

Genderaspekte bei KHE und Herzinsuffizienz

Prof. Vera Regitz-Zagrosek
Direktorin, Berliner Institut
für Geschlechterforschung
in der Medizin (GiM)



Was möchte ich Ihnen sagen

1. Einführung: Sex und Gender in der Medizin
2. Genderaspekte bei Koronarer Herzerkrankung und Therapie
3. Herzinsuffizienz und Therapie
4. Die Labormaus ist männlich.....
5. Warum ist das so: Ärztinnen und Ärzte.....



Geschlechterunterschiede bei häufigen Erkrankungen

„Typisch Mann“.

- Nierenerkrankungen
- M. Bechterew
- KHE vor 60 J; plötzlicher Herztod
- Herzinsuffizienz, systolisch (Pumpfunktion)
- Ungünstiger Verlauf nach Organtransplantation

„Typisch Frau“

Praemenopausal

- Depression
- Autoimmun- Erkrankungen (der Schilddrüse, Leber, Gelenke, Haut, Nervenzellen (MS).....

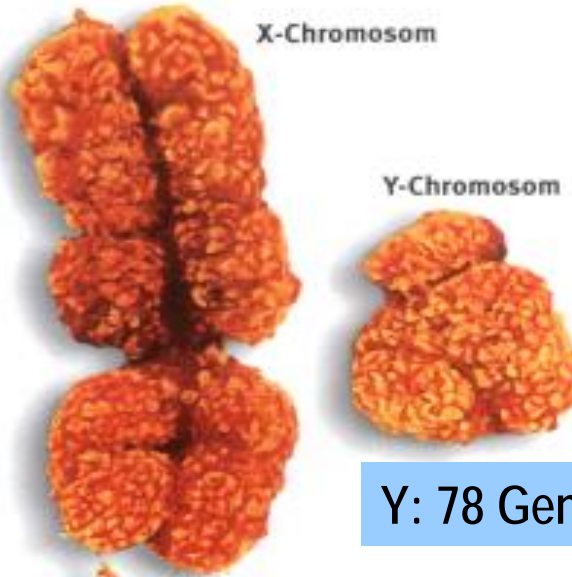
Postmenopausal

- M. Alzheimer,
- Osteoporose
- KHE und Diabetes
- Herzinsuffizienz, diastolisch (Dehnung)*



Geschlechterunterschiede: Sex und Gender spielen eine Rolle!

