

Männerschnupfen & Migräne

Genderbias in Medizin und Pharmazie

„We jede Frau hielt ich den Männerschnupfen lange Zeit für einen Mythos, so wie das Ungeheuer von Loch Ness oder den Yeti oder leckere Gerichte mit Blumenkohl.
Ich hielt ihn für eine Einhornkrankheit.
Doch gerade das macht doch den Reiz eines Mythos aus: die Möglichkeit, dass er wirklich wahr sein könnte.“ (Ina Janetz)

Was uns heute erwartet

1. Warum Gendermedizin?
2. Männerschnupfen
3. Migräne
4. Anforderungen an die Zukunft



1. Warum Gendermedizin?



- 1997-2001, USA: 10 Arzneimittel vom Markt zurückgezogen, 8 bargen größere Risiken für Frauen
- Rolle d. Geschlechts für zahlreiche Krankheiten belegt
- Präventionsangebote wirksamer machen
- Therapie sicherer machen
- Kosten für Gesundheitssystem senken

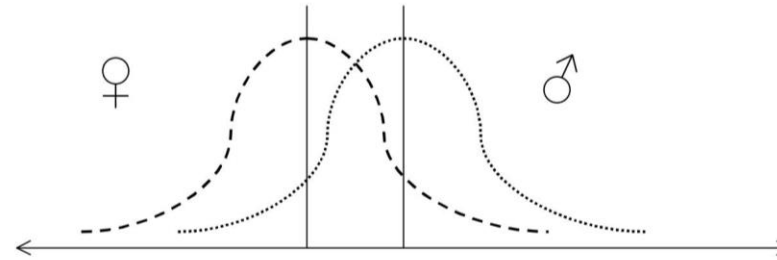
1.1 Sex vs. Gender

- Sex: biolog. Geschlecht
Anatomie, Physiologie, Genetik, ...
- Gender: soz. Geschlecht
Rollenbilder, Beziehung zw. den Geschlechtern, soziale Rollen, ...
- Nicht-binäre Geschlechter noch stärker unterrepräsentiert
- Sex und Gender miteinander verflochten

SEX	GENDER
"female/male"	"women/men"
others: intersex/turner's	others: agender/twospirit
biological construct	social construct
chromosomes anatomy physiology	gender roles gender identity gender relations institutionalized gender
fixed entity throughout time	culturally and historically specific

1.2 Gender-Bias

- Geschlechtsbezogener Verzerrungseffekt durch Vorurteile, Stereotype, Bestätigungsfehler, etc.
- 3 Hauptaspekte:
 - Geschlechterblindheit
 - Androzentrismus
 - Falsche Ungleichbehandlung
- 3 Szenarien:
 - Erkrankung betrifft ausschließlich ein Geschlecht
 - Höhere Inzidenz bei einem Geschlecht
 - Ähnl. Inzidenz, aber unterschiedl. Ausprägung & Symptomatik bei den Geschlechtern



Bei dieser Abbildung handelt es sich um eine unverzerrte Darstellung, weil sie einerseits sowohl die Differenzen zwischen den Geschlechtern, als auch andererseits ihre Ähnlichkeiten und Überschneidungen zeigt.

1.2 Gender-Bias

Beispiele

- Männerschnupfen
- Migräne
- Depressionen, Schizophrenie
- Reizdarmsyndrom, Appendizitis
- Alzheimer
- Herzinfarkt
- Osteoporose

1.2 Gender-Bias

Folgen:

- Unnötige UAW → Hospitalisation → Kosten
- Schlechte Forschung
 - ohne Nennung des Geschlechts keine Aufdeckung von Verzerrung
 - vertane Chancen für Frauen, wenn nur männl. Versuchsobjekte (Tiere, Zellen, Männer)
 - Doppelte Bewertungsmaßstäbe
- Behinderung des wissenschaftl. Erkenntnisprozesses (Vereinfachung der Wirklichkeit)
- Stagnation der Gleichberechtigung aller Geschlechter (wenn weiterhin Mann = Norm)

1.3 Klinische Arzneimittelforschung

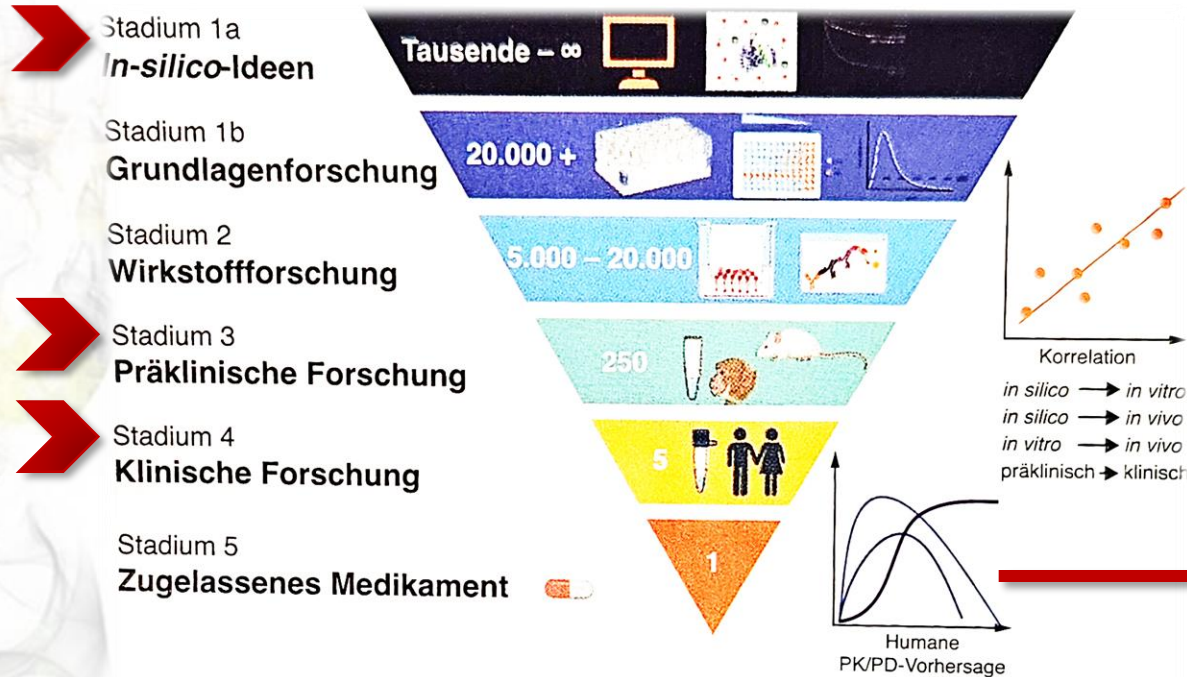


Abb. 1 Substanzcharakterisierungstrichter (Screening-Kaskade) im Rahmen eines Forschungsprojekts. Aus einer theoretisch unendlich großen Zahl von Wirkmolekülen in Computermodellen wird über einen ablaufenden Iterationsprozess schließlich eine pharmazeutisch wirksame Substanz zur Behandlung einer Krankheit identifiziert*.

