

Internist 2017 · 58:336–343
DOI 10.1007/s00108-017-0214-3
Online publiziert: 13. März 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion
P.-M. Schumm-Draeger, München



V. Regitz-Zagrosek^{1,2,3}

¹ Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Center Cardiovascular Research (CCR), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

³ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Partner Berlin, Berlin, Deutschland

Geschlecht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Warum wir Gendermedizin brauchen

Gender und personalisierte Medizin

Die Medizin hat uns im letzten halben Jahrhundert enorme Fortschritte gebracht, unter anderem mithilfe vereinfachender Annahmen: Die *evidenzbasierte und leitlinienorientierte Therapie* ging davon aus, dass Pathomechanismen und Therapieeffekte aus großen Studien generell übertragbar sind und alle Individuen mehr oder weniger gleich reagieren.

Danach entstand die *personalisierte Medizin*. Sie verhiess personalisierte Therapie auf der Grundlage einer individuellen Kombination überwiegend genetischer Risikomarker und genombasierter Ansätze. Die Kenntnis des Genoms und wahrscheinlich des Epigenoms ist erforderlich, um in diesem Rahmen effektiv zu sein. Erste Erfolge zeichnen sich da ab, wo genetische Mechanismen in der Krankheitsentwicklung dominieren, so etwa bei einigen Formen der Krebstherapie. Mittlerweile soll die personalisierte Medizin durch die *Präzisionsmedizin* abgelöst werden. Hier sollen relativ homogene Gruppen von Patienten definiert werden, die annähernd gleich auf therapeutische Maßnahmen reagieren.

» Soziokulturelle Phänomene wirken über das Epigenom auf biologische Prozesse

Die *Gendermedizin* geht über diese Ansätze hinaus. Sie erklärt mit geringerem Aufwand als die personalisierte Me-

dizin, warum häufige Erkrankungen, wie Herzerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Depression, Osteoporose und viele andere, bei den beiden Geschlechtern oft unterschiedlich verlaufen. Sie berücksichtigt Unterschiede zwischen Männern und Frauen, die in der traditionellen Medizin oft vernachlässigt werden, aber dennoch hoch relevant sind: die unterschiedliche Prägung des Immunsystems, des Herz-Kreislauf-Systems, des Stoffwechsels und der Arzneimittelmetabolisierung. Zusätzlich berücksichtigt sie, dass soziokulturell geprägte Phänomene (Gender) wie Lebensstil, Stress und Umwelt über das Epigenom auf biologische Prozesse wirken und medizinische Grundlagen beeinflussen.

Geschlechterunterschiede finden sich bei der Mehrzahl der häufigen Erkrankungen, so auch bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen [1]. Insbesondere bei der koronaren Herzkrankheit und bei Herzinsuffizienz müssen diagnostisch und therapeutisch spezifische Aspekte in Bezug auf Frauen und Männer bedacht werden.

Geschlechterunterschiede bei Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Kardiovaskuläre Risikofaktoren nehmen bei Frauen zu, vor allem Stoffwechselerkrankungen und Übergewicht, negative Veränderungen im Lebensstil, Rauchen, zu geringe körperliche Belastung und vermehrter Stress im Alltag. Stress spielt bei Frauen und Männern eine Rolle in der Entstehung von Herzerkrankun-

gen. Er wurde jedoch kürzlich in der VIRGO-Studie als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten und den schlechten Verlauf eines Myokardinfarkts bei Frauen identifiziert [2]. Nach älteren Studien unterscheiden sich die wahrscheinlich krank machenden Stressformen bei Frauen und Männern. Dies wurde jedoch nicht in neueren Studien überprüft.

» Diabetes fördert das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen stärker als bei Männern

Diabetes ist ein wichtiger Risikofaktor, der das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen stärker fördert als bei Männern. Altersabhängig erhöht er bei Frauen das Risiko für das Auftreten einer Herz-Kreislauf-Erkrankung um das 5- bis 7-fache, bei Männern um das 3- bis 4-fache. Damit gleicht sich das absolute Risiko der Frauen und Männer mit Diabetes an. Häufigere Komorbiditäten wie Übergewicht und chronische Entzündungen sowie ungünstige Veränderungen im Gerinnsel-System und in der Endothelfunktion tragen wahrscheinlich zum größeren relativen kardiometabolischen Risiko bei diabetischen Frauen bei [3]. Die Frühstadien des Diabetes bzw. der Prädiabetes, der bei älteren Europäern bereits eine Prävalenz von bis zu 40 % erreicht hat und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht, unterscheiden sich ebenfalls bei Männern und Frauen [4]. Frauen haben eher eine

gestörte Glukosetoleranz, Männer früher pathologische Nüchtern glukosewerte.

Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor bei Frauen und Männern. Die europäischen Zahlen sagen, dass immer mehr junge Frauen rauchen. Die Nichtraucher-kampagnen haben die Männer bisher anscheinend besser erreicht als die Frauen.

