

# Schlagen Frauenherzen anders?

## Geschlechtsunterschiede in Manifestation, Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung

Vera Regitz-Zagrosek, Christine Espinola-Klein

### Übersicht

Einleitung	255	Geschlechtsspezifische Pathophysiologie und molekulare Pathomechanismen	
Epidemiologie	255	im kardiovaskulären System	261
Klinische Aspekte	255	Geschlechterunterschiede in der Wirkung kardiovaskulärer Arzneimittel	264
Risikofaktoren	257	Zusammenfassung	266
Diagnostik	259		
Folgen des Myokardinfarkts	261		

### Einleitung

Die Manifestationen der koronaren Herzerkrankung (KHK) unterscheiden sich sehr deutlich zwischen Frauen und Männern, ebenso wie das Ergebnis therapeutischer Interventionen [1]. Es ist wichtig, dass die behandelnden Ärzte diese Unterschiede, die sicher in Zukunft an Bedeutung gewinnen werden, kennen. In dieser Übersichtsarbeit sind prägnante Geschlechterunterschiede in Epidemiologie und Klinik der KHK, in der zugrunde liegenden molekularen Pathophysiologie, Risikofaktoren und Diagnostik sowie in der medikamentösen Therapie zusammengefasst.

### Epidemiologie

KHK und Myokardinfarkt sind mittlerweile in Deutschland bei Frauen fast so häufig wie bei Männern, unterscheiden sich aber wesentlich in den folgenden Punkten:

**Manifestationsalter.** Im Durchschnitt treten akute Infarkte und Arteriosklerose bei Frauen 15 Jahre später auf als bei Männern [1,2]. Grunderkrankungen wie die Hypertonie betreffen Frauen in der prämenopausalen Phase ebenfalls seltener als Männer, ihre Häufigkeit steigt dafür aber nach der Menopause stärker an als bei Männern.

**Entstehung der KHK.** Bei Frauen spielen Diabetes und Hypertonie und vor allem ihre Interaktion insgesamt eine größere Rolle bei der Entstehung der KHK als bei Männern.

**Spätfolgen.** Auch Spätfolgen wie Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod unterscheiden sich: Bei Frauen scheint sich eine Herzinsuffizienz später zu entwickeln und einen günstigeren Verlauf zu nehmen, während der plötzliche Herztod auf dem Boden einer KHK bei Männern häufiger ist. Dagegen sind plötzliche Herztodesfälle ohne vorher diagnostizierte Herzerkrankung bei Frauen häufiger. Bei solchen plötzlichen Koronartodesfällen finden sich bei Frauen häufiger eine Plaqueerosion und ein offenes Kranzgefäß als bei Männern. Fast 80% der betroffenen Patientinnen waren Raucherinnen.

### Klinische Aspekte

#### Symptomatik

Unterschiede in der klinischen Präsentation der KHK sind von großer Bedeutung, da sie bei Frauen häufig dazu beitragen, dass die Diagnostik verzögert wird: Frauen präsentieren sich relativ seltener mit typischer Belastungsangina [4,5], und die klinischen Zeichen des Myokardinfarkts können bei Männern und Frauen deutlich unterschiedlich sein. Dominierender linkssei-

tiger Brustschmerz wird bei Frauen seltener vorgefunden als bei Männern. Etwa ein Drittel der Frauen gegenüber nur einem Viertel der Männer präsentieren sich in der Notaufnahme ohne dieses klassische Zeichen.

Bei Frauen finden sich relativ häufiger Atemnot, Bauchschmerzen und Übelkeit. Daher wird der Myokardinfarkt häufig als Bauch- oder vertebra-gene Symptomatik fehlinterpretiert.

Dies mag letztlich zur höheren Sterblichkeit der akuten Herzinfarkte bei Frauen beitragen.

## Mortalität

Die frühe Prä- und Hospitalsterblichkeit am akuten Infarkt ist bei Frauen höher als bei Männern. Dieses Phänomen kommt z. T. durch das höhere Alter und die größere Komorbidität der Frauen zustande, wird aber nicht vollständig durch sie erklärt. In amerikanischen Statistiken wird die größte Übersterblichkeit nach Myokardinfarkt im Vergleich zu gleichaltrigen Männern bei den jüngeren Frauen gefunden [6]. Im Berliner Herzinfarktregister war die Sterblichkeit der Frauen über das gesamte Altersspektrum größer als bei Männern [12].

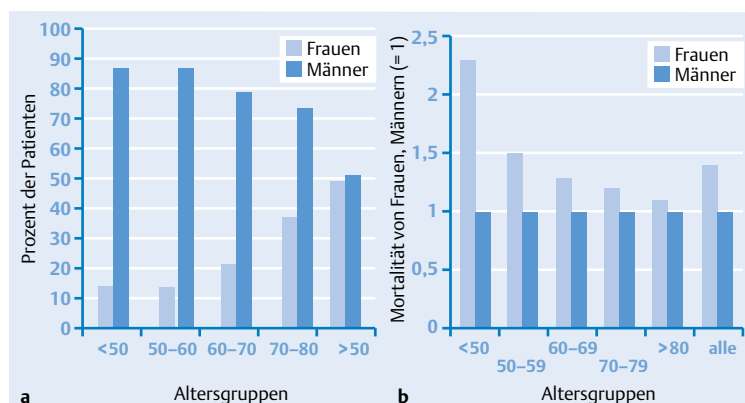


Abb. 1 Anteil der Frauen an den bypassoperierten Patienten und geschlechtsspezifische Mortalität. **a** Anteil der Frauen an den bypassoperierten Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin in den unterschiedlichen Altersklassen. Der Anteil der Frauen steigt von etwa 13% bei den 50-Jährigen bis auf 50% bei den 80-Jährigen. **b** Relative postoperative Frühsterblichkeit (Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage bzw. innerhalb des ersten postoperativen stationären Aufenthalts) der Frauen im Vergleich zu den Männern der entsprechenden Altersklassen. Vor allem in den jüngeren Altersklassen ist die Sterblichkeit der Frauen deutlich höher als die der gleichaltrigen Männer. \*  $p = 0.018$  für Interaktion zwischen Geschlecht und Alter

## Ergebnisse nach Akutintervention

**Perkutane Katheterinterventionen.** Frauen haben mehr Blutungskomplikationen nach perkutanen Katheterinterventionen und höhere frühe Restenoseraten als Männer, auch wenn für die unterschiedlichen Ballongrößen bei den kleineren weiblichen Gefäßen normalisiert wird. Vermehrte Blutungskomplikationen finden sich auch nach Thrombolysen [7]. Allerdings scheint der langfristige Verlauf bei Frauen und Männern vergleichbar zu sein.

**Aortokoronare Bypassoperation.** Auch nach aortokoronarer Bypassoperation finden sich erhebliche Geschlechterunterschiede [8,9]. Die Akutsterblichkeit ist bei Frauen höher und wie nach Myokardinfarkt finden sich die größten Geschlechterunterschiede, d. h., die größte Übersterblichkeit der Frauen, in den jüngsten Altersgruppen (Abb. 1). Dieser Unterschied ist schwer zu verstehen, da die Frauen, die sich einer Bypassoperation unterziehen,

- häufiger eine bessere systolische Funktion haben als Männer,
- häufiger eine Eingefäßerkrankung haben,
- weniger Vorinfarkte haben,
- weniger stattgehabte Koronarinterventionen haben.

Es wurde diskutiert, dass die Größe der Koronararterien, die mit der Körpergröße korreliert, einen signifikanten Effekt auf den Unterschied hat. Dies war allerdings nicht in allen Berechnungen nachweisbar und würde nicht die große Übersterblichkeit der jungen Frauen erklären. Frauen haben auch eine höhere Rate an Komplikationen und stationären Wiederaufnahmen im ersten Jahr nach Operation. Hier spielen wahrscheinlich einige noch unbekannte genetische oder klinische Risikofaktoren eine Rolle.