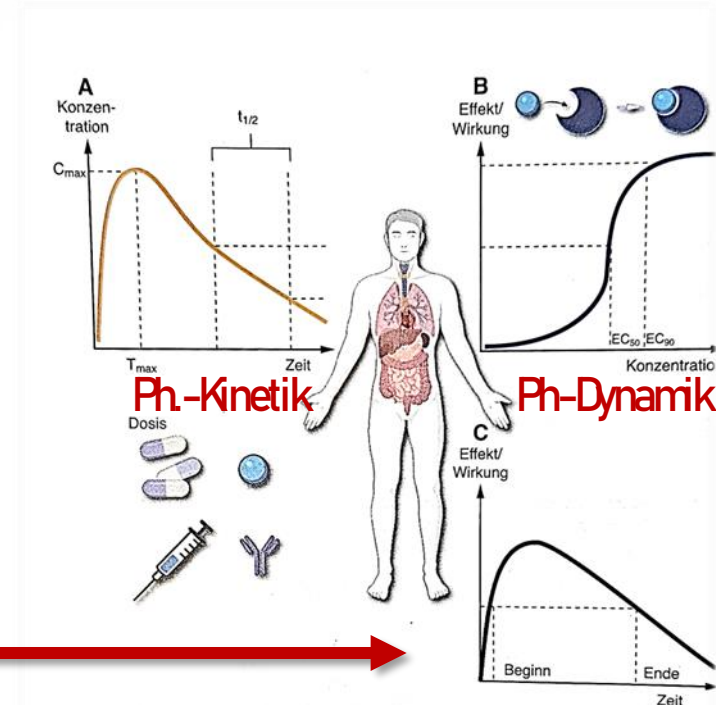


Abb. 3 PK/PD-Beziehung einer Substanz nach Dosierung im Menschen. Die pharmakokinetischen Eigenschaften (Konzentration/Zeit-Beziehung; A) und die pharmakodynamische Wirkung (Konzentrations-Wirkungs-Beziehung; B) wird in einer PK/PD-Beziehung (Zeit/Wirkungs-Beziehung; C) kombiniert. Präklinische Ergebnisse stellen hier eine Basis für ein translationales Modell für den Menschen dar. Die gestrichelten Linien zeigen relevante Zeitpunkte oder Konzentrationen der jeweiligen Messparameter.

1.3 klinische Arzneimittelforschung

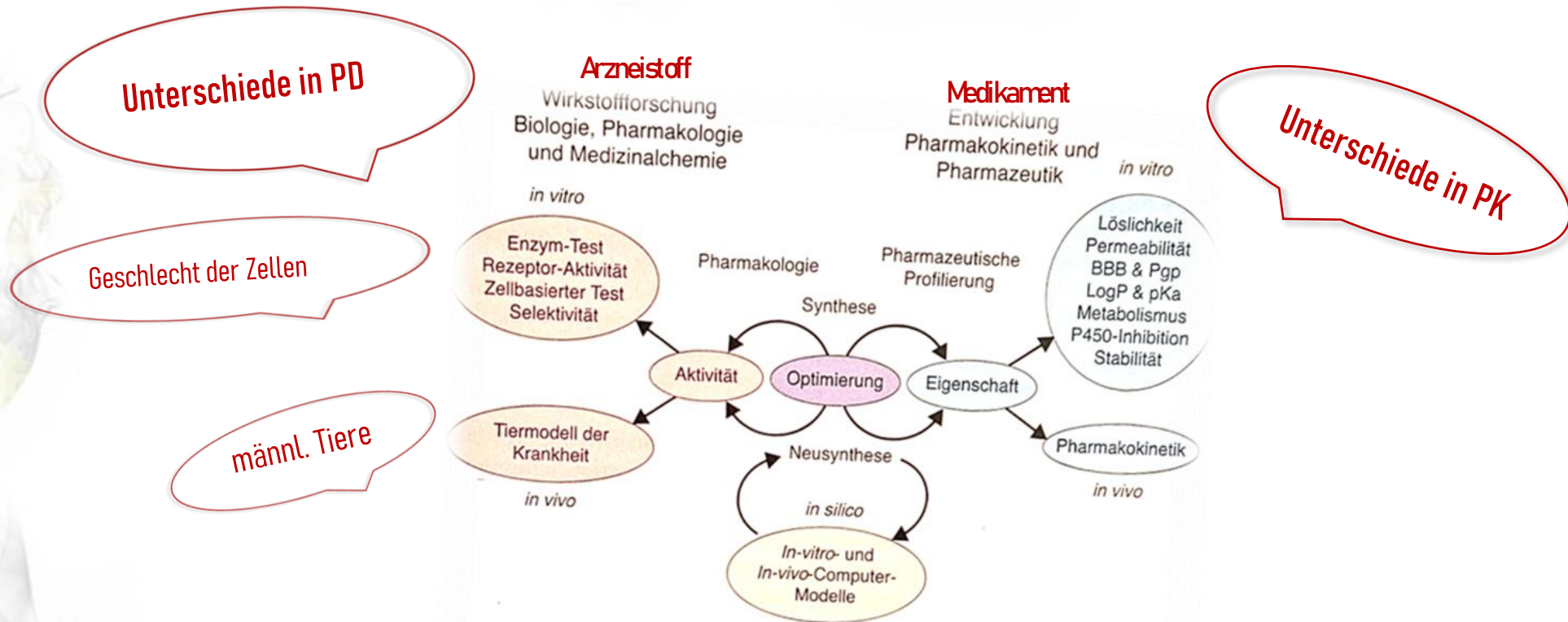


Abb. 2 Leitstrukturoptimierung durch Iteration im Rahmen eines Forschungsprojekts. *In-silico*-, *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle dienen dazu, die optimalen Substanzeigenschaften zu identifizieren. Optimierungsziele sind hier entscheidend, sodass man letztlich eine Substanz mit den besten Eigenschaften auswählen kann. Abkürzungen: BBB: Blood-Brain Barrier (Blut-Hirn-Schranke); Pgp: P-Glykoprotein, ein sogenannter Efflux-Transporter; LogP: Verteilungskoeffizient Lipid/Wasser; P450: CYP450 metabolische Enzyme (Monooxygenasen). Die Listen sind Beispiele und nicht vollständig.