Prävention

Auch das Vorsorgeverhalten unterscheidet sich bei Frauen und Männern. Rund 37 % der Frauen gehen zur Krebsfrühdagnostik, aber nur 23 % der Männer. Für die höhere Männersterblichkeit in jüngeren Jahren sind häufig riskante Verhaltensweisen verantwortlich. Frauen haben generell einen gesünderen und lebensverlängernden Lebensstil. Möglicherweise auch deshalb leben Frauen in den westlichen Gesellschaften durchschnittlich 6 Jahre länger. Aber: Sie nehmen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht ernst. Herzinfarkte betreffen Frauen 10 Jahre später als Männer und

werden bei jungen Frauen oft zu spät behandelt. Ein möglicher Grund: Herz-erkrankungen gelten nach wie vor als „Männerkrankheit“. Zahlen des Statistischen Bundesamts belegen, dass derzeit etwa gleich viele Frauen und Männer einem Herzinfarkt erliegen oder an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sterben. Weil aber bei einem Herzinfarkt die Patientinnen und behandelnden Ärzte nicht mit einem Infarkt rechnen, erhalten Frauen in einer Notfallsituation oft nicht schnell genug die adäquate Behandlung, vor allem die besonders jungen oder die besonders alten. Sie kommen europaweit oft später ins Krankenhaus als Männer.

Um das Risikobewusstsein zu verstehen, haben wir in der Berliner-Frauen-Risikoevaluation (BEFRI) eine repräsentative Stichprobe von 1066 Frauen von 25 bis 75 Jahren untersucht, ihre Risikofaktoren gemessen und sie um eine Selbsteinschätzung gebeten [5]. Nur etwa 41 % aller Teilnehmerinnen klassifizierten ihr eigenes kardiovaskuläres Risiko richtig, 49 % unterschätzten und

10 % überschätzten es. Alter (Odds Ratio [OR]: 3,5; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 2,6–4,8; $p < 0,0001$), Arbeitslosigkeit (OR: 1,9; 95 %-KI: 1,4–2,6; $p < 0,0001$) und soziale Risikofaktoren (OR: 1,5; 95 %-KI: 1,1–2,1; $p = 0,009$) waren die wichtigsten Prädiktoren für die subjektive Unterschätzung (■ **Abb. 1**). Während das Wissen um die Risikoparameter Blutdruck, Blutzucker, Cholesterin und Rauchen mit dem Alter zunahm, galt das nicht für die Erkenntnis von Alter als Risikofaktor. Die Ergebnisse zeigen, dass vor allem Frauen mit erhöhtem Risiko ein mangelndes Bewusstsein für dieses erhöhte Risiko haben. Das zu ändern, muss das Ziel der nächsten Jahre sein. Darüber hinaus haben wir untersucht, welche Präventionsstrategien von Männern und Frauen akzeptiert werden. Das Wissen darüber erleichtert effektive Anwendungen.

Hier steht eine Anzeige.

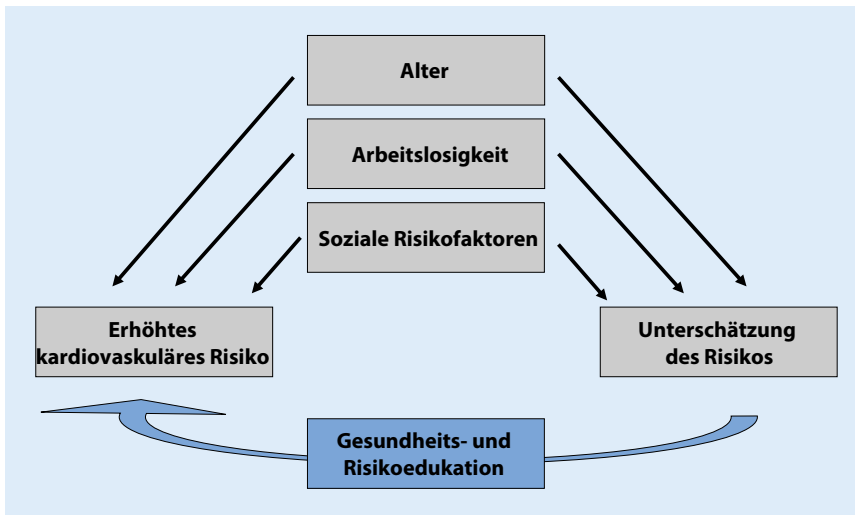


Abb. 1 ▲ Selbsteinschätzung des kardiovaskulären Risikos in der Berliner-Frauen-Risikoevaluation (BEFRI) – Faktoren

