltherapie	Domänen Organisation, Recht, soziokulturelle Aspekte des Berichts
Unterschiede in der Selbstbestimmung (Prinzipien: Respekt der Autonomie, Wohltun) – Unterschiede in der Förderung der Gesundheitskompetenz (Empowerment) – Unterschiede in der Möglichkeit zur informierten Einwilligung – Unterschiede in der Entscheidungsfreiheit über Durchführung der Therapie – Unterschiede im Schutz der Privatsphäre	Domänen Organisation, Recht, soziokulturelle Aspekte des Berichts



**Tabelle 3: Rahmengerüst zur Bewertung geschlechtsspezifischer Unterschiede aus ethischer Sicht (adaptiert nach Marckmann und Strech 2010) – Fortsetzung**

<b>Bewertungskriterien</b>	<b>Informationsgrundlage</b>
Legitimität (Prinzipien: Respekt der Autonomie, Gerechtigkeit) – Unterschiede im Entscheidungsprozess über Anwendung der Arzneimitteltherapie	Domänen Organisation, Recht, soziokulturelle Aspekte des Berichts

Bei der Identifikation von Ursachen der festgestellten Unterschiede werden auch Strategien zur Kompensierung derer Effekte abgeleitet.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Medizin**

#### **4.1.1 Ergebnisse der Recherche**

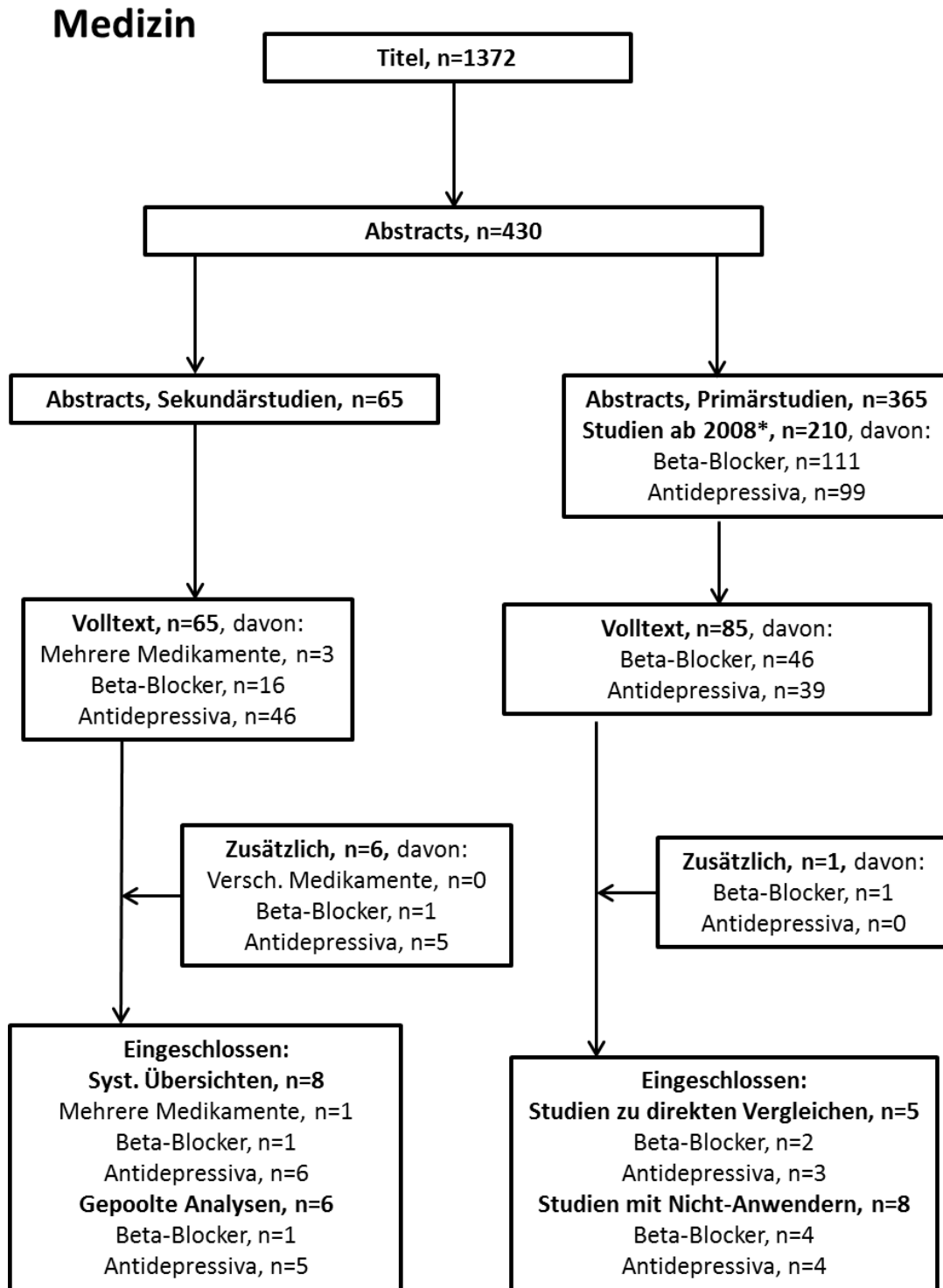
Bei der Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken wurden 1.372 Treffer identifiziert. Nach Durchsicht der Titel blieben 430 Treffer zur Durchsicht als Abstracts. Die Abstracts wurden in solche zu Sekundärstudien (systematische Übersichten, gepoolte Auswertungen) und zu Primärstudien aufgeteilt.

Im ersten Schritt der Auswertung haben wir die 65 identifizierten Publikationen zu Sekundärstudien zur Durchsicht im Volltext bestellt, drei ohne Spezifikation auf bestimmte Arzneimittelgruppen, 16 für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten und 46 für Antidepressiva. Von diesen Publikationen wurden sieben in die Analyse einbezogen, eine gepoolte Auswertung für Beta-Blocker sowie zwei systematische Übersichten und vier gepoolte Auswertungen für Antidepressiva. Zusätzlich wurden sechs Publikationen durch die Handsuche identifiziert, eine systematische Übersicht für Beta-Blocker sowie vier systematische Übersichten und eine gepoolte Auswertung für Antidepressiva.

Insgesamt wurden acht systematische Übersichten, eine ohne Spezifikation auf bestimmte Arzneimittelgruppen, eine für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten und sechs für Antidepressiva, sowie sechs gepoolte Analysen, eine für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten und fünf für Antidepressiva, in die Auswertung einbezogen (siehe 7.2, 7.3.).

Im zweiten Schritt der Auswertung haben wir aus den 365 durch die Literaturrecherche identifizierten Treffern zu Primärstudien die ab 2008 (Jahr der letzten Literaturrecherche der systematischen Übersichten mit breiten Indikationen und breitem Medikamentenspektrum) publizierten Studien selektiert. Es wurden insgesamt 210 Publikationen (111 zu Beta-Blocker und 99 zu Antidepressiva) identifiziert, davon 85 Publikationen (46 zu Beta-Blocker und 39 zu Antidepressiva) zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Publikationen zu drei Treffern von Primärstudien (einer zu Beta-Blocker und zwei zu Antidepressiva) waren nicht bestellbar.

Insgesamt wurden 13 Publikationen mit Auswertungen bzw. Angaben zu geschlechtsspezifischen Studiendaten, davon sechs zu Beta-Blocker und sieben zu Antidepressiva, in die Analyse einbezogen. Der wichtigste Ausschlussgrund war fehlende Daten bzw. Auswertungen zum Zusammenhang von Geschlecht und Outcome bei der Anwendung von Beta-Blockern bzw. Antidepressiva. Einige Studien betrachteten sehr eingeschränkte Zielpopulationen, nur Surrogatendpunkte oder der Volltext war nicht auf Englisch bzw. Deutsch. Zusätzlich wurde eine durch die Handsuche identifizierte Studie zu Beta-Blocker in die Auswertung einbezogen.



\* Recherchedatum der systematischen Übersicht zu breiten Indikationen und Medikamentenspektrum

Abbildung 1: Flussdiagramm „Selektion relevanter Publikationen, Medizin“

## 4.1.2 Systematische Übersichten

### 4.1.2.1 Ergebnisse zu beiden Medikamentengruppen

Drei Publikationen bezogen sich auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Arzneimitteltherapie ohne Spezifikation auf bestimmte Arzneimittelgruppen. Nur eine dieser Publikationen<sup>15</sup> enthält eine systematische Literaturrecherche und wurde deswegen in die Analyse für beide Medikamentengruppen einbezogen (Tabelle 4).

#### Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup>

Das Ziel des Overviews von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup> war, klinisch relevante Unterschiede zwischen Mann und Frau bei standardmäßig vorordneten Medikamenten festzustellen.

Der Review basiert auf allen sogenannten „Drug Class Reviews“ (in Bezug auf Methodik und Struktur standardisierte systematische Übersichten der besten verfügbaren Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit von bestimmten Medikamentenklassen) des US-amerikanischen „Drug Effectiveness Review Projects“, die bis Januar 2010 publiziert wurden. Diese peer-review Übersichten betrachten obligatorisch Effektunterschiede (für gesundheitsrelevante Endpunkte) in verschiedenen Subgruppen, eine davon ist Geschlecht. Von insgesamt 36 Reviews wurden 35 bei der vorliegenden Analyse berücksichtigt (ausgeschlossener Review widmete sich ausschließlich postmenopausalen Frauen).

Zwei Reviewer beteiligten sich bei der Informationssuche zu Unterschieden zwischen Mann und Frau in den „Drug Class Reviews“. Die zugrunde liegende relevanten Publikationen zu Primärstudien unterschiedlicher Studiendesigns sowie zu gepoolten Auswertungen wurden heruntergeladen und die von höherer Qualität („good“ und „fair“ nach Einstufung der Autoren der entsprechenden „Drug Class Reviews“) in die Auswertung einbezogen. Getrennte Studienergebnisse Therapie vs. keine Therapie für Männer und für Frauen wurden für die jeweiligen Medikamentenklassen und Indikation zusammengefasst. Bei mehreren Studien wurden bei Bedarf Studienergebnisse auf statistische Heterogenität überprüft und mittels Metaanalyse zusammengefasst.

Die Ergebnisse wurde in „Männer-favorisierende“ bzw. „Frauen-favorisierende“ (bei statistisch signifikantem Unterschied oder Effektunterschied über 25 %), „nicht signifikante“ (Effektunterschied bis 25 %), oder „widersprüchliche“ (Studienergebnisse unterschiedlich) aufgeteilt. Die Qualität der ermittelten Evidenz wurde in „hohe“, „moderate“, „niedrige“ und „sehr niedrige“ mithilfe von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) eingestuft.

Evidenz in Bezug auf Geschlecht wurde in 18 von insgesamt 35 „Drug Class Reviews“ gefunden; hinsichtlich der Wirksamkeit für 68 Medikamente in 36 Indikationen (dabei für sieben Medikamente in zwölf Indikationen mit hoher Qualität der Evidenz) und hinsichtlich Sicherheit für 16 Medikamente in neun Indikationen (keine Ergebnisse mit hoher Qualität der Evidenz). Die Ergebnisse für Medikamentenklassen mit hoher Qualität der Evidenz wurden in der Publikation zusammengefasst.

Die berücksichtigten Analysen zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten zeigten ähnliche Effektschätzer für Mortalitätsreduktion für Männer und für Frauen sowohl bei Patienten mit chronischer Insuffizienz (RR = 0,66 bzw. RR = 0,63; Verweis auf Shekelle 2003<sup>16</sup>) als auch bei Patienten mit Herzinfarkt (RR = 0,74 bzw. RR = 0,81; Verweis auf Olsson 1992<sup>17</sup> und BBPP 1988<sup>18</sup>).

Die berücksichtigten gepoolten Analysen zu Antidepressiva der II. Generation zeigten die gleichen Remissionsraten für Männer und Frauen bei Patienten mit schweren Depressionen, behandelt mit Fluoxetin, Fluvoxamin oder Paroxetin (36 % vs. 36 %; Verweis auf Thase 2005<sup>19</sup>) oder mit Venlafaxin (45 % vs. 45 %; Verweis auf Entsuah 2001<sup>20</sup>). Die zusätzlich beschriebenen Analysen mit moderater Qualität der Evidenz zu unerwünschten Wirkungen zeigten eine höhere Rate sexueller Dysfunktion bei Männern als bei Frauen mit schweren Depressionen, die mit Paroxetin behandelt wurden (Verweis auf Kennedy 2006<sup>21</sup>).

### 4.1.2.2 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten

Von insgesamt 16 durch die Literaturrecherche identifizierten Treffern zur Sekundärstudien für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten wurde keine systematische Übersicht identifiziert. Es wurde nur die

im Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010 genannte systematische Übersicht zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (Helfland et al. 2009)<sup>22</sup> in die Analyse einbezogen (Tabelle 4).

#### **Drug Class Review des „Drug Effectiveness Review Projects“ (Helfland et al. 2009<sup>22</sup>)**

Der „Drug Class Review“ von Helfland et al. 2009<sup>22</sup> (mit Literaturrecherche bis Januar 2009) ist keine Analyse mit expliziten Vergleichen erwünschter und/oder unerwünschter Wirkungen von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten zwischen Männern und Frauen. Diese Vergleiche werden nur innerhalb von Subgruppenanalysen betrachtet. Zur Bewertung wurden systematische Übersichten, randomisierte kontrollierte Studien (mit über 100 Patienten) und Beobachtungsstudien ausschließlich mit langfristiger Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten einbezogen. Die Subgruppenanalyse schlussfolgert, dass Gender (genauso wie Alter und Nationalität) keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Medikamenten Carvedilol, Metoprolol und Propranolol haben.

#### **4.1.2.3 Ergebnisse zu Antidepressiva**

Von insgesamt 46 durch die Literaturrecherche identifizierten Treffern zu Sekundärstudien für Antidepressiva wurden mehrere systematische Übersichten identifiziert. Einige dieser Übersichten entsprachen nicht der Zielindikation (wie Mohr 2008<sup>23</sup>, Mooney 2004<sup>24</sup>, Taylor 2013<sup>25</sup>), andere erschienen mit der Literaturrecherche bis 1999 (Frackiewicz et al. 2000<sup>26</sup>) bzw. bis 2000 (Yonkers und Brawman-Mintzer 2002<sup>27</sup>) gemäß den Einschlusskriterien des Berichts als veraltet.

Bei zwei Publikationen (Haack et al. 2009<sup>28</sup>, Marazziti et al. 2013<sup>29</sup>) handelt es sich um „quasi“ systematische Arbeiten (Recherche nur in PubMed/MEDLINE) zu sehr breiten Themen (Nebenwirkungen von allen psychotropen Medikamenten bzw. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von allen psychotropen Medikamenten). Die Daten sind außerdem nicht systematisch präsentiert. Diese Publikationen werden nicht als systematischer Review eingestuft und im vorliegenden Review nicht betrachtet.

Es werden somit nur vier durch die Recherche identifizierte Publikationen zu Antidepressiva der Arbeitsgruppe von Bigos und Bies (Bies et al. 2003<sup>30</sup>, Bigos et al. 2009<sup>31</sup>) sowie von Gibiino und Serretti (Serretti et al. 2011<sup>32</sup>, Gibiino et al. 2014<sup>33</sup>) in die Analyse einbezogen. Außerdem wird in die Analyse das im Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup> aufgeführte „Drug Class Review“ (Update 4) zu Antidepressiva der II. Generation (Gartlehner et al. 2008)<sup>34</sup> und dessen weiteres Update (Gartlehner et al. 2011)<sup>35</sup> eingeschlossen (Tabelle 4).

#### **„Drug Class Reviews“ des „Drug Effectiveness Review Projects“ (Gartlehner et al. 2008, Gartlehner et al. 2011)**

Der „Drug Class Review“ (mehrere Updates) ist keine Analyse mit expliziten Vergleichen erwünschter und/oder unerwünschter Wirkungen von Antidepressiva zwischen Männern und Frauen. Diese Vergleiche werden nur innerhalb der Subgruppenanalysen betrachtet. In den „Drug Class Reviews“ wurden Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien (mit über 40 Patienten) und Beobachtungsstudien (mit über 100 Patienten) ausschließlich mit über sechswöchiger Anwendung von Antidepressiva der II. Generation einbezogen.

Im 4. Update des „Drug Class Reviews“ (mit Literaturrecherche bis April 2008, Gartlehner et al. 2008<sup>34</sup>; diese Ergebnisse einbezogen in den Overview von systematischen Übersichten) wurde keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Outcomes bei Patienten mit Depressionen festgestellt.

Eine Subgruppenanalyse des 5. Updates des „Drug Class Reviews“ zu Antidepressiva der II. Generation (mit Literaturrecherche bis September 2010; Gartlehner et al. 2011)<sup>35</sup> fand zwei Publikationen mit signifikanten Unterschieden zwischen Geschlechtern in den Raten unerwünschter Ereignisse: Unterschiede in sexueller Dysfunktion bei Anwendung von Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin (Verweis auf Serretti 2009<sup>36</sup>) sowie Risikozunahme für Erbrechen bei Anwendung von Desvenlafaxin bei Frauen (Verweis auf Kornstein 2010<sup>37</sup>). Dieser Review schlussfolgert allerdings eine grundsätzlich ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit dieser Medikamente bei Männern und Frauen mit schwerer Depression.

**Systematische Übersichte der Arbeitsgruppe Bigos – Bies (Bigos et al. 2009<sup>31</sup>, Bies et al. 2003<sup>30</sup>)**

Die Publikationen der Arbeitsgruppe Bigos - Bies (Bigos et al. 2009<sup>31</sup>, Bies et al. 2003<sup>30</sup>) beschreiben geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antidepressiva. Die Literaturrecherche wurde in PubMed durchgeführt und deckt den Zeitraum bis zum August 2002 (Bies 2003<sup>30</sup>) bzw. bis zum Dezember 2008 (Bigos 2009<sup>31</sup>; Update) ab. Die Angaben zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Pharmakodynamik werden nach Gruppen von Antidepressiva aufgeteilt. Diese Angaben sind deskriptiv oder betreffen nur die Mittelwerte der Effekte. Es erfolgte keine statistische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Inhaltlich kann die Arbeit zusätzlich zum Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup> und zum „Drug Class Review“ grundsätzlich nur die Information zu trizyklischen Antidepressiva liefern. Unter Berücksichtigung der gleichen Kriterien für „favorisierende“ Ergebnisse wie im Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010 (bei statistisch signifikantem Unterschied oder Effektunterschied über 25%<sup>15</sup>) können aus den vorliegenden Tabellen keine Daten für geschlechtsspezifischen Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit der trizyklischen Antidepressiva bei Behandlung von Depressionen genannt werden. Es liegen auch keine entsprechenden Daten nach den genannten Kriterien (siehe oben) für andere Medikamentengruppen vor. Es werden lediglich Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede ohne Zahlen und Angaben zur Signifikanz bzw. Behauptungen aus indirekten Vergleichen dargestellt.

**Systematische Übersichten mit Meta-Regressionen der Arbeitsgruppe Serretti – Gibiino (Serretti et al. 2011<sup>32</sup>, Gibiino et al. 2014<sup>33</sup>)**

Bei den Publikationen handelt es sich um systematische Übersichten mit Metaregressionsanalysen von Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Patienten mit schweren Depressionen. In einer Publikation wurde das Medikament Paroxetin (Serretti et al. 2011<sup>32</sup>) und die Medikamente Sertralin und Venlafaxin (Gibiino et al. 2014<sup>33</sup>) analysiert.

Die Literaturrecherche wurde in MEDLINE, EMBASE und anderen Literaturdatenbanken bis März 2008 (Serretti et al. 2011<sup>32</sup>) und bis 2011 (Gibiino et al. 2014<sup>33</sup>) durchgeführt. In die Auswertung wurden ausschließlich doppel-verblindete randomisierte kontrollierte Studien einbezogen. Die Studienqualität wurde mit dem Jadad-Score bewertet. Es wurden entsprechende Metaregressionsanalysen zum Zusammenhang von soziodemografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika (ausgedrückt meistens als Anteil von Patienten in den Studien mit jeweiligem Parameter; z. B. % Männer) und Wirksamkeitsparametern (Symptomänderung anhand der Hamilton Depression (HAMD) oder Montgomery and Asberg Depression Rating (MADRS) Skalen bis zu zwei, vier, sechs oder acht Wochen) durchgeführt.

Insgesamt wurden 55 Studien zu Paroxetin mit über 5.000 Patienten (Serretti et al. 2011<sup>32</sup>) sowie 59 Studien zu Sertralin und 57 Studien zu Venlafaxin mit jeweils über 6.000 Patienten (Gibiino et al. 2014<sup>33</sup>) analysiert (keine Angaben zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen wie z. B. Durchschnittsalter in den Studien). Es wurden ein signifikant stärkerer Effekt von Paroxiten und von Venlafaxin jeweils vs. Placebo bei Frauen als bei Männern sowie ein Trend für einen stärkeren Effekt bei Frauen beim Einsatz von Sertralin vs. Placebo festgestellt.