1.3.1 Unterschiede in Pharmakokinetik & -dynamik

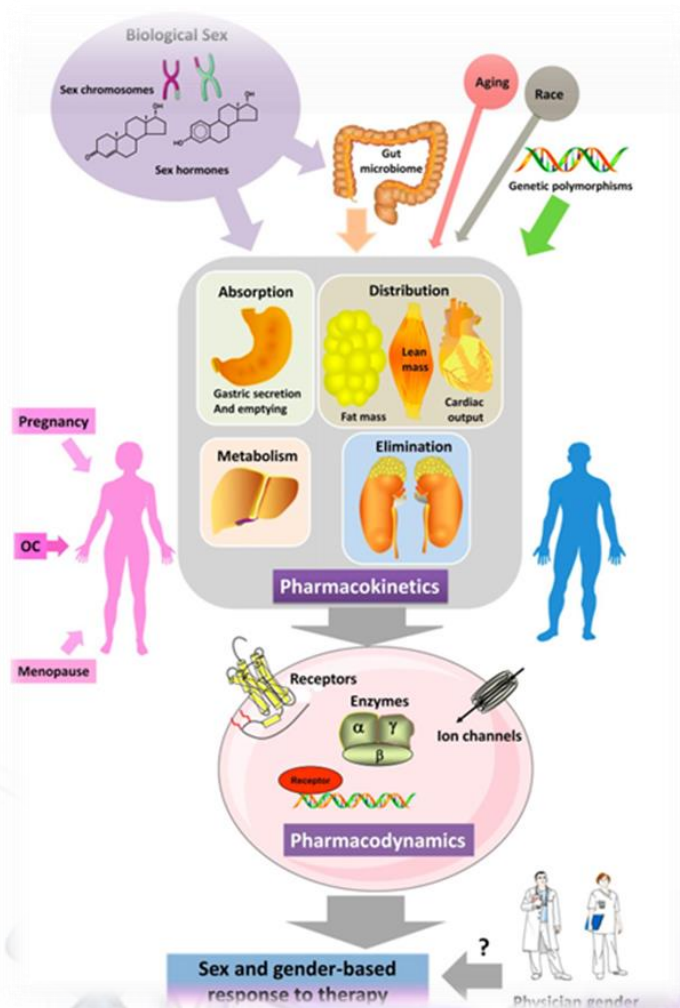
Pharmakokinetik = was macht der Körper mit der Substanz



Pharmakodynamik = was macht die Substanz mit dem Körper

LADME-Modell (Liberation-Absorption-Distribution-Metabolisierung-Exkretion)

- Magen-Darm-Passage
- Verteilungsvolumina
 - Hydrophile AS: schneller und kürzer, lipophile länger
- CYP-System (Enzyme der Metabolisierung)
- GFR, OAT & OCT-Aktivität
- Alkohol-/Aldehyddehydrogenase



- Rezeptordichte & -aktivität
- Enzymaktivität
- Verlängerte QT-Zeit im EKG
- Thalidomid

1.3.2 Gender- & Sex-Bias in der Arzneimittelforschung



Trotzdem nur wenig Berücksichtigung des Geschlechts in klin. Forschung

Historie:

- 1962: Thalidomid-Skandal
- 1977: gebärfähige Frauen komplett ausgeschlossen
- 1985: frauenspezifische Krankheiten sollen mehr Beachtung finden
- 1993: FDA-Guideline hebt Entscheidung von 1977 auf
- 2001: Wichtigkeit sex-spezifischer Biologie
- 2010: Report über Erfolge und Schwächen in Gesundheitsforschung über Frauen
- ...und jetzt?

2 Männerschnupfen

Bei verspäteter Vorlage droht Fernsehverbot

Name, Vorname des Männergrippe-Opfers		
Symptome (bitte mit Ja/Nein beantworten):	Temperatur über 36,8 °C	sofalägerig
transportunfähig	wärmflaschenabhängig	Playstation-bedürftig

Schwere der Männergrippe (bitte ankreuzen)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> krank | <input type="checkbox"/> kaum noch am Leben |
| <input type="checkbox"/> schwer leidend | <input type="checkbox"/> an Mutti überwiesen |

Männergrippe seit

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Voraussichtlich Männergrippe
bis einschließlich

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Festgestellt am

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Arbeits-,
Bewegungs- und
Lebensunfähigkeits-
bescheinigung

Zur Vorlage bei Familie,
Freunden und Arbeitgeber

Unterschrift der bedauerenswerten
Gattin/Freundin



21 Gender

- schlechteres Hygieneverhalten
- weniger Kontakt zu Infizierten (weniger Care-Arbeit)
- Einstellung zur Impfung
- „starkes“ Geschlecht
- Lebensstil (Rauchen, Alkohol, Ernährung)

22 Sex

- Androgene verlangsamen und reduzieren Immunantwort
- ♂ Spikeprotein des CoV senkt ACE2-Expression
Organschutz ↓, schwerere Verläufe,
- ♀ X-Chromosom immunsystembezogene Gene
- ♂ schwächere Immunantwort bei Impfungen