Neue vaskuläre Risikomarker

Gleichzeitig ermittelten wir in dieser Studie die Prävalenz pathologischer vaskulärer Phänotypen, der endothelialen Dysfunktion (Augmentationsindex [AIX]) und der erhöhten Gefäßsteifigkeit (Surrogat: Pulswellengeschwindigkeit – „pulse wave velocity“ [PWV]). Wir überprüften, ob diese die Vorhersage der diastolischen Dysfunktion verbessern. Tatsächlich fand sich eine pathologische Gefäßfunktion bei 45 % der untersuchten Frauen (nur AIX erhöht: 21 %; nur PWV erhöht: 6 %; AIX und PWV pathologisch: 18 %). Eine diastolische Dysfunktion fand sich bei 32 %. Eine pathologische PWV (PWV \geq 9,7 m/s; OR: 1,27; 95%-KI: 1,02–1,57), das Alter (OR: 4,17; 95%-KI: 2,87–6,07) und ein Hüftumfang $>$ 80 cm (OR: 3,61; 95%-KI: 1,85–7,04) waren signifikante unabhängige Prädiktoren der diastolischen Dysfunktion ([6]; ■ Tab. 1). Möglicherweise kann die nichtinvasive Messung der Gefäßfunktion dazu beitragen, Patientinnen mit Risiko für diastolische Herzinsuffizienz zu identifizieren.

Akute Koronarsyndrome – Ursachen und Diagnostik

Akute Koronarsyndrome ereignen sich in der Altersgruppe unter 70 Jahren vor allem bei Männern. Im Alter über 75 Jahre stellen dagegen Frauen die Mehrzahl

der PatientInnen. Nun nimmt die Zahl der akuten Koronarsyndrome vor allem bei den jüngeren Frauen signifikant zu. Statistiken aus Deutschland und Frankreich gehen in die gleiche Richtung [7]. Was sind die Ursachen der Koronarerkrankungen bei Frauen in verschiedenen Altersphasen (■ Abb. 2)?

Tako-Tsubo-Syndrom

Bei Frauen liegt etwa 8 % der akuten Koronarsyndrome ein Tako-Tsubo-Syndrom zugrunde, wesentlich häufiger als bei Männern. Hier handelt es sich wahrscheinlich um eine akute stressbedingte adrenerge Überstimulation des Herzens, die bei normalen epikardialen Kranzarterien zum Pumpversagen führen kann. Die Mortalität wird derzeit mit etwa 5 % angegeben; Rezidive mit etwa 8 %. 95 % der Patienten mit stressinduzierter Kardiomyopathie sind Frauen, und fast immer geht psychischer Stress voraus [8].

Mikrozirkulation

Erkrankungen der Mikrozirkulation, d. h. krankhafte Engstellungen oder eine fehlende belastungsabhängige Erweiterung der kleinsten Gefäße des Herzens, sind bei Frauen mit etwa 20–30 % doppelt so häufig Ursache typischer infarktähnlicher Notfälle wie bei Männern (5–10 %). Diese Syndrome fallen bei einer Standarddiagnostik von Herz-

Kreislauf-Erkrankungen nicht so leicht auf, denn sie erfordern Perfusions- oder Koronarflussmessungen [9]. Letztere sind derzeit nur mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) oder einer Bestimmung der koronaren Flussreserve möglich, werden jedoch auch mit der Echokardiographie etabliert. Die diagnostischen Möglichkeiten zur Abklärung der koronaren Mikrozirkulation haben sich stark verbessert und beinhalten nun auch die nichtinvasive Messung der koronaren Blutflussreserve mithilfe der transthorakalen Echokardiographie oder Perfusionscomputertomographie und die invasive Bestimmung der koronaren Flussreserve unter Einsatz von Adenosin oder Acetylcholin [10].

Koronarospasmen

Auch Koronarospasmen epikardialer Gefäße sind bei Frauen wahrscheinlich häufiger als bei Männern. Sie können übersehen werden, denn die Provokation von Spasmen der epikardialen Gefäße mit Acetylcholin gilt als risikobehaftet und wird daher häufig nicht durchgeführt. Allerdings haben neuere Studien gezeigt, dass die Untersuchungen im Routinebetrieb sicher durchgeführt werden können [11].

Spontane Koronardissektion

Eine weitere typische „Frauenerkrankung“ ist die spontane Koronardissektion („spontaneous coronary artery dissection“ [SCAD]), besonders häufig in oder nach einer Schwangerschaft. Mittlerweile wird zunehmend vom Auftreten außerhalb der Schwangerschaft berichtet. Ärzten sollte bewusst sein, dass die spontane Koronardissektion vor allem bei Frauen zwischen 45 und 60 Jahren auftritt, relativ selten bei älteren Frauen oder Männern [12].

Das Vorliegen dieser selteneren Syndrome mag auch dazu führen, dass vor allem bei Frauen unter 60 Jahren Herzkatheteruntersuchungen oft ein negatives Ergebnis erbringen. So fallen in Schweden bis zu 80 % der Untersuchungen negativ aus [13].

