



Spezielle Aspekte der pharmakotherapeutischen Behandlung forensisch untergebrachter Patientinnen

Monika Singer^{1,2} · Gabriel Eckermann³

Eingegangen: 22. Dezember 2022 / Angenommen: 15. Februar 2023 / Online publiziert: 21. April 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung

Frauen weisen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Die Ergebnisse von Untersuchungen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden sind dabei z. T. noch lückenhaft und widersprüchlich. Durch das komplexe Zusammenspiel exogener und endogener, geschlechtsspezifischer und individueller Einflüsse können unerwartete Effekte eintreten. Die Auswahl einer Medikation sollte nach individuellen Gegebenheiten und gemeinsamer Nutzen-Risiko-Abwägung mit der zu behandelnden Frau erfolgen. Dies ist insbesondere in der Forensik von hoher Bedeutung, da Frauen hier häufig eine Langzeitbehandlung benötigen.

Aufgrund vielfältiger Einflüsse, wie z. B. auch Schwankungen von Medikamentenspiegeln im Rahmen des Zyklus, sind neben der spiegelkontrollierten Behandlung v. a. immer eine klinische Kontrolle und Befragung der behandelten Frau wichtigste Instrumente bei der Beurteilung erwünschter und unerwünschter Effekte. So kann im Idealfall gute klinische Verträglichkeit bei effektiver Wirkung Behandlungssicherheit und Zufriedenheit erhöhen.

Schlüsselwörter Psychopharmakotherapie · Forensik · Frauen · Höhere UAW-Rate · Geschlecht

Special aspects in the pharmacotherapeutic treatment of forensically hospitalized female patients

Abstract

Women have an increased risk of adverse drug reactions. The results of studies on gender-specific differences are still partly incomplete and contradictory. Due to the complex interplay of exogenous and endogenous, gender-specific and individual influences, unexpected effects can occur. The selection of medication should be made according to individual circumstances and joint benefit-risk assessment with the woman to be treated. This is particularly important in forensics, where women often require long-term treatment. Due to a multitude of influences, such as fluctuations in drug levels during the menstrual cycle, clinical control and questioning of the treated woman are always the most important instruments in the assessment of desired and undesired effects in addition to controlled blood drug concentration treatment. Ideally, good clinical tolerability with good effects can increase treatment safety and satisfaction.

Keywords Psychopharmacotherapy · Forensic · Female · Increased adverse drug reactions · Gender

✉ Dr. med. Monika Singer
monika.singer@kbo.de

¹ Psychiatrie – Psychotherapie – Psychosomatik,
kbo Lech-Mangfall-Kliniken Agatharied gGmbH,
St. Agatha-Str. 1a, 83734 Hausham, Deutschland

² Technische Universität München, München, Deutschland

³ Klinik für Forensische Psychiatrie und Psychotherapie,
Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Kaufbeuren, Deutschland

Einführung

Biologische und soziale Einflüsse haben Auswirkungen auf die Entstehung, Wahrnehmung, Diagnostik und Behandlung einer Krankheit. Die gendersensible Medizin berücksichtigt diese Umstände bei der Behandlung von Menschen, um dem Individuum in seiner Einzigartigkeit gerecht zu werden.

Erst seit den 1990er-Jahren finden sich langsam zunehmend Untersuchungen, die die Gegebenheiten von Frauen

abbilden, während Studien früher und auch noch derzeit zu meist mit jungen, gesunden, männlichen Probanden durchgeführt wurden (Bennett 1993; Seeman und Lang 1990; Fankhauser 1997; Phillips und Hamberg 2016; Rennó et al. 2020).

Dieser Artikel beleuchtet einige ausgewählte relevante Aspekte ohne den Anspruch auf eine umfassende Darstellung. Die binäre Einteilung in Frau/Mann prägt die Terminologie dieses Artikels vorwiegend aufgrund entsprechend zugeordneter zugrunde liegender wissenschaftlicher Daten, bei denen die nonbinäre Diversität selten berücksichtigt wurde.

Frauen als Patientinnen

Frauen und Männer unterscheiden sich in Bezug auf Prävalenz und Verlauf physischer und psychischer Erkrankungen. Psychopharmaka werden häufiger bei Frauen eingesetzt. Dabei weisen Frauen ein 50–70% höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf als Männer, wobei psychotrope Substanzen grundsätzlich am häufigsten als UAW-Verursacher berichtet werden (Rademaker 2001; Haack et al. 2009). Dabei spielt neben der Physiologie auch eine bessere Medikamenten-Compliance eine Rolle, da Frauen entsprechend Daten aus unterschiedlichen Ländern verordnete Medikamente häufiger zuverlässig einnehmen.

Individuell unterscheidet sich die Physiologie von Frauen und Männern in Bezug auf Stoffwechsellenzyme und Rezeptoren sowie epigenetische Veränderungen (Bolea-Alamanac et al. 2018). Dies hat Auswirkungen auf Metabolisierung, Wirkung und Verträglichkeit von Medikamenten. Frauenspezifische Effekte bei der Pharmakotherapie entstehen durch hormonelle Einflüsse, wie z. B. im Zusammenhang mit dem Zyklus, einer Schwangerschaft, nach der Geburt oder in der Menopause.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Risiken und Wechselwirkungen spielen eine wichtige Rolle in der Pharmakotherapie und müssen besonders auch in der medikamentösen Langzeitbehandlung Beachtung finden, wie sie Frauen in der Forensik betrifft. Dies kann die Akzeptanz der Therapie sowie die Sicherheit der Behandlung erhöhen.

Pharmakokinetik

Frauen haben bei Verabreichung der gleichen Dosis eines Medikaments häufig höhere (Islam et al. 2017), z. T. jedoch auch niedrigere Medikamentenspiegel im Blut als Männer. Eine individuelle pharmakogenetische Untersuchung (z. B. in Hinsicht auf einen Poor-Metabolizer[PM]-Status,) liegt bei diesen Dosis-Spiegel-Studien selten vor. Eine Mes-

sung des Blutspiegels ist neben der klinischen Beurteilung wichtiger Baustein für eine individualisierte Pharmakotherapie mit erhöhter Behandlungssicherheit, einschließlich Verhinderung haftungsrechtlicher Konsequenzen. Die Grundlagen für die sachgemäße Anwendung des therapeutischen Drugmonitoring (TDM) und die Interpretation der Befunde sind dem AGNP-TDM-Consensus zu entnehmen, der zuletzt 2017 umfassend aktualisiert wurde (Hiemke et al. 2018).

Blutspiegel variieren zusätzlich intraindividuell abhängig von Alter, Raucherstatus, Ernährung sowie bei Schwangerschaft, hormoneller Antikonception, im Zyklusverlauf und in der Menopause (u. a. Kashuba und Nafziger 1998). Unterschiede sind in allen Bereichen der kinetischen Reise eines Medikaments durch den Organismus beschrieben: Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination.

Pharmakokinetik – Resorption

Die Freisetzung von Arzneimitteln aus ihrer Darreichungsform, z. B. Kapseln oder Tabletten, scheint sich geschlechtsspezifisch nicht zu unterscheiden. Die Aufnahme des Arzneistoffs kann jedoch differieren: Frauen sezernieren weniger Magensäure, speziell prämenstruell. Dadurch werden schwach saure Medikamente weniger aufgenommen (Beierle et al. 1999), hingegen basische Medikamente wie Benzodiazepine oder Trizyklika schneller resorbiert und erreichen höhere Konzentrationen (Hamilton und Yonkers 1996; Pollock 1997). Progesteron hat relaxierende Effekte auf die glatte Muskulatur (Harris et al. 1995). Maximale Plasmakonzentrationen werden bei langsamerer Magen-Darm-Passage später erreicht (Meibohm et al. 2012). Wirkung und Verträglichkeit einer Substanz können im Lauf des Zyklus erheblich variieren.

Während der Schwangerschaft führen u. a. veränderte Progesteronspiegel zu protrahierter Magenentleerung, verminderter Dünndarmmotilität und erhöhtem Magen-pH mit veränderter Aufnahme von Substanzen. Schwangerschaftsübelkeit mit Erbrechen kann die zuverlässige Aufnahme von Medikamenten erschweren (Meibohm et al. 2012). Zur Behandlung in der Schwangerschaft s. auch Galbally et al. (2022).

Pharmakokinetik – Verteilung

Frauen weisen bei durchschnittlich geringerem Körpergewicht einen höheren relativen Fettanteil auf. Die rasche Verteilung lipophiler Substanzen, zu der viele Psychopharmaka zählen, führt zu einer niedrigeren initialen Wirkstoffkonzentration bei gleichzeitiger Zunahme der Eliminationshalbwertszeit mit höherer Akkumulationsgefahr im Organismus. Dies gilt z. B. für Benzodiazepine, Trizyklika, Trazodon, Bupropion (Yonkers et al. 1992; Greenblatt et al.

1987; Stewart et al. 2001). Hydrophile Substanzen können durch Verdünnung im Rahmen der Wasserretention während des Menstruationszyklus durch Konzentrationsverlust in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt werden (Custodio et al. 2008).

Zudem weisen Frauen weniger Muskelmasse und eine geringere Proteinbindungskapazität auf. Eine Verdrängung eines Medikamentes mit hoher Proteinbindung durch ein anderes aus der Bindung könnte sich rascher mit einem Anstieg der biologisch wirksamen freien Wirkstoffkonzentration auswirken (Marazziti et al. 2013). Dies betrifft z. B. Benzodiazepine, viele Trizyklika, Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin.

Pharmakokinetik – Metabolisierung

Der Metabolismus von Medikamenten erscheint am stärksten vom Geschlecht abhängig, und zwar sowohl in Phase I als auch Phase II des Stoffwechsels.