### Fazit für die Praxis

Die Myokardinfarkte treten bei Frauen 15 Jahre später auf als bei Männern. Frauen haben eine höhere Akutsterblichkeit nach Myokardinfarkt, eine höhere Komplikationsrate nach Katheterinterventionen und eine höhere Frühsterblichkeit nach Bypassoperationen. Das Langzeitergebnis von Katheterinterventionen und Bypassoperationen ist dem der Männer vergleichbar.

## Risikofaktoren

Bei den meisten Frauen und Männern mit atherosklerotischen Erkrankungen lassen sich kardiovaskuläre Risikofaktoren identifizieren [13]. Dennoch gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz und Wertigkeit der einzelnen Faktoren. Einer der Gründe hierfür ist die Tatsache, dass Frauen im Durchschnitt ca. 10 Jahre älter sind, wenn eine atherosklerotische Erkrankung festgestellt wird und sich viele Risikofaktoren erst nach der Menopause manifestieren [14]. Legt man beispielsweise den Framingham-Risikoscore zugrunde, befinden sich:

- 3% der Frauen zwischen 50 und 59 Jahren,
  - 13% der Frauen zwischen 60 und 69 Jahren und
  - 47% der Frauen zwischen 70 und 79 Jahren
- in der Mittel- bis Hoch-Risikogruppe [14]. Hinzu kommt, dass bei Frauen häufiger multiple Risikofaktoren vorliegen und seltener eine konsequente medikamentöse Therapie durchgeführt wird [14,15].

Im Folgenden werden die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren in Hinblick auf Besonderheiten des weiblichen Geschlechts vorgestellt.

### Rauchen

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes über die Rauchgewohnheiten in Deutschland gaben im Jahr 2005 28% der Männer und 19% der Frauen einen regelmäßigen Nicotinkonsum an. Obwohl noch immer mehr Männer als Frauen rauchen, ist der Rückgang des Rauchens bei Frauen langsamer als bei Männern [15]. Junge Raucherinnen sind dabei eine besondere Risikogruppe, vor allem in Kombination mit einer oralen Kontrazeption [16].

**Für Raucherinnen ist die kardiovaskuläre Mortalität in gleichem Maße erhöht wie für Nichtraucherinnen, die 42 kg schwerer sind [17].**

Bereits nach 1 Jahr Nicotinkarenz wird das kardiovaskuläre Risiko halbiert [18]. Versuche, Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen in Entwöhnungsprogramme einzuschließen, sind gerade bei jüngeren Frauen sehr Erfolg versprechend [19].

### Hyperlipidämie

Aus Populationsstudien ist bekannt, dass Männer bis zur 5. Lebensdekade höhere Gesamtcholesterinwerte haben als Frauen, dass sich dieses Verhältnis ab der 6. Dekade jedoch umkehrt [14]. Die HDL-Cholesterinwerte von Männern fallen ab der Pubertät, sind jedoch generell bei Männern niedriger als bei Frauen. Als Grenzwerte gelten daher bei Frauen auch höhere Werte als bei Männern (Frauen < 50 mg/dl, Männer < 40 mg/dl). Auch bei Frauen kommt es nach der Menopause zu einem leichten Abfall der HDL-Werte. In einer Metaanalyse aus 25 Studien zeigte sich, dass ein niedriges HDL-Cholesterin bei jungen Männern und Frauen sowie bei älteren Frauen ein unabhängiger Prädiktor der KHK war, während dies für ältere Männer nicht galt [20].

**Im Vergleich zu Männern ist eine Hypertriglyceridämie bei Frauen ein potenterer Prädiktor für das Auftreten einer KHK [21].**

So betrug das relative Risiko für eine KHK in einer aktuellen Metaanalyse 32% bei Männern mit Hypertriglyceridämie und 76% für Frauen mit diesem Risikofaktor. Frauen werden seltener einer lipidsenkenden Therapie zugeführt als Männer, obwohl Daten vorliegen, dass sie ebenso prognostisch von einer Therapie profitieren. In der Cholesterol-and-Recurrent-Events-(CARE-)Studie war die Risikoreduktion für Frauen sogar stärker als für Männer (Risikoreduktion bei Frauen 46% und bei Männern 20%) [21].

### Arterielle Hypertonie

Vor dem 55. Lebensjahr leiden mehr Männer als Frauen an arterieller Hypertonie, später kehrt sich dieses Verhältnis jedoch um.

**Besonders bei postmenopausalen Frauen ist ein erhöhter Blutdruck ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor [22].**

Der systolische Blutdruck korrelierte in einer Studie an 5218 Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen (mittleres Alter 62 Jahre) mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Verlauf von 6,5 Jahren [23]. Hinzu kommt, dass Frauen im Vergleich zu Männern seltener eine konsequente medikamentöse Blutdruckeinstellung erhalten [24]. Dies ist umso überraschender, da weder in den nationalen noch in den internationalen Leitlinien ein Geschlechterunterschied bei der

Indikation einer Blutdrucktherapie angegeben wird. Einschränkend ist zu bemerken, dass viele Studien zur Bluthochdrucktherapie entweder gar keine Frauen einschlossen oder zumindest die Gruppe der jungen Frauen ausschlossen.

## Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor, und das Risiko an einer KHK zu erkranken, ist für Männer mit Diabetes 2fach und für Frauen mit Diabetes 4fach höher als für Nichtdiabetiker [25].

Darüber hinaus ist das Risiko, an einer KHK zu versterben, für Frauen mit Diabetes mellitus um 50 % höher als für Männer mit Diabetes [26].

Dieses größere Risiko scheint durch ein höheres kardiovaskuläres Begleitrisiko bei Frauen verursacht zu sein. Eine Metaanalyse aus 37 Studien mit Diabetes mellitus Typ 2 und insgesamt 447.064 Patienten zeigte, dass Frauen mit Diabetes nicht nur häufiger Bluthochdruck und hohe Blutfettwerte hatten, sondern auch, dass die absolute Erhöhung von Blutdruck und Lipiden bei Frauen viel ausgeprägter war als bei Männern [27]. Darüber hinaus scheinen Männer mit Diabetes konsequenter einer Therapie des gesamten kardiovaskulären Risikos zugeführt zu werden als Frauen. So erhalten Männer mit Diabetes mellitus häufiger Thrombozytenaggregationshemmer, Statine oder Antihypertensiva als Frauen mit Diabetes [14,26].

## Übergewicht und körperliche Inaktivität

In den letzten Jahren kam es in den westlichen Industrieländern zu einer stetigen Zunahme von Menschen mit Übergewicht mit zunehmendem Beginn bereits im Kindesalter [27].

Das metabolische Syndrom hat eine höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern, und aktuelle Daten zeigen eine rasche Zunahme an Neuerkrankungen gerade bei jungen Frauen [28].

Nach Angaben der Women's-Ischemia-Syndrome-Evaluation-(WISE-)Studie, einer Untersuchung an 750 Frauen mit geplanter Koronarangiographie, waren:

- 34 % der Frauen übergewichtig,
- 42 % waren fettleibig und bei
- 58 % lag ein metabolisches Syndrom vor [29].

Darüber hinaus gaben über 70% der Frauen eine zu geringe körperliche Aktivität an. Der Taillenumfang ist ein unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität. Es ist bekannt, dass gerade das viszerale Fettgewebe ein endokrines Organ ist, das multiple proatherosklerotische Faktoren sezerniert [30]. Die bauchbetonte Adipositas ist demnach ein stärkerer Risikoprädiktor als das gynoide Fettverteilungsmuster der Frau. Dennoch sind Frauen nicht geschützt, denn hier gelten noch strengere Grenzen für den Bauchumfang als bei Männern (Frauen 88 cm, Männer 102 cm) [15]. Darüber hinaus konnte eine aktuelle Arbeit zeigen, dass gerade bei Frauen die Kombination aus Übergewicht und körperlicher Inaktivität unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer KHK sind [31]. Hinzu kommt, dass bei Frauen häufiger ein metabolisches Syndrom als Kombination aus Adipositas, Hypertonie, ungünstigem Lipidprofil und diabetischer Stoffwechsellage vorliegt [13–15]. Dies unterstreicht eindringlich die Notwendigkeit von Aufklärungsprogrammen für beide Geschlechter, die bereits im Kindesalter einsetzen sollten.