**Tabelle 4: Ergebnisse aus systematischen Übersichten**

Quelle	Methode	Ergebnisse
<i>Beide Medikamentengruppen</i>		
Gartlehner et al. 2010 <sup>15</sup>	Overview von „Drug Class Reviews“ (systematische Übersichten, USA), die bis Januar 2010 publiziert wurden. Basis: Primärstudien unterschiedlicher Studiendesigns und gepoolte Auswertungen. Einbezogen Studien von höherer Qualität nach Einstufung der Autoren des jeweiligen „Drug Class Reviews“. Aufteilung der Ergebnisse in Männer oder Frauen „favorisierende“ (bei statistisch signifikantem Unterschied oder Effektunterschied über 25 %), „nicht signifikante“ (Effektunterschied bis 25 %), oder „widersprüchliche“ (Studienresultate unterschiedlich).	Ähnliche Effektschätzer für Mortalitätsreduktion für Männer und für Frauen sowohl bei Patienten mit chronischer Insuffizienz (Verweis auf Shekelle 2003 <sup>16</sup> ) als auch bei Patienten mit Herzinfarkt (Verweis auf Olsson 1992 <sup>17</sup> und BBPP 1988 <sup>18</sup> ). Gleiche Remissionsraten für Männer und Frauen bei Patienten mit schweren Depressionen, behandelt mit Fluoxetin, Fluvoxamin oder Paroxetin (Verweis auf Thase 2005 <sup>19</sup> ) oder mit Venlafaxin (Verweis auf Entsuah 2001 <sup>20</sup> ). Eine höhere Rate sexueller Dysfunktion bei Männern bei Behandlung mit Paroxetin (Verweis auf Kennedy 2006 <sup>21</sup> ).

**Tabelle 4: Ergebnisse aus systematischen Übersichten – Fortsetzung**

Quelle	Methode	Ergebnisse
<i>Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten</i>		
„Drug Class Review“ (Helfland et al. 2009 <sup>22</sup> )	Systematische Übersicht mit Literaturrecherche bis Januar 2009. Einbezogen: systematische Übersichten, RCT mit > 100 Patienten und Beobachtungsstudien mit langfristiger Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten. Vergleiche zwischen Männern und Frauen nur innerhalb von Subgruppenanalysen.	Schlussfolgerung: Gender hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Medikamenten Carvedilol, Metoprolol und Propranolol
<i>Antidepressiva</i>		
„Drug Class Review“ (letzter Update Gartlehner et al. 2011 <sup>35</sup> )	Systematische Übersicht mit Literaturrecherche bis September 2010. Einbezogen: Metaanalysen, RCT mit > 40 Patienten und Beobachtungsstudien mit > 100 Patienten und > 6-wöchiger Anwendung von Antidepressiva der II. Generation. Vergleiche zwischen Männern und Frauen nur innerhalb von Subgruppenanalysen.	Unterschiede in sexueller Dysfunktion bei Anwendung von Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin (Verweis auf Serretti 2009 <sup>36</sup> ) sowie Risikozunahme bei Frauen für Erbrechen bei Anwendung von Desvenlafaxin (Verweis auf Kornstein 2010 <sup>37</sup> ). Grundsätzlich ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente bei Männern und Frauen mit schwerer Depression.
Arbeitsgruppe Bigos – Bies (Bigos et al. 2009 <sup>31</sup> , Bies et al. 2003 <sup>30</sup> )	Systematische Übersichten mit Literaturrecherche decken den Zeitraum bis zum August 2002 (Bies 2003) bzw. bis zu Dezember 2008 (Bigos 2009; Update). Angaben zu geschlechtsspezifischen Unterschieden deskriptiv oder betreffen nur Mittelwerte der Effekte; aufgeteilt nach Gruppen von Antidepressiva.	Zusätzlich zum „Drug Class Review“ nur Information zu trizyklischen Antidepressiva. Keine Evidenz aus Tabellen für Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit der trizyklischen Antidepressiva (bei Anwendung gleicher Kriterien für „favorisierende“ Ergebnisse wie im Gartlehner et al. 2010). Ansonsten Hinweise ohne Zahlen und Angaben zur Signifikanz bzw. Behauptungen aus indirekten Vergleichen.
Arbeitsgruppe Serretti – Gibiino (Serretti et al. 2011 <sup>32</sup> , Gibiino et al. 2014 <sup>33</sup> )	Systematische Übersichten mit Literaturrecherche bis März 2008 (Serretti et al. 2011) für Paroxetin und bis 2011 (Gibiino et al. 2014) für Sertralin und Venlafaxin. Einbezogen: nur doppelt-verblindete RCT. Metaregression zum Zusammenhang % Männer und Wirksamkeitsparametern.	Ein signifikant stärkerer Effekt von Paroxiten und von Venlafaxin jeweils vs. Placebo bei Frauen als bei Männern sowie ein Trend für einen stärkeren Effekt bei Frauen beim Einsatz von Sertralin vs. Placebo.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

### 4.1.3 Gepoolte Auswertungen

#### 4.1.3.1 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten

Von insgesamt 16 durch die Literaturrecherche identifizierten Treffern zu Sekundärstudien für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten wurde eine Publikation mit gepoolten Auswertungen (He et al. 2012<sup>38</sup>) identifiziert, die in den systematischen Übersichten nicht betrachtet wurde. Drei weitere Publikationen mit gepoolten Auswertungen (BBPP 1988<sup>18</sup>, Olsson 1992<sup>17</sup>, Shekelle 2003<sup>16</sup>) wurden im Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup> genannt und berücksichtigt. Deswegen werden diese Publikationen hier nicht extra beschrieben (Tabelle 5).

#### Metaanalyse von He et al. 2012<sup>38</sup>

Die Analyse von He et al. 2012<sup>38</sup> zielte darauf ab zu prüfen, ob der Nutzen durch Einsatz der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz geschlechtsspezifisch ist.

Die Analyse schloss alle randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zu Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol mit einer Beobachtungszeit für Mortalität von über drei Monaten ein. Die entsprechenden Studien wurden durch Recherche in MEDLINE und Referenzen der Übersichtsartikel gesucht. Es wurden insgesamt 28 RCT in die Analyse einbezogen (keine Angaben zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen wie z. B. Durchschnittsalter in den Studien).

Die Studien wurden in Subgruppen nach Männeranteil aufgeteilt: unter 70 % (fünf RCT mit ca. 300 Patienten), von 70 % bis 80 % (sieben RCT mit ca. 9.000 Patienten) und über 80 % (acht RCT mit ca. 5.000 Patienten). Die Studienergebnisse wurden auf statistische Heterogenität überprüft und in einer Metaanalyse mithilfe von RR auf dem 95 % Konfidenzintervall (KI) zusammengefasst. Trotz Hinweis der Anwendung eines statistischen Tests für Interaktion zwischen den Subgruppen, fehlen jegliche Hinweise auf Ergebnisse dieses Tests im Text.

Die ermittelten Effektschätzer für alle Studien und für alle Subgruppen deuten auf Risikoreduktion für Mortalität durch Einsatz der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten hin, obwohl das 95 % KI für die Subgruppe mit unter 70 % der Männeranteil (aufgrund deutlich geringerer Patientenzahl) auch eine Risikozunahme nicht ausschloss. Wegen fehlender Angaben zu Ergebnissen des Interaktionstests ist die Aussage der Autoren zur Abhängigkeit des Effekts von Männeranteil in den Studien nicht nachvollziehbar (RR für die Subgruppen ähnlich).

#### 4.1.3.2 Ergebnisse zu Antidepressiva

Von insgesamt 46 durch die Literaturrecherche identifizierten Treffern zur Sekundärstudien für Antidepressiva wurden mehrere Publikationen mit gepoolten Auswertungen identifiziert. Einige dieser Analysen hatten eine abweichende Zielindikation (wie Clayton 2006<sup>39</sup>, Rothbaum 2008<sup>40</sup>, Sussman 2001<sup>41</sup>) (Tabelle 5).

Die Publikationen der Arbeitsgruppe Entsua – Thase (Entsua et al. 2001<sup>20</sup>, Thase et al. 2005<sup>19</sup>), gepoolte Analysen der gleichen acht RCT, sind bereits bei dem Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup> berücksichtigt; diese Publikationen werden hier nicht extra beschrieben. Es werden somit vier durch die Recherche (Wohlfarth et al. 2004<sup>42</sup>, Khan et al. 2005<sup>43</sup>, Kornstein et al. 2006<sup>44</sup>, Stewart et al. 2006<sup>45</sup>) und zusätzlich eine durch die Handsuche (Kornstein et al. 2010<sup>37</sup>) identifizierten Publikationen in die Analyse einbezogen.

##### Analyse von Wohlfarth et al. 2004<sup>42</sup>

Die Analyse von Wohlfarth et al. 2004<sup>42</sup> untersuchte die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Ansprechen der Patienten mit schwerer Depression auf trizyklische Antidepressiva (deswegen wurde Publikation in den „Drug Class Review“ zu Antidepressiva der II. Generation nicht einbezogen).

Die berücksichtigten Studien sind ausschließlich RCT. Sie stammen aus der Datenbank der Dossiers zur Arzneimittelregistrierung (bei dem Medicines Evaluation Board; Angaben der Arzneimittelhersteller) in den Niederlanden. Von 32 in den Jahren zwischen 1979 und 1991 registrierten Studien verfügten insgesamt 30 Studien (27 zu Imipramin und drei zu Amitriptylin) mit insgesamt 3.886 Patienten (1.555 Männer und 2.331 Frauen) über Information zum Geschlecht der Probanden. Sie wurden in die Analyse einbezogen.

Die Überprüfung der Interaktion zwischen Geschlecht und Therapie wurde je nach untersuchtem Endpunkt in einem linearen bzw. in einem logistischen Regressionsmodell durchgeführt. Obwohl zwei einzelne (jeweils unterschiedliche) Studien eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Änderungen am HAMD-Score sowie Response bzw. Remission am HAMD-Score zeigten (zugunsten Männer oder Frauen), waren die in einer Metaanalyse ermittelten Effektschätzer für Änderungen am HAMD-Score ähnlich bei Männern und bei Frauen sowohl in den Altersgruppen über als auch unter 50 Jahren. Die Ergebnisse sprechen somit gegen den geschlechtsspezifischen Unterschied im Ansprechen der Patienten mit schwerer Depression auf trizyklische Antidepressiva.

##### Metaanalyse von Khan et al. 2005<sup>43</sup>

Die Metaanalyse von Khan et al. 2005<sup>43</sup> wird im „Drug Class Review“ zu Antidepressiva der II. Generation<sup>34, 35</sup> und auch im Overview von systematischen Übersichten von Gartlehner et al. 2010<sup>15</sup> trotz des Publikationsjahrs 2005 weder bei den eingeschlossenen noch bei den ausgeschlossenen Artikeln erwähnt.

Das Ziel der Analyse war eine Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede im Ansprechen der Patienten mit mittelschwerer und schwerer Depression auf SSRI- und auf SNRI-Antidepressiva.



Es wurden die Daten von 15 aus insgesamt 29 durch das Northwest Clinical Research Center (Washington) durchgeführten doppelt-verblindeten randomisierten Placebo-kontrollierten von den Arzneimittelherstellern zur Verfügung gestellten Studien (323 Patienten) einbezogen. Die Patienten wurden mit SSRI-Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram und Escitalopram; entsprechend 48, 38, 27, sechs und elf Patienten), SNRI-Antidepressiva (Venlafaxin; 48 Patienten) oder Placebo behandelt. Es wurden mehrere nicht-adjustierte sowie adjustierte statistische Auswertungen durchgeführt.

Die Änderungen an der HAMD-Skala und an den MADRS-Skalen sowie die Response-Raten an der HAMD-Skala waren höher bei Frauen als bei Männern, signifikant beim Einsatz von SSRI-Antidepressiva und nicht signifikant beim Einsatz von SNRI-Antidepressiva und von Placebo. Die Remissionsraten beim HAMD-Score blieben sowohl für SSRI- als auch für SNRI-Antidepressiva zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich. Es gab auch keine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Therapie (SSRI, SNRI, Placebo) an den beiden Skalen. Männer und Frauen erhielten im Durchschnitt grundsätzlich eine ähnliche Dosis von Antidepressiva pro Kilogramm Körpergewicht, wobei die durchschnittliche Dosis von Fluoxetin bei Frauen fast doppelt so hoch wie bei Männern war. Die Autoren schlussfolgern, dass das Ansprechen auf die SSRI-Antidepressiva bei Frauen möglicherweise stärker als bei Männern ist.

### **Analysen von Arbeitsgruppe Kornstein – Stewart (Kornstein et al. 2006<sup>44</sup>, Stewart et al. 2006<sup>45</sup>, Kornstein et al. 2010<sup>37</sup>)**

Kornstein et al. 2006<sup>44</sup> und Stewart et al. 2006<sup>45</sup> untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit des SSRI-Antidepressivums Duloxetin und Kornstein et al. 2010<sup>37</sup> die des SNRI-Antidepressivums Desvenlafaxin jeweils bei über 18-jährigen Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen mit schwerer Depression. Es wurden die Daten aus sieben multizentrischen doppelt-verblindeten randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zum Vergleich Duloxetin vs. Placebo (896 vs. 726 Patienten) und aus neun solcher Studien zum Vergleich Desvenlafaxin vs. Placebo (1.805 vs. 1108 Patienten) in die Auswertung einbezogen. Die Wirksamkeit wurde mit verschiedenen Skalen (HAMD, MADRS, Clinical Global Impression Scale etc.) und die Lebensqualität mit der Quality of Life in Depression Scale (QLDS) gemessen.

Duloxetin war wirksamer als Placebo sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Kornstein et al. 2006<sup>44</sup>). Trotz Trends für stabileres Ansprechen sowie stärkere Schmerzlinderung bei Frauen gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Änderungen an den Skalen der jeweiligen Wirksamkeitsparameter einschließlich Lebensqualität. Die Raten unerwünschter Ereignisse unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (Übelkeitsrate war ca. dreimal höher bei Frauen in der Placebo-Gruppe; Stewart et al. 2006<sup>45</sup>).

Desvenlafaxin zeigte sich wirksamer als Placebo sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Kornstein et al. 2010<sup>37</sup>). Es gab aber keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Wirksamkeitsparametern und Geschlecht. Die Odds-Ratios (OR) (Desvenlafaxin vs. Placebo) für Response- und für Remissionsraten waren relativ ähnlich zwischen Männern und Frauen insgesamt und auch in verschiedenen Altersgruppen. Es gab außerdem keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den OR (Desvenlafaxin vs. Placebo) für unerwünschte Wirkungen, mit Ausnahme von signifikant höherem Risiko für Erbrechen bei Frauen.

**Tabelle 5: Ergebnisse aus gepoolten Auswertungen**

Quelle	Methodik	Ergebnisse
<i>Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten</i>		
Metaanalyse von He et al. 2012 <sup>38</sup>	Einbezogen: RCT zu Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol mit einer Beobachtungszeit für Mortalität > 3 Monaten. Studien gesucht durch Recherche in MEDLINE und Hand-suche. Studien aufgeteilt in Subgruppen nach Männeranteil: < 70 %, 70 %–80 %, > 80 %. Durchgeführt: Metaanalyse.	Aussage der Autoren zur Abhängigkeit des Effekts von Männeranteil in den Studien nicht nachvollziehbar (RRs für Mortalität in den Subgruppen ähnlich).

**Tabelle 5: Ergebnisse aus gepoolten Auswertungen – Fortsetzung**

Quelle	Methodik	Ergebnisse
<i>Antidepressiva</i>		
Analyse von Wohlfarth et al. 2004 <sup>43</sup>	Berücksichtigt ausschließlich RCT für trizyklische Antidepressiva (deswegen im „Drug Class Review“ nicht einbezogen). Durchgeführt: lineare und logistische Regressionen.	Effektschätzer für Änderungen am HAMD-Score ähnlich bei Männern und bei Frauen sowohl in den Altersgruppen über als auch unter 50 Jahren
Metaanalyse von Khan et al. 2005 <sup>43</sup>	Daten für doppelt-verblindete RCT von den Arzneimittelherstellern (im „Drug Class Review“ weder bei eingeschlossenen noch bei ausgeschlossenen Artikel erwähnt). Mehrere nicht-adjustierte sowie adjustierte statistische Auswertungen durchgeführt.	Änderungen an den Depressionsskalen höher bei Frauen, signifikant beim Einsatz von SSRI Antidepressiva. Remissionsraten zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich. Keine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Therapie (SSRI, SNRI, Placebo).
Arbeitsgruppe Kornstein – Stewart (Kornstein et al. 2006 <sup>44</sup> , Stewart et al. 2006 <sup>45</sup> , Kornstein et al. 2010 <sup>37</sup> )	Einbezogen: doppelt-verblindete RCT Duloxetin vs. Placebo (Kornstein et al. 2006 und Stewart et al. 2006) und Desvenlafaxin vs. Placebo (Kornstein 2010)	Keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Wirksamkeitsparametern und Geschlecht. Die Raten unerwünschter Ereignisse unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern; Ausnahme – Erbrechen bei Frauen bei Desvenlafaxin (Übelkeitsrate ca. 3-Mal höher bei Frauen in der Placebo-Gruppe).

HAMD = Hamilton Depression Scale. SNRI = . RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. SNRI = Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren. SSRI = Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren.

#### 4.1.4 Studien zu direkten Vergleichen

##### 4.1.4.1 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten

Zwei von sechs Publikationen von Studien mit Angaben zu Beta-Blocker haben Ergebnisse direkt zwischen männlichen und weiblichen Anwendern verglichen (Tabelle 6).

##### Angaben der Studie von Enriquez 2008<sup>46</sup>

Das Ziel der Studie von Enriquez 2008<sup>46</sup> war eine Untersuchung der Prävalenz der unerwünschten Wirkungen bei Männern und Frauen mit koronarer Herzkrankheit im Zusammenhang mit der Verschreibung verschiedener Herztherapeutika (darunter auch Beta-Blocker) im klinischen Alltag. Die Studie wurde 2005 an der ambulanten kardiologischen Klinik des Rush University Medical Centers, in Chicago, durchgeführt (einbezogen: 304 Patienten; Durchschnittsalter: 67 Jahre).

Insgesamt zehn von 119 Männer und zwölf von 122 Frauen, die Beta-Blocker einnahmen, zeigten nach ca. einem Jahr unerwünschte Wirkungen (jeweils ca. 10 %; es wurde kein Signifikanztest durchgeführt).

##### Auswertungen der Studie von Fan 2008<sup>47</sup>

Die Studie von Fan 2008<sup>47</sup> untersuchte Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Ansprechen auf blutdrucksenkende Therapie bei chinesischen Patienten mit arterieller Hypertonie. Die Patienten im Alter von 40 bis 75 Jahren wurden in vier Gruppen randomisiert, eine davon erhielt eine Therapie mit Atenolol (621 Patienten; Durchschnittsalter: 59 Jahre). Neben den Surrogatparametern Blutdruck und Pulsfrequenz wurden die Raten unerwünschter Wirkungen verglichen, ohne und nach Adjustierung für mehrere Variablen (Alter, basaler Blutdruck, Body-Maß-Index, Herzfrequenz, Blutlipide und Medikamentendosis).

Die Raten unerwünschter Wirkungen nach acht Wochen waren niedriger bei Frauen (11,6 % vs. 15,8 %, OR = 0,83), allerdings nicht signifikant sowohl bei der Auswertung ohne als auch mit Adjustierung.

#### 4.1.4.2 Ergebnisse zu Antidepressiva

Drei von sieben Publikationen mit Angaben zu Antidepressiva haben Ergebnisse direkt zwischen männlichen und weiblichen Anwendern verglichen (Tabelle 6).

##### **Auswertungen der Studie von Tomita 2014<sup>48</sup>**

Das Ziel der Studie von Tomita 2014<sup>48</sup> war eine Untersuchung der Prädiktion der Wirksamkeit des Antidepressivums Paroxiten bei Patienten mit schwerer Depression. Die Wirksamkeit wurde mit dem MADRS-Score bewertet. 120 japanische Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit MADRS > 20 wurden in die Studie einbezogen und 89 vollendeten das Studienprotokoll (Durchschnittsalter: 47 Jahre); 17 von 31 weiteren haben wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen im MADRS-Score, MADRS-Verbesserungsraten sowie in Response-Raten nach sechs Wochen. Es wurde bei der Auswertung kein Einfluss von möglichen Störfaktoren auf diese Ergebnisse berücksichtigt.