Die Metabolisierung ist die biochemische Vorbereitung der Elimination eines Medikamentes aus dem Organismus. In der Phase I sind v. a. oxidative Enzyme, insbesondere CYP-450-Isoenzyme beteiligt. Phase II betrifft die Konjugation von Substanzen, die die Wasserlöslichkeit erhöht und so zur biliären und zur renalen Ausscheidung vorbereitet. Konjugationsreaktionen sind bei Frauen langsamer, was z. B. Medikamente wie Lorazepam und Oxazepam betrifft, die bei Frauen somit erhöhte Effekte aufweisen können (Kim und Nafziger 2000). Orale Kontrazeptiva hemmen häufig oxidative Prozesse und fördern wiederum Konjugationsreaktionen (Yonkers et al. 1992).

Bei Frauen bestehen eine geringere renale Ausscheidung von Medikamenten und körpereigenen Substanzen sowie reduzierte hepatische Metabolisierung mit auch geringerem First-Pass-Effekt (Luzier et al. 1999). Die Leber ist mit einem höheren Maß an abzubauenen körpereigenen Hormonen konfrontiert. Die Expression von Stoffwechsellenzymen ist bei Frauen durchschnittlich geringer ausgeprägt als bei Männern, was die Isoenzyme CYP1A2 und CYP2E1 angeht, bei widersprüchlichen Ergebnissen für CYP3A4, CYP2C19 und CYP2D6 (Relling et al. 1992; Pollock 1997). Der Effluxtransporter P-Glykoprotein weist bei Frauen eine um 50 % reduzierte Aktivität auf (Nicolas et al. 2009).

Die längere Wirksamkeit mit höheren Spiegel ist ein wichtiger Faktoren für das bei Frauen um etwa 50 % erhöhte Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Das zeigt sich z. B. bei Antidepressiva wie Clomipramin, Venlafaxin, Sertralin, Fluvoxamin und auch bei Antipsychotika (Tanaka 1999; Gex-Fabry et al. 1990, 2004; Meibohm et al. 2012; Iversen et al. 2018).

Pharmakokinetik – CYP1A2

Im Zusammenhang mit niedrigerer Enzymaktivität von CYP1A2 wurden bei Clozapin und Olanzapin höhere Plasmaspiegel bei Frauen beschrieben (Weiss et al. 2005; Lane et al. 1999). Bei Clozapin ergaben sich zudem Hinweise auf verminderte Induktionseffekte auf CYP1A2 bei Frauen durch Rauchen, da die Plasmaspiegel hierdurch weniger stark vermindert waren als bei männlichen Rauchern (Haring et al. 1989). Allerdings ist auch die Frage zu diskutieren, ob Frauen ein geringeres Quantum an Zigaretten pro Tag konsumieren, denn die Ausprägung der Induktionseffekte hängt von der Menge der konsumierten Zigaretten pro Tag ab. Das Rauchverhalten muss grundsätzlich erfragt und bedacht werden, da die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch das Isoenzym CYP1A2 induzieren und somit zu einem reduzierten Spiegel von CYP1A2-Substraten führen. Bei Rauchstopp oder Umstellung auf E-Zigaretten entfällt der Induktionseffekt durch diese Verbrennungsprodukte, es kommt zur Deinduktion mit potenziellem Anstieg des Spiegels um Faktor 2–3. Ebenso kann unabhängig vom Geschlecht der Spiegel diverser Medikamente wie Clozapin um ein Mehrfaches ansteigen, im Falle einer Entzündung im Organismus, die mit einer CRP-Erhöhung einhergeht (Hefner et al. 2016). Auch in diesem Fall ist eine Dosisreduktion zu bedenken.

Pharmakokinetik – CYP 2C19

In einer naturalistischen Studie fanden sich bei Frauen durchschnittlich 1,3fach höhere Valproat-Serum-Konzentrationen im Vergleich zu Männern. Altersabhängig steigen die Spiegel an. Empfohlen wird daher, bei älteren Frauen um 30–50 % niedriger zu dosieren als bei jungen Männern (Smith et al. 2016). Ein möglicher Einfluss oraler Antikonzeptiva auf die CYP-Funktion ist zu bedenken (Tamminga et al. 1999).

Pharmakokinetik – CYP 2D6

Ein häufigeres Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde bei den β -Blockern Metoprolol und Propranolol gezeigt, die fast nur von CYP2D6 abhängig sind (Thürmann et al. 2006). Es könnte auch diejenigen Psychopharmaka betreffen, die v. a. über CYP2D6 metabolisiert werden (Benkert und Hippus 2021, S. 931).

Pharmakokinetik – CYP3A4

CYP3A4 ist bei jungen Frauen durchschnittlich als aktiver beschrieben, sodass hieraus eine geringere Wirksamkeit von Medikamenten resultieren kann, die konzentrationsab-

hängig wirken (Pollock 1997; Thangavel et al. 2013). Berichtet wurde dies z. B. für Ciclosporin, Midazolam, Erythromycin und Tirilazad. Allerdings wird bei Zolpidem, das auch ein Substrat von CYP3A4 darstellt, empfohlen, bei Frauen niedriger zu dosieren, aufgrund der niedrigeren Clearance und der höheren intrinsischen Reaktivität (Greenblatt et al. 2014). Die Mirtazapinwirkstoffkonzentrationen liegen ebenfalls bei Frauen jeden Alters höher als bei erwachsenen Männern (Timmer et al. 1996). Für Quetiapin, Ziprasidon und Risperidon wurden keine relevanten grundsätzlichen Geschlechtsunterschiede beschrieben (Aichhorn et al. 2005).

Metabolisierung – Besonderheiten in der Schwangerschaft

Grundsätzlich sind die Indikation und Durchführung einer medikamentösen Behandlung in der Schwangerschaft kritisch zu prüfen und entsprechend fachärztlich zu begleiten. In der Schwangerschaft ist der Stoffwechsel von Medikamenten je nach Zeitpunkt deutlich verändert, durch erhöhte oder reduzierte Ausprägung von metabolisierenden CYP-Enzymen: CYP1A2 ist während der Schwangerschaft geringer aktiv, während CYP2D6 und CYP3A4 stärker exprimiert werden: CYP3A4 relativ gleichbleibend stärker, CYP2D6 mit der Schwangerschaftsdauer zunehmend (Tracy et al. 2005). Auch die Expression von Phase-II-Enzymen variiert während der Schwangerschaft, so nimmt die Lamotrigin-Clearance durch Zunahme der Uridinglucuronosyltransferase (UGT)1A4 um bis zu 50 % zu (Tran et al. 2002), was neben der generellen Volumenvergrößerung ggf. Dosisanpassungen erforderlich macht. Die glomeruläre Filtrationsrate ist in der Schwangerschaft um 50 % erhöht, sodass hydrophile Substanzen schneller ausgeschieden werden, mit der Folge eines Spiegelabfalls. Insgesamt kann es daher bei einer medikamentösen Behandlung in der Schwangerschaft zu starken Spiegelschwankungen kommen, mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Mutter und Kind sowie mangelnder Wirkung bei der Mutter. So sind regelmäßige Medikamentenspiegelkontrollen in der Schwangerschaft obligatorisch, und eine enge Zusammenarbeit von Psychiatern, Gynäkologen und Kinderärzten sollte ggf. vor und nach der Geburt erfolgen. Wenn eine medikamentöse Behandlungsnotwendigkeit während der Schwangerschaft oder Stillperiode erforderlich ist, müssen auch eine kritische Prüfung und Rücksprache mit entsprechend spezialisierten Kolleginnen und Kollegen erfolgen (www.reprotox.de oder www.embryotox.de).

Pharmakokinetik – Elimination

Die Elimination ist grundsätzlich bei Frauen langsamer als bei Männern. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) liegt bei Frauen etwa 10 % niedriger als bei Männern. Auch das

renal eliminierte Amisulprid weist daher bei Frauen einen 40–50 % höheren Plasmaspiegel auf (Müller et al. 2006). In der Schwangerschaft nimmt die GFR um 50 % zu, was zu einer Reduktion vieler Wirkstoffkonzentrationen führt.

Pharmakodynamik

Bei Frauen und Männern gibt es viele Hinweise auf eine unterschiedlich ausgeprägte pharmakodynamische Effektivität von Medikamenten in Bezug auf Wirkung und unerwünschte Wirkungen. Zugrunde liegen u. a. auch Unterschiede auf Zell- bzw. Rezeptorebene.

Pharmakodynamik – Antidepressiva

Antidepressiva zeigen bei Frauen und Männern unterschiedliche Wirksamkeit (Khan et al. 2005; Bigos et al. 2009; Thase et al. 2005). Frauen scheinen besser anzusprechen, auf Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und serotonerg-noradrenerge Substanzen (SSRI und SNRI), v. a. prämenopausal (Kornstein et al. 2000; Martényi et al. 2001). Die Wirkung von Fluvoxamin und Clomipramin auf Zwangssymptome war hingegen in 2 Studien bei Frauen geringer ausgeprägt als bei Männern (Marazziti et al. 2012a, b). Häufiges Symptom einer Depression sind sexuelle Funktionsstörungen; diese können auch durch Antidepressiva verstärkt oder ausgelöst werden. Gerade Serotonin-Wiederaufnahme-hemmende Substanzen (SSRI), Venlafaxin und unter den Trizyklika Clomipramin, Amitriptylin, Doxepin und Imipramin spielen eine relevante Rolle (Wenzel-Seifert et al. 2015). Neben serotonergen sind auch anticholinerge Effekte, Hyperprolaktinämie und α_1 -Adrenozeptor-Antagonismus für sexuelle Funktionsstörungen mit verringerter Libido sowie verzögertem Orgasmus verantwortlich (Macdonald et al. 2003). Antidepressiva mit geringem Risikopotenzial für sexuelle Funktionsstörungen sind z. B. Mirtazapin, Moclobemid, Trazodon und v. a. Bupropion und Agomelatin (Wenzel-Seifert et al. 2015; Gregorian et al. 2002; Montejo et al. 2001; Clayton 2002; Clayton et al. 2002; Kennedy et al. 2000). Grundsätzlich leiden Frauen eher aufgrund der Grunderkrankung an sexuellen Funktionsstörungen, die sich unter Behandlung bessern, während Männer eher sexuelle Funktionsstörung als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu entwickeln scheinen (Haack et al. 2009).