## Inflammationsmarker

Inflammatorische Mechanismen spielen bei allen Stadien des Atheroskleroseprozesses eine wesentliche Rolle [32]. In der Women's Health Initiative konnte bei 14.719 gesunden Frauen im Verlauf über 8 Jahre eine prädiktive Wertigkeit von C-reaktivem Protein (CRP) für das spätere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden [32]. In weiteren Untersuchungen fanden sich auch Korrelationen zu anderen Inflammationsmarkern wie Interleukin-6 oder Fibrinogen [14].

Die Erhöhung von Inflammationsmarkern korreliert direkt mit anderen Risikomarkern und Risikofaktoren wie Diabetes oder Übergewicht, die gerade bei Frauen eine besondere Bedeutung haben.

Aktuelle Untersuchungen vermuten darüber hinaus eine autoimmune Komponente der Atherosklerose insbesondere bei Frauen, da geschlechtsspezifische Unterschiede beim CRP mit der Häufigkeit von autoimmunen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes oder Hashimoto-Thyreoiditis korrelieren und die atherosklerotischen Läsionen bei Vorliegen von autoimmunen Erkrankungen ebenfalls häufiger beobachtet werden [14]. Ob hier jedoch ein kausaler Zusammenhang besteht und welche Rolle hierbei das weibliche Geschlecht spielt, bedarf sicherlich noch weiterer Untersuchungen.

### Fazit für die Praxis

Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen ...

- sind in der Regel älter und haben häufiger eine Kombination von multiplen Risikofaktoren.
- leiden häufiger an einem Diabetes mellitus und an einem metabolischen Syndrom.
- werden seltener einer konsequenten medikamentösen Einstellung der Risikofaktoren zugeführt. Dies gilt insbesondere für die Risikofaktoren Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie.
- rauchen zwar seltener als Männer, dennoch stellen gerade junge Raucherinnen mit oraler Kontrazeption eine besondere Risikogruppe dar.
- neigen dazu, nach einem Myokardinfarkt oder einer Bypassoperation psychische Probleme zu entwickeln.

### Psychosoziale Faktoren

Patienten mit Myokardinfarkt haben eine hohe Prävalenz von psychosozialen Stressoren [13]. Bei Frauen stellen hier ein niedriger sozialer Status, eine kurze Schulbildung und die Doppelbelastung von Beruf und Familie besondere Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK dar [33]. Aber auch in der Bewältigung der Erkrankung gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Untersuchung aus Norwegen) [34]:

- Frauen erkranken nach einem Myokardinfarkt eher an einer Depression oder Angststörung als Männer,
- Frauen neigen in den ersten Monaten nach einem Myokardinfarkt verstärkt zu Erschöpfung und Depression,
- bei Frauen bessert sich die Depression häufig im späteren Verlauf, während Männer mit postmyokardialer Depression oft depressiv bleiben [32].

Ähnliche Daten liegen auch für die Verarbeitung einer aortokoronaren Bypassoperation vor. Nach einer Bypassoperation entwickeln Frauen häufiger psychische Störungen und kehren seltener an den Arbeitsplatz zurück [34].

### Diagnostik

Die Diagnostik einer KHK ist bei Frauen eine besondere Herausforderung [14,15]. Die Gründe hierfür sind unterschiedlich und liegen einerseits in der Präsentation der klinischen Symptomatik, andererseits aber auch in physiologischen und anatomischen Besonderheiten von Frauen mit KHK [35].

### Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG ist eine einfache und gut dokumentierte Methode der Ischämiediagnostik. In einer Metaanalyse aus 19 Studien konnten Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs für Frauen mit 61 % und 70 % und für Männer mit 72 % und 77 % ermittelt werden [4,36]. Die Gründe für die schlechtere Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs bei Frauen sind vielfältig:

- Häufige falsch-positive Befunde
- Pektanginöse Symptome haben bei Frauen eine niedrigere prädiktive Wertigkeit als bei Männern und können prämenopausal durch den Menstruationszyklus und postmenopausal durch eine Hormonsubstitutionstherapie beeinflusst werden [14,37,38].
- Frauen sind im Durchschnitt ca. 10 Jahre älter als Männer, wenn sie ein Belastungs-EKG durchführen. Sie haben dann oft mehr Begleiterkrankungen, sind weniger trainiert und erreichen daher deutlich seltener die für eine Ausbelastung notwendige Herzfrequenz [38].
- Frauen haben außerdem seltener eine koronare Mehrgefäßerkrankung als Männer, was die Aussagekraft des Belastungs-EKGs zusätzlich vermindert [35].
- Darüber hinaus findet man bei Frauen häufiger bereits in Ruhe Veränderungen der ST-Strecke und Repolarisationsstörungen, ursächlich werden hormonelle (z. B. digitalisähnliche Effekte der Östrogene) und autonome Faktoren diskutiert [14,35,39].

Dennoch sollte bei Frauen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder Brustschmerz haben, zunächst ein Belastungs-EKG durchgeführt werden [4]. Für Frauen, die bereits in Ruhe Veränderungen der ST-Strecke aufweisen oder die sich körperlich nicht ausreichend belasten können, muss auf andere diagnostische Verfahren zurückgegriffen werden [15].

Die Aussagekraft des Belastungs-EKGs ist bei Frauen eingeschränkt durch das fehlende Erreichen der Ausbelastungsfrequenz bei oft schlechtem Trainingszustand, fortgeschrittenem Alter und hoher Komorbidität, die niedrigere Prävalenz einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, mögliche EKG-Veränderungen bereits in Ruhe und hormonelle Einflüsse.

## Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie ist ebenfalls ein nichtinvasives Verfahren mit breiter Verfügbarkeit und niedrigen Kosten bei fehlender Strahlenbelastung. Zusätzlich zu EKG und pektanginöser Symptomatik kommt hier die Veränderung der Kontraktilität des gesamten Myokards sowie einzelner Wandabschnitte diagnostisch hinzu, was die Aussagekraft deutlich erhöht. Voraussetzungen sind jedoch eine ausreichende Schallbarkeit der Patientin und ein erfahrener Untersucher. Bei der Stressechokardiographie mit Fahrradergometer sind jedoch eine fehlende Ausbelastbarkeit sowie die niedrigere Prävalenz der koronaren Mehrgefäßerkrankung bei Frauen ebenso limitierend wie beim Belastungs-EKG. Bei fehlender Belastbarkeit kann eine pharmakologische Stressechokardiographie erfolgen, bei der die Herzfrequenz medikamentös (z. B. Dobutamin) erhöht wird. Auf der Basis verschiedener Studien mit fast 1000 Frauen hat die Stressechokardiographie eine hohe Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 86 % gezeigt [4]. Insbesondere der negative Vorhersagewert der Stressechokardiographie ist bei Frauen hoch [40]. Darüber hinaus zeigen aktuelle Analysen, dass durch Einsatz der Stressechokardiographie bei Frauen invasive Untersuchungen limitiert und damit auch Kosten gesenkt werden können [4].

Die Stressechokardiographie ist bei Frauen eine effektive und genaue Methode in der Diagnostik der KHK. Mittels pharmakologischer Stressechokardiographie können auch Frauen untersucht werden, bei denen eine ergometrische Belastung nicht möglich ist.