##### **Auswertungen der Clinical Research Center for Depression (CRESCEND) Studie<sup>49</sup>**

Die CRESCEND-Studie<sup>49</sup> betrachtete Patienten mit einer Depression unter realen Bedingungen. Die Patienten mit einer neuen Depressionsepisode wurden in Südkorea landesweit unabhängig von Depressionssubtyp, Begleitkrankheiten in Kooperation mit 18 Kliniken sowohl aus dem stationärem als auch dem ambulanten Sektor einbezogen. Die Therapie in Bezug auf Medikament, Dosierung und Therapieregime konnte von jedem Arzt selbständig ausgewählt werden. In die publizierte Auswertung wurden ausschließlich Patienten mit HAMD-Score  $\geq 14$  einbezogen.

Zur Ergebnismessung wurden die HAMD, Hamilton Anxiety Rating (HAMA), Clinical Global Impression und Social and Occupational Functioning Assessment (SOFAS) Skalen angewendet. Es wurden sowohl direkte Vergleiche der Ergebnisse zwischen Männern und Frauen als auch Vergleiche nach Adjustierung (für signifikant unterschiedliche Variablen beim direkten Vergleich) eingesetzt. Die Adjustierung erfolgte für Alter, Ausbildung, Einkommen, Familienstatus, Diagnosegruppe, Krankheitsdauer, basalen HAMD-Score und Kollaborationszentrum. Die statistische Signifikanz wurde für Mehrfachtestierung nach Bonferroni korrigiert (signifikante Ergebnisse bei  $p < 0,005$ ).

In die Analyse wurden die Daten von 723 Patienten (535 Frauen, 188 Männer) einbezogen. Im Durchschnitt waren Frauen vier Jahre älter als Männer (Durchschnittsalter 49,5 und 45,3 Jahre), hatten eine niedrigere Ausbildung und ein geringeres Einkommen; ein größerer Frauenanteil war erwerbslos, verheiratet und hatte eine längere Krankheitsdauer (alle Unterschiede signifikant). Es gab aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den basalen Scores sowie in den durchgeführten Therapieregimen.

Die Response- und die Remissionsraten waren nach zwölf Monaten an allen angewendeten Skalen höher bei Frauen. Die OR lagen sowohl bei nicht-adjustierten als auch bei adjustierten Analysen zwischen 1,3 und 1,6. Die ermittelten KI zeigten signifikante Ergebnisse für Response an HAMD- und HAMA-Skalen sowie für Remission an der HAMD-Skala. Auch die Zeiten bis zur Remission bzw. bis zur Response an diesen Skalen waren sowohl bei nicht-adjustierten als auch bei adjustierten Analysen entsprechend kürzer bei Frauen, signifikant aber nur für Response an HAMD- und HAMA-Skalen und für Remission an der Clinical Global Impression Skala.

##### **Auswertungen der STAR\*D Studie<sup>50</sup>**

Die STAR\*D Studie<sup>50</sup> schloss ausschließlich ambulante 18- bis 75-jährige Patienten mit einer nicht psychotischen Depression ein. Es wurden ausschließlich Patienten mit HAMD-Score  $\geq 14$  und Ansprechen auf antidepressive Therapie bei der gegenwärtigen Depressionsepisode einbezogen. Die 12- bis 14-wöchige Therapie mit SSRI-Antidepressiva Citalopram erfolgte an einem von insgesamt 41 beteiligten Zentren in den USA. Die Citalopram-Dosis wurde zur Maximierung der Wirksamkeit und der Sicherheit entsprechend einer speziell vorbereiteten Leitlinie angepasst.

Die Depressionssymptomatik wurde mithilfe der HAMD (primärer Outcome), der gekürzten Version der Inventory of Depressive Symptomatology Scale (QIDS) gemessen durch den Kliniker oder selbst-

berichtet untersucht. Unerwünschte Wirkungen wurden mithilfe der Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Ratings (FIBSER)-Skala gemessen. Es wurden sowohl direkte Vergleiche der Ergebnisse zwischen Männern und Frauen als auch Vergleiche nach Adjustierung (für beteiligte Zentren und für signifikant unterschiedlich verteilten Variablen bei der Anfangsuntersuchung) durchgeführt. Die genannte Adjustierung erfolgte neben Therapiezentrum für Alter, ethnische Zugehörigkeit, Familienstatus und weitere signifikant unterschiedliche Merkmale bei der Anfangsuntersuchung. Es erfolgte keine Korrektur der statistischen Signifikanz für Mehrfachtestierung.

Die Auswertung stützt sich auf die Daten von 2.876 Patienten (1.833 Frauen, 1.043 Männer) mit zumindest einer Kontrolluntersuchung. Im Durchschnitt waren Frauen fast drei Jahre älter als Männer (Durchschnittsalter: 39,8 und 42,6 Jahre) und hatten eine stärker ausgeprägte Depression (Unterschiede signifikant). Männer und Frauen unterschieden sich signifikant in Familiendiagnose, einigen Symptomen, Begleiterkrankungen sowie in mehreren weiteren Parametern (Setting, ethnische Zugehörigkeit, Erwerbs- und Familienstatus).

Die Remissionsraten an der HAMD-Skala sowie die Response- und die Remissionsraten an der selbstberichteten QIDS-Skala waren etwas höher bei Frauen. Die OR lagen sowohl bei nicht-adjustierten als auch bei adjustierten Analysen zwischen 1,1 und 1,3. Signifikante Ergebnisse bei adjustierten Analysen wurden für die Remission an der HAMD-Skala festgestellt; keine signifikanten Ergebnisse an anderen Skalen und für die Zeit bis zur Remission bzw. bis zur Response. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den Raten der unerwünschten Wirkungen, wobei die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei Männern um ca. 1,3-mal höher war (4,8 % vs. 3,6 %; nicht-adjustiert).

**Tabelle 6: Ergebnisse aus Studien zu direkten Vergleichen**

Quelle	Methodik	Ergebnisse
<i>Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten</i>		
Studie von Enriquez 2008 <sup>46</sup>	Untersucht Prävalenz unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der Verschreibung im klinischen Alltag.	Jeweils ca. 10 % der Frauen und Männer zeigten unerwünschte Wirkungen (kein Signifikanztest durchgeführt).
Studie von Fan 2008 <sup>47</sup>	Untersucht Unterschiede in Ansprechen auf blutdrucksenkende Therapie.	Raten unerwünschter Wirkungen nicht signifikant niedriger bei Frauen.
<i>Antidepressiva</i>		
Studie von Tomita 2014 <sup>48</sup>	Untersucht die Prädiktion der Wirksamkeit des Antidepressivums Paroxiten.	Keine signifikanten Unterschiede im Score, in Verbesserungs- sowie in Responder-Raten.
CRESCEND-Studie <sup>49</sup>	Therapiewahl durch Arzt unter realen Bedingungen. Direkte Vergleiche als auch Vergleiche nach Adjustierung (mehrere Parameter) für signifikant unterschiedliche Variablen beim direkten Vergleich zwischen Männern und Frauen.	Response- und die Remissionsraten nach 12 Monaten höher bei Frauen (an einigen Skalen signifikant). Zeiten bis zur Remission bzw. bis zur Response kürzer bei Frauen (an einigen Skalen signifikant).
STAR*D-Studie <sup>50</sup>	Therapie mit SSRI Antidepressivum Citalopram. Direkte Vergleiche als auch Vergleiche nach Adjustierung für beteiligte Zentren und für signifikant unterschiedlich verteilte Variablen bei der Anfangsuntersuchung.	Response- und Remissionsraten etwas höher bei Frauen (signifikant bei adjustierten Analysen für die Remission). Keine signifikanten Ergebnisse für die Zeit bis zur Remission bzw. zur Response. Keine signifikanten Unterschiede in den Raten der unerwünschten Wirkungen.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. SSRI = Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren.

## 4.1.5 Studien mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern

### 4.1.5.1 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten

Vier von sechs Publikationen von Studien mit Angaben zu Beta-Blocker liefern Daten mit Einbeziehung von Nicht-Anwender (Tabelle 7).

**Auswertungen der SENIORS-Studie<sup>51</sup>**

Die SENIORS-Studie (Ambrosio 2011)<sup>51</sup> war ein RCT von Nebivolol vs. Placebo bei ca. 1.400 über 70-jährigen KHK-Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Vergleich zwischen Männern und Frauen wurde innerhalb der Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Hazard-Ratios (HR) von Nebivolol vs. Placebo für den primären kombinierten Outcome kardiovaskuläres ischämische Ereignis (Tod bzw. Krankenhauseinweisung wegen Herzinfarkt, unstabiler Angina pectoris bzw. plötzlicher Tod) nach zwei Jahren waren bei den beiden Subgruppen ähnlich (HR = 0,68 bei Männern und HR = 0,64 bei Frauen;  $p = 0,86$  für Interaktionstest). Die HR waren auch ähnlich bei über und unter 75-jährigen Patienten ( $p = 0,42$  für Interaktionstest).

**Auswertungen der Studie von Carlsson 2014<sup>52</sup>**

Das Ziel der Studie von Carlsson 2014<sup>52</sup> war eine Untersuchung des Zusammenhangs der Anwendung kardiovaskulärer Medikamente mit Mortalität in Schweden bei über 45-jährigen Patienten mit Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie. Die Daten für über 5.600 Zielpatienten, die 2001 bis einschließlich 2007 die 75 ausgewählten primären Gesundheitszentren besuchten, wurden mit den schwedischen „Total Population Register“, „In-patient Register“ und „Cause of Death Register“ verlinkt. Die HR für Mortalität zum Vergleich Anwender vs. Nicht-Anwender wurden mithilfe der medikamenten- und geschlechtsspezifischen Propensity Scores für Alter, Komorbidität, Bildung und Familienstand adjustiert.

Die zum Vergleich von B1-selektiven Beta-Blockern sowie von nicht-selektiven Beta-Blockern jeweils gegen keine Beta-Blocker errechneten adjustierte HR zeigten keine signifikanten Effekte von Beta-Blockern auf die Gesamtmortalität im durchschnittlichen Follow-up ca. 3,4 Jahre und waren relativ ähnlich bei Männern und bei Frauen, auch bei getrennten Auswertungen von unter und über 80-jährigen Patienten. Es wurden keine Ratios von den ermittelten HR (zum Vergleich des Effekts zwischen den Geschlechtern) errechnet und kein Interaktionstest durchgeführt.

**Auswertungen der Studie von Lin 2015<sup>53</sup>**

Die Studie von Lin 2015<sup>53</sup> untersuchte den Zusammenhang der Anwendung des Beta-Blockers Carvedilol auf das Krebsrisiko in der bundesweiten populationsbasierten Kohorte in Taiwan. Die Daten zu Patienten, Medikamentenanwendung und Diagnosen stammen aus dem Taiwan National Health Insurance Research Database. Es wurden insgesamt 6.771 Patienten (Durchschnittsalter: 63 Jahre) mit langfristiger Anwendung von Carvedilol und genauso viel Patienten mit ähnlichen basalen Charakteristika (gemachte Patienten) ohne Anwendung von Carvedilol ausgewählt.

Nach durchschnittlichem ca. 5,2-jährigen Follow-up war das Krebsrisiko in der Therapie und Kontrollgruppen höher bei Männern als bei Frauen. Die HR für Krebsrisiko beim Vergleich Carvedilol vs. kein Carvedilol waren allerdings ähnlich (HR = 0,75 bei Männern und HR = 0,73 bei Frauen). Es wurden keine Ratios von den ermittelten HR errechnet und kein Interaktionstest zum Vergleich des Effekts bei Männern vs. Frauen durchgeführt. Die HR waren ähnlich auch bei über und unter 65-jährigen Patienten.

**Auswertungen der Studie von Ruths 2015<sup>54</sup>**

Das Ziel der norwegischen populationsbasierten Studie von Ruths 2015<sup>54</sup> war eine Untersuchung des Zusammenhangs der Anwendung blutdrucksenkender Medikamente mit dem Hüftfrakturrisiko im Alter. Es wurden die Daten für alle Einwohner Norwegens 2005 im Alter von über 60 Jahren aus den Norwegian Prescription Database, Norwegian Hip Fracture Registry und Central Population Registry einbezogen. Die Verschreibungsdaten für mehrere blutdrucksenkende Medikamente, darunter auch Beta-Blocker, wurden mit den Daten für Hüftfraktur-Operationen von 2005 bis 2010 verlinkt. Es wurden standardisierte Inzidenz-Ratios (SIR) für Hüftfrakturen mit Standardisierung (Adjustierung) für Geschlecht, Alter und Anwendungsdauer (exponierte vs. nicht exponierte) errechnet.

Der Anteil der Beta-Blocker Anwender war ähnlich bei Männern und bei Frauen. Die standardisierten SIR (exponierte vs. nicht exponierte) für Hüftfrakturen zeigten eine signifikante Risikoreduktion der Hüftfrakturen bei Beta-Blocker Anwender beider Geschlechter und lagen im ähnlichen Bereich bei Männern (SIR = 0,7) und Frauen (SIR = 0,8). Es wurden keine Ratios von den ermittelten standardisier-

ten SIR (zum Vergleich des Effekts zwischen den Geschlechtern) errechnet sowie kein Interaktionstest durchgeführt.

#### 4.1.5.2 Ergebnisse zu Antidepressiva

Vier von sieben Publikationen mit Angaben zu Antidepressiva liefern Daten mit Einbeziehung von Nicht-Anwender (Tabelle 7).

##### **Auswertung der Registerdaten von Sundell 2011<sup>55</sup>**

Das Ziel der Studie von Sundell 2011<sup>55</sup> war eine Untersuchung der Verschreibungsstruktur von Antidepressiva bei den 20- bis 35-jährigen Männer und Frauen und der entsprechenden Mortalität in Schweden. Die Auswertung stützt sich auf die Daten zur Verschreibung von Antidepressiva 2006 des Swedish Prescribed Drug Registers. Die Daten über Sterbefälle wurden durch Verknüpfung aus dem Total Population Register entnommen.

Die Verschreibungsrate der Antidepressiva war fast doppelt so hoch bei Frauen als bei Männern. Beim direkten Vergleich waren die Mortalitätsraten bei Anwendern sowie bei Nicht-Anwender der Antidepressiva signifikant höher bei Männern als bei Frauen. Die Mortalität von Anwendern gegenüber Nicht-Anwendern der Antidepressiva war allerdings höher bei Frauen als bei Männern (RR = 6,01 vs. RR = 4,24; es liegen in der Publikation auch entsprechende Daten getrennt für die wichtigsten Antidepressiva vor). Es wurden keine Ratios von den ermittelten RRs errechnet (zum Vergleich des Effekts zwischen den Geschlechtern) sowie kein Interaktionstest durchgeführt. Zwar war das Alter von Männern und von Frauen ähnlich, es wurde bei der Auswertung allerdings kein Einfluss von anderen möglichen Störfaktoren auf die Ergebnisse berücksichtigt.

##### **Auswertungen der Studie von D'Incau 2014<sup>56</sup>**

Die Studie von D'Incau 2014<sup>56</sup> untersuchte Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich unerwünschter Wirkungen bei Anwendung psychotroper Medikamente, davon auch Antidepressiva, von 2007 bis 2009 in drei Regionen von Frankreich, Italien und Spanien (mit insgesamt über 10 Millionen Einwohner). Die Daten zur Anzahl definierter Tagestherapiedosen stammen aus Verschreibungsdaten. Die Daten zu unerwünschten Wirkungen wurden aus Berichten entsprechender regionaler Zentren für Arzneimittelüberwachung entnommen.

Die Anzahl angewendeter Tagestherapiedosen der Antidepressiva und die Anzahl von Berichten unerwünschter Wirkungen gemessen an der Einwohneranzahl waren jeweils ungefähr doppelt so hoch bei Frauen als bei Männern. Beim direkten Vergleich lagen die Raten unerwünschter Wirkungen gemessen an der Anzahl der verschriebenen Tagestherapiedosen allerdings bei beiden Geschlechtern im ähnlichen Bereich. Die einzige Subgruppe unerwünschter Wirkungen, die signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei der Anwendung von Antidepressiva zeigte, war „psychische Störungen“ (Ängstlichkeit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit); diese Störungen waren bei Männern häufiger. Es wurde bei der Auswertung kein Einfluss von möglichen Störfaktoren auf diese Ergebnisse berücksichtigt.

##### **Auswertungen der Studie von Nurminen 2010<sup>57</sup>**

Die finnische populationsbasierte Studie von Nurminen 2010<sup>57</sup> berechnete das Risiko für Frakturen bei älteren Patienten infolge Anwendung verschiedener psychotroper Medikamente, darunter auch Antidepressiva. Die 1.177 Probanden im Alter von über 65 Jahren wurden in den Jahren 1990 bis 1991 rekrutiert und bis 1996 nachbeobachtet. Es wurde eine getrennte Analyse für Männer und Frauen mit Adjustierung für mehrere Störfaktoren durchgeführt.

Die RR bei nicht-adjustierten und altersadjustierten Analysen waren nicht signifikant unterschiedlich vs. Kontrollgruppe, aber etwas höher bei Männern als bei Frauen. Die Studienergebnisse sind nicht relevant, da insgesamt nur 15 Männer und 38 Frauen Antidepressiva einnahmen (berichtet entsprechend eine und fünf Frakturen nach sechs Jahren; kein Interaktionstest durchgeführt).

**Auswertungen der Studie von Ryan 2008<sup>58</sup>**

Die Studie von Ryan 2008<sup>58</sup> untersuchte den Zusammenhang zwischen Depression, Anwendung Antidepressiva, Geschlecht und Mortalität. Für die Analyse wurden die Daten für 7.363 Teilnehmer der populationsbasierten Three City Study (Frankreich) Kohortenstudie im Alter über 65 Jahre einbezogen. Die Patientenrekrutierung erfolgte in den Jahren 1999 bis 2001, der durchschnittliche Follow-up betrug vier Jahre. Wegen der festgestellten Interaktionen zwischen Geschlecht und Depressionsgrad sowie zwischen Geschlecht und Anwendung der Antidepressiva erfolgten alle Auswertungen getrennt für Männer und Frauen. Diese Auswertungen wurden für weitere mögliche Störfaktoren adjustiert (darunter Untersuchungszentrum, Bildung, Komorbiditäten und Gewicht).

Der Anteil der Personen mit der Depression und der Anteil der Personen mit Verschreibung der Antidepressiva waren ca. doppelt so hoch (signifikant) bei Frauen. Die Anwendungsraten verschiedener Typen von Antidepressiva waren ähnlich. Die Mortalität nach vier Jahren war bei männlichen Anwendern signifikant höher als bei Nicht-Anwendern; sowohl ohne als auch nach Adjustierung (HR = 2,8 bzw. HR = 2,2). Bei weiblichen Anwendern und Nicht-Anwendern war die Mortalität ähnlich; ebenfalls ohne und nach Adjustierung (HR = 1,2 bzw. HR = 1,1). Es wurde keine Ratios von den ermittelten HR (zum Vergleich des Effekts zwischen den Geschlechtern) errechnet sowie kein Interaktionstest durchgeführt.

**Tabelle 7: Ergebnisse aus Studien mit Einbeziehung von Nicht-Anwendern**

Quelle	Methodik	Ergebnisse
<i>Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten</i>		
SENIORS-Studie <sup>51</sup>	RCT zum Vergleich Nebivolol vs. Placebo. Vergleich zwischen Männern und Frauen innerhalb der Subgruppenanalysen.	Hazard-Ratio für kardiovaskuläres ischämischeres Ereignis nach 2 Jahren bei den beiden Subgruppen ähnlich. Auch ähnlich bei über und unter 75-jährigen Patienten.
Studie von Carlsson 2014 <sup>52</sup>	Untersucht den Zusammenhang der Anwendung kardiovaskulärer Medikamente mit Mortalität in Schweden. Hazard Ratios adjustiert mithilfe der Propensity Scores.	Hazard-Ratio relativ ähnlich bei Männern und bei Frauen, auch bei getrennten Auswertungen von unter und über 80-jährigen Patienten.
Studie von Lin 2015 <sup>53</sup>	Untersucht den Zusammenhang der Anwendung von Carvedilols auf das Krebsrisiko (Taiwan). Gemachte Patienten ohne Anwendung von Carvedilol.	Krebsrisiko nach ca. 5,2 Jahren höher bei Männern als bei Frauen in der Therapie- und Kontrollgruppe. Keine Ratios errechnet und kein Interaktionstest durchgeführt.
Studie von Ruths 2015 <sup>54</sup>	Untersucht Zusammenhang der Anwendung blutdrucksenkender Medikamente mit dem Hüftfrakturrisiko im Alter in Norwegen. Inzidenz-Ratios standardisiert (adjustiert).	Ähnliche Risikoreduktion der Hüftfrakturen bei Anwender beider Geschlechter. Keine Ratios (Frauen vs. Männer) errechnet und kein Interaktionstest durchgeführt.
<i>Antidepressiva</i>		
Registerdaten von Sundell 2011 <sup>55</sup>	Untersucht die Verschreibungsstruktur von Antidepressiva bei den 20- bis 35-Jährigen und die Mortalität in Schweden.	Die Mortalität von Anwendern vs. Nicht-Anwendern der Antidepressiva höher bei Frauen. Kein Einfluss von Störfaktoren außer Alter auf die Ergebnisse berücksichtigt.
Studie von D'Incau 2014 <sup>56</sup>	Untersucht Unterschiede in unerwünschten Wirkungen bei Anwendung psychotroper Medikamente, davon auch Antidepressiva in drei Regionen von Frankreich, Italien und Spanien (2007 bis 2009).	Die Raten unerwünschter Wirkungen ähnlich. Signifikante Unterschiede für Subgruppe „psychische Störungen“ (Ängstlichkeit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit); häufiger bei Männern. Kein Einfluss von möglichen Störfaktoren berücksichtigt.
Studie von Nurminen 2010 <sup>57</sup>	Untersucht Risiko für Frakturen bei älteren Anwendern verschiedener psychotroper Medikamente, darunter auch Antidepressiva.	Die Relative Risiken nicht signifikant unterschiedlich. Studienergebnisse nicht relevant (geringe Einnahme von Antidepressiva).
Studie von Ryan 2008 <sup>58</sup>	Untersucht Zusammenhang Anwendung von Antidepressiva, Geschlecht und Mortalität im Alter über 65 Jahre (Frankreich). Adjustierung für mehrere Störfaktoren.	Die Mortalität nach 4 Jahren bei männlichen Anwendern signifikant höher als bei Nicht-Anwendern. Bei weiblichen Anwendern und Nicht-Anwendern die Mortalität ähnlich. Keine Ratios (Frauen vs. Männer) errechnet und kein Interaktionstest durchgeführt.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

## 4.1.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

### 4.1.6.1 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten

Evidenz zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen in klinisch relevanten Effekten bei Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten stammt aus unterschiedlichen Wissensquellen: systematischen Übersichten, gepoolten Studienauswertungen und Primärstudien (Tabelle 8).