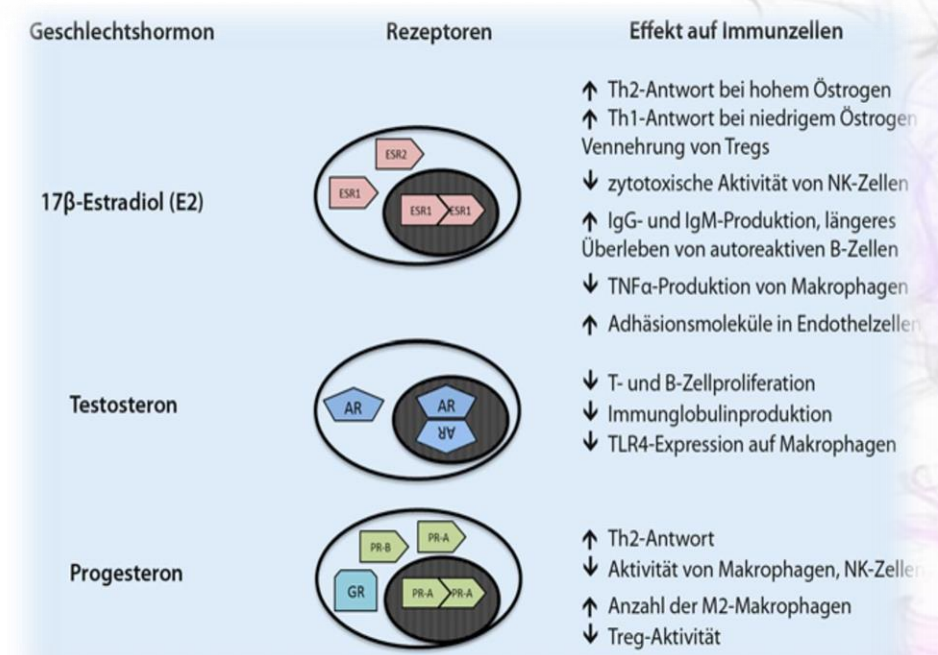


Abb. 5 ▲ Schematischer Überblick über die Effekte von 17β-Estradiol, Testosteron und Progesteron auf das Immunsystem. (Adaptiert von Fish [24])

3. Migräne

- Neurologische Erkrankung (wörtl. halbseitiger Kopfschmerz)
- ♀ 3x häufiger betroffen
- Mit oder ohne Aura (Übelkeit, Erbrechen, Licht- & Lärmempfindlichkeit)
- Ursachen nicht abschließend geklärt
 - Vaskuläre Hypothese
 - Übererregbarkeitshypothese
 - Hypothese der neurogenen Entzündung

3.2 Gender-Bias

- **inadäquate Versorgung mit Schmerzmitteln**

(unabhängig vom Geschlecht der Behandelnden)

- **andere Bewertung von Schmerz von außen weniger ernst genommen**

- **Bevorzugung nicht-medikamentöser Therapien**

(u.A aufgrund schlechter Wirksamkeit & Verträglichkeit: s. Sex-Bias)

3.4 Sex-Bias

- ♀ Höherer Schmerzmittelbedarf
 - NSAR weniger wirksam
 - Opioide stärker wirksam, aber größere Wirklatenz, kleinere Wirkdauer, mehr UAW
 - Geschlechtsspezif. Hirnveränderungen bei chron. Schmerzzuständen
- Östrogenabhängigkeit von NMDA-Rezeptoren (Glutamat) und TRPM-Kanälen (Schmerzrezeptoren) führen zu verstärkter Schmerzwahrnehmung (aber: Progesteron reguliert TRPM-Dichte herunter)
- Allg. ♀ niedrigere Schmerzschwelle und -toleranz
- Aber: unklares Wirksamkeits- & Sicherheitsprofil spezif. Migränemedikamente (mAb) für ♂

4. Zukunft

- Journals: sex- & genderspezif. Analyse fordern
- Medizinische Ausbildung / Leitlinien
- Pharmazeutische Industrie: Angst vor „political-incorrectness“ senken
- NGOs
- KI: tw. mit Biases „gefüttert“

4. Zukunft

How long would it take to observe measurable changes?

Evolutionary biology holds an answer to this question: the rate of change is largely dependent on the environmental pressure.

Literatur

- A systematic literature review of 10 years of research on sex_gender and experimental pain perception – Part 1 Are there really differences between women and men - ScienceDirect.
- Allotey, Pascale; Allotey-Reidpath, Caitlin; Reidpath, Daniel D. (2017): Gender bias in clinical case reports: A cross-sectional study of the "big five" medical journals. In: *PLOS ONE* 12 (5), e0177386. DOI: 10.1371/journal.pone.0177386.
- Alonso-Moreno, Marta; Rodríguez-de Francisco, Lupe; Ciudad-Gutiérrez, Pablo (2023): Gender bias in clinical trials of biological agents for migraine: A systematic review. In: *PLOS ONE* 18 (6), e0286453. DOI: 10.1371/journal.pone.0286453.
- Angst, J.; Gamma, A.; Gastpar, M.; Lépine, J-P; Mendlewicz, J.; Tylee, A. (2002): Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252 (5), S. 201–209. DOI: 10.1007/s00406-002-0381-6.
- Anna-Lena Guth; Benjamin Schäfer; Thomas Dresler: Interdisciplinary migraine treatment: non-pharmacological approaches Interdisziplinäre Migränetherapie: nichtmedikamentöse Ansätze. In: *Pharmakon*.
- arnold, richard: GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE. Online verfügbar unter https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2023.
- Bartmann, Iva Ruth (2018): Appendizitis/Fachartikel – GenderMed-Wiki.
- Barton, Jack Charles; Wozniak, Anna; Scott, Chloe; Chatterjee, Abhisekh; Titterton, Greg Nathan; Corrigan, Amber Elyse et al. (2023): Between-Sex Differences in Risk Factors for Cardiovascular Disease among Patients with Myocardial Infarction-A Systematic Review. In: *Journal of clinical medicine* 12 (15). DOI: 10.3390/jcm12155163.
- Baumgartner, Renate; Ernst, Waltraud (2023): Künstliche Intelligenz in der Medizin? Intersektionale queerfeministische Kritik und Orientierung. In: *GENDER* 15 (1), S. 11–25. DOI: 10.3224/gender.v15i1.02.
- Berliner Zentrum Public Health: Zu mehr Gleichberechtigung zwischen den Geschlechtern. Erkennen und Vermeiden von Gender Bias in der Gesundheitsforschung.
- Bernstein, Sofia R.; Kelleher, Caroline; Khalil, Raouf A. (2023): Gender-based research underscores sex differences in biological processes, clinical disorders and pharmacological interventions. In: *Biochemical Pharmacology* 215, S. 115737. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115737.
- Bhargava, Aditi; Arnold, Arthur P.; Bangasser, Debra A.; Denton, Kate M.; Gupta, Arpana; Hilliard Krause, Lucinda M. et al. (2021): Considering Sex as a Biological Variable in Basic and Clinical Studies: An Endocrine Society Scientific Statement. In: *Endocrine reviews* 42 (3), S. 219–258. DOI: 10.1210/edrv/bnaa034.
- Birur, Badari; Amrock, Ellen M.; Shelton, Richard C.; Li, Li (2017): Sex Differences in the Peripheral Immune System in Patients with Depression. In: *Frontiers in psychiatry* 8, S. 108. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00108.
- Bradbury, Neil A.: All cells have a sex: Sex chromosome function at the cellular level, S. 231–264. DOI: 10.1016/B978-0-323-88534-8.00054-7.
- Breidenstein, Jonas; Przyborowski, Charlotte; Walther, Andreas (2017): Commentary: Sex Differences in the Peripheral Immune System in Patients with Depression. In: *Frontiers in psychiatry* 8, S. 145. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00145.
- Buchenau, Peter; Lackerbauer, Ina; Janetz, Urs Peter; Tinz, Marina (2020): Männerschnupfen. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- Burra, Patrizia; Zanetto, Alberto; Germani, Giacomo (2022): Sex bias in clinical trials in gastroenterology and hepatology. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 19 (7), S. 413–414. DOI: 10.1038/s41575-022-00638-2.