## Nuklearmedizinische Diagnostik

Die Single-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) ist eine nuklearmedizinische Methode, bei der Perfusionsdefizite, die globale und regionale linksventrikuläre Funktion und das linksventrikuläre Volumen untersucht werden. Es ist sowohl eine ergometrische als auch eine pharmakologische Belastung möglich. Bei Frauen finden sich verschiedene technische Probleme, so ist die Aussagekraft bei kleinen Herzen reduziert, und es kann zu Abschwächungsphänomenen durch die linke Mamma kommen. Bei Verwendung von Technetium-Sestamibi ( $^{99m}\text{Tc}$ ) werden diese Abschwächungsphänomene jedoch seltener beobachtet [41]. Bei Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$  beträgt die Sensitivität für Frauen 80 % und die Spezifität 90 % [4, 41].

Insgesamt zeigt sich für die Myokardszintigraphie eine gute Aussagekraft in der Diagnostik der KHK bei Frauen.

Darüber hinaus konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, dass durch Einsatz spezieller nuklearmedizinischer Verfahren bei Frauen mit Angina pectoris und normaler Koronarangiographie Störungen metabolischer Prozesse im Myokard nachgewiesen werden können [42].

## Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT)

Das EBCT ist eine Methode zur Bestimmung des Kalkgehaltes in den Koronarien. Die koronare Verkalkung ist bei Frauen niedriger als bei gleichaltrigen Männern [40]. In einigen Publikationen ließ sich kein wesentlicher Unterschied in der prädiktiven Wertigkeit zwischen Männern und Frauen nachweisen [40]. In den aktuellen Empfehlungen der American Heart Association ist die Bestimmung von Koronarkalk bei Frauen zwar möglich, bis zum Vorliegen von größeren Untersuchungen sollte sie jedoch speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben [33].

## Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard in der Koronardiagnostik bei Männern und Frauen. Bei der invasiven Diagnostik muss bedacht werden, dass die Komplikationsrate bei Frauen höher ist als bei Männern. Das weibliche Geschlecht ist ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen an der Punktionsstelle [41]. Der Grund hierfür liegt einerseits in anatomischen Besonderheiten wie schmalkalibrigen Gefäßen und andererseits in der höheren Inzidenz der Adipositas mit Problemen beim Verschluss der Punktionsstelle.

### Fazit für die Praxis

Bei Frauen mit normalem Ruhe-EKG und guter Belastbarkeit sollte als erster diagnostischer Schritt ein Belastungs-EKG durchgeführt werden. Zur weiteren Diagnostik ist bei grenzwertigem Belastungs-EKG eine Stressechokardiographie oder nuklearmedizinische Diagnostik indiziert.

## Folgen des Myokardinfarkts

### Myokardhypertrophie, Herzinsuffizienz

Eine Myokardhypertrophie ist eine häufige Folge eines Infarkts, kommt aber auch bei einer Reihe anderer Herzerkrankungen vor. Sie ist selbst ein ungünstiges prognostisches Zeichen; die ungünstige Wirkung auf die Prognose ist bei Frauen stärker als bei Männern [43]. Allerdings sind Frauen besser gegen die Entstehung einer Herzhypertrophie geschützt als Männer. Dies zeigt sich nach Myokardinfarkt, aber auch bei Frauen und Männern mit Aortenstenose. Hier ist die Myokardfunktion unter einer Druckbelastung bei Frauen besser erhalten als bei Männern. Systematische pathologische Untersuchungen haben bei herzinsuffizienten und alten Frauen weniger Apoptose und Fibrosen nachgewiesen als bei Männern, und auch eine kompensatorische Hypertrophie ist seltener. Frauen scheinen im Alter häufiger eine bessere systolische Funktion aufrechtzuerhalten als Männer [1, 44, 3].

Die bessere Aufrechterhaltung der Myokardfunktion bei mechanischer Belastung und während Alterungsprozessen mag zu der relativ höheren Rate an Herzinsuffizienz mit normaler systolischer Funktion bei Frauen führen.

### Herzrhythmusstörungen

Frauen und Männer unterscheiden sich bezüglich der kardialen Elektrophysiologie im Allgemeinen und der Herzrhythmusstörungen im Speziellen: Frauen haben eine höhere Ruheherzfrequenz als Männer, eine kürzere Sinuserholungszeit und eine höhere Herzfrequenzvariabilität. Sie haben auch längere korrigierte QT-Intervalle. Darüber hinaus sind Frauen bei längeren QT-Intervallen anfälliger gegenüber Tachykardien vom Typ Torsade de pointes, seltenen Tachykardien, die manchmal in tödlichem Kammerflimmern enden können [10]. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann einmal im Rahmen des Long-QT-Syndroms auftreten – vor allem die durch Kaliumkanalmutationen verursachten Formen sind durch erhebliche Geschlechterunterschiede gekennzeichnet. Zum anderen findet sich eine Verlängerung des QT-Intervalls bei Einnahme von Medikamenten, die Kaliumkanäle modulieren. Frauen sind gegenüber diesen Medikamenten sensibler. Weiter werden Kaliumkanäle und die kardiale Elektrophysiologie durch den Menstruationszyklus, Progesteron und Östrogen beeinflusst [11]. Plötzliche Herztode bei

### Fazit für die Praxis

Myokardhypertrophie, systolische und diastolische Herzinsuffizienz unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit und prognostischen Bedeutung bei Männern und Frauen. Maligne Herzrhythmusstörungen bei Verlängerung des QT-Intervalls sind häufiger bei Frauen als bei Männern. Plötzliche Herztode bei KHK sind dagegen häufiger bei Männern.

ischämischer Herzerkrankung sind jedoch häufiger bei Männern als bei Frauen.

## Geschlechtsspezifische Pathophysiologie und molekulare Pathomechanismen im kardiovaskulären System

### Östrogenrezeptoren im kardiovaskulären System

Rezeptoren für Sexualhormone, für Östrogen, Progesteron und Androgene, sind Mediatoren geschlechtsspezifischer Effekte im kardiovaskulären System [6].

**Nachweis von Sexualhormonrezeptoren.** Östrogenrezeptoren, ER $\alpha$  und ER  $\beta$ , sind sowohl im Tiermodell als auch im menschlichen Herzen nachgewiesen [45–47]. Die Expression von Sexualhormonrezeptoren wird bei KHK und bei Myokardhypertrophie reguliert [46], was ihre potenzielle funktionelle Bedeutung unterstreicht. Auch eine reduzierte Expression von Östrogenrezeptoren in arteriosklerotischen menschlichen Koronargefäßen wurde bereits diskutiert. Östrogenrezeptoren im menschlichen Myokard finden sich im Bereich der Myozyten in den Kernen, in der Nähe der Membran, im „intercalated disc“ und in einem quergestreiften Muster. Letzteres wurde bereits in Rattenmyozyten beschrieben. Bei dilatativer Kardiomyopathie geht die Präsenz der Östrogenrezeptoren im „intercalated disc“ verloren und bei Myokardhypertrophie findet sich eine Hochregulation der Östrogenrezeptoren im Myokard [46, 47].