Die als „Drug Class Review“ bereits publizierte systematische Bewertung deckt Evidenz aus Subgruppen von RCT, Beobachtungsstudien und gepoolten Auswertungen bis einschließlich 2008 ab. Die Ergebnisse dieser Analyse werden auch im Overview von systematischen Übersichten wiedergegeben. Zusätzlich wurde eine gepoolte Analyse zum Zusammenhang zwischen Mortalität und Geschlecht (über Männeranteil in den eingeschlossenen Studien) anhand von 28 RCT zur Anwendung von drei Beta-Blockern (Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol) identifiziert. Zwei Primärstudien vergleichen direkt unerwünschte Wirkungen (sowie einige Surrogatparameter) zwischen männlichen und weiblichen Anwendern von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten. Vier weitere Studien liefern Daten zum Vergleich der Effekte bei männlichen und bei weiblichen Anwendern von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten jeweils gegenüber Nicht-Anwendern, drei davon populationsbasiert.

Einige Studien schlossen explizit Patienten mit KHK, zum Teil mit spezifizierter Diagnose (arterielle Hypertonie) ein. In anderen Studien wurden durch Einbeziehung populationsbasierter Verschreibungsdaten von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten alle Anwender dieser Medikamente einbezogen. Die meisten Studien betrachteten alle Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten, ggf. unterhalb einer Subgruppe der Medikamente (z. B. blutdrucksenkende). In einzelnen Studien gab es eine Fokussierung auf bestimmte Substanzen (z. B. Atenolol).

**Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten**

Unterschiede	Aussagesicherheit
Kein signifikanter Unterschied in unerwünschten Wirkungen. Keine Daten für klinisch relevante Effekte (Tod, Herzinfarkt, Lebensqualität).	Gut
Keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in klinisch relevanten erwünschten und unerwünschten Wirkungen.	Mäßig
Kein deutlicher Unterschied in der Risikoreduktion für Tod, Krebs und Schenkelhalsfraktur, jeweils gegenüber Nicht-Anwendern.	Schlecht

Keine der einbezogenen Publikationen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen in klinisch relevanten erwünschten Effekten (Risikosenkung für Tod und Herzinfarkt, Verbesserung der Lebensqualität) oder in unerwünschten Wirkungen bei Anwendung der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten. Die populationsbasierten Auswertungen lieferten ebenfalls keine Hinweise für einen deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Anwendern der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten in der Risikoreduktion für verschiedene Outcomes (Tod, Krebs und Schenkelhalsfraktur) jeweils gegenüber Nicht-Anwendern. Es gab allerdings keine großen Studien zum direkten Vergleich klinisch relevanter Effekte zwischen Männern und Frauen bei Anwendung von Beta-Blockern mit Berücksichtigung von möglichen Störfaktoren und Effektmodulatoren. Die Evidenzlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten ist somit unzureichend.

### 4.1.6.2 Ergebnisse zu Antidepressiva

Die Evidenz zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen in klinisch relevanten Effekten bei Anwendung von Antidepressiva stammt aus unterschiedlichen Wissensquellen: systematischen Übersichten, gepoolten Studienauswertungen und Primärstudien (Tabelle 9).

Mehrere als „Drug Class Reviews“ publizierte systematische Bewertungen fassen Evidenz zu Antidepressiva der II Generation aus Subgruppen von RCT, Beobachtungsstudien und gepoolten Auswertungen zusammen und decken mit der Literaturrecherche den Zeitraum bis September 2010 ab. Die Ergebnisse zu Antidepressiva der II Generation bis 2009 publizierten Analysen werden auch im Overview von systematischen Übersichten wiedergegeben. Für andere Antidepressiva wird Evidenz erst



bis Dezember 2008 systematisch abgedeckt. Die nur auf RCT zu drei Medikamenten (Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin) eingeschränkten systematischen Auswertungen beinhalten auch Metaregressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen Symptomänderung an den Depressionsskalen und Geschlecht (über Männer- bzw. Frauenanteil in den eingeschlossenen Studien).

Drei Primärstudien vergleichen direkt männliche und weibliche Anwender von Antidepressiva. Vier weitere Studien liefern Daten zum Vergleich der Effekte bei männlichen und bei weiblichen Anwendern von Antidepressiva jeweils gegenüber Nicht-Anwendern. Die entsprechenden Studienauswertungen erfolgten mit bzw. ohne Adjustierung. In vielen Studien wurde auch der mögliche Einfluss des Alters auf die Ergebnisse mitberücksichtigt.

Studien zum direkten Vergleich schlossen explizit Patienten mit schwerer Depression ein. In den anderen Studien wurden durch Einbeziehung populationsbasierter Verschreibungsdaten von Antidepressiva alle Anwender dieser Medikamente betrachtet. Die meisten Studien betrachteten alle Antidepressiva, auch als Subgruppe der Medikamente (z. B. psychotrope). In einzelnen Studien gab es eine Fokussierung auf bestimmte Substanzen (z. B. Citalopram).

Die meisten Daten zeigen keine Unterschiede in Wirkung von Antidepressiva bei Männern und bei Frauen. Einige Analysen, darunter eine Studie unter realen Bedingungen, beobachteten ein besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik auf Antidepressiva bei Frauen als bei Männern; OR für verschiedene Parameter lagen zwischen 1,1 und 1,6 (für einige Parameter signifikant). Die Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ist als gut hinsichtlich Hinweises auf geschlechtsspezifische Unterschiede einzustufen, da Ergebnisse aus direktem Vergleich stammen und für mehrere mögliche Störfaktoren (darunter für das Alter) adjustiert wurden.

In einigen Wissensquellen gibt es Hinweise für Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den Raten unerwünschter Ereignisse für einige Antidepressiva: psychische Störung häufiger bei Männern, Erbrechen bei Desvenlafaxin häufiger bei Frauen, auch Unterschiede in sexueller Dysfunktion bei Anwendung von Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin. Diese Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen sind nur als mäßig aussagesicher hinsichtlich des Hinweises auf geschlechtsspezifische Unterschiede einzustufen, da sie aus Auswertungen ohne angemessene Berücksichtigung möglicher Störfaktoren und Effektmodulatoren stammen.

Anhand von zwei populationsbasierten Auswertungen zum Vergleich von Anwendern der Antidepressiva gegenüber Nicht-Anwendern war die Mortalität höher bei jüngeren (20- bis 35-jährigen) Frauen als bei Männern und bei älteren (über 65-jährigen) Männern als bei Frauen. Angesichts mehrerer möglicher Störfaktoren und Effektmodulatoren sollen diese Ergebnisse als schlecht aussagesicher hinsichtlich Hinweises auf geschlechtsspezifische Unterschiede eingestuft werden.

Es wurden in den einbezogenen Studien keine Analysen zur Ursachen der festgestellten Unterschiede durchgeführt. Neben den geschlechtsspezifischen (biologischen und verhaltensbezogenen, darunter Adhärenz) Ursachen können in zwei Studien mit großer Aussagesicherheit (CRESCEND und STAR\*D) auch nicht geschlechtsspezifischen Ursachen (Subtypen von Depression, Komorbidität, andere Therapie, Medikamentenexposition) zum Teil für die beobachteten Unterschiede verantwortlich sein.

**Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse für Antidepressiva**

Unterschiede	Aussagesicherheit
Besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik auf Antidepressiva bei Frauen als bei Männern	Gut
Raten unerwünschter Ereignisse für einige Antidepressiva: – Psychische Störung häufiger bei Männern, – Erbrechen bei Desvenlafaxin häufiger bei Frauen, – Unterschiede in sexueller Dysfunktion bei Anwendung von Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin	
Mortalität höher bei jüngeren (20- bis 35-jährigen) Frauen als bei Männern und bei älteren (über 65-jährigen) Männern als bei Frauen	Schlecht

Die Evidenzlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden von Antidepressiva ist mittelmäßig. Es lassen sich allerdings aus der Auswertung keine Maßnahmen zur Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ableiten.

#### **4.1.6.3 Modelhafte Elemente der durchgeführten Analyse zur Bewertung geschlechtsspezifischer Unterschiede für weitere Arzneimittelgruppen**

Viele Elemente der im Rahmen dieses Berichts vorgenommenen Analysen eignen sich modellhaft für Projekte zur Auffindung, Beschreibung und Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen. Anzumerken ist, dass diese Elemente primär für Auswertungen der Arzneimittelgruppen und nicht unbedingt einzelner Wirkstoffe gedacht sind. Bei Auswertung eines Wirkstoffs wäre eine breite Einbeziehung von Subgruppenanalysen einzelner Studien wichtig.

#### **Recherchestrategie und Selektion der Wissensquellen**

Es ist anzumerken, dass Daten zu klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschieden in Medikamentenwirkungen aus verschiedenen Wissensquellen mit unterschiedlicher Aussagesicherheit stammen können. Alle solche Studien sind über eine systematische Literaturrecherche allerdings schwer zu identifizieren, da momentan keine entsprechende Verschlagwortung (zu geschlechtsspezifischen Unterschieden) in der wichtigsten elektronischen Literaturdatenbank PubMed existiert.

Im besten Fall werden Begriffe wie „Gender differences“ oder „Sex differences“ bereits im Titel einer Publikation genannt. Da parallel der Einfluss mehrerer Merkmale untersucht werden kann (z. B. auch Alter), werden diese Begriffe nicht unbedingt in allen relevanten Publikationen schon im Titel genannt. Die Recherchestrategie in entsprechenden Projekten soll somit sehr sensitiv sein, um alle möglichen potenziell relevanten Wissensquellen zu finden. So wurde trotz sehr sensitiver Recherche des vorliegenden Berichts eine komplette Identifikation aller relevanten Publikationen nicht erreicht. Mehrere Publikationen wurden daher durch die Handsuche einbezogen.

Eine Eingrenzung der Suchstrategie zu geschlechtsspezifischen Unterschieden nur auf RCT erscheint nicht hilfreich, da Studien mit direkten Vergleichen nicht weniger relevant sind und entsprechende selektionsrelevante Parameter (z. B. Adjustierung) erst bei Durchsicht im Volltext auftauchen. Somit bleibt die Auffindung aller Wissensquellen im Rahmen der systematischen Literaturrecherche kompliziert, insbesondere wenn die Medikamenten- und Indikationsspektren wie bei der vorliegenden Bewertung breit sind (alle Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten und alle Antidepressiva mit geringer Einschränkung der Indikation).

Die primäre Fokussierung auf bereits publizierte systematische Bewertungen kann ebenfalls nur eingeschränkt hilfreich sein. Es werden dabei vor allem die systematischen Übersichten von RCT zur Anwendung bestimmter Medikamente identifiziert, die entsprechende Subgruppenanalysen für Männer und Frauen oft ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern beinhalten. Die Beobachtungsstudien mit direkten Vergleichen werden, wenn überhaupt, nur für Bewertungen unerwünschter Wirkungen eines Medikaments in solche Analysen einbezogen.

Zusammengefasst, soll in entsprechenden Projekten die Literaturrecherche für eine systematische Bewertung geschlechtsspezifischer Unterschiede in Medikamentenwirkungen sensitiv sein und trotzdem nicht mit der Auffindung aller relevanten Wissensquellen rechnen. Bei einem geringeren Anspruch auf Systematik (nur Überblick über das Thema) kann die Auswertung sich auf systematische Übersichten konzentrieren oder relevante Studien mit Suchbegriffen zu Unterschieden im Geschlecht im Titel suchen.

#### **Bewertung der Wissensquellen und Informationssynthese**

Bei der Auswertung der identifizierten Wissensquellen ist es wichtig, alle möglichen Ursachen der beobachteten Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu betrachten und einzuschätzen, inwieweit die nicht geschlechtsspezifischen Ursachen dieser Differenzen berücksichtigt sind. Die vorliegende Bewertung bietet eine Auflistung der wichtigsten dieser Ursachen sowie eine grobe Unterteilung von in Frage kommenden Typen von Wissensquellen nach ihrer Aussagesicherheit hinsichtlich der Identifikation von geschlechtsspezifischen Unterschieden. Es ist dabei in Kauf zu nehmen, dass die verwendete

te Einstufung relativ grob ist und sicherlich nicht alle möglichen Eventualitäten berücksichtigt. Bestimmte methodische Aspekte können die Aussagesicherheit der entsprechenden Analysen verbessern oder verschlechtern. Die alleinige Betrachtung von Subgruppenanalysen von RCT ist problematisch (z. B. Männer in einigen Studien älter oder jünger als Frauen, unterschiedlicher Placebo-Effekt bei z. B. Übelkeit).

In einigen Fällen kann es relevant sein, die Auswertung nicht auf alle geschlechtsspezifischen sondern ausschließlich auf biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu fokussieren (z. B. Fragestellung zur Dosisanpassung). Dann soll auch eingeschätzt werden, inwieweit die verhaltensbezogenen Differenzen wie Adhärenz bei den einbezogenen Analysen berücksichtigt sind.

Eine gut durchgeführte systematische Übersicht verbessert die Aussagesicherheit der (für die jeweilige Stufe) ermittelten Ergebnisse. Allerdings ist der Mehrwert der gepoolten Auswertungen aus Subgruppenanalysen von RCT ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern und Effektmodulatoren fraglich (z. B. Männer in einigen Studien älter als Frauen). Bei solchen Informationssynthesen können die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit ausgeglichenen Störfaktoren (z. B. gleicher Alter etc.) durch Subgruppenanalysen ohne Ausgleich dieser Faktoren beeinträchtigt werden. Auch Metaregressionsanalysen zum Zusammenhang von beobachteten Effekten (vs. Placebo) und Männer- bzw. Frauenanteil in den Studien leiden unter dem Einfluss dieser Problematik. Es sollen somit bei der Bewertung von geschlechtsspezifischen Unterschieden nur entsprechende Subgruppenanalysen bzw. Studien mit angemessen berücksichtigten Störfaktoren und Effektmodulatoren in die quantitative Informationssynthese einbezogen werden.

Zusammengefasst, sollen in entsprechenden Projekten die Aussagesicherheit einbezogener Wissensquellen hinsichtlich der Identifikation von geschlechtsspezifischen Unterschieden bewertet und eine qualitative oder quantitative Informationssynthese ausschließlich von Studien bzw. Subgruppenanalysen von Studien mit angemessener Berücksichtigung möglicher Störfaktoren und Effektmodulatoren durchgeführt werden.

## 4.2 Ökonomie

### 4.2.1 Ergebnisse zu Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten

Die medizinische Bewertung fand keine klinisch relevante Evidenz für Unterschiede zwischen Männern und Frauen in erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei der Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten. Es wird somit für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten von keinem relevanten Unterschied in den Kosten bei der Behandlung von Männern und Frauen ausgegangen.

### 4.2.2 Ergebnisse zu Antidepressiva

Medizinische Bewertung für Antidepressiva zeigte mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse ein besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik auf diese Medikamentengruppe bei Frauen als bei Männern. Die Response- und die Remissionsraten waren nach zwölf Monaten an allen angewendeten Skalen höher bei Frauen. Die OR für Remission und Response an der HAMD-Skala lagen sowohl bei nicht-adjustierten als auch bei adjustierten Analysen zwischen 1,3 und 1,6. Die ermittelten KI zeigten signifikante Ergebnisse für Remission und Response an der HAMD-Skala. Auch die Zeiten bis zur Remission bzw. bis zur Response an dieser Skala waren kürzer bei Frauen. Ergebnisse mit mäßiger und mit schlechter Aussagesicherheit werden aufgrund unzureichender Aussagekraft bei der gesundheitsökonomischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Da der vorliegende HTA-Bericht auch modellhaft zur Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen dienen soll, werden hier die die klinischen Folgen, der Ressourcenverbrauch und die entsprechenden Kosten zusammengefasst.

Die Remissionsraten an der HAMD-Skala betragen bei Frauen in zwei Studien mit Ergebnissen von guter Aussagesicherheit 33,5 % bzw. 29,4 %, bei Männern 25,5 % bzw. 24,1 %<sup>49,50</sup>. Die Differenz in Remissionsraten zwischen Männern und Frauen betrug in den Studien 8 % bzw. 5 %. Außerdem betrug die Response-Rate an der HAMD-Skala bei Frauen 52,9 % und bei Männern 41,5 %; die Differenz somit 11,4 % (Daten nur aus einer Studie<sup>49</sup>). Die Rate schwerer Nebenwirkungen war 3,6 % bei Frauen und 4,8 % bei Männern; die Differenz 1,2 % (Daten aus zweiter Studie).

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie zu unipolarer Depression (NVL 2. Aufl., 4. Version; 2015<sup>12</sup>) soll bei Response auf Antidepressivum die Weiterbehandlung bis zur Remission erfolgen, bei Remission erfolgt ein Übergang zur Erhaltungstherapie, bei Non-Response eine Veränderung der Behandlungsstrategie, wobei der erste Entscheidungstag ca. vier bis sechs Wochen nach Erreichen der Standarddosis (nach anfänglicher Aufdosierungsphase) stattfindet. Die entsprechenden Standarddosen liegen für alle Antidepressiva vor (siehe NVL 2. Aufl., 4. Version; 2015, Anhang 2<sup>12</sup>).

Zur remissionsstabilisierenden Erhaltungstherapie soll das eingesetzte Antidepressivum in gleicher Dosierung vier bis neun Monate weiter gegeben werden. Danach soll im Laufe von vier Wochen über eine schrittweise Dosisreduktion das Absetzen des Antidepressivums erfolgen. Allerdings sollte in einigen Fällen (bei Patienten mit zwei oder mehr depressiven Episoden und bedeutsamen funktionellen Einschränkungen) das Antidepressivum mindestens zwei Jahre zur Langzeitprophylaxe von Rezidiven eingenommen werden. Ein Rezidiv ist allerdings sowohl mit als auch ohne entsprechender Prophylaxe möglich.

Bei Vermutung der Non-Response soll die Mitarbeit des Patienten geprüft werden. Zu diesem Zweck können Kontrollen der Konzentrationen des eingesetzten Antidepressivums im Serum durchgeführt werden; die entsprechenden Plasmaspiegелеmpfehlungen liegen für die meisten Antidepressiva vor (siehe NVL 2. Aufl., 4. Version; 2015, Anhang 2<sup>12</sup>). Wenn trotz ausreichend langer Verordnung einer adäquaten Dosis sowie bestimmungsgemäßer Einnahme keine therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen erreicht werden (z. B. durch Besonderheiten der Metabolisierung), soll eine Adaptation der verordneten Medikamentendosis erfolgen.

Falls die Dosisadaptation zum angemessenen Ansprechen allein nicht ausreicht, sollen andere therapeutische Strategien verfolgt werden. So kann die Wirkung eines Antidepressivums durch die zusätzliche Gabe einer weiteren Substanz, die selbst kein Antidepressivum ist, verstärkt werden („Augmentation“). Man kann auch von einem Antidepressivum auf ein anderes Antidepressivum bzw. die Substanzklasse umstellen („Switching“) oder ein weiteres Antidepressivum zusätzlich verordnen („Kombination“). Eine weitere Alternative ist die Kombination eines Antidepressivums mit einer Psychotherapie bzw. der komplette Wechsel von medikamentöser Therapie zur Psychotherapie (NVL 2. Aufl., 4. Version; 2015<sup>12</sup>).