Sex - biologische Fakten,
Gene und Hormone

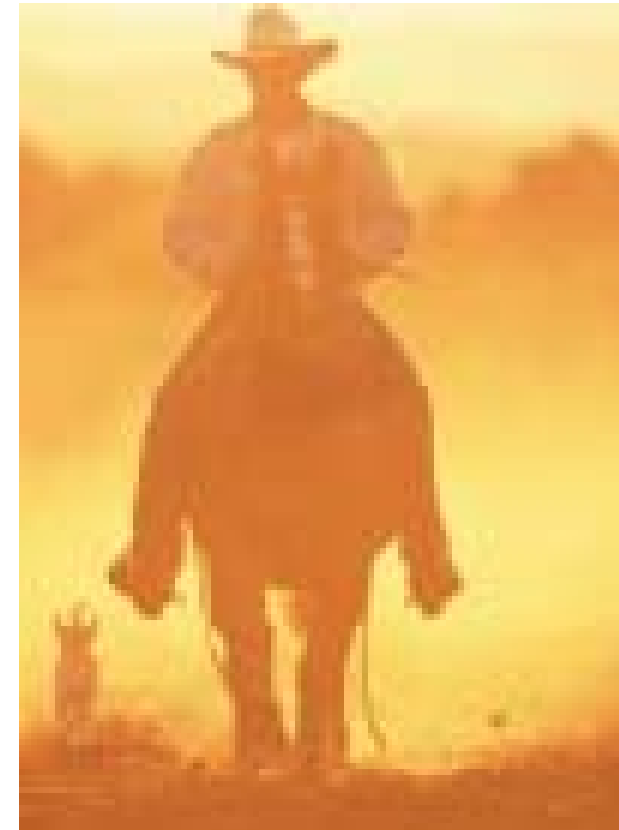


Y: 78 Gene, Sexualfunktion

X: ca 1500 Gene
Herz-, Hirn-, Immunfunktion

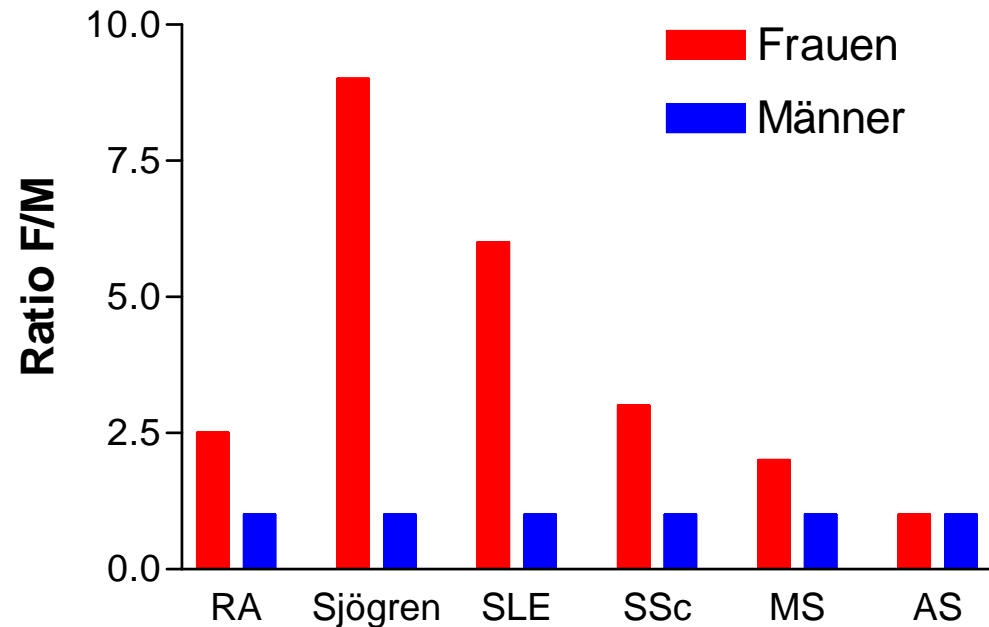
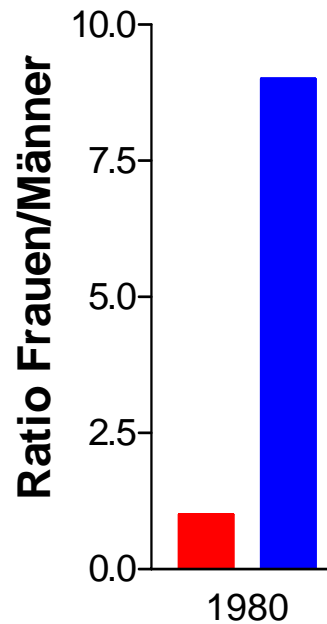
Sexualhormone

Gender – Soziokulturelle Fakten,
Geschlechterrollen,
Wahrnehmung, Zugang zum
Gesundheitssystem





Verhältnis von Männern und Frauen bei Autoimmunerkrankungen – Biologie?

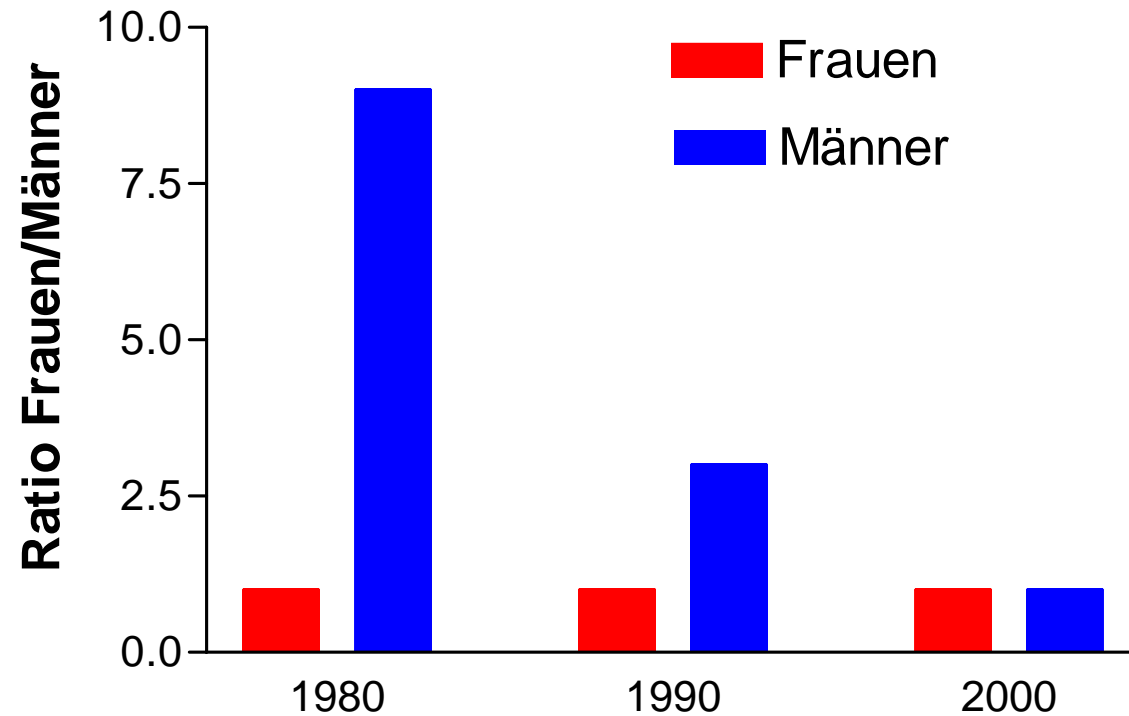


G Riemekasten, GiM, Charite,

Nach Butts et al., Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2004



Effekt der Wahrnehmung: Häufigkeit des M. Bechterew bei Frauen und Männern



aber: Frauen:

- öfter fibromyalgische Schmerzen
- weniger Ankylose
- sind besser mit MRT zu diagnostizieren



Führen Depressionen und Stress zu Herzerkrankungen?

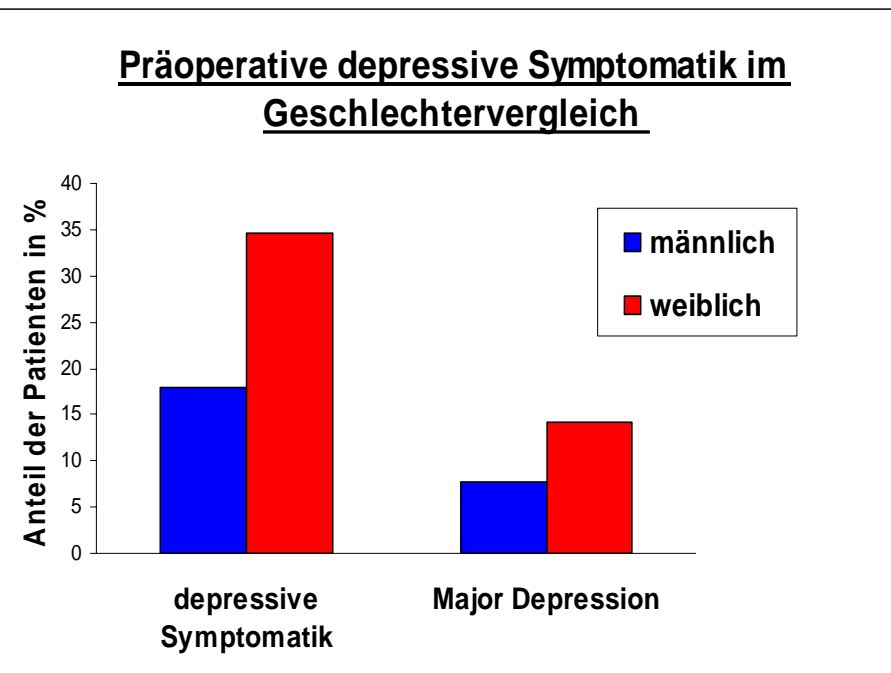
- Relatives Risiko eine KHE zu entwickeln bei Vorliegen einer Depression: 1.5-2-fach erhöht