**Signalübertragung.** Östrogen-, Androgen- und Progesteronrezeptoren vermitteln ihre Signale über zahlreiche unterschiedliche Mechanismen (Abb. 3). In der Regel sind sie Transkriptionsfaktoren und binden als Hetero- oder Homodimere an hormonresponsive

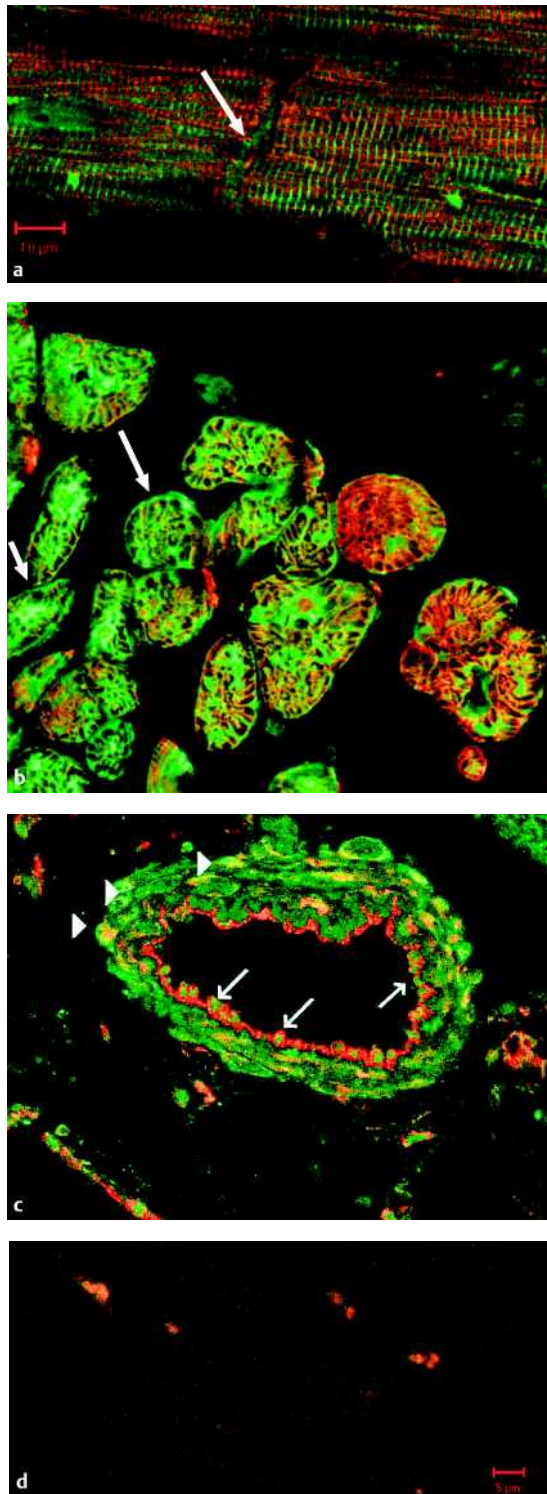


Abb. 2 Östrogenrezeptoren im menschlichen Myokard (47). **a, b** Östrogenrezeptoren sind mit FITC-grün markierten Antikörpern mit konfokaler Lasermikroskopie im menschlichen Myokard dargestellt. Sie finden sich in der Nähe der Membranen, in den Zellkernen im Zytoplasma und vor allem in den „intercalated discs“ (Pfeile). Troponin I ist rot dargestellt. **c** In menschlichen Koronargefäßen finden sich Östrogenrezeptoren im Bereich der Kerne der Endothelzellen, z. B. auch in der Media. Östrogenrezeptor  $\alpha$  FITC grün; Vimentin rot. **d** Negativkontrolle.

DNA-Elemente (1 in Abb. 3). So initiieren sie die Transkription hormonsensitiver Gene, zu denen unter anderem die NO-Synthasen und zahlreiche Kollagene, Matrixmetalloproteinasen und calciumregulierende Gene gehören. Darüber hinaus können aktivierte Östrogen-, Androgen- und Progesteronrezeptoren mit einer Reihe von zytoplasmatischen Signaltransduktionswegen interferieren [8, 48]: Die Tyrosinkinase Src, die PI3-Kinase und MAP-Kinasen werden durch Östrogenrezeptoren moduliert (4 in Abb. 3). Östrogen kann seine Effekte auch über rezeptorunabhängige Mechanismen vermitteln: Die Metaboliten von Östradiol, insbesondere Katecholöstradiole und Methoxyöstradiole haben direkte – in der Regel protektive – Effekte auf Gefäßzellen [49]. Interessanterweise können Östrogenrezeptoren auch in Abwesenheit von Östrogen aktiviert werden, z. B. durch Wachstumshormone (9 in Abb. 3). Das erklärt, warum Geschlechterunterschiede in der kardialen Funktion auch bei älteren Patienten gefunden werden, bei denen die Menge des zirkulierenden Östrogens wahrscheinlich sehr niedrig ist [1].

### Östrogenrezeptordefiziente Tiermodelle

Die Ergebnisse der Untersuchungen, die an östrogenrezeptordefizienten Tiermodellen durchgeführt wurden, sind nicht unumstritten: Die Deletion von Östrogenrezeptoren scheint zu größeren Infarkten und stärkerer stressinduzierter Myokardhypertrophie zu führen. Östrogen scheint die Infarktgröße und Myokardhypertrophie zu reduzieren und postinfarzielle Umbauprozesse günstig zu beeinflussen. Diese protektiven Effekte sind bei beiden Östrogenrezeptorsubtypen nachgewiesen, aber sie haben wohl bei weiblichen Tieren eine andere Wirkung als bei männlichen.

### Vaskuläre Protektion durch endogene Östrogene, Rolle von NO

**Vaskuläre Protektion.** Polymorphismen in den ER $\alpha$ -Genen gehen mit vorzeitigem Myokardinfarkt bei Frauen und Männern einher:

- Männer mit Defekten im ER $\alpha$ -Gen oder in dem Gen, das die Aromatase kodiert (Enzym für die Umwandlung von Progesteron in Östrogen), entwickeln eine vorzeitige Arteriosklerose [50].
- Bei Frauen mit Hormonstörungen findet sich ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose. Östrogenrezeptorvarianten beeinflussen die Effekte einer Hormonersatztherapie [51].

Bei Frauen und Männern löst Östrogen eine schnelle Vasodilatation aus, verbessert die endothelabhängige Vasodilatation, moduliert die Proliferation und Apoptose von vaskulären glatten Muskelzellen, interferiert mit Wachstumsfaktoren und calciumabhängiger Signaltransduktion. Östrogen beeinflusst auch die Expression von Adhäsionsmolekülen und die Synthese des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der Angiogenese und Reendothelialisierung stimuliert [52,48,53].

**NO.** Eine Reihe dieser gefäßprotektiven Effekte wird über NO vermittelt. Dazu gehören Vasodilatation, Verhinderung der Leukozytenadhäsion und Hemmung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Östrogen stimuliert NO-Synthasen auf mehreren Ebenen, auf der Ebene der Gentranskription und auf der Ebene der zytoplasmatischen Aktivierung. Nukleäre Rezeptoren spielen ebenso eine Rolle wie plasmamembrangebundene Rezeptoren.

### Effekte von endogenen Östrogenen auf eine Myokardhypertrophie

Geschlechterunterschiede bei menschlicher Aortenstenose legen nahe, dass Östrogene tatsächlich die Myokardhypertrophie beeinflussen. Befunde am Tiermodell scheinen dies zu belegen:

- Der Östrogenrezeptor β scheint protektive Einflüsse bei weiblichen Tieren zu haben.
- Östrogen hemmt die Myozytenhypertrophie, indem es die ANP-Synthese (atria natriuretisches Peptid) induziert.
- Östrogen moduliert die Verfügbarkeit von Glucose und von Fettsäuren.

Im menschlichen Herzen stimuliert Östrogen den Proteinkinase-B/AKT-Weg. AKT Proteinkinase B-vermittelte Aktionen sind in der Regel antiapoptotisch und kardioprotektiv. Östrogen hemmt darüber hinaus die Aktivität zentraler prohypertropher Wege, so den P38-MAP-Kinase-Weg. Die Phosphatase Calcineurin, die besonders bedeutsam für die Entwicklung der Myokardhypertrophie ist, wird ebenfalls durch Östrogen beeinflusst.