Zusammengefasst unterschieden sich die klinischen Folgen, der Ressourcenverbrauch und die entsprechenden Kosten in den Studien bei ca. 5 % bzw. 8 % der männlichen und der weiblichen Patienten. Dieser Anteil weiblicher Patienten erreicht eine Remission und erhält eine remissionsstabilisierende Erhaltungstherapie mit einem ausschleichenden Absetzen des Antidepressivums (Dauer bis zehn Monate). Nach zehn Monaten erfolgt grundsätzlich keine Therapie der Depression mehr, mit Ausnahme von Langzeitprophylaxe bei einigen schwierigen Fällen oder bei Rezidiv-Patienten. Beim gleichen Anteil männlicher Patienten erfolgt aufgrund fehlender Remission weiterhin eine Therapie der Depression; entweder medikamentös durch Augmentation, Switching sowie Kombination von Antidepressiva oder durch einen Wechsel zur Psychotherapie. In einigen Fällen wird keine Therapie durchgeführt, wobei eine Remission ohne Therapie auch möglich ist.

Die Berücksichtigung des Ressourcenverbrauchs und der Kosten aller möglichen Eventualitäten beim beschriebenen Unterschied in klinischen Pfaden ist schwierig. Entsprechend belastbare Daten liegen in der Literatur nicht vor. Es ist ungewiss, welcher Patientenanteil jeweils Augmentation, Switching, Kombination von Antidepressiva erhält bzw. zur Psychotherapie wechselt. Der Patientenanteil, der trotz Remission eine Langzeitprophylaxe erhält oder bei dem trotz fehlender Remission keine Therapie durchgeführt wird, ist ebenfalls auch schwer abschätzbar. Die Gefahr der scheinbaren Falsch einschätzung der entstandenen Kostenunterschiede bei Einbeziehung nicht belastbarer detaillierter Daten ist groß.

Zur Grobeinschätzung des Unterschieds im Ressourcenverbrauch und in den Kosten haben wir bei der vorliegenden Bewertung die beiden klinischen Pfaden simplifiziert, indem wir den betroffenen Männeranteil (ca. 5 % bzw. 8 %) als depressive Patienten unter Behandlung und den entsprechenden Frauenanteil als Patienten unter Behandlung im Laufe von fünf bis zehn Monaten und danach ohne antidepressive Behandlung betrachten. Bei direkten Kosten (medizinische Heilbehandlungen, Präventions-, Rehabilitations- und Pflegemaßnahmen) werden anhand einer deutschen Studie von durchschnittlichen Pro-Kopf-Kosten von 686 Euro pro Jahr für einen als depressiv diagnostizierten Patienten ausgegangen (Daten aus einer Publikation von 2005 und nicht geschlechtsspezifisch; NVL 2.

Aufl., 4. Version; 2015<sup>12</sup>). Das ergibt einen Unterschied in den direkten Kosten zwischen einem wegen einer Depression behandelten Mann und einer Frau von durchschnittlich ca. 35 bis 55 Euro pro Jahr, ungefähr ab einem Jahr nach Therapiebeginn.

Bei den indirekten Kosten ist bei einem depressiven Arbeitnehmern mit ca. 6,1 Arbeitsunfähigkeitstagen im Monat gegenüber ca. 1,7 Tagen bei einem nicht depressiven Arbeitnehmern zu rechnen; Differenz 4,4 Tage (Daten aus Publikation von 1994; NVL 2. Aufl., 4. Version; 2015<sup>12</sup>). Das führt im Durchschnitt zu zusätzlichen ca. 1/4 bis 1/3 Arbeitsunfähigkeitstagen pro Monat bei einem wegen Depression behandelten Mann gegenüber einer Frau, ungefähr ab einem Jahr nach Therapieanfang. Zur Ermittlung von allen durch eine Depression verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren müssen noch die Ausfälle durch Frühberentung aufgrund von eingeschränkter Erwerbsfähigkeit sowie durch vorzeitigen Tod hinzu gerechnet werden, entsprechende Zahlen liegen nicht vor. Es ist auch unklar, welcher Anteil der betroffenen Patienten als durch Depression erwerbstätig, nichterwerbstätig bzw. vorzeitig gestorben zu betrachten ist (Anteile von Männern und Frauen können sich wesentlich unterscheiden). Um eine scheingenaue Falscheinschätzung der entstandenen Kostenunterschiede zu vermeiden, wird in der vorliegenden Bewertung keine Modellierung mit nicht belastbaren Daten und Annahmen durchgeführt.

Bei einer 12-Monats-Prävalenz von ca. 5 %<sup>12</sup> für unipolare Depression in Deutschland bei über 18-Jährigen kann insgesamt von ca. 1,7 Millionen betroffenen Männern ausgegangen werden. Bei maximalen zusätzlichen direkten Kosten bei Männern von ca. 55 Euro pro Jahr ergibt das insgesamt im Jahr bis maximal 90 Millionen Euro Zusatzkosten. Da bei vielen Betroffenen keine Therapie mit Antidepressiva durchgeführt wird und ein großer Anteil sich im ersten Behandlungsjahr befindet, sind die realen Zusatzkosten als deutlich niedriger einzuschätzen.

### 4.3 Soziale Aspekte

Die medizinische Bewertung des vorliegenden Berichts fand Evidenz für Unterschiede zwischen Männern und Frauen in klinisch relevanten erwünschten und unerwünschten Wirkungen für Antidepressiva, allerdings keine Evidenz für Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten. So fanden die Studien mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse für Antidepressiva ein besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik (Remissions- und Responserate) bei Frauen als bei Männern. Ein beobachteter Effekt kann allerdings nicht komplett auf biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen zurückgeführt werden, da die Männer und Frauen in den entsprechenden Studien sich in einigen demografischen Faktoren unterscheiden und die Adhärenz in den Studien formal nicht gemessen wurde.

Da der vorliegende HTA-Bericht auch modellhaft zur Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für weitere Arzneimittelgruppen dienen soll, werden im Bericht die möglichen Ursachen der beobachteten Unterschiede zusammengefasst. Unter den potenziellen Ursachen dieser Unterschiede werden individuums- und verhaltensbezogene Faktoren genannt. Sie beeinflussen den Unterschied in verabreichter Medikamentenmenge und somit in der erhaltenen Medikamentenexposition. Diese Faktoren sind oft ein zusammengefasster Ausdruck für die vielfältigen sozialen Aspekte, zu denen die Werte, Einstellungen, Bedeutungen, Machtverhältnisse, Verhaltensweisen und die Verteilung von Ressourcen einer Gesellschaft zählen<sup>60</sup>.

Folgende soziodemografische Faktoren wurden in den Studien mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse für Antidepressiva gemessen (CRESCEND<sup>49</sup>, STARD\*D<sup>50</sup>) und waren signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen (Tabelle 10, Tabelle 11). Alle diese Faktoren könnten bei den festgestellten Unterschieden zwischen Männern und Frauen eine Rolle spielen.

**Tabelle 10: Signifikant unterschiedliche soziodemografische Faktoren zwischen Männern und Frauen in der CRESCEND-Studie**

Soziodemografische Faktoren	Männer vs. Frauen
Dauer der Ausbildung	11,9 vs. 9,8 Jahre
Ehestand	57 % vs. 68 %
Religionszugehörigkeit	47 % vs. 63 %
Gegenwärtige Arbeitslosigkeit	43 % vs. 72 %
Monatseinkommen unter 2000 US-Dollar	46 % vs. 47 %

**Tabelle 11: Signifikant unterschiedliche soziodemografische Faktoren zwischen Männern und Frauen in der STAR\*D-Studie**

Soziodemografische Faktoren	Männer vs. Frauen
Afroamerikaner	15 % vs. 19 %
Hispanier	9 % vs. 16 %
Ehestand verheiratet	45 % vs. 40 %
Erwerbsstatus: im Ruhestand	8 % vs. 4 %
Keine medizinische Versicherung	41 % vs. 31 %
Schulausbildung	13,7 vs. 13,3 Jahre

Neben den Ursachen der sozialen Faktoren auf die in den Studien beobachteten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den erwünschten und unerwünschten Wirkungen können die (biologischen) geschlechtsspezifischen Unterschiede theoretisch selbst Unterschiede im sozialen und im kulturellen Umfeld eines Patienten verursachen (z. B. auf das Verhalten, auf die Ressourcenallokation). Zu diesen Aspekten liegen allerdings keine Studienergebnisse vor.

## 4.4 Ethik

### 4.4.1 Ergebnisse der Recherche

Die Literaturrecherche ergab 694 Treffer. Nach der Abstract-Prüfung verblieben zehn Treffer. Nach der Durchsicht der Volltexte wurden schließlich sechs Treffer<sup>61–66</sup> für die Analyse eingeschlossen.

Erwartungsgemäß war konkret zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Antidepressiva als Psychopharmaka und Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten als Herztherapeutika aus ethischer Sicht keine Literatur zu finden. Dies liegt v. a. darin begründet, dass es sich hierbei um einen *Anwendungsfall* allgemeinerer ethischer Fragestellungen handelt, welcher nicht zwangsläufig Spezifizierungen mit sich bringt. Dementsprechend wurde von Anfang an allgemeiner zu ethischen Aspekten von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln gesucht (vgl. *Methode*). Doch auch hier hielt sich die Menge an verwertbarer Fachliteratur in Grenzen.

### 4.4.2 Ergebnisse der Auswertung

Das Ziel der Literaturanalyse war die Identifizierung von für die Fragestellung relevanten ethischen Aspekten. Von einem „ethischen Aspekt“ wird auf Basis des an Prinzipien (*Nutzen, Schaden, Kosten, Gerechtigkeit, Selbstbestimmung, Legitimität*, siehe Tabelle 12 bzw. vgl. *Methode*) orientierten Vorgehens dann gesprochen, wenn entweder 1) eine oder mehrere Prinzipien unberücksichtigt bleiben, oder wenn 2) Konflikte zwischen zwei oder mehr (spezifizierten) Prinzipien bestehen. Auf diese Weise identifizierte ethische Aspekte dienen der Konkretisierung der ethischen Bewertungskriterien, die in den sechs Prinzipien zum Ausdruck kommen.

Aus der eingeschlossenen Literatur wurden Textpassagen extrahiert, in denen ethische Aspekte angesprochen wurden. Zudem wurden die Ergebnisse der Medizin- und Ökonomiedomänen des vorliegenden HTA-Berichts in derselben Weise gesichtet und weitere ethische Aspekte extrahiert. Dadurch wurden insgesamt 23 ethische Aspekte aus der Literatur sowie zwei ethische Aspekte aus den Medizin- und Ökonomiedomäne extrahiert.

Die insgesamt 25 ethischen Aspekte wurden den sechs vorgegebenen Prinzipien (siehe oben) zugeordnet. Diese fungierten als deduktiv, d. h. aus theoretischen Erwägungen abgeleitete und damit a priori festgelegte Kategorien für die Einordnung der Aspekte. Als weiteres strukturierendes Element wurden innerhalb der sechs Oberkategorien zwölf Unterkategorien entwickelt, welche vorwiegend induktiv, d. h. aus dem Material heraus gebildet wurden. Die finale Kategorienbildung und Einteilung der Aspekte erfolgte diskursiv durch zwei unabhängig voneinander arbeitende Wissenschaftler.

Die Kategorie des Prinzips bzw. des Bewertungskriteriums „Legitimität“ blieb leer (kein Aspekt konnte bei dieser Kategorie eingeordnet werden).

Zusätzlich wurde jeder ethische Aspekt hinsichtlich seines *Typs* und der (primären) *Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum*, in welcher er zu verorten ist, eingeteilt. Als Typen ethischer Aspekte wurden *ethische Herausforderungen* und *ethische Risiken* unterschieden. Diese Typen korrespondieren mit der

Definition eines ethischen Aspekts (siehe oben) insofern, als dass sich eine ethische Herausforderung auf Konflikte zwischen Prinzipien bezieht, während sich ein ethisches Risiko darauf bezieht, dass ein oder mehrere Prinzipien nicht angemessen berücksichtigt werden. Bei den Phasen im Theorie-Praxis-Kontinuum wurden *Evidenzgenese*, *Evidenztranslation* und *Evidenzbasierte Praxis* unterschieden. Evidenzgenese bezieht sich auf alle Handlungen, die erforderlich sind, um valide und zuverlässige Ergebnisse sicherzustellen und diese korrekt zu interpretieren (z. B. im Rahmen der Methodik einer klinischen Studie, wer ein- und ausgeschlossen wird, ob die verfügbare Evidenz glaubwürdig hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit eingeordnet wurde usw.). Evidenztranslation bezieht sich darauf, wie Evidenz in die Praxis übertragen wird (z. B. in Aus- oder Weiterbildung). Mit evidenzbasierter Praxis ist schließlich gemeint, wie in der (klinischen, therapeutischen) Praxis vor dem Hintergrund der besten verfügbaren Evidenz (z. B. über möglichen Schaden) tatsächlich gehandelt (oder nicht gehandelt) wird.

Von den ethischen Aspekten wurden 19 der 25 Aspekte (76 %) als ethisches Risiko klassifiziert. Bei den Handlungsebenen wurden 17 Aspekte der Evidenzgenese (68 %), vier Aspekte der Evidenztranslation (16 %) und fünf Aspekte der Evidenzbasierten Praxis (20 %) zugeordnet; ein Aspekt wurde dabei sowohl der Evidenzgenese als auch der Evidenzbasierten Praxis zugeordnet.

In Tabelle 12 sind sämtliche ethische Aspekte aufgeführt (eine ausführlichere Version dieser Tabelle findet sich im Anhang).

**Tabelle 12: Spektrum ethischer Aspekte**

Kategorien	Ethischer Aspekt	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Nutzen</b>		
Wirksamkeit	Risiko, die externe Validität zu verringern	Evidenzgenese
	Risiko, Gender-Aspekt zwar bei der Rekrutierung zu berücksichtigen, aber zu übersehen, dass die Ergebnisse auch genderspezifisch ausgewertet werden müssen	Evidenzgenese
	Risiko, bei der Berechnung der statistischen Power zu übersehen, dass Subgruppenanalysen möglich sind	Evidenzgenese
	Risiko, relevante Störfaktoren nicht ausreichend zu berichten und zu berücksichtigen	Evidenzgenese
Evidenzbasis	Herausforderung, mit geringerer Evidenzbasis für Frauen umzugehen	Evidenz-basierte Praxis
	Herausforderung, mit schlechter Evidenzlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden insgesamt umzugehen	Evidenz-basierte Praxis
	Herausforderung, aufgrund schlechter Verschlagwortung in Datenbanken Studien zum Thema zu finden	Evidenzgenese
Eigen- und Gruppenchancen	Risiko, dass Frauen eine geringere Chance aufweisen, individuell von einer Studie zu profitieren	Evidenzgenese
	Risiko, dass Frauen eine geringere Chance aufweisen, als Gruppe von einer Studie zu profitieren	Evidenzgenese
<b>Schaden</b>		
Nebenwirkungen	Risiko, genderspezifische Reaktionen auf die Toxizität (Nebenwirkungen) zu übersehen	Evidenzgenese
Unterliegende (Fehl-) Annahmen	Risiko, Frauen auf ihre potenzielle Gebärfähigkeit zu reduzieren und sie deshalb generell auszuschließen (ohne individuelle Lebensplanungen zu berücksichtigen)	Evidenzgenese
	Risiko, genderspezifische Unterschiede aus patriarchalischer Sicht zu definieren und Frauen als schützenswert aufzufassen und sie deshalb von Studien auszuschließen	Evidenzgenese
	Risiko, aufgrund eines Gender-Bias in Bezug auf Prävalenz von Krankheiten das Risiko von Frauen nicht zu erkennen und keine Gegenmaßnahmen einzuleiten bzw. zu empfehlen	Evidenz-basierte Praxis
Schaden durch mangelnden Einschluss	Risiko, aufgrund von zu geringer Berücksichtigung/Einschluss von Frauen (Folge-)Schäden durch die Intervention nicht zu erkennen	Evidenzgenese

Tabelle 12: Spektrum ethischer Aspekte – Fortsetzung

Kategorien	Ethischer Aspekt	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Schaden</b> (Fortsetzung)		
Schaden durch Interaktion Ärztin/Arzt und Patient	Risiko, die Rückmeldungen von Frauen zu verharmlosen, nicht ernst zu nehmen oder umzudeuten und dadurch Schaden(-spotenziale) zu übersehen	Evidenzgenese/Evidenzbasierte Praxis
Schaden durch Unwissenheit/Missverständnisse	Risiko, dass das Thema nicht ausreichend in der Ausbildung/Lehre berücksichtigt und dadurch später Schaden angerichtet wird.	Evidenztranslation
	Risiko, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu wenig über das Thema wissen und dadurch Schaden angerichtet wird	Evidenztranslation
	Risiko, dass Ärztinnen und Ärzte zu wenig über das Thema wissen und dadurch Schaden angerichtet wird	Evidenztranslation
	Risiko des Missverständnisses bezüglich "sex" und "gender" mit den damit verbundenen negativen Folgen	Evidenztranslation
<b>Kosten</b>		
Studienkosten	Herausforderung, dass Studien, die beide Geschlechter ausreichend stark miteinschließen, ökonomisch schwieriger durchführbar sind	Evidenzgenese
<b>Gerechtigkeit</b>		
Verfügbarkeit gleich wirksamer Medikamente	Risiko, dass weniger effektive Medikamente für Frauen verfügbar sind/gemacht werden	Evidenzbasierte Praxis
Ungerechtfertigte Ungleichbehandlung	Risiko, dass die Methoden und die De-facto-Berücksichtigung von Gender-Aspekten bei der REC-Begutachtung nicht ausreichend sind und dadurch Frauen benachteiligt werden	Evidenzgenese
	Risiko, dass Rollenbilder oder Stereotypen (z. B. Männer sind Risikofreudiger") zu ungerechtfertigter Ungleichbehandlung führen	Evidenzgenese
<b>Selbstbestimmung</b>		
Teilnahmebereitschaft bzw. Möglichkeit	Herausforderung der unterschiedlichen Bereitschaft, an klinischen Studien teilzunehmen	Evidenzgenese
	Herausforderung der unterschiedlichen Möglichkeiten, an klinischen Studien teilzunehmen	Evidenzgenese
<b>Legitimität</b>		
– Keine Aspekte in der Literatur identifiziert –		

#### 4.4.2.1 Ethische Aspekte aus der Literatur

Im Folgenden werden ausgewählte ethische Aspekte, die aus der Literatur extrahiert wurden, narrativ zusammengefasst. Diese Aspekte sind deshalb ausgewählt worden, weil sie zum einen exemplarisch und anschaulich für die jeweilige Oberkategorie sind, und weil sie zum anderen aus unserer Sicht normativ besonders hervorzuheben sind. Da es sich um ein qualitatives Spektrum ethischer Aspekte handelt, können keine direkten Rückschlüsse auf die Häufigkeit der ethischen Konflikte und Herausforderungen in der Praxis gezogen werden:

**Oberkategorie Nutzen (sieben Aspekte):** Bei der der Unterkategorie „Wirksamkeit“ ist v. a. das ethische Risiko zu nennen, durch Nichtberücksichtigung von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Wirkung von Arzneimitteln die externe Validität von Studien zu verringern (Phase „Evidenzgenese“). Ebenfalls ist das Risiko erwähnenswert, dass bei der Rekrutierung von Studienteilnehmenden zwar Gender-Aspekte berücksichtigt werden, aber übersehen wird, dass die Ergebnisse dann auch geschlechtsspezifisch ausgewertet werden müssen (Phase „Evidenzgenese“). Eine wesentliche ethische Herausforderung in der Unterkategorie „Evidenzbasis“ stellt der Umgang mit der geringeren Evidenzbasis für Frauen dar, d. h. verlässliche Aussagen für die Wirkung der Arzneimittel bei Frauen tref-



fen (und dann auch kommunizieren) zu können (Phase „Evidenzbasierte Praxis“). In der Unterkategorie „Eigen- und Gruppennutzenchancen“ ist ethisch besonders zu betonen, dass Frauen zum einen das ethische Risiko aufweisen, als Individuen eine geringere Chance zu haben, von einer klinischen Studie zu profitieren, dies aber zum anderen auch für Frauen als Gruppe gilt (Phase „Evidenzgenese“).