V. Regitz-Zagrosek

Geschlecht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Warum wir Gendermedizin brauchen

Zusammenfassung

Die Gendermedizin will erklären, warum Erkrankungen bei den beiden Geschlechtern unterschiedlich verlaufen. Sie berücksichtigt Unterschiede zwischen Mann und Frau, die die traditionelle Medizin oft vernachlässigt. Geschlechterunterschiede finden sich auch bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. So haben Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen je nach Geschlecht eine unterschiedliche Bedeutung. Diabeteserkrankungen etwa fördern das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Frauen stärker als bei Männern. Herzinfarkte betreffen Frauen 10 Jahre später als Männer. Bei jungen Frauen werden sie oft zu spät behandelt, womöglich weil sie als „Männerkrankheit“ gelten. Die Zahl der

akuten Koronarsynndrome nimmt vor allem bei jüngeren Frauen signifikant zu. Überwiegend bei Frauen treten unter anderem das Tako-Tsubo-Syndrom, Mikrozirkulationsstörungen und die spontane Koronardissektion auf. Die Arzneimitteltherapie der KHK ist bei Frauen und Männern im Prinzip gleich. Zu beachten sind aber Unterschiede in der Pharmakokinetik wichtiger Arzneimittel. Eine Koronardilatation hat bei Frauen und Männern vergleichbare Effekte, bei Frauen treten aber mehr Komplikation auf. Eine Herzinsuffizienz (HI) mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion betrifft in der westlichen Welt mehr Männer als Frauen. Bei der HI mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfraction

verhält es sich umgekehrt. Hypertrophe und dilatative Kardiomyopathien sind bei Männern häufiger. Zahlreiche HI-Medikamente wirken bei Männern und Frauen unterschiedlich. Pharmakokinetik und -dynamik bei Frauen werden in der Testung von Wirkstoffen zu wenig berücksichtigt. Das Bewusstsein für die zu beachtenden Unterschiede wächst allerdings.

Schlüsselwörter

Koronare Herzkrankheit · Herzinsuffizienz · Angina pectoris · Plötzlicher Herztod · Risikofaktoren

Gender and cardiovascular diseases. Why we need gender medicine

Abstract

Gender medicine is concerned with the question of why diseases are expressed differently in the genders. It takes differences between men and women into account, which are often neglected by traditional medicine. Sex differences can also be found in cardiovascular diseases; therefore, risk factors for cardiovascular diseases have a different significance depending on the sex. Diabetic diseases tend to promote the occurrence of coronary heart disease (CHD) more strongly in women than in men. Myocardial infarctions affect women 10 years later than men and young women are often treated too late, possibly because myocardial infarction is

considered to be a “male disease”. The number of cases of coronary syndrome is significantly increasing, particularly in young women. Some of the diseases which predominantly occur in women are takotsubo cardiomyopathy, microcirculation disorders and spontaneous coronary artery dissection. Pharmacological treatment of CHD is principally the same in men and women but attention must be paid to differences in the pharmacokinetics of important drugs. Coronary dilatation has comparable effects in both men and women but more complications occur in women. Cardiac failure with impaired left ventricular systolic function affects more men than

women in the Western world but the opposite is true for cardiac failure with preserved left ventricular ejection fraction. Hypertrophic and dilatative cardiomyopathies are more frequent in men. Many of the drugs used to treat cardiac failure have different actions in men and women. Too little attention is paid to the pharmacokinetics and pharmacodynamics in women when testing active agents; however, awareness of the differences that need to be considered is growing.

Keywords

Coronary disease · Heart failure · Angina pectoris · Death, sudden, cardiac · Risk factors

Stabile Angina pectoris – Diagnostik und Verlauf

Im Falle der stabilen Angina pectoris ist die Interpretation der nichtinvasiven Diagnostik bei Frauen weniger zuverlässig als bei Männern. Die gilt besonders für die Altersgruppe unter 60 Jahren, in der die Prävalenz obstruktiver Koronarerkrankungen noch relativ niedrig ist. Unspezifische EKG-Veränderungen in Ruhe, Hormoneffekte und eine niedrigere Belastungstoleranz tragen wahrscheinlich zu der niedrigeren Sensitivität und Spezifität nichtbildgebender,

nichtinvasiver Belastungstests bei Frauen bei.

Die derzeitigen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen bildgebende Verfahren wie Emissionstomographie, „single photon emission computed tomography“ (SPECT) oder Stressechokardiographie, mit einer Präferenz für nichtradiologische Untersuchungen bei jungen Frauen. Darüber hinaus wird vor allem von amerikanischen Autorinnen der Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) diskutiert. Das erscheint vor allem auch sinnvoll, da die Methode die zusätzliche Identifikation auch kleiner Narben

gestattet. Insbesondere bei Frauen sollte auch die thorakale Strahlenexposition niedrig gehalten werden. Diese ist beispielsweise bei Anwendung der SPECT höher als in Herzkatheteruntersuchungen oder in der Computertomographie. Insgesamt haben bei Vorliegen einer stabilen Angina pectoris mehr Frauen als Männer keine nachweisbaren Obstruktionen der epikardialen Gefäße in der Herzkatheteruntersuchung. Derzeit bietet die MRT die Möglichkeit, eine subendokardiale Minderperfusion als Ischämieursache bei normalen epikardialen Kranzarterien nachzuweisen.