- Campesi, Ilaria; Franconi, Flavia; Franconi, Flavia (2021): Just a Reflection: Does Drug Repurposing Perpetuate Sex-Gender Bias in the Safety Profile? In: *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 14 (8). DOI: 10.3390/ph14080730.
- Chilet-Rosell, Elisa (2014): Gender bias in clinical research, pharmaceutical marketing, and the prescription of drugs. In: *Global health action* 7, S. 25484. DOI: 10.3402/gha.v7.25484.
- Cirillo, Davide; Catuara-Solarz, Silvina; Guney, Emre (Hg.) (2022): Sex and gender bias in technology and artificial intelligence. Biomedicine and healthcare applications. Amsterdam: Academic Press (WBP book series).
- Cirillo, Davide; Catuara-Solarz, Silvina; Morey, Czuee; Guney, Emre; Subirats, Laia; Mellino, Simona et al. (2020): Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare. In: *NPJ digital medicine* 3, S. 81. DOI: 10.1038/s41746-020-0288-5.
- Ciudad-Gutiérrez, Pablo; Fernández-Rubio, Beatriz; Guisado-Gil, Ana Belén (2021): Gender bias in clinical trials of biological agents for severe asthma: A systematic review. In: *PLOS ONE* 16 (9), e0257765. DOI: 10.1371/journal.pone.0257765.
- Coates, Laura C.; van der Horst-Bruinsma, Irene E.; Lubrano, Ennio; Beaver, Steph; Drane, Emma; Ufuktepe, Baran; Ogdie, Alexis R. (2023): Sex-Specific Differences in Patients With Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. In: *The Journal of rheumatology* 50 (4), S. 488–496. DOI: 10.3899/jrheum.220386.
- Coiro, Pierluca; Pollak, Daniela D. (2019): Sex and gender bias in the experimental neurosciences: the case of the maternal immune activation model. In: *Translational psychiatry* 9 (1), S. 90. DOI: 10.1038/s41398-019-0423-8.
- Confalonieri, Roberto; Lucchesi, Federico; Maffei, Giovanni; Catuara-Solarz, Silvina (2022): A unified framework for managing sex and gender bias in AI models for healthcare. In: Davide Cirillo, Silvina Catuara-Solarz und Emre Guney (Hg.): Sex and gender bias in technology and artificial intelligence. Biomedicine and healthcare applications. Amsterdam: Academic Press (WBP book series), S. 179–204, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- CUTOLO, MAURIZIO; SERIOLO, BRUNO; VILLAGGIO, BARBARA; PIZZORNI, CARMEN; CRAVIOTTO, CHIARA; SULLI, ALBERTO (2002): Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 966 (1), S. 131–142. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04210.x.
- Day, Suzanne; Mason, Robin; Tannenbaum, Cara; Rochon, Paula A. (2017): Essential metrics for assessing sex & gender integration in health research proposals involving human participants. In: *PLOS ONE* 12 (8), e0182812. DOI: 10.1371/journal.pone.0182812.
- Depression/Fachartikel – GenderMed-Wiki.
- Dev, Rubee; Behloul, Hassan; Parry, Monica; Raparelli, Valeria; Norris, Colleen M.; Pilote, Louise (2023): Impact of Sex and Gender on Metabolic Syndrome in Adults: A Retrospective Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. In: *Canadian Journal of Diabetes*. DOI: 10.1016/j.cjcd.2023.08.008.
- Döll, Michaela (2020): Frauenherzen schlagen anders. Warum Frauen in der Medizin falsch behandelt werden und wie sie die richtige Therapie bekommen. Originalausgabe, 1. Auflage. München: mvg Verlag. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=6454489>.
- Eckhoff, Alexandra (2023): "Auf den letzten Metern..." - Die Arzneimittelzulassung. In: *Pharmakon*, S. 484–489.
- EMA; HMA; EU-Kommission (2022): EMA/298712/2022.
- EU-Kommission: Factsheet_Pharma_Patients_EN.pdf.
- Europäisches Parlament & Rat (28.10.2023): VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014. Online verfügbar unter <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE>, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- European Medicines Agency: ICH guideline E8(R1) Step 2b on general considerations for clinical studies. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- European Medicines Agency: ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice - Step 5. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- European Medicines Agency & Heads of Medicines Agencies: European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf, zuletzt geprüft am 06.11.2023.
- Evaluation of Gender Differences in Clinical Investigations FDA.
- Khera, Amit; McGuire, Darren K.; Murphy, Sabina A.; Stanek, Harold G.; Das, Sandeep R.; Vongpatanasin, Wanpen et al. (2005): Race and gender differences in C-reactive protein levels. In: *Journal of the American College of Cardiology* 46 (3), S. 464–469. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.051.
- Kim, Isabel; Field, Thalia S.; Wan, Darryl; Humphries, Karin; Sedlak, Tara (2022): Sex and Gender Bias as a Mechanistic Determinant of Cardiovascular Disease Outcomes. In: *The Canadian journal of cardiology* 38 (12), S. 1865–1880. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.09.009.
- Kirchengast, Sylvia: There is no stronger sex: Evolutionary Anthropology's conclusion based on the sex-typical susceptibility to stress factors during prenatal development, S. 821–829. DOI: 10.1016/B978-0-323-88534-8.00023-7.
- Knufinke, Marie; MacArthur, Michael R.; Ewald, Collin Y.; Mitchell, Sarah J. (2023): Sex differences in pharmacological interventions and their effects on lifespan and healthspan outcomes: a systematic review. In: *Frontiers in aging* 4, S. 1172789. DOI: 10.3389/fragi.2023.1172789.
- Kuehner, Christine (2017): Why is depression more common among women than among men? In: *The lancet. Psychiatry* 4 (2), S. 146–158. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.