**Oberkategorie Schaden (zehn Aspekte):** Ein wichtiges ethisches Risiko ist die Gefahr, genderspezifische Reaktionen auf die Toxizität bzw. generell auf Nebenwirkungen zu übersehen respektive in einem Forschungsvorhaben bei der Abwägung von Schadensrisiken und Nutzenchancen nicht ausreichend zu beachten (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“). Ein ähnliches ethisches Risiko besteht darin, aufgrund der (bislang) geringen Berücksichtigung von Frauen (u. a. durch geringen Einschluss in Studien) (Folge-)Schäden durch die Intervention nicht zu erkennen, z. B. weil Ereignisse bei weiblichen Studienteilnehmenden aufgrund geringerer Repräsentation nicht auffallen (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“). Auch unterliegende (Fehl-)Annahmen zu Geschlechterunterschieden können ethische Risiken verursachen. Ein solches besteht bspw. darin, Frauen auf ihre (potenzielle) Gebärfähigkeit zu reduzieren und sie deshalb grundsätzlich aus Gründen der Sicherheit bzw. Vulnerabilität von Studien auszuschließen, ungeachtet der jeweiligen individuellen Lebensplanung der Frauen (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“). Eine solche Entscheidung birgt auch die Gefahr, paternalistisch gegenüber den betroffenen Frauen zu sein. Durch Fehlannahmen, Vorurteile und Stereotypisierungen können darüber hinaus Schäden durch die Art und Weise der Interaktion zwischen (Studien-)Ärztinnen/Ärzten und Patientinnen respektive Studienteilnehmerinnen entstehen. Ein entsprechendes ethisches Risiko besteht bspw. dann, wenn Rückmeldungen von Frauen (z. B. über Nebenwirkungen) verharmlost, nicht ernst genommen oder umgedeutet werden (z. B. als Überängstlichkeit klassifiziert werden, während identische Rückmeldungen von Männern als „normal“ eingeordnet werden). Dadurch können Schaden(-spotenziale) sowohl bei Frauen als auch bei Männern übersehen werden (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“ und „Evidenzbasierte Praxis“). Ferner können durch Unwissenheit oder Missverständnisse bezüglich der Unterscheidung zwischen „sex“ und „gender“ negative Folgen einhergehen, insofern geschlechtsspezifische Unterschiede bei Pathologien und deren Verlauf nicht nur auf unterschiedliche Reproduktionsorgane, sondern auf unterschiedliche gesellschaftliche Rollenverständnisse und Umfelder (z. B. andere Berufe mit anderen Risiken) zurückgeführt werden können (keine Unterkategorie; Phase „Evidenztranslation“).

**Oberkategorie Kosten (ein Aspekt):** Hinsichtlich der Studienkosten wurde in der Literatur die ethische Herausforderung genannt, dass Studien, die beide Geschlechter ausreichend stark miteinschließen, ökonomisch schwieriger durchführbar sind, u. a. wegen erhöhter Kosten auf der Versicherungs- und Organisationsebene aufgrund einer größeren Stichprobe. Dadurch können Studien so teuer werden, dass sie nicht mehr durchgeführt werden können (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“).

**Oberkategorie Gerechtigkeit (drei Aspekte):** Ein zentrales ethisches Risiko im Rahmen von Gerechtigkeitserwägungen ist der Umstand, dass weniger effektive Medikamente für Frauen verfügbar sind oder verfügbar gemacht werden, verglichen zu Medikamenten für Männer (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzbasierte Praxis“). Eine ungerechtfertigte Ungleichbehandlung von Frauen spiegelt sich im Risiko wider, dass die Methoden und die faktische Berücksichtigung von Gender-Aspekten bei der Begutachtung von Studienprotokollen durch Ethikkommissionen nicht ausreichend sind, um geschlechtsspezifische Unterschiede hinreichend zu beachten und zu würdigen. Dadurch können Frauen (als Gruppe) benachteiligt werden (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“). Auch können Rollenbilder und Stereotypen (wie z. B. dass Männer generell risikofreudiger seien) zu ungerechtfertigter Ungleichbehandlung beider Geschlechter führen, indem z. B. von Männern erwartet wird, dass sie die größeren Risiken eingehen und sich freiwillig für die gefährlicheren Aufgaben bereitstellen (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“).

**Oberkategorie Selbstbestimmung (zwei Aspekte):** Hinsichtlich ethischer Aspekte im Zusammenhang mit der Selbstbestimmung von Patientinnen respektive Studienteilnehmerinnen sind zwei ethische Herausforderungen zu nennen: Zum einen muss mit der unterschiedlichen Bereitschaft, an klinischen Studien teilzunehmen umgegangen werden (gerade z. B. im Kontext von kulturellen Unterschieden, bspw. in mehr patriarchalen oder familialen Kulturen), zum anderen mit den unterschiedlichen Möglichkeiten hierfür (z. B. können Frauen weniger Zeit zur Verfügung haben, wenn sie berufstätige Mütter sind) (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“).

**Oberkategorie Legitimität (null Aspekte):** Zu ethischen Aspekten im Zusammenhang mit Legitimität kann auf Basis der eingeschlossenen Literatur nichts ausgesagt werden.

#### 4.4.2.2 Ethische Aspekte aus den anderen Domänen des Berichts

Die ethischen Aspekte, die aus den anderen Domänen des Berichts extrahiert wurden, beschränken sich auf die Oberkategorie **Nutzen (zwei Aspekte)**: Dies ist zum einen die Herausforderung, überhaupt Studien in Datenbanken zu finden, da die Verschlagwortung eher schlecht ausfällt (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzgenese“); dadurch wird es schwierig, den Nutzen bzw. Nutzenunterschiede von Arzneimitteln beurteilen zu können. Zum anderen wird es als Herausforderung erwähnt, wie insgesamt mit der schlechten Evidenzlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden umgegangen werden soll (keine Unterkategorie; Phase „Evidenzbasierte Praxis“), die nur schwer eindeutige Schlüsse über den Nutzen und die Nutzenunterschiede zulässt.

#### 4.4.3 Zusammenfassung

Vorab muss festgehalten werden, dass geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen erst mal nur bedeuten, dass Frauen und Männer in dieser Hinsicht nicht zwangsläufig gleich sind. Diese Ungleichheit, die mitunter auch zu einer schlechteren Wirksamkeit eines Medikaments führen kann, bedeutet aber per se noch keine Ungerechtigkeit. Die faktische Ungleichheit zwischen Geschlechtern führt daher für sich genommen noch nicht zu ethischen Aspekten, die berücksichtigt werden müssen; solche ergeben sich erst aus dem Umgang mit dieser Ungleichheit.

Insgesamt fällt die Literaturlage für die Identifizierung solcher ethischer Aspekte jedoch eher gering aus. Auch die Zahl der möglicherweise zu berücksichtigenden ethischen Aspekte hält sich in Grenzen. Dennoch zeigt sich, dass in der Literatur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln Großteils die Gefahr diskutiert wird, dass ethische Prinzipien unzureichend berücksichtigt werden (= ethisches Risiko), und dass (solche) ethische(n) Aspekte v. a. bei der Genese von Evidenz auftreten, also bei der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien. Inhaltlich lassen sich ein Großteil der Aspekte mit Risiken oder Herausforderungen den beiden Oberkategorien Nutzen und Schaden (n = 17, 68 % aller Aspekte) zuordnen. Als wichtige Gründe für das Aufkommen ethischer Aspekte, v. a. von ethischen Risiken, werden Fehlannahmen, Missverständnisse, aber auch Vorurteile und Stereotypisierungen über Frauen (z. T. aber auch Männer) oder generell über Gender-Aspekte genannt; sie folgen aber teilweise auch aufgrund der geringeren Repräsentativität von Frauen in den Studien.

Darüber hinaus erschwert der Umstand, überhaupt Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede festmachen zu können, die ethisch erforderliche Abwägung von Schadensrisiken und Nutzenchancen zu Beginn einer Studie, aber auch bei der Frage, wie mit der (kargen) Evidenz umgegangen werden soll.

## 5 Diskussion

### 5.1 Medizin, Ökonomie und soziale Aspekte

Eine Untersuchung der Unterschiede zwischen Männern und Frauen in (erwünschten und unerwünschten) Wirkungen nach Einsatz einer Technologie ist aus methodischer Sicht eine komplizierte Fragestellung. Ein direkter Vergleich der Häufigkeit eingetretener Effekte in einer männlichen und einer weiblichen Kohorte einer Studie bzw. Metaanalyse, was oft in der Literatur als Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede geführt wird, hat für diesen Rückschluss wenig Relevanz, da Kohorten sich hinsichtlich mehrerer Faktoren wie Alter, demografische Charakteristik, Komorbidität und Anwendung anderer Therapie unterscheiden können. Ein solcher Vergleich in einer populationsbasierten Auswertung kann allerdings für Risikoabschätzung bestimmter Ereignisse bei Männern und Frauen benutzt werden.

Zur Feststellung, ob ein geschlechtsspezifischer Unterschied in Wirkungen einer Technologie vorliegt, müssen die in den Studien vergleichbaren Kohorten sich hinsichtlich nicht geschlechtsspezifischer Faktoren (wirken als Störfaktoren oder Effektmodulatoren) nicht relevant unterscheiden. Die vorliegende Arbeit fasst die möglichen Ursachen der beobachteten Unterschiede zusammen und betont die Problematik der korrekten Zuordnung dieser Faktoren zu den geschlechtsspezifischen und nicht geschlechtsspezifischen. Die vorliegende Arbeit bildet außerdem eine grobe Einstufung verschiedener Wissensquellen nach ihrer Aussagesicherheit hinsichtlich Identifikation geschlechtsspezifischer Unterschiede – eine wichtige Hilfestellung für entsprechende Auswertungen weiterer Medikamente. Die Aussagesicherheit der ermittelbaren Ergebnisse zum Thema, auch aus Studien mit angemessener Berücksichtigung möglicher Störfaktoren und Effektmodulatoren, ist allerdings höchstens als gut einzustufen, da RCT zum Vergleich zwischen Männern und Frauen nicht möglich sind. Außerdem, wie oben bereits erwähnt, sind sogar solche Studien bei der systematischen Literaturrecherche im Gegensatz zu RCT und systematischen Übersichten schwer aufzufinden.

Bei den Ursachen von den geschlechtsspezifischen Unterschieden in Wirkungen eines Medikaments sind die biologischen (Differenzen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) und die verhaltensbezogenen Unterschiede (z. B. in Adhärenz) von Interesse. Diese Unterschiede werden in den speziellen pharmakologischen oder pharmakoepidemiologischen Studien untersucht. Bei Interpretation dieser Studien sind ebenfalls Unterschiede in relevanten nicht geschlechtsspezifischen Faktoren zwischen Männern und Frauen zu beachten. Die Auswertung dieser Studien war im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts nicht vorgesehen. Ohne Klärung der Ursachen von den geschlechtsspezifischen Unterschieden lassen sich allerdings keine genauen Maßnahmen zur Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wie z. B. Dosisänderung ableiten.

Bei der vorliegenden Analyse wurde keine primäre Auswertung aller in den systematischen Übersichten einbezogenen Primärstudien durchgeführt sondern ausschließlich der ab 2008 publizierten Studien. Wir können somit nicht beurteilen, ob die gepoolten Ergebnisse der systematischen Übersichten durch Studien ohne Ausgleich der Störfaktoren beeinträchtigt wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass auch bis 2008 publizierte nicht kontrollierte Studien mit direktem Vergleich zwischen Männern und Frauen außer Betracht blieben, da solche Studien in den systematischen Übersichten nicht einbezogen wurden. In den berücksichtigten Studien wurden allerdings keine relevanten Publikationen mit direkten Vergleichen zwischen Männern und Frauen erwähnt, die Aussage des vorliegenden Berichts ändern würden.

Im Rahmen des vorliegenden Berichts war außerdem nicht möglich, auch die Evidenzlage zum Vergleich verschiedener Medikamente einer Gruppe oder verschiedener Strategien systematisch zu bewerten. Die entsprechenden Studien können Subgruppenanalysen für Frauen und Männer beinhalten, könnten aber ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern nur Ergebnisse eher mittelmäßiger Aussagesicherheit liefern. Auch Ergebnisse zu Surrogatendpunkten wurden aus mangelndem klinischem Nutzen bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Fragestellung zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in Wirkungen sowie in Therapiepräferenz zwischen verschiedenen Medikamenten einer Gruppe oder verschiedenen Strategien wäre allerdings von Bedeutung.

Die Studien mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse (CRESCEND und STAR\*D) für Antidepressiva fanden ein besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik (Remissions- und Responserate)

bei Frauen als bei Männern. Allerdings berücksichtigten diese Studien bei Adjustierung viele aber nicht alle relevanten Parameter. Somit kann ein beobachteter Effekt doch nicht komplett auf biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen zurückgeführt werden. Die Exposition der Antidepressiva scheint anhand präsentierter Daten zur Studienteilnahme, Therapiedauer und Medikamentendosis adäquat zu sein, obwohl Adhärenz in den beiden Studien formal nicht gemessen wurde. In diesem Zusammenhang waren in diesen Studien einige soziodemografische Faktoren signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen und könnten bei den festgestellten Unterschieden z. B. über die Adhärenz eine Rolle spielen. Eine Untersuchung, ob sich biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen selbst auf soziokulturelle Unterschiede zwischen Geschlechtern auswirken, war nicht Zielsetzung des vorliegenden Berichts.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einiger<sup>43</sup> als mäßig zuverlässig einzustufender gepoolter Analysen überein, wobei die meisten dieser Auswertungen keine Unterschiede identifizieren konnten. Wie bereits erwähnt, können bei solchen Informationssynthesen die Ergebnisse durch Analysen ohne Ausgleich der Störfaktoren zwischen den Geschlechtern beeinträchtigt werden.

In einigen als mäßig zuverlässig einzustufenden Wissensquellen gab es auch Hinweise auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern in unerwünschten Ereignissen. Obwohl die Studien mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse (CRESCEND und STAR\*D) keine signifikanten Ergebnisse zu Unterschieden zwischen Männern und Frauen in unerwünschten Wirkungen von Antidepressiva liefern, war die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen in STAR\*D bei Männern in einer nicht-adjustierten Analyse um ca. 1,3-mal höher.

Die beiden genannten Studien mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse (CRESCEND und STAR\*D) schlossen ein breites Patientenspektrum mit schwerer Depression und ggf. Komorbiditäten ein. Zwar setzte die STAR\*D-Studie nur das Medikament Citalopram (in Deutschland mit Abstand am häufigsten angewandter Antidepressivum<sup>10</sup>) und mit Dosisanpassung nach dem Manual ein, erlaubte die CRESCEND-Studie verschiedene Antidepressiva und forderte keine Anwendung spezieller Leitfäden (Untersuchung unter realen Bedingungen). Die Ergebnisse beider Studien sind somit gut auf die alltägliche Praxis übertragbar, obwohl der Effekt von verschiedenen Antidepressiva unterschiedlich sein kann. Zu beachten ist, dass insbesondere Frauen nicht als homogene Gruppe zu betrachten sind; so gibt es Hinweise für unterschiedliches Ansprechen vor und nach der Menopause<sup>67</sup>.

Die möglichen biologischen Ursachen der beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede beim Ansprechen der Depressionssymptomatik auf die Antidepressiva wurden bereits in mehreren Artikeln beschrieben<sup>31,29</sup>. Dabei könne sowohl pharmakokinetische (z. B. Unterschiede in Metabolismus der Antidepressiva) als auch pharmakodynamische (z. B. Unterschiede in Serotonin und Noradrenalin Aktivität, Effektsteigerung durch Östrogene) Aspekte eine Rolle spielen. Die verhaltensbezogenen geschlechtsspezifischen Unterschiede konnten vor allem durch Differenzen in der Adhärenz bedingt sein, was in einer Studie zu Antidepressiva bereits gezeigt wurde (Adhärenz bei Männern ist höher im Alter von 20 bis 40 Jahren und niedriger im Alter von 50 bis 70 Jahren als bei gleichaltrigen Frauen<sup>59</sup>). Da die Adhärenz für Antidepressiva insgesamt (je nach Alter im Durchschnitt zwischen ca. 40 % und 70 %) nicht sehr hoch war, kann ihre Verbesserung als Potenzial zur Beeinflussung des Nutzen-Risikos Verhaltens für beide Geschlechter gesehen werden.

Aufgrund vom beschriebenen Unterschied in Remissionsraten bei der Behandlung mit Antidepressiva unterschieden auch die klinischen Folgen, den Ressourcenverbrauch und die entsprechenden Kosten zwischen Männern und Frauen in einem bestimmtem Anteil der Patienten, ungefähr ab einem Jahr nach Therapieanfang. Die entsprechenden belastbaren Daten zum Ressourcenverbrauch und zu Kosten liegen in der Literatur nicht vor. Die vorliegende Einschätzung des Unterschieds in direkten Kosten war ziemlich grob und ergab einen relativ geringen Kostenunterschied bezogen auf eine Person (Frau vs. Mann). Zusätzlich sind bei depressiven Arbeitnehmern mit mehr zusätzlichen Arbeitsunfähigkeitstagen als bei Arbeitnehmerinnen zu rechnen, wobei die genaueren Daten zu durch eine Depression verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren bislang nicht vorliegen und im Rahmen dieses Berichts nicht abschätzbar sind. Die Verbesserung der Adhärenz bei beiden Geschlechtern hat ein großes gesundheitsökonomisches Potenzial in Bezug auf medizinische Kosten und verlorene Erwerbstätigkeitsjahre<sup>59</sup>.

Hinsichtlich Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten gibt es keine Evidenz für Unterschiede zwischen Männern und Frauen in klinisch relevanten erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Es gibt aller-

dings keine großen Studien mit guter Aussagesicherheit der Ergebnisse. Hinweise in den populationsbasierten Studien zu Unterschieden zwischen männlichen und weiblichen Anwendern der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten fehlen ebenfalls, wobei Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in der Literatur bereits beschrieben wurden<sup>68</sup>. Aufgrund fehlender Evidenz zu Unterschieden in der Wirkung wird von grundsätzlich ähnlichen Kosten bei der Behandlung von Männern und Frauen ausgegangen, obwohl auch in diesem Fall die anfallenden Kosten z. B. durch eine höhere Ärztebesuchsrate von Frauen unterschiedlich sein können. Die mangelnde Evidenzlage liegt zum Teil auch daran, dass Ergebnisse zu Surrogat- und intermediären Endpunkten (z. B. Blutdruck) im Bericht nicht berücksichtigt wurden.

Die vorliegende Arbeit liefert Ansätze der medizinischen und ökonomischen Bewertung, die sich für weitere Projekte zur Auffindung, Beschreibung und Analyse von geschlechtsspezifischen Unterschieden für andere Arzneimittelgruppen aber auch insgesamt für verschiedene medizinische Technologien eignen können. Der Ausschluss von nicht geschlechtsspezifischen Ursachen auf die beobachteten Effektunterschiede zwischen Männern und Frauen ist allerdings kompliziert.

## 5.2 Ethik

Hochspezifische Literatur zu ethischen Aspekten der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten als Herztherapeutika und bei Antidepressiva als Psychopharmaka konnte nicht gefunden werden. Sie ist voraussichtlich auch nicht existent, da ethische Literatur selten spezifisch auf bestimmte Arzneimittelgruppen bezogen ist, solange mit diesen bzw. mit deren Einsatz nicht besonders offenkundige und ungeklärte ethische Fragen verbunden sind. Der Umgang mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei den hier exemplarisch genommenen Arzneimitteln dürfte aus medizinethisch-disziplinärer Sicht zu wenig speziell sein, um Publikationen zu motivieren oder Forschungsprojekte zu rechtfertigen, die sich *ausschließlich* mit diesen Arzneimitteln befassen.

Aus diesen Gründen mussten die Suche und Selektion der Literatur bei der systematischen Literaturübersicht auf die ethischen Aspekte bei – oder aufgrund von – geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln *generell* ausgeweitet werden, d. h. unabhängig der Art des Arzneimittels oder dessen Verwendungsweise. Dies ist aber für die Identifizierung von möglichen ethischen Aspekten solange unproblematisch, wie diese auf den jeweils betrachteten konkreten Anwendungsfall bezogen bleiben bzw. die ethischen Aspekte auch im konkreten Fall auftreten können. Ohne eine (umfassende) empirisch-ethische Untersuchung der tatsächlichen Forschungs- und Anwendungspraxis bei den genannten Arzneimitteln (Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten, Antidepressiva) kann bezüglich des quantitativen Ausmaßes des tatsächlichen Vorliegens von ethischen Herausforderungen und v. a. Risiken (bzw. tatsächlichem Nichtberücksichtigen von ethischen Prinzipien) und damit der praktischen Relevanz nichts ausgesagt werden. Der – aus Ermangelung spezifischer Literatur – abstrahierte Ansatz in der Domäne Ethik zeigt jedoch qualitativ auf, wo sich *grundsätzlich* ethische Probleme- und Konfliktlagen auftun können. Die ethischen Aspekte dienen damit als ein Katalog von „Prüfpunkten“, die dabei helfen können, systematisch zu klären worauf aus einer ethischen Perspektive konkret zu achten ist.