Johanniskraut, das auch in den Leitlinien als antidepressive Therapiemöglichkeit genannt wird, kann komplex auf das hormonelle System einwirken und auch die Sexualität beeinflussen. Johanniskraut kann bei Frauen die ovarielle Follikelreifung reduzieren (Demirci et al. 2019). Bei 15 Frauen unter Behandlung mit oralen Kontrazeptiva fanden sich ein Abfall von Gesamt- und freiem Testosteron

(10,7 und 15,8%) sowie geringe Zunahme von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) (7,0%) unter 2-monatiger Behandlung mit Johanniskraut (Fogle et al. 2006); beschrieben sind auch Abnahmen von Androsteronsulfat sowie Epiandrosteronsulfat und Dihydrotestosteronbildung nach 14 Tagen Johanniskrautbehandlung bei je 6 Frauen und Männern (Donovan et al. 2005). Die Wirkung von Ethinylestradiol kann durch den CYP-Paninduktor Johanniskraut reduziert werden, ebenso die Wirksamkeit von levonorgestrelhaltigen systemischen Präparaten, sodass der antikonzeptive Schutz nicht mehr ausreichend sein kann.

Eine weitere unerwünschte Wirkung unter antidepressiver Behandlung stellt die Entwicklung eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) dar. Das Hyponatriämierisiko vornehmlich auch unter SSRI ist v. a. bei älteren Frauen deutlich erhöht, insbesondere bei Polypharmazie in Kombination mit anderen Risikofaktoren, wie z. B. Diuretikabehandlung.

Unter Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-hemmenden Substanzen sollte zudem jede Frau auf das erhöhte Blutungsrisiko hingewiesen werden, das sich u. a. auch bei der Menstruationsblutung im Sinne einer Hypermenorrhö bemerkbar machen kann. Die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin am Thrombozyten vermindert durch Verarmung an Serotonin die thrombozytäre Aggregationsfähigkeit. Dieses Risiko wird natürlich besonders relevant, wenn eine Frau gerinnungshemmende Substanzen benötigt, z. B. bei kardialer Erkrankung.

Frauen sind trotz positiven vaskulären Östrogeneffekten kardial rhythmologisch mehr gefährdet als Männer. Die Länge der QTc-Zeit im EKG ist physiologischerweise bei Frauen im Vergleich zu Männern erhöht, mit der Folge eines zweifach erhöhten Risikos für TdP-Tachykardien bei Frauen (Drici und Clement 2001; Haddad und Anderson 2002; Wolbrette 2002). Der QTc-verlängernde Effekt von Medikamenten wie z. B. SSRI kann sich also schneller kardial risikoreich auswirken. Männer sind jedoch vom plötzlichen Herztod 2-mal so häufig betroffen, sodass neben der QTc-Verlängerung auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Ein weiterer unerwünschter Medikamenteneffekt betrifft metabolische Störungen. Mirtazapin, Trizyklika, Lithium und Valproat führen häufig zu stärkerer Gewichtszunahme bei Frauen (u. a. Noai et al. 2016). In Bezug auf das Gewicht günstiger erscheinen Medikamente wie SSRI, SNRI, Agomelatin, Tianeptin und Bupropion. Bei Lithium gibt es zudem Hinweise für das schnellere und gehäuftere Auftreten von Hypothyreosen (zweifach häufiger) bei Frauen als bei Männern (Henry 2002). Frauen weisen jedoch auch vor Behandlung eine höhere Prävalenz auf, sodass sorgfältige Voruntersuchungen und Kontrollen durchzuführen sind.

Pharmakodynamik – Antipsychotika

Geschlechtsabhängig unterschiedliche erwünschte Wirkungen von Antipsychotika sind kaum beschrieben. Der Fokus liegt auf der sich unterscheidenden Ausprägung unerwünschter Effekte. Hierbei spielen metabolische Störungen v. a. auch bei den Antipsychotika der zweiten Generation eine relevante Rolle (McEvoy et al. 2005). Eine Gewichtszunahme unter Medikamenten ist multifaktoriell bedingt und auch im Zusammenhang mit Ernährung, Fettspeicherung, homöostatischen und genetischen Faktoren zu sehen (5-HT_{2c}-Rezeptor, Leptin-Rezeptor-Gen, Methylentetrahydrofolat-Reduktase). Höhere Wirkstoffkonzentrationen im Blut können auch ein Faktor sein für die bei Frauen unter Antipsychotika der zweiten Generation beschriebene stärkere Gewichtszunahme und Entwicklung eines metabolischen Syndroms (Parsous et al. 2009; Baptista et al. 2002). Ein niedriger Body-Mass-Index vor Behandlung, junges Lebensalter und weibliches Geschlecht stellen wichtige Prädiktoren für eine Gewichtszunahme unter Antipsychotikabehandlung dar. Bei all diesen Patientinnen ist es besonders wichtig, an Präventionsprogramme zu denken. Metabolische Probleme treten besonders häufig auf unter Olanzapin und Clozapin sowie Quetiapin, während Ziprasidon, Aripiprazol und Amisulprid mit deutlich geringeren metabolischen Veränderungen einhergehen (Meyer et al. 2008a; Kim et al. 2007; Leucht et al. 2004). Allerdings ist unter Substanzen wie Ziprasidon, aber auch Quetiapin und den trizyklischen Antipsychotika wiederum das kardiale Risiko durch potenzielle QTc-Zeit-Verlängerung mit TdP-Tachykardien erhöht. Grundsätzlich ist das Risiko für einen plötzlichen Herztod unter Behandlung mit Antipsychotika bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht (Ray et al. 2009; Zhu et al. 2019).

Das EPMS-Risiko in Bezug auf tardive Dyskinesien und akute Dystonien unter Antipsychotika ist ebenfalls als different beschrieben. Tardive Dyskinesien treten bei Männern lt. Berichten früher auf als bei Frauen (50 bis 70 Jahre vs. über 70 Jahre) (Yassa und Jeste 1992). Jüngere Frauen scheinen ein geringeres Risiko aufzuweisen (van Os et al. 1999). Allerdings könnten ältere Frauen wiederum auch durch durchschnittlich höhere Wirkstoffkonzentrationen einem höheren Risiko unterliegen.

Eine Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika der ersten Generation und aus der zweiten Generation v. a. Amisulprid und Risperidon sowie geringer Olanzapin erscheint bei Frauen stärker ausgeprägt (Kelly 2006; O'Keane und Meaney 2005; Kopecek et al. 2004; Haddad und Wieck 2004; Volavka et al. 2004; Wieck und Haddad 2003; Montgomery et al. 2004). Frauen weisen durchschnittlich doppelte Höhe der Prolaktinspiegel unter Antipsychotika im Vergleich zu Männern auf (Smith et al. 2002; Knegtering et al. 2003; Claus et al. 1992; Kuruvilla et al. 1992). Allerdings wer-

den bei Medikationen meist Dosierungen und nicht Blutspiegel verglichen, sodass auch die stärkere Wirkung höherer Spiegel dazu beitragen kann. Sexuelle Funktionsstörungen bei Hyperprolaktinämie unterscheiden sich naturgemäß aufgrund der unterschiedlichen Physiologie, wobei Frauen von Hypogonadismus mit Zyklusstörungen (Oligomenorrhö, Amenorrhö) sowie Brustspannungsschmerzen und Milchfluss betroffen sein können, und langfristig wie auch bei Männern das Risiko für Osteoporose aufgrund reduzierter Knochenmineraldichte steigt (O’Keane und Meaney 2005; Becker et al. 2003; Aichhorn et al. 2007; Hummer et al. 2005).

Es gibt somit viele geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, bei erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Pharmakotherapie. Frauen benötigen nur durchschnittlich 75–50 % der Dosis, die bei Männern eingesetzt wird, für eine vergleichbare Wirkung von Antipsychotika (Arnold et al. 2004; Salokangas 2004). Auch bei Antidepressiva gibt es entsprechende Hinweise (Frackiewicz et al. 2000). Für konkrete Empfehlungen fehlen häufig wissenschaftliche Grundlagen in der Forschungsliteratur und den Fachinformationen, da immer noch zu wenig geschlechts- (und alters-)spezifische Studiendaten vorliegen.

Pharmakodynamik – Besonderheiten bei Analgetika, Narkotika und Drogen

Frauen scheinen gefährdeter zu sein, was das Risiko des Drogenkonsums angeht (Anker und Carroll 2010; Lynch 2006). Befunde im Tierversuch deuten auf einen durch Östrogene erhöhten Metabolismus und die verringerte Wirkung von Methadon analgetisch sowie im „Belohnungssystem“, was sich auf den Konsum höherer Dosen und Entwöhnungserfolgschancen auswirken könnte (Chiang et al. 2017). Auch die durchschnittlich höhere Expression von CYP3A4 bei Frauen mit schnellerem Abbau von Methadon ist wahrscheinlich mitursächlich.