Tab. 1 Vaskuläre Dysfunktion und andere Risikofaktoren als Prädiktoren abnormer myokardialer Relaxation. (Nach [6])

	Modell 1 (vollständiges Modell) OR (95 %-KI)	Modell 2 (nur signifikante Variablen, AIX Arm und PWV_{ao}) OR (95 %-KI)
	N = 795; R² = 0,65	N = 795; R² = 0,63
AIX Arm	0,99 (0,97–1,00)	0,99 (0,97–1,00); <i>p</i> = 0,123
PWV _{ao}	1,22 (0,97–1,52)	1,27 (1,02–1,57); <i>p</i> = 0,033
Hypertonie	1,79 (0,74–4,36)	–
Viszeralfett (Hüftumfang >80 cm)	2,82 (1,20–6,65)	3,61 (1,85–7,04); <i>p</i> < 0,001
Übergewicht (Body-Mass-Index >25 kg/m ²)	1,36 (0,55–3,34)	–
Parität (beliebige Kinderzahl)	1,97 (0,87–4,44)	–
Schwangerschaftskomplikationen	0,37 (0,12–1,11)	–
Hypertonie in der Familiengeneration	1,03 (0,48–2,18)	–
Alter	4,19 (2,79–6,30)	4,17 (2,87–6,07); <i>p</i> < 0,001

AIX Augmentationsindex; KI Konfidenzintervall; OR Odds Ratio; PWV_{ao} „aortic pulse wave velocity“ (aortale Pulswellengeschwindigkeit)

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten extrakardiale Ursachen von einer mikrovaskulären Funktionsstörung unterschieden werden, da Frauen mit mikrovaskulärer Koronarerkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Tod, Schlaganfall oder notfallmäßige Krankenhausaufnahmen haben.

Wir haben untersucht, ob geschlechtsspezifische Symptomprofile kardiovaskuläre Ereignisse in den ersten 5 Jahren nach unauffälliger Angiographie bei Frauen und Männern voraussagen. Wir nutzten die Studie des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen (LIFE) [14] und luden Patienten mit unauffälliger Angiographie 5 Jahre später zu einem Survey ein. Insgesamt 820 (441 Männer, 379 Frauen) nahmen 2014/2015 teil. In dieser Kohorte hatten 362 Patienten kardiovaskuläre Ereignisse oder Hospitalisationen. Typische Prädiktoren für wiederholte Ereignisse bei Frauen waren eine Angina nach dem Rose Questionnaire, ein Weiterbestehen von Symptomen, entzündliche Darmerkrankungen und rheumatoide Arthritis. Bei Männern hatten dagegen nur das Weiterbestehen von Symptomen und erhöhte Angstscores auf der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) prädiktiven Wert. Es zeigen sich also doch unterschiedliche Phänotypen und Risikoprädiktoren bei den beiden Ge-

schlechtern (Seeland et al., unpublizierte Ergebnisse).

Geschlechterunterschiede in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit

Die Arzneimitteltherapie der koronaren Herzkrankheit ist bei Frauen und Männern im Prinzip die gleiche. Bedacht werden müssen jedoch Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik, die zu einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von wichtigen Arzneimitteln, z. B. Betablockern, führen. Grundsätzlich sollte vor allem bei kleinen, älteren Frauen die Nierenfunktion überprüft werden, zudem sind die Konsequenzen einer reduzierten renalen Elimination von Pharmaka zu bedenken. Darüber hinaus werden einige wichtige kardiovaskuläre Arzneimittel geschlechtsspezifisch über Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzyme metabolisiert, was unter anderem zur Akkumulation einiger häufig gebrauchter Betablocker bei Frauen führen kann [15].

Eine Koronardilatation unterstützt durch die Implantation eines „drug-eluting stents“, hat bei Frauen und Männern das gleiche gute Ergebnis. Frauen haben allerdings etwas mehr Komplikationen – vor allem lokale aufgrund der kleineren Gefäße, wenn ein radialer Zugangsweg

gewählt wird. Darüber hinaus müssen Antikoagulanzen bei Frauen vor und nach Katheterintervention sorgfältig an das Körpergewicht und die Nierenfunktion angepasst werden. Häufige Blutungskomplikationen bei Frauen konnten in erster Linie auf eine relative Überdosierung dieser Substanzen zurückgeführt werden. Es wird diskutiert, ob Frauen mit nichttransmuralem Infarkt ebenso stark von einem routinemäßigen invasiven Vorgehen profitieren wie Männer. Wahrscheinlich sind bei Frauen eher individuelle Nutzen-Risiko-Abwägungen gefragt.

Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion betrifft in den westlichen Gesellschaften mehr Männer als Frauen, zumindest im Alter unter 75 Jahren. Dagegen hat eine Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion eine größere Häufigkeit bei Frauen. Hypertrophe Kardiomyopathie und dilatative Kardiomyopathie sind häufiger bei Männern zu erwarten, dagegen ist die stressinduzierte Kardiomyopathie bzw. das Tako-Tsubo-Syndrom eindeutig bei Frauen häufiger.

Die leitlinienbasierte Diagnostik der Herzinsuffizienz unterscheidet sich bei Männern und Frauen nicht. Allerdings haben große Überwachungsstatistiken gezeigt, dass die Echokardiographie bei Frauen seltener eingesetzt wird als bei Männern [16]. Im Einzugsbereich erfahrener deutscher Zentren scheint diese Differenz nicht mehr zu bestehen, in einigen größeren europäischen Statistiken hat sie sich aber doch noch bestätigt. Ärzte sollten diese Tendenz zu Versorgungsunterschieden kennen, um bewusst gegen sie angehen zu können.

Behandlung

Zahlreiche Herzinsuffizienzmedikamente können bei Männern und Frauen unterschiedlich wirken, so etwa Digitalis, Antiarrhythmika, Antikoagulanzen und Betablocker. Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Hemmer, aber nicht Angiotensinrezeptorblocker, führen bei

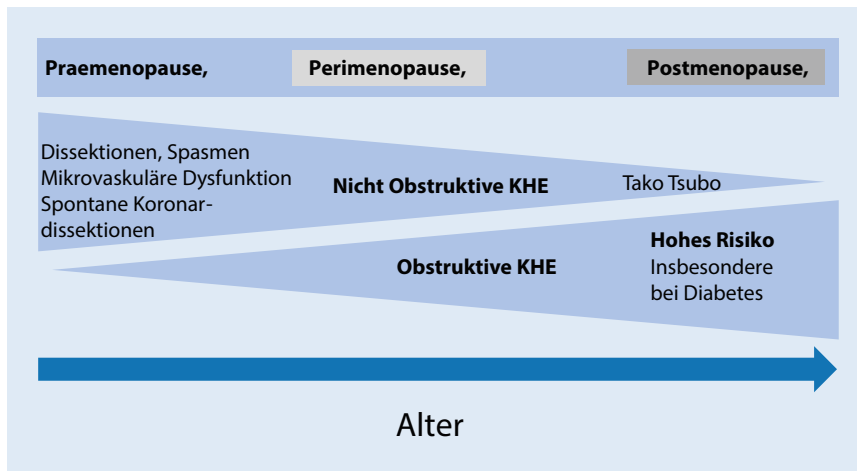


Abb. 2 ▲ Altersabhängiges Auftreten von spezifischen Koronarsyndromen bei Frauen. SCAD „spontaneous coronary artery dissection“ (spontane Koronardissektion)

Frauen zu mehr Reizhusten als bei Männern. Die Sterblichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz unter Digitalisbehandlung war in einer Post-hoc-Analyse bei den Frauen größer als bei den Männern [17]. Die Gründe dafür sind noch unklar, können jedoch in den höheren Blutspiegeln bei den Frauen trotz angepasster körpereigener Dosierung liegen. Letztlich wäre die oft niedrige Nierenfunktion kleiner, alter Frauen ursächlich. Andere Ursachen könnten Geschlechterunterschiede in der kardialen Ionenkanalfunktion sein. Östrogene und Testosteron beeinflussen zahlreiche Ionenkanäle des Herzens. Unter anderem haben Frauen eine längere korrigierte QTc-Zeit, d. h. eine längere Repolarisationsphase, in der das Herz vulnerabel ist. Daher ist das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für fatale ventrikuläre Tachykardien vom Torsade-de-pointes-Typ, die durch Antiarrhythmika, aber auch durch Antidepressiva, Antiallergika und zahlreiche andere Medikamente ausgelöst werden können.

» Östrogene und Testosteron beeinflussen zahlreiche Ionenkanäle des Herzens

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) verbessert das Überleben und die Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz, vor allem wenn Leitungs-

verzögerungen im Herzen vorliegen [18, 19]. In einigen Studien profitierten Frauen mehr von der CRT als Männer [19, 20]. Die Daten einer kürzlich erstellten Metaanalyse weisen darauf hin, dass bei Frauen die Indikation einer CRT bei kürzerer QRS-Dauer gestellt werden könnte als bei Männern [21, 22].

Bei Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Auswurfraction werden Frauen später als Männer für eine Herztransplantation und Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme in den Transplantationszentren vorgestellt, auch in Deutschland [23]. Die Register der International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) zeigten wiederholt ein schweres Überlebensdefizit bei Frauen nach Assist-Implantation. Die Überprüfung der klinischen Daten ergab, dass Frauen in schwereren Krankheitsstadien zugewiesen wurden, was ihren Überlebensnachteil erklären könnte [24].