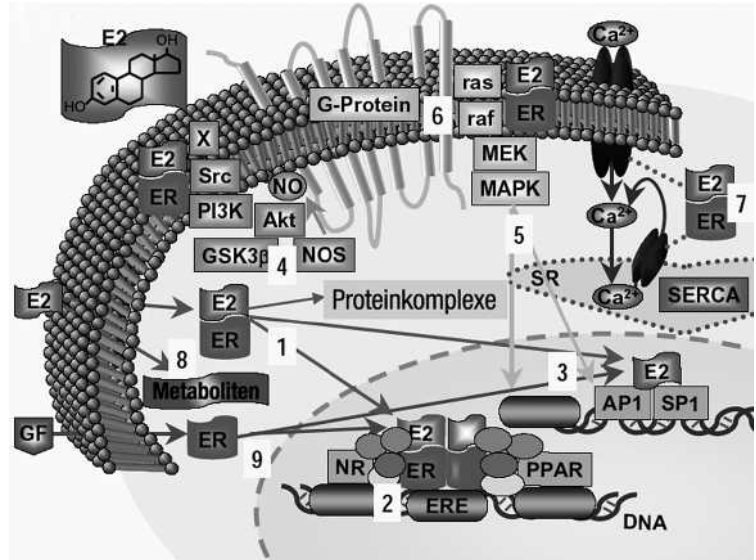


Abb. 3 Signaltransduktionswege von Östrogenrezeptoren in kardiovaskulären Zellen. E2 = Östradiol, 1 = Klassischer Weg, Bindung an Östrogenrezeptor (ER), nukleäre Translokation und Aktivierung der Gentranskription; 2 = Interaktion des nukleären Rezeptors mit anderen nukleären Rezeptoren; 3 = Modulation der Gentranskription an Nicht-ERE (E2-responsive Elemente); 4 = Interaktion mit membranständigen Hilfsproteinen und Aktivierung zytoplasmatischer oder membranöser Enzymsysteme z. B. der NO-Synthase (NOS); 5 = Aktivierung zytoplasmatischer Signaltransduktionswege, u. a. ERK- und MAP-Kinase-Weg; 6 = Interaktion mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und/oder G-Proteinen; 7 = Aktivierung von Calciumaufnahme und Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und Modulation membranöser Calciumkanäle; 8 = Aktivierung von Östrogen zu wirksamen Metaboliten; 9 = Aktivierung von Östrogenrezeptoren unabhängig von Östrogen, z. B. durch Wachstumsfaktor (GF) (Regitz-Zagrosek et al, Progr in CVD, 2006, in press).

### Östrogen und das Renin-Angiotensin-System

Die kardiovaskuläre Protektion bei prämenopausalen Frauen wurde mit der stärkeren Hemmung des endogenen Renin-Angiotensin-Systems bei diesen Patientinnen in Zusammenhang gebracht. Endogene, aber nicht exogene Östrogene hemmen die Angiotensinogensynthese in der Leber und die AT1-Rezeptorexpression im Myokard. Östrogen erhöht auch die Expression des vermutlich protektiven Angiotensinrezeptorsubtyps AT2 im alternden Herzen und in der Niere. Dagegen vermag exogen zugeführtes Östrogen die hepatische Angiotensinogensynthese zu stimulieren [1,3].

### Progesteron und Androgene

Progesteronrezeptoren werden im kardiovaskulären System exprimiert und wirken z. T. synergistisch, z. T. antagonistisch zu Östrogenrezeptoren. Am häufigsten führen sie zu Hypertrophie und Vasokonstriktion. Tes-

### Fazit für die Praxis

Östrogenrezeptoren sind im menschlichen kardiovaskulären System auf vaskulären Zellen und Myozyten exprimiert. Sie wirken über viele unterschiedliche Signaltransduktionswege. Im Tierexperiment wurden protektive Effekte der Östrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$  nachgewiesen. Vor allem der Östrogenrezeptor  $\beta$  hemmt bei weiblichen Tieren eine Myokardhypertrophie. Östrogene beeinflussen das Renin-Angiotensin-System. Progesteron und Androgene üben z. T. gleiche, z. T. gegensätzliche Wirkungen im kardiovaskulären System aus.

tosteron kann wahrscheinlich eine Myozytenhypertrophie vermitteln; insgesamt sind die kardiovaskulären Effekte von Testosteron jedoch noch weniger geklärt als die von Östrogen.

## Geschlechterunterschiede in der Wirkung kardiovaskulärer Arzneimittel

### Digitalis

1997 zeigten sich in einer randomisierten Studie positive Effekte von Digitalis auf die Morbidität bei Herzinsuffizienz. Geschlechterunterschiede wurden dabei nicht untersucht. Im Jahre 2002 ergab eine Post-hoc-Analyse, dass Digitalis bei Frauen mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko als in der Placebogruppe einherging [54]. Dieser Effekt war in der ursprünglichen Studie nicht aufgefallen, da die Anzahl der Frauen (1500) deutlich unter der der Männer (4500) lag und eine entsprechende geschlechtsspezifische Analyse nicht durchgeführt worden war. In einer nachfolgenden Studie wurde dann gezeigt, dass vor allem höhere Serumdigoxinkonzentrationen bei Männern mit Übersterblichkeit assoziiert waren [55]. Ein vergleichbarer Trend bei den Frauen erreichte keine statistische Signifikanz, da zu wenige Frauen in die Studie aufgenommen worden waren. Diese Daten sprechen dafür, dass es Geschlechterunterschiede in der Digitaliswirkung gibt und zeigen, dass gewichtsbezogene Dosierungen eingehalten werden müssen. Sie unterstreichen weiterhin den Bedarf an geschlechtsspezifischen Analysen und die Notwendigkeit, genügend Frauen in klinische Studien einzuschließen.

### Betablocker

Für die Ergebnisse einer Betablockertherapie muss beachtet werden, dass

- die geschlechtsspezifische Pharmakokinetik einiger Betablocker bei Frauen zu einer größeren Arzneimittelexposition führt [56],
- Frauen in Betablockerstudien etwa 20–30% der Patienten stellen.

In 2 großen Studien, dem Metoprolol-CR/XL-Trial und in der COPERNICUS-Studie fand sich kein Mortalitätsbenefit für Frauen [57,58]. In der CIBIS-II-Studie profitierten Frauen jedoch signifikant von Bisoprolol [59,60]. Werden die Mortalitätsdaten aus MERIT, CIBIS II und COPERNICUS zusammengeführt, ist ein Überlebensvorteil sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit Herzinsuffizienz ersichtlich. Daher kann man das Fehlen signifikanter Befunde in einigen Studien wohl wieder auf die Unterrepräsentation der Frauen zurückführen.

### ACE-Hemmer

Auch in einigen großen multizentrischen ACE-Hemmer-Studien (CONSENSUS I, SAVE und SOVLD) war der Anteil der Frauen klein. Wieder war das Ergebnis in den Frauengruppen häufiger schlecht oder nicht signifikant [9]. Spätere Studien wie AIRE und HOPE ergaben jedoch, dass Frauen signifikant von einer ACE-Hemmer-Therapie profitieren. Demgegenüber zeigte die kürzlich veröffentlichte „2nd Australian National Blood Pressure Study“, dass die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse – Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Todesfälle – bei Männern, aber nicht bei Frauen, signifikant reduziert war, obwohl die Blutdruckwerte bei Männern und Frauen ähnlich stark reduziert wurden [61]. Dieser Befund ist immer noch unverstanden. Die Nebenwirkungen der ACE-Hemmer, so z. B. Reizhusten, finden sich mit Sicherheit häufiger bei Frauen [62]. Insgesamt sind mögliche Geschlechterunterschiede bei ACE-Hemmern noch nicht völlig aufgeklärt (Tab. 1).

### Diuretika

Frauen erhalten öfter Diuretika als Männer, obwohl sie bei Frauen mehr Nebenwirkungen verursachen können: Hyponatriämie und Hypokaliämie sind bei Frauen, die Diuretika einnehmen, häufiger als bei Männern. Beide Elektrolytstörungen können schwere Arrhyth-

mien verursachen, die bei Frauen ohnehin häufiger sind.