Andererseits benötigen bei patientenkontrollierter Analgesie Männer ca. 40 % mehr Morphin als Frauen. Die Konzentration am Opiatrezeptor, um 50 % Schmerzlinderung zu erfahren, muss bei Männern etwa doppelt so hoch sein (Gear et al. 1996). Frauen erleiden bereits bei ca. 70 % der Dosierungshöhe, wie sie Männer erhalten, Atemstörungen. Propofol ist bei Frauen weniger stark wirksam als bei Männern, im Gegensatz zu Muskelrelaxanzien wie Vecuronium, Pancuronium und Rocuronium (Gan et al. 1999; Pleym et al. 2003; Buchanan et al. 2009).

Frauen weisen andere Gegebenheiten auf als Männer, in Bezug auf Beginn, Eskalation, Beendigung und Rückfall (Riley et al. 2018). Frauen konsumieren durchschnittlich weniger Heroin, Kokain, Amphetamine und THC als Männer. Nach Kokainkonsum hatten Frauen niedrigere Plasma-

spiegel mit gleichem subjektivem Erleben wie Männer in Bezug auf Effekte sowie gleichen Pulsanstieg, sodass von einer höheren Sensitivität bei Frauen (auch kardiovaskulär) auszugehen ist (Lukas et al. 1996). Es scheinen bei Entzug von THC, Nikotin und Psychostimulanzien bei Frauen mehr Entzugssymptome aufzutreten (Sherman et al. 2017; Fattore et al. 2007; Justice und de Wit 1999). Nikotinersatztherapien scheinen weniger effektiv im Gegensatz zu Vareniclin. Ein Rauchstopp in der Lutealphase könnte Frauen gegen Rückfälle besser schützen (Perkins und Scott 2008; McKee et al. 2016; Perkins 2000; Allen et al. 1999, 2004; Carpenter et al. 2006; Evans und Foltin 2006). Alkoholentzug strengt Frauen durchschnittlich etwas weniger stark an als Männer. Männer konsumieren durchschnittlich mehr; Alkohol wird bei Männern stärker während des First-Pass-Effektes metabolisiert, außerdem haben Männer ein größeres Verteilungsvolumen als Frauen (Mann et al. 2005; Freitag und Adesso 1993). Pregabalinmissbrauch und Toleranzeffekte sind im weiblichen Tiermodell häufiger als bei männlichen Tieren (Alsaab et al. 2020).

Pharmakodynamik – Stimmungsstabilisierer/ anfallssupprimierende Medikamente

Valproat ist mit dem Risiko der Entwicklung polyzystischer Ovarien mit Zyklusstörungen verbunden. Der Einsatz ist bei Frauen im gebärfähigen Alter inzwischen wegen der hohen Teratogenität auch formal kontraindiziert und soll nur noch durchgeführt werden, wenn andere Therapien nicht angeschlagen haben oder nicht vertragen wurden und die Anwenderin zu einem effektiven Verhütungsschutz angehalten wird, im Rahmen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms, und eine entsprechende Patientenkarte ausgegeben wird (nach rechtswirksamer Aufklärung durch eine auf diesem Behandlungsgebiet erfahrene Ärztin oder einen Arzt, wobei die Patientin den Sinn der Aufklärung erfassen können muss).

Bei Kombination mit einem Antikonzeptivum ist unbedingt zu bedenken, dass Lamotrigin die Wirkung des antikonzeptiven Schutzes beeinträchtigen kann und umgekehrt der Lamotriginspiegel schwanken kann. Ethinylestradiol ist ein potenter Induktor der Glucuronosyltransferase UGT1A4, Hauptenzym der Metabolisierung von Lamotrigin. Ethinylestradiol steigert die Clearance von Lamotrigin, sodass der Wirkspiegel von Lamotrigin um bis zu 50 % sinkt. Durch Lamotrigin kommt es wiederum zu mäßiger Induktion der Metabolisierung der Levonorgestrelkomponente (ohne Einfluss auf den Ethinylestradiolanteil), dies kann die antikonzeptive Wirkung gefährden. Daher ist eine zusätzliche nichthormonale Kontrazeption („Barrieremethode“) zu empfehlen; das Kontrazeptivum sollte nach gynäkologischer Absprache ohne Pause eingenommen werden, da sich der Lamotriginspiegel sonst jeden Monat nach

oben und unten verändert mit entsprechenden Risiken (bezüglich Anfallsfrequenz und u. a. dermatologisch) (Christensen et al. 2007). Auch die lokale Hormonfreisetzung bei einem Intrauterinpeessar kann möglicherweise zu systemisch wirksamen hormonellen Veränderungen führen, sodass auch hier eine weitere Barrieremethode (Kondom) zusätzlich zu verwenden ist. Hier ist jedoch von einem gleichmäßigen Einfluss aufgrund der nichtschwankenden Spiegel auszugehen. Lamotrigin wird durch den Östrogeneinfluss auch in der Schwangerschaft vermehrt eliminiert, sodass die Spiegel abfallen (Chen et al. 2009). Dosisanpassungen und Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sind daher dringend zu empfehlen. Auch Topiramate (üblicherweise in einer Dosierung von >200 mg/Tag) kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol signifikant senken und zu Durchbruchblutungen und/oder verminderter kontrazeptiver Wirkung führen. Laut Empfehlungen sollte für einen suffizienten antikonzeptiven Schutz unter Topiramate der Ethinylestradiolgehalt $\geq 35 \mu\text{g}$ betragen.

Pharmakodynamik – Hormonwirkungen

Exogen zugeführte Hormone können sich auf Körper und Psyche auswirken. Laut Statistik der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung verhüten in Deutschland 53 % der erwachsenen Paare mit der Pille (darunter 37 % nur mit Pille) (Wikipedia; BZgA 2011, S. 13–14).

Eine große dänische Kohortenstudie ergab ein erhöhtes Risiko für Suizidversuche und Suizide bei Mädchen und Frauen v. a. im ersten Monat der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva (Skovlund et al. 2018). Ein entsprechender Rote-Hand-Brief mit Hinweis auf depressive Verstimmung und Depressionen als UAW folgte ebenso wie ein Warnhinweis in der Fachinformation von antikonzeptiven Hormonpräparaten. Ob die affektive Veränderung ursächlich durch die Hormoneinnahme bedingt ist, wird diskutiert, möglicherweise spielen auch andere Variablen eine Rolle, die zum Beginn einer Antikonzeption beitragen. Allerdings gibt es Belege, dass sich die Einnahme von Hormonpräparaten v. a. bei jüngeren Frauen depressiogen auswirken kann (Gregory et al. 2018). Auch somatische Erkrankungen bzw. Risiken werden durch die Zufuhr von Hormonen beeinflusst, z. B. das Thromboserisiko durch kombinierte Östrogen-Gestagen-Präparate (Dragoman et al. 2018). Die Wirkungen von exogen zugeführtem Testosteron in der Transgenderbehandlung auf die affektive Symptomatik sind ebenfalls engmaschig im Auge zu behalten, da Testosteron sowohl depressiogene Wirkung als auch aggressive Affekte auslösen kann.

Ethinylestradiol hemmt die CYP-Enzyme 1A2, 2B6, 2C19 und hat Induktionseffekte auf UGT1A4 (Hägg et al. 2001). Levonorgestrel hemmt CYP2B6; dadurch können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten resultie-

ren, z. B. erhöhte Wirkstoffkonzentrationen von Bupropion oder Methadon. Auch bezüglich der Verstärkung pharmakodynamischer Wirkungen von Benzodiazepinen gibt es Hinweise unter Gabe von Kontrazeptiva und Progesteronpräparaten perimenopausal (Kroboth und McAuley 1997). Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom zeigten hingegen reduzierte Wirkung von Benzodiazepinen während der Lutealphase des Zyklus (Bell et al. 2004; Sundström et al. 1997; Bartkowiak-Wieczorek et al. 2015).

Etwa 20 % der Frauen leiden an einem prämenstruellem Syndrom mit Symptomen wie Neigung zu Ärger und Irritabilität, Stimmungsschwankungen, Weinerlichkeit, Müdigkeit und Energiemangel sowie „food craving“ (Ryu und Kim 2015; Halbreich et al. 2003). Die zyklischen Schwankungen von Progesteron mit einem raschen Abfall bei betroffenen Frauen spielen hier wohl eine wichtige Rolle (Lovick et al. 2017). Im Tiermodell bei Ratten verhinderte niedrig dosiertes Fluoxetin (ohne in dieser Dosis relevante serotonerge Wirkung) diese Effekte, wenn es in der späteren lutealen Phase verabreicht wurde, wohl über eine Stabilisierung der Allopregnanolonkonzentration (Devall et al. 2015; Pinna et al. 2009).

Progesteron zeigte günstige Wirkungen in Bezug auf Schlafstörungen menopausaler Frauen (Prior 2018). Sedierende Effekte von Progesteron wurden bereits 1941 von Selye berichtet (Selye 1941). Exogen zugeführtes Progesteron wirkt benzodiazepinartig auf die Schlafarchitektur (Manber und Armitage 1999). Es zeigen sich auch deutliche Unterschiede in der Schlafqualität und -quantität während des Zyklusverlaufs. Häufigeres Erwachen findet sich in der späten Lutealphase mit zeitlichem Zusammenhang zu einem Abfall von Progesteron und Östrogen prämenstruell. Sexuallhormone und Melatonin beeinflussen sich wechselseitig, wobei die exogene Zufuhr abhängig von der Zyklusphase unterschiedliche Effekte zeigt, mit Hinweisen auf inhibitorische Effekte auf die Ovarialfunktion bei kontinuierlicher Einnahme von Melatonin (Manber und Armitage 1999).

Schlafapnoe ist bei Frauen seltener zu beobachten als bei Männern. Es gibt Hinweise auf protektive Einflüsse von Progesteron und Östrogen durch eine Wirkung auf die oberen Atemwege (dilatativ: M. genioglossus, höchste Aktivität in der Lutealphase des Zyklus) (Collop 1994).