- Fausto-Sterling, Anne; Sung, Jihyun: Gender/sex: Shaping identity in infancy and early childhood, S. 25–38. DOI: 10.1016/B978-0-323-88534-8.00026-2.
- FDA: Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs — Clinical Pharmacology Considerations.
- FDA/CDER/AAtrakchi: Safety Testing of Drug Metabolites Guidance for Industry.
- Fernandez-Real, J. M.; Vayreda, M.; Richart, C.; Gutierrez, C.; Broch, M.; Vendrell, J.; Ricart, W. (2001): Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86 (3), S. 1154–1159. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7305.
- Fillingim, Roger B. (2023): Sex, gender, and pain. In: Marianne J. Legato (Hg.): Principles of gender-specific medicine. Sex and gender-specific biology in the postgenomic era. Fourth edition. London, San Diego, CA, Cambridge, MA, Kidlington, Oxford: AP Academic Press an imprint of Elsevier, S. 769–792, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Fong, Simon: Addressing health and health care disparities in sexual and gender minority populations. Online verfügbar unter https://www.nlm.nih.gov/docs/approved-fund-concepts/nacmhd_apprvdConcept_2022may_sgmHD.pdf, zuletzt geprüft am 06.11.2023.
- Franconi, Flavia; Campesi, Ilaria; Colombo, Delia; Antonini, Paola (2019): Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. In: *Cells* 8 (5). DOI: 10.3390/cells8050476.
- Gauci, S.; Cartledge, S.; Redfern, J.; Gallagher, R.; Huxley, R.; Man Ying Lee, C. et al. (2022): Gender and Sex in Cardiovascular Disease: Biology, Bias, or Both? In: *Heart, Lung and Circulation* 31, S294. DOI: 10.1016/j.hlc.2022.06.500.
- Gemmati, Donato; Varani, Katia; Bramanti, Barbara; Piva, Roberta; Bonaccorsi, Gloria; Trentini, Alessandro et al. (2019): "Bridging the Gap" Everything that Could Have Been Avoided If We Had Applied Gender Medicine, Pharmacogenetics and Personalized Medicine in the Gender-Omics and Sex-Omics Era. In: *International journal of molecular sciences* 21 (1). DOI: 10.3390/ijms21010296.
- Gender Bias – Wikipedia (2023). Online verfügbar unter https://de.wikipedia.org/wiki/Gender_Bias, zuletzt aktualisiert am 14.10.2023, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Gender_Bias_KI_Pilotprojekt_soll_Frauenherzen_bes.
- Gender-based research underscores sex differences in biological processes, clinical disorders and pharmacological interventions - ScienceDirect.
- Genderforschung: Der kleine Unterschied: Auch bei Zellen (2017). Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/news/der-kleine-unterschied-auch-bei-zellen/1202931>, zuletzt aktualisiert am 06.11.2017, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Genderkompetenzzentrum: Geschlechtsbezogener Verzerrungseffekt (Gender Bias).
- Gendermedizin: Übeltäter Immunsystem (2023). Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/magazin/gendermedizin-uebeltaeter-immunsystem/2083152>, zuletzt aktualisiert am 25.08.2023, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Geschlechterunterschied bei Covid-19: Weshalb Männer häufiger am Coronavirus sterben (2020). Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/news/weshalb-maenner-haeufiger-am-coronavirus-sterben/1745808>, zuletzt aktualisiert am 23.06.2020, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Gibney, Elizabeth (2020): »Es geht nicht um Frauen, es geht um korrekte Forschung«. In: *Spektrum.de*, 27.11.2020. Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/news/gender-bias-es-geht-nicht-um-frauen-es-geht-um-korrekte->
- forschung/1799816, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Greaves, Lorraine; Ritz, Stacey A. (2022): Sex, Gender and Health: Mapping the Landscape of Research and Policy. In: *International journal of environmental research and public health* 19 (5). DOI: 10.3390/ijerph19052563.
- Gross, Cary P.; Essien, Utibe R.; Pasha, Saamir; Gross, Jacob R.; Wang, Shi-Yi; Nunez-Smith, Marcella (2020): Racial and Ethnic Disparities in Population-Level Covid-19 Mortality. In: *Journal of general internal medicine* 35 (10), S. 3097–3099. DOI: 10.1007/s11606-020-06081-w.
- Güler Aksu, Gülen; Kayar, Ozan; Tufan, Ali Evren; Kütük, Meryem Özlem; Sucu, Damla Hazal; Taşdelen, Bahar et al. (2022): Early maladaptive schemas differing according to sex may contribute to migraine among the youth. In: *Brain & development* 44 (7), S. 427–437. DOI: 10.1016/j.braindev.2022.04.001.
- H, Wiener: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern.
- Hartmann, Frank: The history of chronic inflammatory bowel disease Zur Geschichte der Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen.
- Heinrich, Janet: GAO-01-286R Drugs Withdrawn From Market. Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women. Online verfügbar unter <https://www.gao.gov/assets/gao-01-286r.pdf>, zuletzt geprüft am 07.11.2023.
- HMA (2020): HMA_CTFG_Contraception_guidance_Version_1.1_updated.
- ICH (2021): ICH HARMONISED GUIDELINE GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES E8(R1). Online verfügbar unter https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2023.
- ICH (2022): A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-stage Preapproval or Post-approval Clinical Trials. Online verfügbar unter https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Step_4_Presentation_2022_1012.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2023.
- ICH (2023): Final Concept Paper E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials Dated 26 May 2023. Online verfügbar unter https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAApproved.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2023.
- Jenkins, Christine R.; Boulet, Louis-Philippe; Lavoie, Kim L.; Raheison-Semjen, Chantal; Singh, Dave (2022): Personalized Treatment of Asthma: The Importance of Sex and Gender Differences. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 10 (4), 963-971.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.002.