Die Identifikation der ethischen Aspekte erfolgte mittels eines auf sechs Prinzipien beruhenden Rahmengerüsts für Public Health-Ethik<sup>14</sup>, das wiederum auf einem in der Medizin- und Gesundheitsethik weit verbreiteten Ansatz beruht (sog. Vier-Prinzipien-Ansatz mit den Prinzipien Respekt vor der Patientenautonomie, Nichtschaden, Fürsorge und Gerechtigkeit<sup>69</sup>). Dieses prinzipienethische Rahmengerüst erlaubt es, Aspekte als ethische Herausforderungen (zwei oder mehrere Prinzipien konfliktieren miteinander, eine Abwägung und Gewichtung der Prinzipien respektive der durch sie geschützten Güter ist zur Lösung der Handlungssituation erforderlich) oder als ethische Risiken (ein oder mehrere Prinzipien werden unzureichend in der Handlungssituation berücksichtigt) zu klassifizieren. So gibt es bspw. das Risiko, dass Rückmeldungen von Frauen über Nebenwirkungen nicht ernst genommen oder als Überängstlichkeit eingeordnet werden. Eine Herausforderung wiederum ist, dass Studien, die geschlechterspezifischen Unterschieden gerecht werden, so teuer werden können, dass sie nicht mehr durchgeführt werden können.

Nicht nur die Identifizierung, auch die Klassifizierung von ethischen Aspekten kann nach unterschiedlich theoretischen Kategorien erfolgen. Nach der Erfassung aller ethischen Aspekte wurde entschieden, die Aspekte in verschiedenen Phasen eines Theorie-Praxis-Kontinuums zu verorten, das sich mit

der Erzeugung und dem Umgang mit (medizinischer) Evidenz beschäftigt: Evidenzgenese (wie wird Evidenz hergestellt, die Validität gesichert usw.?), Evidenztranslation (wie wird verfügbare Evidenz in die Praxis übertragen?) und Evidenzbasierte Praxis (wie wird tatsächlich angesichts der vorliegenden Evidenz gehandelt oder nicht gehandelt?). Dieses Kontinuum ermöglicht eine erste Orientierung von Akteuren bzw. Nutzern des vorliegenden Berichts bei der Suche nach relevanten ethischen Aspekten in ihrem jeweiligen Handlungsfeld.

Ausgehend von der gewählten Identifikations- und Klassifikationsweise für ethische Aspekte konnten in der systematischen Literaturübersicht insgesamt 23 ethische Aspekte identifiziert werden. Zusätzlich konnten zwei weitere ethische Aspekte aus der Betrachtung der Medizin- und Ökonomiedomäne im HTA-Bericht selbst ergänzt werden.

Hinsichtlich der Phasen im Theorie-Praxis-Kontinuum, in dem die ethischen Aspekte verortet werden können, liegt der Schwerpunkt deutlich bei der *Evidenzgenese* (68 %), weniger bei der *Evidenzbasierten Praxis* (20 %) und der *Evidenztranslation* (16 %). Dieses Ergebnis scheint wenig überraschend angesichts des in der Literatur erkannten Problems, dass klinische Studien (früher) weitgehend nur mit männlichen Studienteilnehmern durchgeführt wurden. Dass die Evidenz bezüglich der Wirkung, aber auch der Nebenwirkungen eines Arzneimittels bei Frauen dadurch verzerrt werden kann, ist methodisch einsichtig, und ist ein Grund für damit verbundene ethische Aspekte, die mit Nutzen, Schaden und Gerechtigkeit zu tun haben. Soll der ethische Umgang mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln verbessert werden, ist deshalb vermutlich auch davon auszugehen, dass die ersten Weichen dazu zwingend bei der Genese der Evidenz gesetzt werden müssten: Nur wenn bei der Genese der Evidenz damit verbundene ethische Aspekte hinreichend berücksichtigt werden, wird in der Translation der Evidenz und in der tatsächlichen Praxis des Verschreibens des Arzneimittels ein ethisch wünschenswerter Umgang überhaupt möglich.

Zudem ist auffallend, dass die meisten Aspekte (76 %) sich als *ethische Risiken* herausgestellt haben. Die Risiken entstehen nicht aus den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln an sich, sondern durch einen möglichen unangemessenen Umgang mit ihnen. Es scheint nur wenige Handlungssituationen zu geben, bei denen eine Abwägung zwischen zwei (oder mehreren) Prinzipien erforderlich wird (*ethische Herausforderung* oder auch klassisch *ethisches Dilemma*). Auch dies beinhaltet Folgen für die Frage, wie der ethische Umgang mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln gefördert werden kann. Während ethische Herausforderungen, die Abwägungen abverlangen, v. a. mit Kompetenzen oder Empfehlungen hinsichtlich der Weise, wie so eine Abwägung systematisch und transparent, mit explizitem Rückbezug auf ethische Werte und Prinzipien erfolgen kann, angegangen werden können, ist bei der Vermeidung mangelnder Berücksichtigung von ethischen Prinzipien eher Aufklärung, Sensibilisierung und Optimierung der Praxisabläufe (z. B. explizites „Abfragen“ ethischer Aspekte bei bestimmten Zeitpunkten der Planung und Durchführung einer klinischen Studie) gefragt.

Relevante Akteure im Gesundheitswesen, die Einfluss haben und damit auch in der Verantwortung stehen können, den Umgang aus ethischer Sicht zu verbessern, sind sowohl *Forschende* und *klinisch Tätige* als auch *Begutachtende* im Rahmen der Prüfung durch die Ethik-Kommission oder bei Projektbegutachtungen. Bei diesen Akteuren ist voraussichtlich eine erhöhte Sensibilisierung auf ethische Prinzipien und insbesondere auf die ethischen Risiken und Herausforderungen bei geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln sinnvoll, möglicherweise aber auch angepasste Studienprotokolle oder Forschungsabläufe, die eine stärkere Reflexion auf die mit der Studie verbundenen ethischen Aspekte „erzwingen“ könnten. Es stehen aber auch die *Forschungsförderer* in der Verantwortung, klarere, explizite Vorgaben oder Hinweise in ihren Förderrichtlinien einzufügen, die das Risiko, ethische Prinzipien nicht zu berücksichtigen, verringern könnten. Generell ist zu prüfen, ob ausreichend Maßnahmen unternommen werden bzw. retrospektiv wurden, damit geschlechtsspezifische Unterschiede angemessen bei der Planung und Durchführung von Studien sowie der Verbreitung und Anwendung von Evidenz berücksichtigt bzw. abgebildet werden.

Die identifizierten und klassifizierten ethischen Aspekte bei geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln können als „Prüfpunkte“ aufgefasst werden. Mit ihrer Hilfe kann im Einzelfall entschieden werden, ob eine ethische Herausforderung oder ein ethisches Risiko bei der Erforschung oder Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten als Herztherapeutika oder Antidepressiva als Psychopharmaka hinsichtlich der Evidenzgenese, Evidenztranslation oder der evidenzbasierten

Praxis besteht oder nicht. Ethische Risiken, gerade in der Evidenzgenese, müssen bei weiteren Forschungsvorhaben zu Arzneimitteln stets aufs Neue vermieden werden, und ethische Herausforderungen müssen ebenso stets aufs Neue mittels explizit gemachter systematischer Abwägung gemeistert werden.

Das hier erarbeitete Spektrum ethischer Aspekte kann aufgrund seiner Allgemeinheit aber auch für andere Arzneimittel, bei denen sich geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen (können), zur Anwendung kommen. Das Spektrum kann darüber hinaus auch für die Sensibilisierung und Weiterbildung in ethischen Aspekten zu diesem Thema genutzt werden.

## 6 Schlussfolgerungen

### 6.1 Medizin

Es wurde keine Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede in klinisch relevanten erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei der Anwendung von Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten in den Publikationen mit expliziten Auswertungen der Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden. Es gibt keine Hinweise in den einbezogenen populationsbasierten Studien zu einer Geschlechtsspezifität der Unterschiede in der Mortalität zwischen männlichen und weiblichen Anwender der Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten.

Frauen zeigen in den expliziten Auswertungen geschlechtsspezifischer Unterschiede ein besseres Ansprechen der Depressionssymptomatik auf die Antidepressiva als Männer (gute Aussagesicherheit der Ergebnisse). Es gibt Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede in den unerwünschten Wirkungen der Antidepressiva (mäßige Aussagesicherheit der Ergebnisse). Die Ursachen der in den einbezogenen populationsbasierten Studien beobachteten Unterschiede in der Mortalität zwischen männlichen und weiblichen Anwender der Antidepressiva sind unklar (schlechte Aussagesicherheit der Ergebnisse).

### 6.2 Ökonomie

Hinsichtlich Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten wird wegen fehlender Evidenz von keinem relevanten Unterschied in Wirkung und somit von Kosten bei der Behandlung von Männern und Frauen ausgegangen.

Bei der Behandlung mit Antidepressiva unterscheiden sich aufgrund des Unterschieds in den Remissionsraten die klinischen Folgen, der Ressourcenverbrauch und die entsprechenden direkten und indirekten Kosten zwischen männlichen und weiblichen Patienten. In Deutschland kann insgesamt von ca. 1,7 Millionen betroffenen Männern und bis zu 90 Millionen Euro direkten medizinischen Zusatzkosten ausgegangen werden.

### 6.3 Soziale Aspekte

Bei den Ursachen der festgestellten Unterschiede zwischen Männern und Frauen konnten neben rein biologischen auch Unterschiede in soziokulturellen Faktoren zwischen den Geschlechtern eine Rolle spielen.

### 6.4 Ethik

Ethisch zu berücksichtigende Aspekte bei geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Arzneimitteln sind insbesondere bei der Evidenzgenese (Studienplanung, Durchführung, Methodik) zu beachten und haben v. a. mit der Vermeidung von geschlechtsabhängigem Schaden und Sichern eines geschlechtsunabhängigen Nutzens zu tun. Da es eher wenige ethische Aspekte gibt, die eine explizite Abwägung zwischen zwei oder mehr Prinzipien erforderlich machen, muss das Augenmerk auf die mangelnde Berücksichtigung von Prinzipien gelegt und mittels Sensibilisierung, Weiterbildung, Optimierung der Verfahrensweisen sowie Regulierung darauf hingewirkt werden, dass mögliche ethische Risiken eher vermieden werden können.

Die im Bericht verwendete Vorgehensweise dient primär den Auswertungen von Arzneimittelgruppen und zeigt die Vielfalt und die Aussagesicherheit verschiedener Wissensquellen auf. Zur Auswertung eines einzelnen Wirkstoffs wäre eine breitere Identifikation und Einbeziehung von Subgruppenanalysen einzelner Studien sinnvoll. Die höchste erreichbare Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Thema ist allerdings lediglich in die Kategorie „gut“ einzustufen, da RCT zum Vergleich zwischen Männern und Frauen nicht möglich sind.



## 7 Anhang

**Tabelle 13: Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (C07A) in der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen 2014**

ATC-Code	BETA-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN	DDD	DDD-Nettokosten <sup>#</sup>
<b>C07AA</b>	<b>Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, nichtselektiv</b>		
C07AA01	Alprenolol	0,4 g O	
C07AA02	Oxprenolol	0,16 g O	
C07AA03	Pindolol	15 mg O	
C07AA05	Propranolol	0,16 g O	0,74
C07AA06	Timolol	20 mg O	0,19
C07AA07	Sotalol	0,16 g O	0,28
C07AA12	Nadolol	0,16 g O	
C07AA14	Mepindolol	5 mg O	
C07AA15	Carteolol	10 mg O	
C07AA16	Tertatolol	5 mg O	
C07AA17	Bopindolol		
C07AA18	Metipranolol		0,19
C07AA19	Bupranolol	0,1 g O	
C07AA23	Penbutolol	40 mg O	
C07AA27	Cloranolol		
C07AA30	Carazolol		
C07AA31	Bunitrolol		
C07AA57	Sotalol, Kombinationspackungen		
<b>C07AB</b>	<b>Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv</b>		
C07AB01	Practolol	0,3 g O	
C07AB02	Metoprolol	0,15 g O	0,27
C07AB03	Atenolol	75 mg O	0,24
C07AB04	Acebutolol	0,4 g O	
C07AB05	Betaxolol	20 mg O	0,26
C07AB06	Bevantolol	0,3 g O	
C07AB07	Bisoprolol	10 mg O*	0,24
C07AB08	Celiprolol	0,2 g O	0,14
C07AB09	Esmolol		
C07AB10	Epanolol	0,2 g O	
C07AB11	S-Atenolol	50 mg O	
C07AB12	Nebivolol	5 mg O	0,14
C07AB13	Talinolol	0,1 g O	0,17
C07AB52	Metoprolol, Kombinationen		0,29
C07AB57	Bisoprolol, Kombinationen		0,20
<b>C07AG</b>	<b>Alpha- und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten</b>		
C07AG01	Labetalol	0,6 g O	
C07AG02	Carvedilol	37,5 mg O	0,35

\* bezogen auf Bisoprololhemifumarat, <sup>#</sup> in Euro.

**Tabelle 14: Antidepressiva (N06A) in der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen 2014**

ATC-Code	ANTIDEPRESSIVA	DDD	DDD-Nettokosten <sup>#</sup>
<b>N06AA</b>	<b>Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer</b>		
N06AA01	Desipramin	0,1 g O	
N06AA02	Imipramin	0,1 g O,P	0,43
N06AA03	Imipraminoxid	0,1 g O	
N06AA04	Clomipramin	0,1 g O,P	0,61
N06AA05	Opipramol	0,15 g O	0,39
N06AA06	Trimipramin	0,15 g O,P	0,65
N06AA07	Lofepramin	0,105 g O	
N06AA08	Dibenzepin	0,3 g O	
N06AA09	Amitriptylin	75 mg O,P	0,39
N06AA10	Nortriptylin	75 mg O; 30 mg P	0,52
N06AA11	Protriptylin	30 mg O	
N06AA12	Doxepin	0,1 g O,P	0,46
N06AA13	Iprindol	90 mg O	
N06AA14	Melitracen	75 mg O,P	
N06AA15	Butriptylin	75 mg O	
N06AA16	Dosulepin	0,15 g O	
N06AA17	Amoxapin	0,15 g O	
N06AA18	Dimetacrin	0,15 g O	
N06AA19	Amineptin		
N06AA20	Noxiptilin		
N06AA21	Maprotilin	0,1 g O,P	0,36
N06AA23	Quinupramin		
N06AA25	Amitriptylinoxid	75 mg O,P	0,20
<b>N06AB</b>	<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</b>		
N06AB02	Zimeldin	0,2 g O	
N06AB03	Fluoxetin	20 mg O	0,23
N06AB04	Citalopram	20 mg O,P	0,24
N06AB05	Paroxetin	20 mg O	0,24
N06AB06	Sertralin	50 mg O	0,28
N06AB07	Alaproclat		
N06AB08	Fluvoxamin	0,1 g O	0,25
N06AB09	Etoferidon		
N06AB10	Escitalopram	10 mg O	1,16
<b>N06AF</b>	<b>Monoaminoxidasehemmer, nichtselektiv</b>		
N06AF01	Isocarboxazid	15 mg O	
N06AF02	Nialamid	0,1 g O	
N06AF03	Phenelzin	60 mg O	
N06AF04	Tranlycypromin	10 mg O	1,10
N06AF05	Iproniazid		
N06AF06	Iproclozid		
<b>N06AG</b>	<b>Monoaminoxidase-A-Hemmer</b>		
N06AG02	Moclobemid	0,3 g O	0,70
N06AG03	Toloxaton		
<b>N06AH</b>	<b>Homöopathische und anthroposophische Antidepressiva</b>		
N06AH01	Hypericum		
N06AH10	Verschiedene		
<b>N06AP</b>	<b>Pflanzliche Antidepressiva</b>		
N06AP01	Johanniskraut	3 g O Droge	0,39
N06AP51	Johanniskraut, Kombinationen		

**Tabelle 14: Antidepressiva (N06A) in der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen 2014 – Fortsetzung**

ATC-Code	ANTIDEPRESSIVA	DDD	DDD-Nettokosten <sup>#</sup>
<b>N06AX</b>	<b>Andere Antidepressiva</b>		
N06AX01	Oxatriptan		
N06AX02	Tryptophan	1 g O *	
N06AX03	Mianserin	60 mg O	0,84
N06AX04	Nomifensin	0,15 g O	
N06AX05	Trazodon	0,3 g O	1,23
N06AX06	Nefazodon	0,4 g O	
N06AX07	Minaprin	0,1 g O	
N06AX08	Bifemelan		
N06AX09	Viloxazin	0,2 g O	
N06AX10	Oxaflozan		
N06AX11	Mirtazapin	30 mg O	0,45
N06AX12	Bupropion	0,15 g O	0,96
N06AX13	Medifoxamin		
N06AX14	Tianeptin	37,5 mg O	1,58
N06AX15	Pivagabin		
N06AX16	Venlafaxin	0,1 g O	0,43
N06AX17	Milnacipran	0,1 g O	
N06AX18	Reboxetin	8 mg O	
N06AX19	Gepiron		
N06AX21	Duloxetin	60 mg O	3,03
N06AX22	Agomelatin	25 mg O	1,80
N06AX23	Desvenlafaxin	50 mg O	
N06AX24	Vilazodon		
N06AX26	Vortioxetin	10 mg O	
N06AX27	Pipofezin		

\*- Schlafstörungen, <sup>#</sup> in Euro.

Tabelle 15: Spektrum ethischer Aspekte mit originalen Textpassagen

Kategorien	Ethischer Aspekt	Originale Textpassage	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Nutzen</b>			
Wirksamkeit	Risiko, die externe Validität zu verringern	"The contention was that there is a predominance of middle-aged white men in trial samples, and as a result the efficacy or effectiveness of treatments in such trials might be different from those that would be experienced by, for example, women, older people or ethnic minorities. [...] One major factor that might affect external validity is the exclusion from a trial of the type of people most likely to be in need of treatment from the intervention being tested. For example, if an intervention were designed to treat a condition that is highly prevalent in elderly women, but all the data to support its efficacy came from trials that only included young men, one would legitimately worry that, in clinical practice, elderly women might not respond as expected." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzgenese
	Risiko, Gender-Aspekt zwar bei der Rekrutierung zu berücksichtigen, aber zu übersehen, dass die Ergebnisse auch genderspezifisch ausgewertet werden müssen	"Although researchers seem to appreciate the importance of recruiting female subjects, it is alarming that the proportion of studies planning analysis of data by sex has not increased over the past 5 years." (Morrocco 2001)	Evidenzgenese
	Risiko, bei der Berechnung der statistischen Power zu übersehen, dass Subgruppenanalysen möglich sind	"A review of the current literature reveals significant sex differences in many diseases that are unrelated to reproduction, such as certain mental disorders [...] We must keep in mind these biological differences from the onset of, and throughout, development and administration of all drug and technology design phases." (Tingen 2010)	Evidenzgenese
	Risiko, relevante Störfaktoren nicht ausreichend zu berichten und zu berücksichtigen	„Geschlechtersensible Forschung beschränkt sich nicht auf die Einbeziehung der Indikatorvariable Mann/Frau (ggf. auch mehr Kategorien), sondern bezieht die Geschlechtsabhängigkeit von Einfluss- und Outcome-Faktoren und ggf. den beide verbindenden Wirkmechanismus mit ein.“ (Jahn et al. 2014)	Evidenzgenese
Evidenzbasis	Herausforderung, mit geringerer Evidenzbasis für Frauen umzugehen	„In der Medizin ist die Evidenzbasis insgesamt für Frauen geringer als für Männer.“ (Jahn et al. 2014)	Evidenzbasierte Praxis
	Herausforderung, mit schlechter Evidenzlage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden insgesamt umzugehen	„keine großen Studien zum direkten Vergleich klinisch relevanter Effekte zwischen Männern und Frauen bei Anwendung von Beta-Blocker mit Berücksichtigung von möglichen Störfaktoren und Effektmuladatoren.“ (siehe Domäne Medizin in diesem Bericht)	Evidenzbasierte Praxis
	Herausforderung, aufgrund schlechter Verschlagwortung in Datenbanken Studien zum Thema zu finden	„Alle solche Studien sind über eine systematische Literaturrecherche allerdings schwer zu identifizieren, da momentan keine entsprechende Verschlagwortung in der wichtigsten elektronischen Literaturdatenbank PubMed existiert.“ (siehe Domäne Medizin in diesem Bericht)	Evidenzgenese