Insbesondere auch postpartale Störungen wie Depressionen und Psychosen stehen im Zusammenhang mit einem raschen Abfall der Hormonspiegel, wobei klinisch bereits Progesteron mit gutem Erfolg eingesetzt wird, um postpartale und menopausale Störungen abzumildern und zu behandeln. Im März 2019 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA Brexanolon, die synthetische Form des neuroaktiven Steroids Allopregnanolon, einen Metaboliten des Hormons Progesteron, zur Behandlung der postpartalen Depression zugelassen.

Bei Anwendung eines Langzeitpräparates zur Empfängnisverhütung, wie einer „Dreimonatsspritze“ (Medroxyprogesteronacetat), ist darauf zu achten, keine Enzyminduktoren von CYP3A4 (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut) zu kombinieren, da sonst kein effektiver antikonzeptiver Schutz gewährleistet ist. Auch die „Pille danach“ (Gestagenderivat Levonorgestrel oder Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat) ist davon betroffen: Wird z. B. mit einem CYP3A4-Induktor wie Johanniskraut oder Carbamazepin kombiniert, kann die Wirkung so stark reduziert werden, dass die Schwangerschaft trotz Anwendung bestehen bleiben kann.

Pharmakodynamik – Prolaktin

Der Einfluss auf Hormone ist natürlich auch bei Verwendung von Medikamenten mit entsprechender Wirkung zu beachten. Viele Antipsychotika führen zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels. Dies kann langfristig zu Osteoporose beitragen und akut zu Zyklusstörungen führen sowie zu Schmerzen in der Brust und Milchfluss. Zudem können hormonsensible Tumoren wie bestimmte Mammakarzinome ungünstig beeinflusst werden. Für Antipsychotika wurde ein leicht, aber signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms beschrieben, nach Anwendung von prolaktinsteigernden Antipsychotika über mehr als 5 Jahre (Taipale et al. 2021). Daher sind bei jeder Patientin eine diesbezügliche Aufklärung beim Einsatz prolaktinerhöhender Antipsychotika erforderlich sowie die regelmäßige und pünktliche Teilnahme an einer Vorsorgeuntersuchung. Als Alternative ist der Einsatz von Antipsychotika ohne relevanten Prolaktinanstieg zu empfehlen oder sogar mit senkender Wirkung, wie z. B. Aripiprazol, Quetiapin, Clozapin unter Beachtung der möglichen unerwünschten Wirkungen dieser Substanzen.

Auch unter SSRI und dualen Antidepressiva können Prolaktinanstiege beobachtet werden, mit möglicher klinischer Symptomatik. Allerdings gibt es bisher keine Untersuchungsdaten mit Hinweis auf ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko unter Anwendung von SSRI (Ashbury et al. 2012).

In der adjuvanten Therapie des frühen hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms werden „Antihormone“ eingesetzt. Tamoxifen ist ein Pro-Drug, das via CYP2D6 in den biologisch aktiveren Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird. Dieser Schritt wird durch CYP2D6-Inhibitoren gehemmt, was zu einer Reduktion bzw. dem vollständigen Verlust der Wirkung führen kann. Da auch pharmakogenetisch durch Vorliegen eines CYP2D6-Poor-Metabolizer-Status Tamoxifen seine Wirkung einbüßen kann, sollte bei jeder mit Tamoxifen behandelten Frau einmalig ein Endoxifenspiegel gemessen werden und so die Wirksamkeit gesichert werden (Zielbereich: 5–20 ng/ml; 15 nmol/l sind

äquivalent zu 5,6 ng/ml). Aufgrund der langen Halbwertszeit von Tamoxifen (7 Tage) ist darauf zu achten, die Bestimmung erst frühestens etwa 6 Wochen nach Beginn der Behandlung durchzuführen.

Symptomorientierte Behandlung

Behandlungsempfehlungen psychischer Erkrankungen finden sich umfassend dargestellt in der entsprechenden Fachliteratur, wie z. B. Behandlungsleitlinien und dem *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (Benkert und Hippus 2021).

Für bestimmte Symptome gibt es nur wenige oder keine offiziell zugelassenen Medikamente, wie z. B. für selbstschädigendes Verhalten, Dissoziationen, Flashbacks bei posttraumatischer Belastungsstörung, Alpträume. Jedoch sind nützliche Effekte für diverse Medikationen beschrieben. Bei einer solchen Off-label-Behandlung empfehlen sich eine noch intensiver mit der Patientin zu treffende Güterabwägung, sorgfältige Aufklärung über Wirkung und unerwünschte Wirkungen und Dokumentation der Behandlungsentscheidung.

Nützliche Effekte bei Impulskontrollstörungen sind unter einer Behandlung mit antikonvulsiven Substanzen wie Valproinsäure (Citrome und Volavka 2014) und Carbamazepin beschrieben. Die Anwendungsbeschränkungen von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter sind dabei strikt zu berücksichtigen (s. oben). Bei Behandlung mit Carbamazepin muss dessen hohes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Medikamenten durch CYP-Isoenzym-Induktion beachtet werden, daneben seine potenzielle Hämatotoxizität (Tohen et al. 1995) sowie ein Hyponatriämierisiko. Bei Patientinnen mit erworbenen Hirnschädigungen ist eine Wirkung von β -Blockern wie Propanolol beschrieben, dies gilt ebenso für Clonidin, v. a. bei organisch bedingtem aggressiven Verhalten und Übererregung im Sinne von Hyperarousal. Bei beiden Substanzen sind engmaschige Kontrollen von Blutdruck und Puls/EKG erforderlich (Fleminger et al. 2006; Citrome und Volavka 2014). Bei posttraumatischer Belastungsstörung und emotionaler Instabilität vom Borderline-Typ kann so eine Symptomkontrolle bezüglich innerer Unruhe, dissoziativer Symptome und Selbstverletzungsdrang unterstützt werden. Aripiprazol zeigte bei emotionaler Instabilität gute Wirkungen mit günstigerem UAW-Profil als Olanzapin, das noch bessere Wirksamkeit zeigte (Hancock-Johnson et al. 2017; Stoffers-Winterling und Lieb 2015). Auch Aggressivität und Ärger ließen sich beeinflussen (Ingenhoven und Duivenvoorden 2011). Bei Einsatz von Aripiprazol ist (wie auch bei Cariprazin) aufgrund seines partiellen Dopaminagonismus jedoch zu bedenken, dass eine psychotische Exazerbation bei Patientinnen mit vorliegender Psychose als Grunderkrankung auftreten kann (Benkert und Hippus 2021, S. 363). Auch können sich

Impulskontrollstörungen und Suchtverhalten hierunter entwickeln. Patientinnen müssen bei Aripiprazolzugabe in den ersten Wochen klinisch sehr engmaschig überwacht werden, insbesondere bei kritischer Psychopathologie (v. a. Selbst- oder Fremdgefährdung).

Auch für Quetiapin, Haloperidol und Flupentixoldecanoat liegen positive Studiendaten bei emotionaler Instabilität vom Borderline-Typ vor (Black et al. 2014; Ingenhoven und Duivenvoorden 2011). Die Stimmungsstabilisierer Valproat, Topiramamat und Lamotrigin führen z. T. zu positiven Wirkungen, wobei hierbei dringend auf die Anwendungseinschränkungen bei Valproat zu achten ist, auf mögliche Entwicklung von kognitiven Störungen unter Topiramamat sowie auf Wechselwirkungen mit der hormonellen Kontrazeption unter Lamotrigin und Topiramamat. Impulsivität, Ärger/Wut und Selbstverletzungstendenzen zeigten günstige Veränderungen unter einer Kombination aus Valproat mit Omega-3-Fettsäuren (1–2 g/Tag) und Letzteren auch in Monotherapie (Bellino et al. 2014; Bozzatello et al. 2016). Auch auf Suizidalität und Depressivität zeigen sich Effekte (Schwerthöffer et al. 2013).

Grundsätzlich sollte natürlich immer auch an nichtmedikamentöse Maßnahmen gedacht werden, wie die Nutzung antidissoziativer und spannungsregulierender Skills (DBT, Dialektisch Behaviorale Therapie nach M. Linehan) (s. entsprechende Fachliteratur).

Auch bei Antidepressiva, v. a. SSRI und SNRI, sind z. T. günstige Wirkungen beschrieben, v. a. natürlich auch bei vorherrschender Depressivität, komorbiden Angst- und Zwangsstörungen, wie dies z. B. für Duloxetin gezeigt wurde (Hancock-Johnson et al. 2017). Serotonerge Wirkstoffe sind neben Antipsychotika und Stimmungsstabilisierern v. a. auch bei Aggressivität und Reizbarkeit eine mögliche gute Alternative, da hierbei ein zerebraler Serotoninmangel eine Rolle zu spielen scheint.

Für die Opioidrezeptorantagonisten Naltrexon und Nalmefen liegen ebenfalls positive Berichte zur Behandlung von dissoziativen Symptomen und Selbstverletzungen vor. Nalmefen verringerte bei Patienten mit emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung und Alkoholabhängigkeit neben der Zahl der Trinktage auch sonstige Symptome der emotionalen Instabilität und auch eine Binge-eating-Symptomatik (Martín-Blanco et al. 2017). Naltrexon zeigte übrigens auch Wirkung bei Kleptomanie. Zudem ist es oft sehr nützlich bei dissoziativer Symptomatik, Flashbacks und Alpträumen bei Patientinnen mit posttraumatischer Belastungsstörung. Opioidrezeptorantagonisten führen jedoch bei Patientinnen, die mit einem Opioid analgetisch behandelt sind oder substituiert werden, zu Entzugssymptomen. Auch wird die Wirkung codeinhaltiger Hustenmittel und Antidiarrhoika wie Loperamid abgeschwächt bis aufgehoben. Nach Beendigung der Therapie besteht eine erhöhte Opioidempfindlichkeit, hierüber sind v. a. auch Patien-

tinnen mit einer Opioidsuchtanamnese aufzuklären. Eine nützliche Wirkung zeigen diese Substanzen bei Amphetaminabhängigkeit und v. a. auch zur Reduktion des Suchtdrucks bei Alkoholabhängigkeit. Auch bei Spielsucht liegen Wirksamkeitsnachweise mit Verminderung von Suchtdruck und Kontrollverlust vor für Substanzen wie Naltrexon, Nalmefen, NAC (600–1200 mg/Tag), Antikonvulsiva, Lithium, Antidepressiva wie Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin und Bupropion. Letzteres ist auch in der Nikotinentwöhnung im Einsatz.