- Legato, Marianne J. (Hg.) (2023): Principles of gender-specific medicine. Sex and gender-specific biology in the postgenomic era. Fourth edition. London, San Diego, CA, Cambridge, MA, Kidlington, Oxford: AP Academic Press an imprint of Elsevier.
- Little, Kaitlyn M.; Kosten, Therese A. (2023): Focus on fentanyl in females: Sex and gender differences in the physiological and behavioral effects of fentanyl. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 71, S. 101096. DOI: 10.1016/j.yfrne.2023.101096.
- López-Alcalde, Jesús; Stallings, Elena; Cabir Nunes, Sheila; Fernández Chávez, Abelardo; Daheron, Mathilde; Bonfill Cosp, Xavier; Zamora, Javier (2019): Consideration of sex and gender in Cochrane reviews of interventions for preventing healthcare-associated infections: a methodology study. In: *BMC health services research* 19 (1), S. 169. DOI: 10.1186/s12913-019-4001-9.
- Marc Lucas Appis (2023): VFA-Positionspapier. Online verfügbar unter <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-beruecksichtigung-von-frauen-und-maennern-bei-der-arzneimittelforschung.pdf-1>, zuletzt geprüft am 06.11.2023.
- Marks, Katherine R.; Clark, Claire D. (2018): The Telescoping Phenomenon: Origins in Gender Bias and Implications for Contemporary Scientific Inquiry. In: *Substance use & misuse* 53 (6), S. 901–909. DOI: 10.1080/10826084.2017.1385079.
- Mauvais-Jarvis, Franck; Bairey Merz, Noel; Barnes, Peter J.; Brinton, Roberta D.; Carrero, Juan-Jesus; DeMeo, Dawn L. et al. (2020): Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. In: *Lancet (London, England)* 396 (10250), S. 565–582. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
- Mauvais-Jarvis, Franck; Berthold, Heiner K.; Campesi, Ilaria; Carrero, Juan-Jesus; Dakal, Santosh; Franconi, Flavia et al. (2021): Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. In: *Pharmacological reviews* 73 (2), S. 730–762. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000206.
- Mazure, Carolyn M.; Jones, Daniel P. (2015): Twenty years and still counting: including women as participants and studying sex and gender in biomedical research. In: *BMC women's health* 15, S. 94. DOI: 10.1186/s12905-015-0251-9.
- Mezler, Mario; Blaich, Günter; Popp, Andreas: Vom Molekül zum Medikament. In: *Pharmakon* 2023 (6/2023), S. 418–427.
- Mohammadi, Soheil; Seyedmirzaei, Homa; Salehi, Mohammad Amin; Jahanshahi, Ali; Zakavi, Seyed Sina; Deghani Firouzabadi, Fatemeh; Yousem, David M. (2023): Brain-based Sex Differences in Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Studies. In: *Brain imaging and behavior* 17 (5), S. 541–569. DOI: 10.1007/s11682-023-00772-8.
- National Institute on Minority Health and Health Disparities: National Institutes of Health Minority Health and Health Disparities Strategic Plan 2021 to 2025: Taking the Next Steps. Online verfügbar unter <https://www.nimhd.nih.gov/docs/nimhd-strategic-plan-2021-2025.pdf>, zuletzt geprüft am 06.11.2023.
- Nguena Nguetack, Hermine Lore; Gabrielle Pagé, M.; Guénette, Line; Blais, Lucie; Diallo, Mamadou; Godbout-Parent, Marimée et al. (2022): Gender Differences in Medication Adverse Effects Experienced by People Living With Chronic Pain. In: *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)* 3, S. 830153. DOI: 10.3389/fpain.2022.830153.
- Nieber, Karin: Bedeutung von geschlechtsspezifischen Unterschieden für die Arzneimitteltherapie.
- Nieber, Karen (2013): Mann ist nicht gleich Frau. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie. In: *DAZ* (36), S. 46.
- Nkulikiyinka, Richard: Die Klinische Entwicklung. Ein Wirkstoff wird zur kliniktauglichen Medikation. In: *Pharmakon* 2023 (6/2023), S. 467–474.
- Oertelt-Prigione, Sabine; Gohlke, Björn-Oliver; Dunkel, Mathias; Preissner, Robert; Regitz-Zagrosek, Vera (2014): GenderMedDB: an interactive database of sex and gender-specific medical literature. In: *Biology of sex differences* 5, S. 7. DOI: 10.1186/2042-6410-5-7.