## Antiarrhythmika

Klinische und experimentelle Studien zeigten ein längeres korrigiertes QT-Intervall und ein stärkeres Ansprechen der Frauen auf Arzneimittel, die den Kaliumkanal  $I_{K_R}$ , d. h. den Kaliumeinwärtsstrom, blockieren. Diese Ergebnisse beruhen wahrscheinlich auf einer spezifischen Regulation der Ionenkanalexpression am Myokard durch Steroidhormone. Klinisch zeigt sich, dass Frauen stärker gefährdet sind, Nebenwirkungen, also maligne Arrhythmien zu entwickeln, wenn sie mit Substanzen behandelt werden, die die QT-Zeit verlängern. Arzneimittelinduzierte Tachykardien vom Typ Torsade de pointes sind in allen Altersklassen und unabhängig von der Dosierung häufiger bei Frauen.

**Zu den Arzneimitteln, die Kaliumkanäle blockieren und die QT-Zeit verlängern, gehören nicht nur Antiarrhythmika, sondern auch gastrointestinally wirksame Substanzen, Antipsychotika, Antihistaminika und Antibiotika.**

Für alle diese Substanzgruppen zeigte sich, dass Frauen häufiger mit einer QT-Verlängerung reagierten und bei ihnen häufiger maligne Tachykardien auftraten. Dazu gehören im Einzelnen unter anderem die Substanzen Amiodaron, Bepridil, Disopyramid, Chinidin, Erythromycin, Halofantrin, Probuco, Sotalol und Terfenadin [1].

## Aspirin

Aspirin reduziert bei Männern jenseits der 50 Jahre das Risiko für einen Myokardinfarkt in bis zu 44%, beeinflusst das Risiko für einen Schlaganfall aber nicht signifikant [63]. Bei Frauen sieht es genau umgekehrt aus. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde die Wirkung von Aspirin an fast 40.000 gesunden Frauen über 45 Jahre über einen Verlauf von 10 Jahren untersucht [63]. Der Myokardinfarkt war in der Gesamtgruppe nicht signifikant seltener; ein Schlaganfall dagegen schon. Interessanterweise ließ sich dabei eine Altersabhängigkeit nachweisen, d. h., bei älteren Frauen reduzierte Aspirin auch das Risiko für einen Myokardinfarkt (Tab. 1).

**Tabelle 1**

### Geschlechterunterschiede bei Arzneimittelnebenwirkungen

Arzneimittel	Geschlechtsspezifische Unterschiede	Referenzen
ACE-Hemmer	in einigen großen Studien bei Frauen nicht wirksam, in anderen wirksam mehr Nebenwirkungen bei Frauen	[1, 50]
Digitalis	mehr Todesfälle bei Frauen, möglicherweise dosisabhängig	[54, 55]
Aspirin	nicht wirksam in der Primärprävention des Myokardinfarkts bei Frauen	[57]
Diuretika	häufiger genutzt bei Frauen	[1]
Statine	mehr Nebenwirkungen bei alten kleinen Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion	[1]
Betablocker	nicht wirksam bei Frauen in einigen größeren Studien, wahrscheinlich ein Problem der geringen Fallzahlen	[57–59]
Sotalol und QT-verlängernde Substanzen	mehr Tachykardien bei Frauen	[1, 10, 11]
Thrombolytika und Antikoagulanzen	mehr Nebenwirkungen bei Frauen	[1]

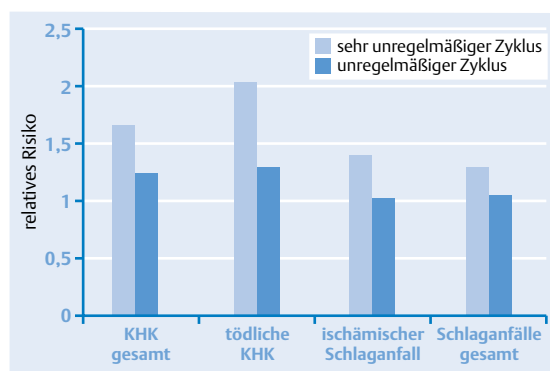
## Arzneimittelnebenwirkungen und Pharmakokinetik

**Häufigkeit von Nebenwirkungen.** Insgesamt treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Auch der durch ACE-Hemmer induzierte Reizhusten wird häufiger bei Frauen als bei Männern angetroffen [62]. In einer Analyse von insgesamt 48 Studien in Großbritannien an über 100.000 Patientenjahren hatten Frauen insgesamt ein 1,5–1,7fach höheres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen (Abb. 4) [64].

**Pharmakokinetik.** Männer und Frauen verstoffwechseln Arzneimittel z. T. unterschiedlich. Ursachen dafür sind Unterschiede in der Arzneimittelresorption oder im Stoffwechsel, die häufig im Bezug zum P450-System stehen:

- Frauen haben üblicherweise ein niedrigeres Körpergewicht und einen höheren Körperfettanteil, was zu anderen Verteilungen der Arzneimittel führt.
- Die wichtigsten Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, nämlich die Familie der Cytochrome, ist bei Frauen und Männern unterschiedlich exprimiert.

Abb. 4 Kardiovaskuläres Risiko und Hormonstatus. Frauen mit sehr unregelmäßigen Zyklen haben ein höheres Risiko, an einer KHK zu erkranken bzw. infolge einer KHK zu sterben. Ein Trend besteht auch zu einer größeren Anzahl an Schlaganfällen [65].



- Auch die niedrigere Aktivität des hepatischen Transporters P-Glykoprotein kann den Arzneimittelstoffwechsel bei Männern und Frauen beeinflussen.
- Die Nierenfunktion ist bei Frauen in der Regel niedriger als bei Männern. Insbesondere bei kleinen älteren Frauen muss man mit niedrigeren glomerulären Filtrationsraten und einer dadurch im Vergleich zu den Männern unterschiedlichen Arzneimittelausscheidung rechnen.

Darüber hinaus spielt eine Diät im Arzneimittelstoffwechsel eine Rolle, ebenso wie eine Komedikation, die geschlechtsspezifisch unterschiedlich sein kann, eine zusätzliche Hormoneinnahme oder die körperliche Aktivität.

### Frauen in Arzneimittelstudien

Die Zahl der Frauen, die in Arzneimittelstudien im kardiovaskulären Bereich eingeschlossen worden sind, war in der Vergangenheit niedrig. Dies gilt für Digitalis, Betablocker, ACE-Hemmer, aber auch Statine und Aspirin [9]. Der niedrigere Frauenanteil und zusätzlich die niedrigere Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse bei den Frauen könnte die höhere Variabilität in der Frauengruppe erklären und so dazu führen, dass für die Frauen häufig keine statistische Signifikanz erreicht wurde, auch wenn vermutet wird, dass die biologischen Phänomene sich von denen der Männer nicht unterscheiden.

Mittlerweile gibt es auf allen Ebenen vonseiten der Zulassungsbehörden und auch der pharmazeutischen Industrie Bestrebungen, dies zu ändern.

### Fazit für die Praxis

Einige kardiovaskuläre Arzneimittel wirken bei Frauen und Männern deutlich unterschiedlich und haben verschiedene Nebenwirkungen. Dazu gehören derzeit Antiarrhythmika, QT-Zeit-verlängernde Substanzen, Digitalis, Aspirin und Antikoagulanzen. Unterschiedliche Wirkungen und Nebenwirkungen sind z. T. auf pharmakokinetische Effekte, z. T. auf noch nicht verstandene Unterschiede in der Pharmakodynamik zurückzuführen. Bei Frauen treten häufiger Arzneimittelnebenwirkungen auf als bei Männern. Frauen werden immer noch in zu geringem Umfang in die großen Studien eingeschlossen.