Plötzlicher Herztod – LQTS-Arrhythmien und Schlaganfall bei Frauen

Der plötzliche Herztod bei Durchblutungsstörungen des Herzens oder bei jungen Sportlern betrifft überwiegend Männer. Hier fehlen Kenntnisse, warum das männliche Geschlecht so gefährdet ist. Dagegen sind Frauen bei den Long-QT-Syndromen (LQTS), genetisch bedingt oder arzneimittelinduziert,

stärker gefährdet. Neben Antiarrhythmika können zahlreiche Medikamente, die primär nichts mit dem Herzen zu tun haben, wie Psychopharmaka oder Antibiotika, bei Frauen durch Verlängerung der Repolarisation lebensbedrohliche Rhythmusstörungen auslösen. Frauen mit Vorhofflimmern haben ein größeres Schlaganfallrisiko als Männer, wobei die Ursache unklar ist. Dies ist mittlerweile in den Leitlinien und Scores berücksichtigt.

Arzneimittel

Arzneimittelnebenwirkungen sind bei Frauen insgesamt häufiger als bei Männern. Arzneimittel wurden bisher in der Entwicklungsphase häufig nur an Tieren eines Geschlechts getestet. Zudem wurden Arzneimittel bisher in den frühen Phasen vor allem jungen Männern verabreicht. Dabei führen biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu Unterschieden in:

- Pharmakokinetik
- Arzneimittelresorption
- Verteilung im Gewebe
- Verstoffwechslung durch Leberenzyme
- Ausscheidung durch die Niere und über den Darm

Darüber hinaus bestehen Unterschiede in der Pharmakodynamik. Ursachen für die biologischen Unterschiede liegen einmal in der unterschiedlichen genetischen Ausstattung von Männern und Frauen, dann in unterschiedlichen epigenetischen Modifikationen und schließlich in der Wirkung von Sexualhormonen.

Auch in klinischen Studien wurden bislang die Geschlechterunterschiede oft unterschätzt. Phase-III-Studien waren häufig nicht prospektiv darauf ausgelegt, Wirkungen bei Männern und Frauen zu erfassen. Darüber hinaus hat Gender als soziokulturelle Dimension von Geschlechterunterschieden Einfluss auf die Arzneimittelwirkung. Frauen und Männer nehmen Arzneimittel anders ein. Ihre Compliance unterscheidet sich, sie nehmen unterschiedlich viele, möglicherweise interagierende, frei verkäufliche Substanzen zusätzlich zu den verschriebenen Arzneimitteln ein.

Zusammenfassend ist die Arzneimitteltherapie nicht für beide Geschlechter optimiert. Aber es besteht ein immer größeres Bewusstsein dafür, welche Unterschiede zwischen Frauen und Männern beachtet werden müssen, um für beide Geschlechter optimale Arzneimittel in optimalen Dosen bereitzustellen.

Fazit für die Praxis

- Das Verständnis von Geschlechterunterschieden, die bei kardiovaskulären Erkrankungen relativ vielfältig sind, sollte dazu beitragen, Therapien zielgruppenspezifischer und damit insgesamt patientenfreundlicher und sicherer zu machen.
- Frauen fehlt es häufig an einem Bewusstsein für ihr kardiovaskuläres Risiko. In Notfallsituationen erhalten sie oft nicht schnell genug die adäquate Behandlung.
- Die Leitlinien der ESC empfehlen für die Abklärung einer stabilen Angina pectoris bildgebende Verfahren wie Emissionstomographie, SPECT oder Stressechokardiographie. Auch die MRT wird diskutiert. Insbesondere bei Frauen sollte die thorakale Strahlenexposition niedrig gehalten werden.
- Antikoagulanzen müssen bei Frauen im Rahmen von Katheterinterventionen sorgfältig an Körpergewicht und Nierenfunktion angepasst werden. Blutungskomplikationen bei Frauen gehen in erster Linie auf eine relative Überdosierung zurück.
- In der Abklärung einer Herzinsuffizienz wird die Echokardiographie bei Frauen seltener eingesetzt als bei Männern. Ärzte sollten sich dieses Versorgungsdefizits bewusst sein.
- Das weibliche Geschlecht ist ein Risikofaktor für ventrikuläre Tachykardien vom Torsade-de-pointes-Typ. Diese können unter anderem durch Antiarrhythmika ausgelöst werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Dr. h.c. V. Regitz-Zagrosek
Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM),
Charité – Universitätsmedizin
Berlin
Hessische Str. 3–4,
10115 Berlin, Deutschland
vera.regitz-zagrosek@charite.de