Tabelle 15: Spektrum ethischer Aspekte mit originalen Textpassagen – Fortsetzung

Kategorien	Ethischer Aspekt	Originale Textpassage	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Nutzen</b> (Fortsetzung)			
Eigen- und Gruppenchancen	Risiko, dass Frauen eine geringere Chance aufweisen, individuell von einer Studie zu profitieren	"As a result, women were less likely than men to gain entry into trials that might be to their benefit." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzgenese
	Risiko, dass Frauen eine geringere Chance aufweisen, als Gruppe von einer Studie zu profitieren	"A great deal of medical knowledge was therefore based on findings derived mainly from the experiences of men and its applicability to women was less certain. Hence women were also disadvantaged as a group." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzgenese
<b>Schaden</b>			
Nebenwirkungen	Risiko, genderspezifische Reaktionen auf die Toxizität (Nebenwirkungen) zu übersehen	"However, to extend the above example, there might be equal or even greater concern about differential toxicity in the two groups (elderly women versus young men), for it is well known that some drugs are more likely to produce adverse effects in older than in younger people." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzgenese
Unterliegende (Fehl-) Annahmen	Risiko, Frauen auf ihre potenzielle Gebärfähigkeit zu reduzieren und sie deshalb generell auszuschließen (ohne individuelle Lebensplanungen zu berücksichtigen)	"On the other hand, exclusion is also justified by some on the grounds of potential pregnancy and what are seen as the vagaries of menstruation. Hence women are sometimes seen as [...] also being represented as too different to be safely included." (Bartlett et al. 2005) "Likewise, women have been excluded by clinical trials in order to protect their future pregnancies" (Cassese, Zuber 2011) "In response to these developments, women in general and pregnant women in particular were defined as a 'vulnerable group' and a decision was made by the Food and Drugs Administration (FDA) to exclude women of childbearing age from the early phases of USA drug trials." (Bartlett et al. 2005) "The main focus of research ethics has continued to be a paternalist one." (Bartlett et al. 2005) "Also ethical considerations have been made about women inclusion in clinical studies (pregnancy during trial, damages on foetus, etc.)." (Cassese, Zuber 2011)	Evidenzgenese
	Risiko, genderspezifische Unterschiede aus patriarchalischer Sicht zu definieren und Frauen als schützenswert aufzufassen und sie deshalb von Studien auszuschließen	"On the other hand, exclusion is also justified by some on the grounds of potential pregnancy and what are seen as the vagaries of menstruation. Hence women are sometimes seen as [...] also being represented as too different to be safely included." (Bartlett et al. 2005) "In response to these developments, women in general and pregnant women in particular were defined as a 'vulnerable group' and a decision was made by the Food and Drugs Administration (FDA) to exclude women of childbearing age from the early phases of USA drug trials." (Bartlett et al. 2005) "The main focus of research ethics has continued to be a paternalist one." (Bartlett et al. 2005) "There is also evidence of gender bias on the clinician's part when treating female patients; for example, some studies show that complaints from female patients are more likely to be perceived as emotional rather than organic. The Task Force on Women's Health Issues (US Public Health Service) argued that attributing women's health concerns to overanxiousness while accepting men's concerns as normal would risk ineffective treatment of both genders." (McMurray et al. 1991)	Evidenzgenese

Tabelle 15: Spektrum ethischer Aspekte mit originalen Textpassagen – Fortsetzung

Kategorien	Ethischer Aspekt	Originale Textpassage	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Schaden</b> (Fortsetzung)			
Unterliegende (Fehl-) Annahmen (Fortsetzung)	Risiko, aufgrund eines Gender-Bias in Bezug auf Prävalenz von Krankheiten das Risiko von Frauen nicht zu erkennen und keine Gegenmaßnahmen einzuleiten bzw. zu empfehlen	"Even when there is a clearly defined sex-based difference in disease manifestation and risk, as in cardiovascular disease, physicians were prone to assigning female patients to a lower risk category, although their calculated risk was actually similar to those male patients." (Tingen 2010)	Evidenzbasierte Praxis
Schaden durch mangelnden Einschluss	Risiko, aufgrund von zu geringer Berücksichtigung/Einschluss von Frauen (Folge-)Schäden durch die Intervention nicht zu erkennen	"Some years after a post-hoc analysis distinguished the results according to gender and it has showed that men who were taking Digoxin were having better results than men who were taking a placebo. Instead, women taking Digoxin were dying before women taking a placebo. Unfortunately, this effect was not studied because women were representing a small percentage of the first group of study." (Cassese, Zuber 2011) "They were also critical of the inadequate representation of women in clinical trials of drugs for the treatment of health problems relevant to both sexes." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzgenese
Schaden durch Interaktion Ärztin/Arzt und Patient	Risiko, die Rückmeldungen von Frauen zu verharmlosen, nicht ernst zu nehmen oder umzudeuten und dadurch Schaden(-spotenziale) zu übersehen	"There is also evidence of gender bias on the clinician's part when treating female patients; for example, some studies show that complaints from female patients are more likely to be perceived as emotional rather than organic. The Task Force on Women's Health Issues (US Public Health Service) argued that attributing women's health concerns to overanxiousness while accepting men's concerns as normal would risk ineffective treatment of both genders." (McMurray et al. 1991)	Evidenzgenese/ Evidenzbasierte Praxis
Schaden durch Unwissenheit/ Missverständnisse	Risiko, dass das Thema nicht ausreichend in der Ausbildung/Lehre berücksichtigt und dadurch später Schaden angerichtet wird.	"Clinicians' awareness of and sensitivity to sex-based differences in physiology and behavior should be honed in medical school to extend into their individual practices. [...] Unfortunately, an independent survey conducted a decade later concluded that few medical schools had fully incorporated sex-based education into their curricula, nor did they offer courses or clerkships in women's health." (Tingen 2010)	Evidenztranslation
	Risiko, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu wenig über das Thema wissen und dadurch Schaden angerichtet wird	"On the one hand the failure to include women often seems to rest on the unexamined assumption that they are similar enough to men to make it unnecessary to look at them separately. [...] Hence women are sometimes seen as enough like men to warrant safe exclusion [...]" (Bartlett et al. 2005) "For a long time clinical studies about diseases which involve both women and men have been conducted almost entirely on men. There was the assumption that the main health differences between men and women were only in the reproductive system." (Cassese, Zuber 2011) "Persuading the world of healthcare professionals that studying women's unique biology would improve their lives has not been an easy task; many scientists and physicians are still not convinced that women are significantly different from men in any area except that of their reproductive biology." (Legato 2006)	Evidenztranslation

Tabelle 15: Spektrum ethischer Aspekte mit originalen Textpassagen – Fortsetzung

Kategorien	Ethischer Aspekt	Originale Textpassage	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Schaden</b> (Fortsetzung)			
Schaden durch Unwissenheit/ Missverständnisse (Fortsetzung)	Risiko, dass Ärztinnen und Ärzte zu wenig über das Thema wissen und dadurch Schaden angerichtet wird	"Others have argued that practicing physicians also lack appropriate and up-to-date knowledge of the scientific literature, thereby compromising their ability to accurately diagnose their patients in a sex-based manner; for example, a recent survey revealed that only one in five physicians were aware that more women than men die from cardiovascular disease each year. [...] Clinicians' awareness of and sensitivity to sex-based differences in physiology and behavior should be honed in medical school to extend into their individual practices. [...] Unfortunately, an independent survey conducted a decade later concluded that few medical schools had fully incorporated sex-based education into their curricula, nor did they offer courses or clerkships in women's health." (Tingen 2010)	Evidenztranslation
	Risiko des Missverständnisses bezüglich "sex" und "gender" mit den damit verbundenen negativen Folgen	"[...] there is still a fundamental misunderstanding about the meaning of the terms 'sex' and 'gender'. Many researchers still use these concepts interchangeably, assuming gender to be a more politically correct term for sex. When used correctly, however, the term 'sex' refers to biological differences between women and men whereas the term 'gender' refers to social differences. [...] In the case of heart disease, for instance, we know that there are biological or sex differences between women and men in age of onset and probably also in prognosis, but we also know that there are social or gender differences in the way that women and men choose to respond to signs and symptoms. [...] We know, for example, that women tend to receive fewer investigations than men even if their clinical condition is very similar. Hence any observed differences in outcome between women and men may be due either to biological or to social factors (or to a combination of both). Failure to recognise this may lead to the drawing of inaccurate conclusions." (Bartlett et al. 2005) "However, between the end of the '80s and the beginning of the '90s, researchers noticed that there were many differences between men and women that could be the origin of a wide range of pathologies with a completely different course or response to medicines. Some of these differences are related to gender social differences (men and women often do a different job and so they are often exposed to different pathological risks). Some others are related to the biological character and result from genetic, hormonal and metabolic differences." (Cassese, Zuber 2011) "[...] [D.]h., sie [Geschlechterunterschiede] betreffen nicht nur die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane." (Jahn et al. 2014)	Evidenztranslation
<b>Kosten</b>			
Studienkosten	Herausforderung, dass Studien, die beide Geschlechter ausreichend stark miteinschließen, ökonomisch schwieriger durchführbar sind	"For example, the requirement to include a large number of subjects from different groups may lead to studies becoming unacceptably expensive." (Bartlett et al. 2005) "It is necessary to take into consideration also the higher costs of women's participation on research studies. There are high costs at the insurance and organizational level. [...] In order to have similar results in a group of men and women it is necessary to recruit a bigger sample." (Cassese, Zuber 2011)	Evidenzgenese

Tabelle 15: Spektrum ethischer Aspekte mit originalen Textpassagen – Fortsetzung

Kategorien	Ethischer Aspekt	Originale Textpassage	Phase im Theorie-Praxis-Kontinuum
<b>Gerechtigkeit</b>			
Verfügbarkeit gleich wirksamer Medikamente	Risiko, dass weniger effektive Medikamente für Frauen verfügbar sind/ gemacht werden	"There was therefore a strong suggestion that the treatment received by women with CHD (and other health problems) was likely to be less effective than that offered to men and this raised important equity concerns." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzbasierte Praxis
Ungerechtfertigte Ungleichbehandlung	Risiko, dass die Methoden und die De-facto-Berücksichtigung von Gender-Aspekten bei der REC-Begutachtung nicht ausreichend sind und dadurch Frauen benachteiligt werden	"The RECs investigated in five European member states are found to pay limited attention to gender equality in their working methods and, in particular in protocol evaluation. Policy and regulations of EU are needed to strengthen attention to gender equality in the work of RECs" (Moerman 2007)	Evidenzgenese
	Risiko, dass Rollenbilder oder Stereotypen (z. B. Männer sind risikofreudiger") zu ungerechtfertigter Ungleichbehandlung führen	"It is also true that we ask men to take greater risks and to volunteer for more dangerous tasks than we do women; men accept these challenges without complaint and, indeed, often with enthusiasm, considering it their duty to do so." (Legato 2006)	Evidenzgenese
<b>Selbstbestimmung</b>			
Teilnahmebereitschaft bzw. Möglichkeit	Herausforderung der unterschiedlichen Bereitschaft, an klinischen Studien teilzunehmen	"Similarly, some aspects of ethnicity might affect the willingness of groups of a particular age or sex to take part in trials." (Bartlett et al. 2005)	Evidenzgenese
	Herausforderung der unterschiedlichen Möglichkeiten, an klinischen Studien teilzunehmen	"Moreover women have less time available due to their double job (mothers and professionals)." (Cassese, Zuber 2011)	Evidenzgenese
<b>Legitimität</b>			
– Keine Aspekte in der Literatur identifiziert –			

FDA = Food and Drug Administration.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Regitz-Zagrosek V. Arzneimitteltherapie: Mehr Rücksicht auf das Geschlecht. *Dtsch Arztebl International* 2010; 107: A-1682.
2. Thurmann PA. Geschlechtsspezifische Aspekte in der Pharmakotherapie - was ist gesichert? *Z Allg Med* 2006; 82: 380–384.
3. Wiener H. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern. *J Hyperton* 2008; 12: 22–25.
4. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL and Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 46: 505–511.
5. Rodenburg EM, Stricker BH and Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 71: 95–104.
6. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur.J Clin.Pharmacol.* 2008; 64: 999–1004.
7. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *EMBO Rep* 2012; 13: 596–603.
8. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 2007.
9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Version 2 (2013).
10. Häussler B, Höer A and de Millas C (Hrsg.). *Arzneimittel-Atlas 2016. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016.
11. Schwabe U and Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2016*: Springer-Verlag, 2016.
12. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, [www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de) (2015).
13. Häussler B, Höer A and Hempel E (Hrsg.). *Arzneimittel-Atlas 2014. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
14. Marckmann G and Strech D. Konzeptionelle Grundlagen einer Public Health Ethik. In: *Public Health Ethik*. Berlin: LIT Verlag; 2010., pp. 43–65.
15. Gartlehner G, Chapman A, Strobelberger M and Thaler K. Differences in efficacy and safety of pharmaceutical treatments between men and women: an umbrella review. *PLoS one* 2010; 5: 11895.
16. Shekelle P, Morton S, Atkinson S, et al. Pharmacologic management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction: effect in female, black, and diabetic patients, and cost-effectiveness. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003: 1–6.
17. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *European heart journal* 1992; 13: 28–32.
18. BBPP. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *European heart journal* 1988; 9: 8–16.
19. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M and Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J WOMENS HEALTH (15409996)* 2005; 14: 609-616 8p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=106376782&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2005).
20. Entsuah AR, Huang H and Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *The Journal of clinical psychiatry* 2001; 62: 869–877.
21. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL and Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 234–242.

22. Helfand M, Peterson K, Christensen V, Dana T, Thakurta S. Drug class review: Beta adrenergic blockers. Update 4 2009, <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm> (2009).
23. Mohr P, Novak T, Cermak J and Rodriguez M. A systematic review of controlled clinical trials in bipolar disorder. *European neuropsychopharmacology* 2008; 18: 370–371.
24. Mooney P, Oakley J, Ferriter M and Travers R. Sertraline as a treatment for PTSD: A systematic review and meta-analysis. *Irish Journal of Psychological Medicine* 2004; 21: 100–103, Content List URL (2004).
25. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C and Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *COCHRANE DATABASE SYST REV* 2013: N.PAG-N.PAG 1p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=105838068&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2013).
26. Frackiewicz EJ, Sramek JJ and Cutler NR. Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *ANN PHARMACOTHER* 2000; 34: 80-88 9p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=105972547&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2000).
27. Yonkers KA and Brawman-Mintzer O. The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *The Journal of clinical psychiatry* 2002; 63: 610–615.
28. Haack S, Thürmann P, Becker T and Kirchheiner J. Adverse effects of antipsychotics, antidepressants, and mood stabilizers: Does sex matter? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2009; 104: 527.
29. Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS spectrums* 2013; 18: 118–127.
30. Bies RR, Bigos KL and Pollock BG. Gender differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants. *The journal of gender-specific medicine JGSM the official journal of the Partnership for Women's Health at Columbia* 2003; 6: 12–20.
31. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA and Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *GENDER MED* 2009; 6: 522–543.
32. Serretti A, Gibiino S and Drago A. Specificity profile of paroxetine in major depressive disorder: meta-regression of double-blind, randomized clinical trials. *Journal of affective disorders* 2011; 132: 14–25.
33. Gibiino S, Marsano A and Serretti A. Specificity profile of venlafaxine and sertraline in major depression: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1–8.
34. Gartlehner G, Morgan LC, Thieda P, Thaler K, Hansen RA, Gaynes B, Lohr KN, Carey TS. *Drug class review: Second generation antidepressants. Update 4.*, 2008.
35. Gartlehner G, Hansen RA, Reichenpfader U, Kaminski A, Kien C, Strobelberger M, Van Noord M, Thieda P, Thaler K, Gaynes B. *Drug class review: Second-generation antidepressants. Update 5.*, 2011.
36. Serretti A and Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology* 2009; 29: 259–266.
37. Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Padmanabhan SK and Guico-Pabia CJ. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2010; 30: 294–299.
38. He YM, Yang XJ, Zhao X, et al. beta-Blockers in heart failure: benefits of beta-blockers according to varying male proportions of study patients. *Clinical cardiology* 2012; 35: 505–511.
39. Clayton AH, Fayyad R, Stewart RS and Clary CM. Sex differences in clinical presentation and response in panic disorder: pooled data from sertraline treatment studies. *ARCH WOMENS MENT HEALTH* 2006; 9: 151-157 7p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=106225534&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2006).

40. Rothbaum BO, Davidson JR, Stein DJ, et al. A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo. *The Journal of clinical psychiatry* 2008; 69: 1529–1539.
41. Sussman N, Ginsberg DL and Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry* 2001; 62: 256–260.
42. Wohlfarth T, Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ, Fouwels A and van den Brink W. Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *AM J PSYCHIATRY* 2004; 161: 370-372 3p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=106517281&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2004).
43. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL and Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *Journal of clinical psychopharmacology* 2005; 25: 318–324.
44. Kornstein SG, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG and Stewart DE. Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry* 2006; 67: 761–770.
45. Stewart DE, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG and Kornstein SG. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and tolerability in male and female patients. *Journal of affective disorders* 2006; 94: 183–189.
46. Enriquez JR, Pratap P, Zbilut JP, Calvin JE and Volgman AS. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *GENDER MED* 2008; 5: 53–61.
47. Fan X, Han Y, Sun K, et al. Sex differences in blood pressure response to antihypertensive therapy in Chinese patients with hypertension. *The Annals of pharmacotherapy* 2008; 42: 1772–1781.
48. Tomita T, Yasui-Furukori N, Norio YF, et al. Sex differences in the prediction of the effectiveness of paroxetine for patients with major depressive disorder identified using a receiver operating characteristic curve analysis for early response. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2014; 10: 599–606.
49. Yang SJ, Kim SY, Stewart R, et al. Gender differences in 12-week antidepressant treatment outcomes for a naturalistic secondary care cohort: the CRESCEND study. *Psychiatry research* 2011; 189: 82–90.
50. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, et al. Sex differences in response to citalopram: a STAR\*D report. *Journal of psychiatric research* 2009; 43: 503–511.
51. Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, et al. {beta}-blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *HEART* 2011; 97: 209-214 6p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=104977203&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2011).
52. Carlsson AC, Wändell P, Sundquist K, Johansson SE and Sundquist J. Effects of prescribed antihypertensives and other cardiovascular drugs on mortality in patients with atrial fibrillation and hypertension: a cohort study from Sweden. *Hypertension research official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2014; 37: 553–559.
53. Lin CS, Lin WS, Lin CL and Kao CH. Carvedilol use is associated with reduced cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *International journal of cardiology* 2015; 184: 9–13.
54. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff AH, Hunskaar S, Engesaeter LB and Engeland A. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. *BMC Geriatr* 2015; 15: 153.
55. Andersson Sundell K, Gissler M, Petzold M and Waern M. Antidepressant utilization patterns and mortality in Swedish men and women aged 20-34 years. *EUR J CLIN PHARMACOL* 2011; 67: 169-178 10p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=104986480&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2011).

56. D'Incau P, Lapeyre-Mestre M, Carvajal A, et al. No differences between men and women in adverse drug reactions related to psychotropic drugs: a survey from France, Italy and Spain. *Fundamental & clinical pharmacology* 2014; 28: 342–348.
57. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T and Kivelä SL. Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective population-based study. *BMC public health* 2010; 10: 396.
58. Ryan J, Carriere I, Ritchie K, et al. Late-life depression and mortality: influence of gender and antidepressant use. *The British journal of psychiatry the journal of mental science* 2008; 192: 12–18.
59. Krivoy A, Balicer RD, Feldman B, et al. The impact of age and gender on adherence to antidepressants: a 4-year population-based cohort study. *Psychopharmacology* 2015; 232: 3385–3390.
60. Gerhardus A and Kathrin Stich A. Socio-cultural Aspects of Health Technology Assessments (HTA). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*; 102: 77–83.
61. Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, et al. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials (Structured abstract). *Health Technology Assessment* 2005.
62. Cassese M and Zuber V. Clinical trials and gender medicine. *Annali dell'Istituto superiore di sanita* 2011; 47: 100–103.
63. Jahn I, Gansefort D, Kindler-Röhrborn A and Pfeleiderer B. Geschlechtersensible Forschung in Epidemiologie und Medizin: Wie kann das erreicht werden? Ziele und erste Ergebnisse des Verbundes "Geschlechtersensible Forschung in Epidemiologie, Neurowissenschaften und Genetik/Tumorforschung": [Sex- and gender-sensitive research in epidemiology and medicine: how can this be achieved? Aims and first results of the network "Sex-/Gender-Sensitive Research in Epidemiology, Neurosciences and Genetics/Cancer Research"]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 1038–1046.
64. Legato MJ. Rethinking gender-specific medicine. *Women's health (London, England)* 2006; 2: 699–703, <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/17455057.2.5.699> (2006).
65. Moerman CJ, Haafkens JA, Söderström M, et al. Gender equality in the work of local research ethics committees in Europe: a study of practice in five countries. *J MED ETHICS* 2007; 33: 107–112 6p, <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=106007500&lang=de&site=ehost-live&scope=site> (2007).
66. Tingen CM, Kim AM, Wu PH and Woodruff TK. Sex and sensitivity: the continued need for sex-based biomedical research and implementation. *Women's health (London, England)* 2010; 6: 511–516.
67. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suárez D and Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *Journal of affective disorders* 2006; 93: 53–60.
68. Ueno K and Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertension research official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012; 35: 245–250.
69. Beauchamp TL and Childress J. *Principles of Biomedical Ethics (6th Edition)*. New York/Oxford: Oxford University Press, 2009.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.