## Zusammenfassung

Geschlechterunterschiede bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden in naher Zukunft wahrscheinlich größere Bedeutung bei therapeutischen Entscheidungen gewinnen. Im Bereich der Koronaren Herzerkrankung sehen wir Unterschiede im Manifestationsalter, in der Klinik und in der Pathophysiologie. Spezifische Strategien für Diagnostik und Therapie bei Frauen werden etabliert. Kluge Strategien sind notwendig, um in den großen Studien zu geschlechtsspezifischen Aussagen zu kommen, ohne dass die Zahl der Patienten dupliziert werden muss. Wichtig ist es, Geschlecht als eine Kategorie in der biomedizinischen Forschung wahrzunehmen, die von der Grundlagenforschung, in klinischen Studien und in der Gesundheitserziehung berücksichtigt werden muss.

## Danksagung

Experimentelle Arbeiten von V. Regitz-Zagrosek werden unterstützt durch das Kompetenznetz Herzinsuffizienz (BMBF), Graduiertenkolleg 754 und durch das Projekt Eugene Heart (EC). Besonderer Dank gebührt Frau Stefanie Roehner für hervorragende sekretarielle Unterstützung.

## Über die Autorinnen

### Vera Regitz-Zagrosek



Prof. Dr. med. 1972 – 1979 Studium der Humanmedizin in Homburg und Grenoble. 1979 – 1980 Max-Planck-Institut für Experimentelle Kardiologie, 1980 Promotion. 1980 – 1981 Dept. of Biochemistry, University of Madison, Wisconsin, USA. 1981 wissenschaftliche Mitarbeiterin Max-

Planck-Institut für Experimentelle Kardiologie. 1981 – 1984 Deutsches Herzzentrum München. 1985 Dept. of Biochemistry, University of Madison, Wisconsin, USA. 1986 – 1991 Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), 1989 Fachärztin für Innere Medizin, 1990 Fachärztin für Kardiologie. 1991 Freie Universität Berlin, Hämatologie und Onkologie, Habilitation. 1992 – 2002 Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB). Seit 2002 Professur (Frauenspezifische Gesundheitsforschung mit Schwerpunkt Herz-Kreislauf-Erkrankungen) an der Charité Berlin in Kooperation mit dem DHZB, Sprecherin des Center for Gender in Medicine, Charité.

### Christine Espinola-Klein



Jahrgang 1969, PD Dr. med. 1988 – 1994 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes. 1994 Promotion. Seit 1994 Ärztin an der II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, seit 2003 als Oberärztin mit Zuständigkeit für Angiologie und kardiologische Poliklinik. 2003 Habilitation. Seit 2002 Fachärztin für Innere Medizin, seit 2003 Fachärztin für Angiologie, seit 2004 Fachärztin für Kardiologie.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek  
Center for Gender in Medicine and Cardiovascular Research Center, Charité und  
Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB)  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
E-Mail: vera.regitz-zagrosek@charite.de

## Literatur

- 1 Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 425 – 439
- 2 Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hormann A, Kuch B, Gostomzyk J, Koenig W. Sex specific trends of sudden cardiac death and acute myocardial infarction: results of the population-based KORA/MONICA-Augsburg register 1985 to 1998. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2311 – 2316
- 3 Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Gender aspects in heart failure. *Pathophysiology and medical therapy. Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 899 – 908
- 4 Mieres JH, Shaw LJ, Arai A et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 682 – 696
- 5 Redberg RF, Cannon RO 3rd, Bairey Merz N, Lerman A, Reis SE, Sheps DS. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2 – 4, 2002: Section 2: stable ischemia: pathophysiology and gender differences. *Circulation* 2004; 109: e47 – 49
- 6 Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med* 1999; 341: 217 – 225
- 7 Antonucci D, Valenti R, Moschi G et al. Sex-based differences in clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 289 – 293
- 8 Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation* 2002; 105: 1176 – 1181
- 9 Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Hoher B et al. Gender as a risk factor in young, not in old, women undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2413 – 2414
- 10 Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590 – 2597
- 11 Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285: 1322 – 1326
- 12 Theres H, Maier B, Matteucci Gothe R et al. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Z Kardiol* 2004; 93: 954 – 963
- 13 Yusuf S, Ounpuu S, Dans T, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937 – 952
- 14 Shaw LJ, Merz NB, Pepine CJ et al. for the WISE Investigation. Gender differences in traditional and novel risk factors,

- symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 46: 45–205
- 15 Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005
  - 16 Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787–1793
  - 17 Diverse Populations Collaboration. Smoking, body weight, CHD mortality in diverse populations. *Prev Medicine* 2004; 38: 834–840
  - 18 McLarty A, Mann N, Lawson W, Forster A. Womens heart health series: a mini-symposium. *Med Sci Monit* 2003; 9: 103–110
  - 19 Fröhlicher ES, Miller NH, Christopherson DJ et al. High rates of sustained smoking cessation in women hospitalized with cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 587–593
  - 20 Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161–176
  - 21 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein level: a meta-analysis of population based prospective Studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219
  - 22 Stessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatori blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507–514
  - 23 Mason PJ, Manson JE, Sesso HD et al. Blood pressure and risk of secondary cardiovascular events in women. *Circulation* 2004; 109: 1623–1629
  - 24 Steingart RM, Packer M, Hamm P et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 226–230
  - 25 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003
  - 26 Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73–78
  - 27 Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–2374
  - 28 Regitz-Zagrozek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 136–147
  - 29 Wessel TR, Arant CB, Olson MB et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004; 292: 1179–1187
  - 30 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. ; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27. 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640–1649
  - 31 Li TY, Rana JS, Manson JE et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 499–506
  - 32 Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126
  - 33 Brezinka V, Kittel F. Psychosocial factors of coronary heart disease in women: a review. *Social Science and Medicine* 1996; 42: 1351–1362
  - 34 Bjerkest O, Nordahl HN, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. *J Psychosom Res* 2005; 58: 153–161
  - 35 Abogast A, Sechtem U. Diagnose der koronaren Herzkrankheit bei Frauen. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 97–102
  - 36 Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guidelines update for exercise testing: summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2002; 106: 1883–1892
  - 37 Mora S, Redberg RF, Cui Y et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003; 290: 1600–1607
  - 38 Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83: 660–666
  - 39 Okin PM. Electrocardiography in women. Taking the initiative. *Circulation* 2006; 113: 464–466
  - 40 Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005; 26: 447–456
  - 41 Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC et al. ; Writing Group on Perfusion Imaging in Women. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease—the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 95–101
  - 42 Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CNB et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829–835
  - 43 Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995; 92: 805–810
  - 44 Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. 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* 2003; 24: 442–463
  - 45 Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308: 1583–1587
  - 46 Nordmeyer J, Eder S, Mahmoodzadeh S et al. Upregulation of myocardial estrogen receptors in human aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 3270–3275
  - 47 Mahmoodzadeh S, Eder S, Nordmeyer J et al. Estrogen receptor alpha up-regulation and redistribution in human heart failure. *Faseb J* 2006; 20: 926–934

- 48 Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335–376
- 49 Dubey RK, Tofovic SP, Jackson EK. Cardiovascular pharmacology of estradiol metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 403–409
- 50 Sudhir K, Komesaroff PA. Clinical review 110: Cardiovascular actions of estrogens in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3411–3415
- 51 Herrington DM, Howard TD. ER-alpha variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 269–277
- 52 Berry C, Kelly J, Cobbe SM, Eteiba H. Comparison of femoral bleeding complication after coronary angiography versus percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 361–363
- 53 Rubanyi GM, Kauser K, Johns A. Role of estrogen receptors in the vascular system. *Vascul Pharmacol* 2002; 38: 81–88
- 54 Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403–1411
- 55 Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–878
- 56 Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594–601
- 57 TheMERIT-HFStudyGroup. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007
- 58 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–1355
- 59 Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375–380
- 60 CIBISII1999. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13
- 61 Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–592
- 62 Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 111–114
- 63 Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304
- 64 Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 505–511
- 65 Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2013–2017