Die bei starker Angst und in Krisensituationen wie Suizidalität eingesetzten Benzodiazepine wie Lorazepam sollten bekanntlich aufgrund des Abhängigkeitspotenzials nicht dauerhaft eingesetzt werden, und da sie auch kognitive Störungen und dissoziative Symptomatik verstärken sowie subjektiv mit dem Gefühl des Kontrollverlustes einhergehen können, was bei Suizidalität das Risiko für eine Suizidhandlung erhöhen kann. Mit jeder Patientin ist daher immer das individuelle Erleben der Wirkung zu besprechen. Für die Behandlung mit Lithium und auch mit Clozapin ergaben sich jeweils Nachweise einer eigenen suizidpräventiven Wirkung. Chancen und Risiken dieser Substanzen sind aufgrund der geringen therapeutischen Breite gerade in Kombinationstherapien gut abzuwägen. Auch die Toxizität dieser beiden Substanzen ist für den Fall einer selbstinduzierten Intoxikation zu bedenken.

Alpträume zeigen oft ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Doxazosin sowie auf Trimipramin, das auch bei Schlafstörungen mit guter Wirkung zum Einsatz kommen kann. Ebenso kann neben Melatonin auch das Antidepressivum Agomelatin zur Verbesserung des Nachtschlafes eingesetzt werden. Agomelatin muss unmittelbar vor dem Schlafengehen „an der Bettkante“ eingenommen werden, da die erneute Exposition gegenüber Licht die schlafanstößende Spiegelspitze von Melatonin zerstört. Auch das sedierende Antidepressivum Mirtazapin kann bei Schlafstörungen nützlich sein, jedoch auch Alpträume verstärken. Schlafstörungen (fragmentierter Schlaf, REM-Latenz-Verkürzung, erhöhte REM-Dichte, vermehrte Alpträume) sind gerade auch bei Patientinnen mit emotionaler Instabilität sehr häufig; in diesen Fällen ist bei fehlender Kontraindikation Trimipramin in geringer Dosierung zu empfehlen (12,5–50 mg zur Nacht).

Günstige Wirkung bei Angst zeigt sich bei dem für die generalisierte Angststörung zugelassenen Medikament Pregabalin, das allerdings zu Abhängigkeitsproblemen führen kann; dies muss im Auge behalten werden. Pregabalin kann auch bei Patientinnen mit Psychose augmentativ eingesetzt werden, wenn eine hohe Angstbesetzung des psychotischen Erlebens besteht. Bei Kombination mit Clozapin ist zu beachten, dass ggf. die Wirkstoffkonzentration von Clozapin hierunter ansteigen kann (Englisch et al. 2012). Angstsym-

ptomatik kann oft auch durch den Einsatz von Lavendelölkonzentrat reduziert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zur Therapie des einzelnen Menschen viele nützliche Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die Auswahl sollte nach individuellen Gegebenheiten und gemeinsamer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei noch mangelnder Studienlage sind geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verträglichkeit eindeutig gegeben, mit höherem Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Frauen. Unerwartete Effekte können durch exogene und endogene, geschlechtsspezifische und individuelle Einflüsse eintreten. Mögliche Medikamentenspiegelschwankungen während des Zyklus sind zu bedenken. Bei der Beurteilung erwünschter und unerwünschter Wirkungen einer Medikamentenbehandlung ist neben Spiegelkontrollen v. a. die klinische Wirkung mit der behandelten Frau zu besprechen. Ziel der Behandlung ist eine gute klinische Verträglichkeit bei effektiver Wirkung, die zu Behandlungssicherheit und Zufriedenheit beitragen.

Pharmakotherapeutische Empfehlungen – Zusammenfassung

- Behandlung entsprechend den Empfehlungen in Leitlinien und Fachliteratur in Ergänzung mit eigenen Erfahrungen, dabei Beachtung von Komorbiditäten und Komedikationen
- Klinische Kontrolle durch aktives Einholen der Rückmeldung der behandelten Frau über Wirkung und Verträglichkeit; Beobachtung der klinischen Symptomatik und Zuordnung zu Wirkung und unerwünschten Wirkungen von Medikamenten
- Dosisanpassung an die klinische Symptomatik und Verträglichkeit
- Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen (TDM) in speziellen Situationen wie Schwangerschaft und Stillzeit, bei überraschenden unerwünschten oder ausbleibenden Wirkungen, Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite, bei Enzyminduktoren oder -inhibitoren in der Komedikation
- Symptomatische Behandlung von störungsübergreifenden Symptomen erfolgt häufig als Off-label use, da für viele Symptome keine spezifische Medikation zugelassen ist; eine sorgfältige Aufklärung über Wirkung und unerwünschte Wirkungen und die nichtgegebene formale Zulassung ist hier in Durchführung und Dokumentation besonders wichtig.
- Beispiele für nützlichen Off-label use: Naltrexon/Nalmefen bei Flashbacks, Dissoziation, Suchtverhalten; Doxazosin, Clonidin oder Trimipramin bei Alpträumen; geringeres Hyperarousal bei PTBS unter Clonidin oder β -Blockern; günstige Wirkung auf Fremdaggresivität und Selbstverletzungen sowie dissoziative Symptome unter Clonidin und Naltrexon/Nalmefen; suizidpräventive Effekte von Lithium und Clozapin; Linderung psychotischer Ängste durch Pregabalin; Lavendelölkonzentrat bei Ängsten; bessere Impulskontrolle unter Antikonvulsiva wie Valproat und Carbamazepin (unter Beachtung aller oben genannten Risiken)
- Bei hormoneller Kontrazeption: Überprüfung der Komedikation auf interagierende Medikamente, die die Wirksamkeit reduzieren können, z. B. Induktoren wie Johanniskraut, Carbamazepin, Lamotrigin, Topiramat, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin. Antibiotika können die Wirkung (Resorptionsstörung) ebenfalls abschwächen, daher vorübergehend zusätzlicher Barrierschutz.
- Intoxikationsgefahr bei Änderung des Rauchverhaltens (einschließlich Umstellung auf E-Zigarette) bei Medikamenten, die über CYP1A2 metabolisiert werden, wie Clozapin, Olanzapin, Agomelatin, Duloxetin
- Behandlung mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter strengsten Auflagen, einschließlich zuverlässiger Antikonzeption
- Bei Behandlung mit Lithium Gefahr der Intoxikation durch Medikamente, die die renale Funktion beeinflussen, wie NSAR, ACE-Hemmer, Diuretika, Brennnesseltee; explizite Warnung vor Selbstmedikation
- Behandlung mit Tamoxifen: einmalig Endoxifen-Spiegel-Bestimmung (erst mind. 6 Wochen nach Behandlungsbeginn) zur Sicherung einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration; *keine* Kombination mit CYP2D6-Hemmern wie z. B. Paroxetin, Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Melperon, Terbinafin. Als Antidepressiva günstiger: Agomelatin, Tianeptin, Mirtazapin. Wechselwirkungsdatenbank/Fachinformation ist zu konsultieren
- Bei Mammakarzinom: Antipsychotika mit Hyperprolaktinämierisiko möglichst vermeiden; besser sind z. B. Aripiprazol, Quetiapin, Clozapin
- Bei komplexen Therapien und Langzeitbehandlungen ist neben dem Studium der Fachinformation die Nutzung von Wechselwirkungsdatenbanken zu empfehlen, um vorhersehbare Interaktionen berücksichtigen zu können und Risiken zu vermeiden.
- Für alle medikamentösen Empfehlungen gilt, dass grundsätzlich die neuesten (Fach-)Informationen zum Einsatz der Substanzen berücksichtigt werden müssen und eine individuelle Prüfung nach dem aktuellen Wissensstand erfolgen muss; ein Haftungsanspruch entsteht nicht durch die Empfehlungen dieses Kapitels.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt G. Eckermann erhielt von der Fa. Janssen-Cilag Honorar für einen Workshop über Polypharmazie. M. Singer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, Stelzig-Schoeler R, Stuppaeck C, Geretsegger C (2005) Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 19(4):395–401
- Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Hinterhuber H (2007) Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics. *Nervenarzt* 78(1):45–52
- aiipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen JT (2021) Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet* 8(10):883–891
- Allen SS, Hatsukami DK, Christianson D, Nelson D (1999) Withdrawal and pre-menstrual symptomatology during the menstrual cycle in short-term smoking abstinence: effects of menstrual cycle on smoking abstinence. *Nicotine Tob Res* 1:129–142
- Allen SS, Hatsukami DK, Bade T, Center B (2004) Transdermal nicotine use in postmenopausal women: does the treatment efficacy differ in women using and not using hormone replacement therapy? *Nicotine Tob Res* 6:777–788
- Alsaab HO, Altowairgi E, Alzahrani N, Alzahrani R, Alsherhri FS, Almalki AH, Alsanie WF, Gaber A, Alkhalifa T, Almalki A, Shah ZA, Althobaiti YS (2020) Sex differences in pregabalin-seeking like behavior in a conditioned place preference paradigm. *Saudi Pharm J* 28(12):1749–1755. <https://doi.org/10.1016/j.jpsp.2020.11.001>
- Anker JJ, Carroll ME (2010) Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. In: Neill J, Kulkarni J (Hrsg) *Biological basis of sex differences in psychopharmacology. Current topics in behavioral neurosciences*, Bd. 8. Springer, Berlin, Heidelberg, S 73–96. ISBN 978-3-642-20005-2
- Arnold LM, Strakowski SM, Schwiers M (2004) Sex ethnicity and antipsychotic medication use in patients with psychosis. *Schizophr Res* 66:169–175
- Ashbury JE, Lévesque LE, Beck PA, Aronson KJ (2012) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, prolactin and breast cancer. *Front Oncol* 5(2):177
- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA (2002) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 35:205–219
- Bartkowiak-Wieczorek J, Wolski H, Bogacz A, Kujawski R, Ożarowski M, Majchrzycki M, Seremak-Mrozikiewicz A (2015) Gender-specific implications for pharmacology in childbearing age and in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 86(2):143–149
- Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M (2003) Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 64:761–766
- Beierle I, Meibohm B, Derendorf H (1999) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Pharmacol* 37(11):529–547
- Bell EC, Baker GB, Poag C, Bellavance F, Khudabux J, Le Mellédo JM (2004) Response to flumazenil in the late luteal phase and follicular phase of the menstrual cycle in healthy control females. *Psychopharmacology* 172(3):248–254
- Bellino S, Bozzatello P, Rocca G, Bogetto F (2014) Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. *J Psychopharmacol* 28:125–132
- Benkert O, Hippus H (2021) *Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 13. Aufl. Springer, Heidelberg
- Bennett JC (1993) Inclusion of women in clinical trials—policies for population subgroups. *N Engl J Med* 329(4):288–292
- Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR (2009) Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gend Med* 6(4):522–543
- Black DW, Zanarini MC, Romine A, Shaw M, Allen J, Schulz SC (2014) Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 171:1174–1182
- Bolea-Alamanac B, Bailey SJ, Lovick TA, Scheele D, Valentino R (2018) Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 32(2):125–133
- Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S (2016) Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: a review of literature data. *J Clin Med* 5(8):E67
- Bozzatello P, Rocca P, Bellino S (2018) Combination of omega-3 fatty acids and Valproic acid in treatment of borderline personality disorder: a follow-up study. *Clin Drug Investig* 38(4):367–372
- Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F (2009) Patient sex and its influence on general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 33(2):207–218
- BZGA (2011) *Verhütungsverhalten Erwachsener – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2011*. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln, S 13–14. ISBN 978-3-942816-03-8.
- Carpenter MJ, Upadhyaya HP, LaRowe SD, Saladin ME, Brady KT (2006) Menstrual cycle phase effects on nicotine withdrawal and cigarette craving: a review. *Nicotine Tob Res* 8:627–638
- Chen H, Yang K, Choi S, Fischer JH, Jeong H (2009) Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17beta-estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. *Drug Metab Dispos* 37(9):1841–1847
- Chiang YC, Wang RY, Huang CL, Chen SH, Ho WJ, Lane HY, Ho IK, Yang HT, Ma WL (2017) Reduced dosing and liability in methadone maintenance treatment by targeting oestrogen signal for morphine addiction. *J Cell Mol Med* 21(12):3552–3564
- Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A (2007) Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 48(3):484–489
- Citrome I, Volavka J (2014) The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr* 26:1–8
- Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S (1992) Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 85:295–305
- Clayton AH (2002) Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2:182–187

- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass K, Donahue RMJ, Jamerson BD, Metz A (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 63:347–366
- Collop NA (1994) Medroxyprogesterone acetate and ethanol-induced exacerbation of obstructive sleep apnea. *Chest* 106:792–799
- Custodio JM, Wu CY, Benet LZ (2008) Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 84(6):717–733
- Demirci B, Kahyaoglu F, Atakul T, Yilmaz M, Özoran Y (2019) Detrimental effect of *Hypericum perforatum* on ovarian functions. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 20(2):65–69
- Devall AJ, Santos JM, Fry JP, Honour JW, Brandão ML, Lovick TA (2015) Elevation of brain allopregnanolone rather than 5-HT release by short term, low dose fluoxetine treatment prevents the estrous cycle-linked increase in stress sensitivity in female rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:113–123
- Donovan JL, DeVane CL, Lewis JG, Wang J-S, Ruan Y, Chavin KD, Markowitz JS (2005) Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: a pilot study. *Phytother Res* 19(10):901–906. <https://doi.org/10.1002/ptr.1755>
- Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME (2018) A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 141(3):287–294
- Drici MD, Clement N (2001) Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT-syndrome. *Drug Saf* 24:575–585
- Englisch S, Alm B, Meyer-Lindenberg A, Zink M (2012) Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels. *J Clin Psychopharmacol* 32(1):127
- Evans SM, Foltin RW (2006) Exogenous progesterone attenuates the subjective effects of smoked cocaine in women, but not in men. *Neuropsychopharmacology* 31:659–674
- Fankhauser MP (1997) Psychiatric disorders in women: psychopharmacologic treatments. *J Am Pharm Assoc NS*37(6):667–678
- Fattore L, Spano MS, Altea S, Angius F, Fadda P, Fratta W (2007) Cannabinoid self-administration in rats: sex differences and the influence of ovarian function. *Br J Pharmacol* 152:795–804
- Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL (2006) Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003299.pub2>
- Fogle RH, Murphy PA, Westhoff CL, Stanczyk FZ (2006) Does St. John's wort interfere with the antiandrogenic effect of oral contraceptive pills? *Contraception* 74(3):245–248. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.03.015>
- Frackiewicz EJ, Stramek JJ, Cutaer NR (2000) Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *Ann Pharmacother* 34:80–88
- Freitag WJ, Adesso VJ (1993) Mood effects of alcohol and expectancies across the menstrual cycle. *Alcohol* 10:291–298
- Galbally M, Woods N, Snellen M (2022) How clinicians can support women in making decisions about psychopharmacological treatments in pregnancy. *World Psychiatry* 21(1):149–151. <https://doi.org/10.1002/wps.20937>
- Gan TJ, Glass PS, Sigl J, Sebel P, Payne F, Rosow C, Embree P (1999) Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology* 90(5):1283–1287
- Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD (1996) Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 2:1248–1250
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP, Garrone G (1990) Clompramine Metabolism. Model-based analysis of variability facets from drugmonitoring data. *Clin Pharmacokinet* 19:241–255
- Gex-Fabry M, Rudaz S, Balant-Gorgia AE (2004) Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol* 59:883–891
- Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR, Miller LG, Hamatz JS, Shader RI (1987) Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 42(2):193–200
- Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, Steinberg F, Roth T, Moline ML, Harris SC, Kapil RP (2014) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. *J Clin Pharmacol* 54(3):282–290
- Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM (2002) Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 36:1577–1589
- Gregory ST, Hall K, Quast T, Gatto A, Bleck J, Storch EA, DeBate R (2018) Hormonal Contraception, depression, and Academic Performance among females attending college in the United States. *Psychiatry Res* 270:111–116
- Haack S, Seeringer A, Thürmann PA, Kirchheiner J (2009) Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? *Pharmacogenomics* 10(9):1511–1526
- Haddad PM, Anderson IM (2002) Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 62:1649–1671
- Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64:2291–2314
- Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R (2001) Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 51(2):169–173
- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS (2003) The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 28:1–23
- Hamilton J, Yonkers K (1996) Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medication, part I: physiological basis for effects. In: Jensvold M, Halbreich U, Hamilton J (Hrsg) *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. American Psychiatric Press, Washington, DC, S 11–42
- Hancock-Johnson E, Griffiths C, Picchioni M (2017) A focused systematic review of pharmacological treatment for borderline personality disorder. *CNS Drugs* 31(5):345–356
- Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H, Haring C (1989) Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology* 99(S1):38–40
- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB (1995) Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 50(2):222–239
- Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C (2016) Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology* 233(9):1695–1705
- Henry C (2002) Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 27:104–107
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P (2018) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 51(01/02):9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
- Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer W, Kemmler G, Moncayo Naveda RC, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW (2005)

- Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:162–167
- Ingenhoven TJ, Duivenvoorden HJ (2011) Differential effectiveness of antipsychotics in borderline personality disorder: meta-analyses of placebo-controlled, randomized clinical trials on symptomatic outcome domains. *J Clin Psychopharmacol* 31(4):489–496
- Islam MM, Iqbal U, Walther BA, Nguyen PA, Li YJ, Dubey NK, Polly TN, Masud JHB, Atique S, SyedAbdul S (2017) Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 295(6):1305–1317
- Iversen TSJ, Steen NE, Dieset I, Hope S, Mørch R, Gardsjord ES, Jørgensen KN, Melle I, Andreassen OA, Molden E, Jønsen EG (2018) Side effect burden of antipsychotic drugs in real life—Impact of gender and polypharmacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 82:263–271
- Justice AJH, de Wit H (1999) Acute effects of d-amphetamine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology* 145(1):67–75
- Kashuba ADM, Nafziger AN (1998) Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 34:203–218
- Kelly DL (2006) Treatment considerations in women with schizophrenia. *J Womens Health* 15:1132–1140
- Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiocchi JR, Bagby RM (2000) Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 61:276–281
- Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA (2005) Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 25(4):318–324
- Kim JS, Nafziger AN (2000) Is it sex or is it gender? *Clin Pharmacol Ther* 68(1):1–3
- Kim SH, Ivanova O, Abbasi FA, Lamendola CA, Reaven GM, Glick ID (2007) Metabolic impact of switching antipsychotic therapy to aripiprazole after weight gain: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 27(4):365–368
- Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ (2003) What are the effects of antipsychotics and sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology* 28(S2):109–123
- Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horacek J (2004) Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett* 25:419–422
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, Mc Cullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Davis SM, Harrison WM, Keller MB (2000) Gender differences in treatment response to Sertraline versus Imipramine in chronic depression. *Am J Psych* 157(9):1445–1452
- Kroboth PD, McAuley JW (1997) Progesterone: does it affect response to drug? *Psychopharmacol Bull* 33(2):297–301
- Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS (1992) A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 19:603–606
- Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW (1999) Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 60:36–40
- Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W (2004) Amisulpride is an “atypical” antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology* 173(1–2):112–115. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1721-6>
- Lovick TA, Guapo VG, Anselmo-Franci JA, Loureiro CM, Faleiros MCM, Del Ben CM, Brandão ML (2017) A specific profile of luteal phase progesterone is associated with the development of premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 75:83–90
- Lukas SE, Sholar M, Lundahl LH, Lamas X, Kouri E, Wines JD, Kragie L, Mendelsohn JH (1996) Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration in human volunteers. *Psychopharmacology* 125(4):346–354
- Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ (1999) Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 66(6):594–601
- Lynch WJ (2006) Sex differences in vulnerability to drug self-administration. *Exp Clin Psychopharmacol* 14(1):34–41
- Macdonald S, Halliday J, Mac Ewan T, Sharkey V (2003) Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry* 182:50–56
- Manber R, Armitage R (1999) Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 5:540–555
- Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A (2005) Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcohol Clin Exp Res* 29:896–901
- Marazziti D, Baroni S, Faravelli L, Giannaccini G, Massimetti G, Palego L, Catena-Dell’Osso M (2012a) Plasma clomipramine levels in adult patients with obsessivecompulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 27(1):55–60
- Marazziti D, Baroni S, Giannaccini G, Piccinni A, Picchetti M, Massimetti G, Schiavi E, Palego L, Catena-Dell’Osso M (2012b) Plasma fluvoxamine levels and OCD symptoms/response in adult patients. *Hum Psychopharmacol* 27(4):397–402
- Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, Piccinni A, Carlini M, Vatteroni E, Falaschi V, Lombardi A, Dell’Osso L (2013) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS Spectr* 18(03):118–127
- Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S (2001) Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(3):227–232
- Martín-Blanco A, Patrizi B, Soler J, Gasol X, Elices M, Gasol M, Carmona C, Pascual JC (2017) Use of nalmefene in patients with comorbid borderline personality disorder and alcohol use disorder: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 32(4):231–234
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Stroup ST, Lieberman JA (2005) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 80:19–32
- McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH (2016) Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 18:1002–1011
- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H (2012) How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 41(5):329–342
- Meyer JM, Davis VG, McEvoy JP, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Daumit GL, Hsiao J, Swartz MS, Stroup TS, Lieberman JA (2008a) Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE Schizophrenia Trial phase 1. *Schizophr Res* 103(1–3):104–109
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F (2001) Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62(S3):10–21
- Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, Josiassen RC (2004) Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 65(11):1491–1498

- Müller MJ, Regenbogen B, Sachse J, Eich FX, Hartter S, Hiemke C (2006) Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study. *Pharmacopsychiatry* 39:41–46
- Nicolas JM, Espie P, Molimard M (2009) Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 41(3):408–421
- Noai M, Soraoka H, Kajiwara A, Tanamachi Y, Oniki K, Nakagawa K, Ishitsu T, Saruwatari J (2016) Cytochrome P450 2C19 polymorphisms and valproic acid-induced weight gain. *Acta Neurol Scand* 133(3):216–223
- O’Keane V, Meaney AM (2005) Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 25:26–31
- van Os J, Walsh E, van Horn E, Tartan T, Bale R, Thompson SG (1999) Tardive dyskinesia in psychosis: are women really more at risk? UK700 Group. *Acta Psychiatr Scand* 99:288–293
- Parsous B, Allison DB, Loebel A (2009) Weight effects associated with antipsychotics a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 110:103–110
- Perkins KA (2000) Tobacco withdrawal in women and menstrual cycle phase. *J Consult Clin Psychol* 68:176–180
- Perkins KA, Scott J (2008) Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 10:1245–1251
- Phillips SP, Hamberg K (2016) Doubly blind: a systematic review of gender in randomised controlled trials. *Glob Health Action* 9:29597
- Pinna G, Costa E, Guidotti A (2009) SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Curr Opin Pharmacol* 9:24–30
- Plyem H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O (2003) Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 47(3):241–259
- Pollock BG (1997) Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull* 33:235–241
- Prior JC (2018) Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women. *Climacteric* 21(4):358–365
- Rademaker M (2001) Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2:349–352
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM (2009) Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 360:225–235
- Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE (1992) Racial and gender differences in N acetyltransferase, xanthine oxidase and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther* 52:643–653
- Rennó J Jr., Valadares G, Cantilino A, Mendes-Ribeiro J, Rocha R, da Silva GA (Hrsg) (2020) Women’s mental health A clinical and evidence-based guide. Springer, Berlin Heidelberg
- Riley AL, Hempel BJ, Clasen MM (2018) Sex as a biological variable: drug use and abuse. *Physiol Behav* 187:79–96
- Ryu A, Kim TH (2015) Premenstrual syndrome: a mini review. *Maturitas* 82:436–440
- Salokangas RK (2004) Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 66:41–49
- Schwerthöffer D, Bäuml J, Rentrop M (2013) Pharmakotherapie der Borderline-Störung: Praxis und Studienlage. *Fortschr Neurol Psychiatr* 81:437–443
- Seeman M, Lang M (1990) The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *SCHBUL* 16:185–194
- Selye H (1941) Acquired adaption to the anaesthetic effect of steroid hormones. *J Immunol* 41:259–268
- Sherman BJ, McRae-Clark AL, Baker NL, Sonne SC, Killeen TK, Cloud K, Gray KM (2017) Gender differences among treatment-seeking adults with cannabis use disorder: clinical profiles of women and men enrolled in the achieving cannabis Cessation evaluating N-acetylcysteine treatment (ACCENT) study. *Am J Addict* 26:136–144
- Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidgaard Ø (2018) Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry* 175:336–342
- Smith RL, Haslemo T, Refsum H, Molden E (2016) Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid—a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol* 72(9):1099–1104
- Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O’Keane V (2002) The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 22:109–114
- Stewart JJ, Berkel HJ, Parish RC, Simar MR, Syed A, Bocchini JA Jr, Wilson JT, Manno JE (2001) Single-dose pharmacokinetics of bupropion in adolescents: effects of smoking status and gender. *J Clin Pharmacol* 41(7):770–778
- Stoffers-Winterling J, Lieb K (2015) Pharmakotherapie von Borderline-Persönlichkeitsstörungen – Versorgungsalltag versus aktuelle externe Evidenz. *Info Neurol Psychiatr* 17:51–55
- Sundström I, Nyberg S, Bäckström T (1997) Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology* 17(6):370–381
- Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B et al (1999) CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 55:177–185
- Tanaka E (1999) Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 24(5):339–346
- Thangavel C, Boopathi E, Shapiro BH (2013) Inherent sex-dependent regulation of human hepatic CYP3A5. *Br J Pharmacol* 168(4):988–1000
- Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG (2005) Relative antidepressant efficacy of Venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health* 14(7):609–616
- Thürmann PA, Haack S, Werner U, Szymanski J, Haase G, Drewelow B, Reimann IR, Hippus M, Siegmund W, May K, Hasford J (2006) Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther* 80(5):551–553
- Timmer CJ, Paanakker JE, van Hal HJM (1996) Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets: influence of gender, age and treatment regimen. *Human Psychopharmacol* 11(6):497–509
- Tohen M, Catillo J, Baldessarini RJ, ZUarate C Jr, Kando JC (1995) Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 152:413–418
- Tracy TS, Venkataraman R, Glover DD, Caritis SN, National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units (2005) Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:633–639
- Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R (2002) Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 59:251–255
- Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA (2004) Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 65:57–61
- Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W (2005) Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 25:570–574
- Wenzel-Seifert K, Ostermaier CP, Conca A, Haen E (2015) Sexuelle Funktionsstörungen unter antidepressiver Pharmakotherapie. *Psychopharmakotherapie* 22:205–211
- Wieck A, Haddad PM (2003) Antipsychotic induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry* 182:199–204

- Wolbrette D (2002) Gender differences in the proarrhythmic potential of QT-prolonging drugs. *Curr Womens Health Rep* 2:105–109
- Yassa R, Jeste DV (1992) Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 18:701–715
- Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S (1992) Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 149:587–595
- Zhu J, Hou W, Hu Y, Ji F, Wang G, Chen C, Lin C, Lin X, Li J, Zhuo C, Shao M (2019) Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. *Psychiatry Res* 281:112598. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>
- Klein HG, Haen E (2017) *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring. Diagnostische Bausteine für die individualisierte Therapie.* De Gruyter, Berlin
- Levy RH, Thummel EK, Trayer WF, Hansten PD, Eichelbaum M (2000) *Metabolic drug interactions.* Lippincott, Williams and Wilkins
- Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, Rosenheck RA, Daumit GL, Hsiao J, Swartz MS, Stroup TS, Lieberman JA (2008b) Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 101:273–286
- Mozayani A, Raymon L (2012) *Handbook of drug interactions. A clinical and forensic guide.* Humana Press. Springer
- Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL (2001) Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 285:1322–1326
- Tran C, Knowles SR, Liu B, Shear NH (1998) Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 38:1003–1009
- WHO (2015) Gender disparities in mental health. <https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab>. Zugegriffen: 20.04.2023

Weiterführende Literatur

Hiemke C, Eckermann G (2014) Kombinationstherapie/Polypharmazie. *Arzneimitteltherapie* 32:361–370