Danksagung. Ich danke Arne Kühne für die exzellente Bearbeitung der Literatur.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Regitz-Zagrosek gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V (Hrsg) (2011) Sex and gender aspects in clinical medicine. Springer, London
2. Xu X, Bao H, Strait K, Spertus JA, Lichtman JH, D'Onofrio G, Spatz E, Buchholz EM, Geda M, Lorenze NP, Bueno H, Beltrame JF, Krumholz HM (2015) Sex differences in perceived stress and early recovery in young and middle-aged patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 131:614–623
3. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M (2007) Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? *The Western New York Study. Diabetes Care* 30:354–359
4. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, E. S. C. Committee for Practice Guidelines, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 34:3035–3087
5. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V (2015) Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women – the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med* 13:52
6. Seeland U, Nauman AT, Cornelis A, Ludwig S, Dunkel M, Kararigas G, Regitz-Zagrosek V (2016) eGender – from e-learning to e-research: a web-based interactive knowledge-sharing platform for sex- and gender-specific medical education. *VRZ Biosci Rep*. 2016 Oct 27;36(5). pii:e00400
7. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N (2012) Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 308:998–1006
8. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Bohm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, McCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF (2015) Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373:929–938
9. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Bairey Merz CN, Kastrup J, Prescott E (2016) Coronary Microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 5:e003064
10. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:2949–3003
11. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U (2014) Clinical

usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 129:1723–1730

12. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V (2016) Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 37:24–34
13. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B (2011) Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 32:1331–1336
14. Loeffler M et al (2015) The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health* 15:691
15. Regitz-Zagrosek V (2014) Sex and gender differences in pharmacotherapy. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:1067–1073
16. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J, Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (2003) The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24:442–463
17. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM (2002) Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 347:1403–1411
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350:2140–2150
19. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators (2009) Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 361:1329–1338
20. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barshehet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS, MADIT-CRT Executive Committee (2011) Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol* 57:813–820
21. Cheng YJ, Zhang J, Li WJ, Lin XX, Zeng WT, Tang K, Tang AL, He JG, Xu Q, Mei MY, Zheng DD, Dong YG, Ma H, Wu SH (2014) More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7:807–815
22. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG (2014) Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-

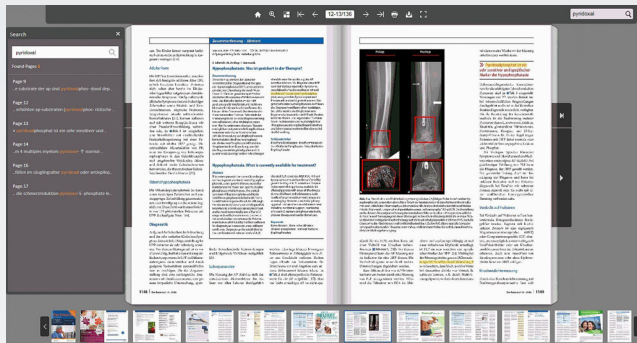
analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 174:1340–1348

23. Regitz-Zagrosek V, Petrov G, Lehmkuhl E, Smits JM, Babitsch B, Brunhuber C, Jurmann B, Stein J, Schubert C, Merz NB, Lehmkuhl HB, Hetzer R (2010) Heart transplantation in women with dilated cardiomyopathy. *Transplantation* 89:236–244
24. Weymann A, Patil NP, Sabashnikov A, Mohite PN, Garcia Saez D, Amrani M, Bahrami T, De Robertis F, Wahlers T, Banner NR, Popov AF, Simon AR (2015) Gender differences in continuous-flow left ventricular assist device therapy as a bridge to transplantation: a risk-adjusted comparison using a propensity score-matching analysis. *Artif Organs* 39:212–219



SpringerMedizin.de Lesen Sie Ihre Fachzeitschrift auch als ePaper!

Als Abonnent können Sie Ihre Zeitschrift in verschiedenen Formaten lesen. Wählen Sie je nach Vorliebe und Situation aus, ob Sie die Zeitschrift als Print-Ausgabe, in Form von einzelnen Beiträgen auf springermedizin.de oder aber als komplette, elektronische ePaper-Ausgabe lesen möchten.



Die ePaper sind die identische Form der gedruckten Ausgaben. Sie sind nutzbar auf verschiedenen Endgeräten wie PC, Tablet oder Smartphone

Das sind die Vorteile des ePapers:

- ▶ Das verlinkte Inhaltsverzeichnis führt Sie direkt zum gewünschten Beitrag.
- ▶ Eine Suchfunktion ermöglicht das Auffinden von Schlagworten innerhalb der Zeitschrift.
- ▶ Jede Ausgabe kann als PDF heruntergeladen und damit auch offline gelesen werden bzw. auch gespeichert oder ausgedruckt werden.
- ▶ Als Abonnent haben Sie Zugang zu allen ePaper-Ausgaben ab 2016.

Sie finden die ePaper auf SpringerMedizin.de bei der jeweiligen Ausgabe Ihrer Fachzeitschrift. Klicken Sie auf den Button „Zum ePaper“.