- Olivieri, Fabiola; Marchegiani, Francesca; Maticchione, Giulia; Giuliani, Angelica; Ramini, Deborah; Fazioli, Francesca et al. (2023): Sex/gender-related differences in inflammaging. In: *Mechanisms of ageing and development* 211, S. 111792. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111792.
- Onodera, Yu; Liang, Jady; Li, Yuchong; Griffin, Bryan; Thanabalasingam, Thenuka; Lu, Cong et al. (2023): Inhalation of ACE2 as a therapeutic target on sex-bias differences in SARS-CoV-2 infection and variant of concern. In: *iScience* 26 (8), S. 107470. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107470.
- Osteoporose/Fachartikel – GenderMed-Wiki.
- Ouyang, Menglu; Shajahan, Sultana; Liu, Xiaoying; Sun, Lingli; Carcel, Cheryl; Harris, Katie et al. (2022): Sex differences in the utilization and outcomes of endovascular treatment after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. In: *Frontiers in global women's health* 3, S. 1032592. DOI: 10.3389/fgwh.2022.1032592.
- Pais, Mariana Lapo; Martins, João; Castelo-Branco, Miguel; Gonçalves, Joana (2023): Sex Differences in Tryptophan Metabolism: A Systematic Review Focused on Neuropsychiatric Disorders. In: *International journal of molecular sciences* 24 (6). DOI: 10.3390/ijms24066010.
- Peters, Sanne A. E.; Woodward, Mark (2023): A roadmap for sex- and gender-disaggregated health research. In: *BMC medicine* 21 (1), S. 354. DOI: 10.1186/s12916-023-03060-w.
- Petkovic, Jennifer; Trawin, Jessica; Dewidar, Omar; Yoganathan, Manosila; Tugwell, Peter; Welch, Vivian (2018): Sex/gender reporting and analysis in Campbell and Cochrane systematic reviews: a cross-sectional methods study. In: *Systematic reviews* 7 (1), S. 113. DOI: 10.1186/s13643-018-0778-6.
- Pharmakokinetik – Wikipedia (2023). Online verfügbar unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Pharmakokinetik>, zuletzt aktualisiert am 22.10.2023, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Pharmakologische Grundlagen/Fachartikel – GenderMed-Wiki (2023). Online verfügbar unter https://gendermedwiki.uni-muenster.de/mediawiki/index.php/Pharmakologische_Grundlagen/Fachartikel, zuletzt aktualisiert am 28.10.2023, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Phillips, Susan P.; Hamberg, Katarina (2016): Doubly blind: a systematic review of gender in randomised controlled trials. In: *Global health action* 9, S. 29597. DOI: 10.3402/gha.v9.29597.
- Plevkova, J.; Brozmanova, M.; Harsanyiova, J.; Sterusky, M.; Honetschlager, J.; Buday, T. (2020): Various aspects of sex and gender bias in biomedical research. In: *Physiological research* 69 (Suppl 3), S367-S378. DOI: 10.33549/physiolres.934593.
- Regitz-Zagrosek, Vera; Gebhard, Catherine (2023): Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. In: *Nature reviews. Cardiology* 20 (4), S. 236–247. DOI: 10.1038/s41569-022-00797-4.
- Reinberger, Stefanie (2016): Warum Frauen anders krank sind als Männer. In: *Spektrum.de*, 03.06.2016. Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/news/warum-frauen-anders-krank-sind-als-maenner/1412339>, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Renz, Harald (2003): Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie. Berlin: de Gruyter.
- Rich-Edwards, Janet W.; Kaiser, Ursula B.; Chen, Grace L.; Manson, JoAnn E.; Goldstein, Jill M. (2018): Sex and Gender Differences Research Design for Basic, Clinical, and Population Studies: Essentials for Investigators. In: *Endocrine reviews* 39 (4), S. 424–439. DOI: 10.1210/er.2017-00246.
- Riemekasten, G.; Siegert, E. (2014): Geschlechtsspezifische Unterschiede des Immunsystems. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 73 (7), S. 600–606. DOI: 10.1007/s00393-014-1357-4.
- Risberg, Gunilla; Johansson, Eva E.; Hamberg, Katarina (2009): A theoretical model for analysing gender bias in medicine. In: *International journal for equity in health* 8, S. 28. DOI: 10.1186/1475-9276-8-28.
- Sánchez-Serrano, Ibis: The importance of gender-specific medicine in the pharmaceutical industry, clinical practice, and global health care, S. 409–429. DOI: 10.1016/B978-0-323-88534-8.00034-1.
- Santos-Toscano, Raquel; Arevalo, Maria Angeles; Garcia-Segura, Luis Miguel; Grassi, Daniela; Lagunas, Natalia (2023): Interaction of gonadal hormones, dopaminergic system, and epigenetic regulation in the generation of sex differences in substance use disorders: A systematic review. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 71, S. 101085. DOI: 10.1016/j.yfrne.2023.101085.
- Saville, Olivia; Elbatarny, Malak; Tera, Yousra; Deng, Yan; Othman, Maha (2023): Sex differences in D-dimer and critical illness in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. In: *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 7 (1), S. 100042. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100042.
- Sodhi, Amik; Cox-Flaherty, Katherine; Greer, Meredith Kendall; Lat, Tasnim I.; Gao, Yuqing; Polineni, Deepika et al. (2023): Sex and Gender in Lung Diseases and Sleep Disorders: A State-of-the-Art Review: Part 2. In: *Chest* 163 (2), S. 366–382. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2240.
- Somatoforme Störungen/Fachartikel – GenderMed-Wiki.
- Taneja, Veena: Microbiome: Impact of sex on function and characteristics of gut microbiome, S. 313–329. DOI: 10.1016/B978-0-323-88534-8.00041-9.
- Toker, Sharon; Shirom, Arie; Shapira, Itzhak; Berliner, Shlomo; Melamed, Samuel (2005): The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. In: *Journal of Occupational Health Psychology* 10 (4), S. 344–362. DOI: 10.1037/1076-8998.10.4.344.

- van Dam-Nolen, Dianne H. K.; van Egmond, Nina C. M.; Koudstaal, Peter J.; van der Lugt, Aad; Bos, Daniel (2023): Sex Differences in Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Stroke* 54 (2), S. 315–326. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041046.
- van Kessel, Lente; Teunissen, Doreth; Lagro-Janssen, Toine (2021): Sex-Gender Differences in the Effectiveness of Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. In: *International journal of general medicine* 14, S. 867–884. DOI: 10.2147/IJGM.S291964.
- van Luik, Eveline M.; Vaes, Esmée W. P.; Vesseur, Maud A. M.; Wilmes, Nick; Meijs, Daniek A. M.; Laven, Sophie A. J. S. et al. (2023): Sex Differences in the Anti-Hypertensive Effect of Calcium-Channel Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Biomedicines* 11 (6). DOI: 10.3390/biomedicines11061622.
- Vijayasingham, Lavanya; Heidari, Shirin; Munro, Jean; Omer, Saad; MacDonald, Noni (2022): Resolving sex and gender bias in COVID-19 vaccines R&D and beyond. In: *Human vaccines & immunotherapeutics* 18 (1), S. 2035142. DOI: 10.1080/21645515.2022.2035142.
- Walther, Andreas; Rice, Timothy; Kufert, Yael; Ehlert, Ulrike (2016): Neuroendocrinology of a Male-Specific Pattern for Depression Linked to Alcohol Use Disorder and Suicidal Behavior. In: *Frontiers in psychiatry* 7, S. 206. DOI: 10.3389/fpsyt.2016.00206.
- Weshalb Männer häufiger am Coronavirus sterben - Spektrum der Wissenschaft.
- Wilmes, Nick; van Luik, Eveline M.; Vaes, Esmée W. P.; Vesseur, Maud A. M.; Laven, Sophie A. J. S.; Mohseni-Asalhi, Zenab et al. (2023): Exploring Sex Differences of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Biomedicines* 11 (5). DOI: 10.3390/biomedicines11051494.
- WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association.
- X-Chromosom (2018). Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/x-chromosom/71196>, zuletzt aktualisiert am 04.09.2018, zuletzt geprüft am 28.10.2023.
- Zucker, Irving; Prendergast, Brian J. (2020): Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. In: *Biology of sex differences* 11 (1), S. 32. DOI: 10.1186/s13293-020-00308-5.
- Zwahlen, Michelle; Stute, Petra (2023): Impact of progesterone on the immune system in women: a systematic literature review. In: *Archives of gynecology and obstetrics*, S. 1–10. DOI: 10.1007/s00404-023-06996-9.