KHK/
Myokardinfarkt

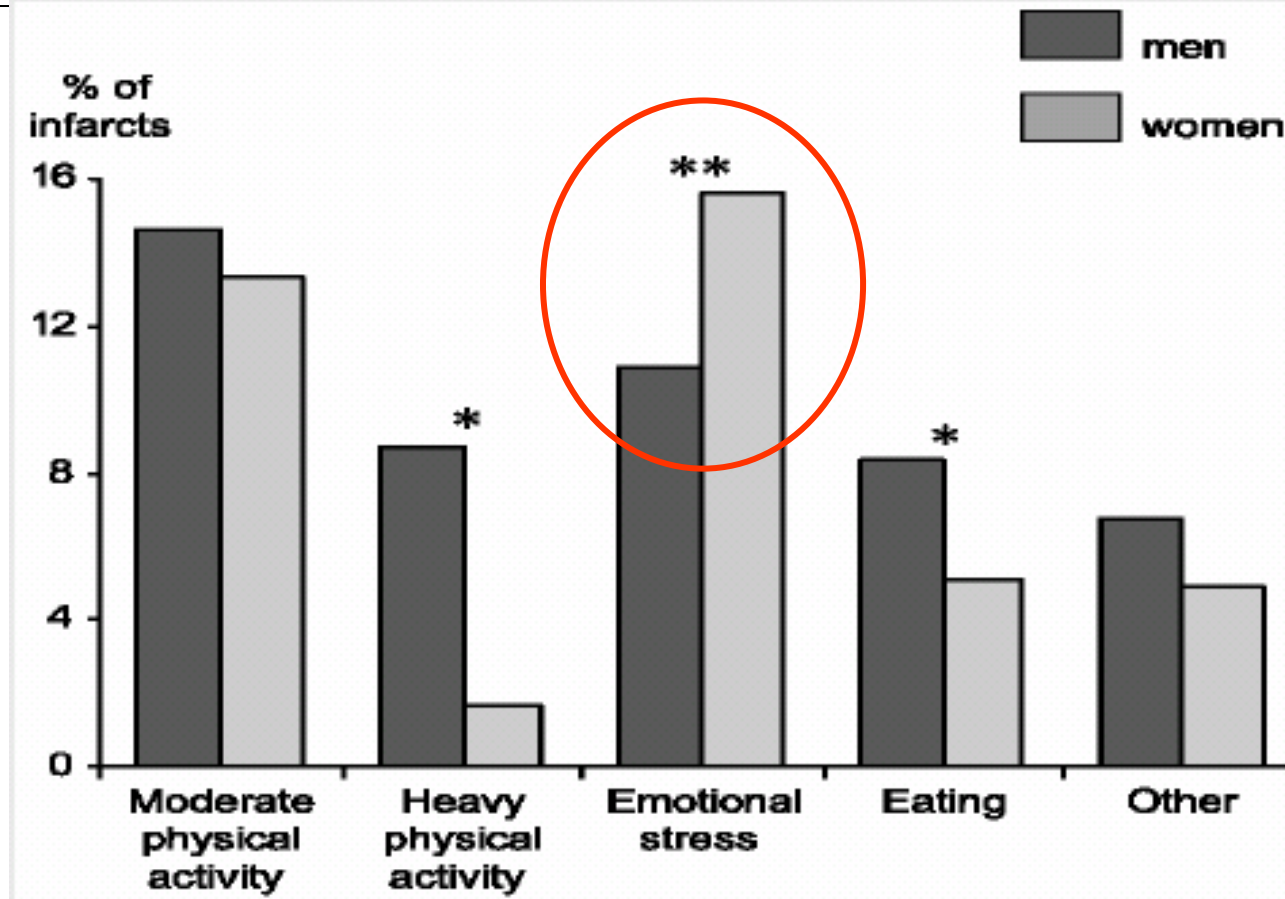
Depression

Frauen haben etwa doppelt
so häufig depressive Verstimmung
wie Männer





Emotional Stress als Infarktauslöser spielt bei Frauen eine größere Rolle als bei Männern



Metaanalyse (17 Studien) Čulić et al., Int J Cardiol (2005)

Depression/Stress → HE

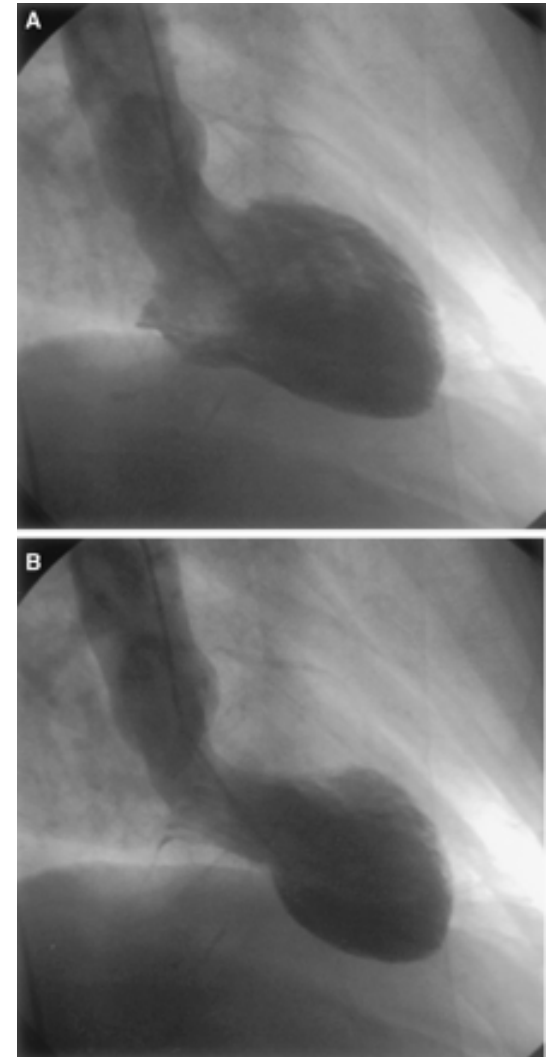


Herzinsuffizienz: Stress induzierte Kardiomyopathie „Tako-tsubo“ - 90 % Frauen

Akute Brustschmerzen mit EKG Veränderungen
Fehlen sign. Koronarstenosen im Koronarangio
Systolische Dysfunktion (EF 29 + 9%) mit
apikaler Wandbewegungsstörung
Massiver psychologischer Stress

Ca 40 % brauchen
Intensivtherapie;
Erholung innerhalb
von Tagen, Todesfälle
möglich.

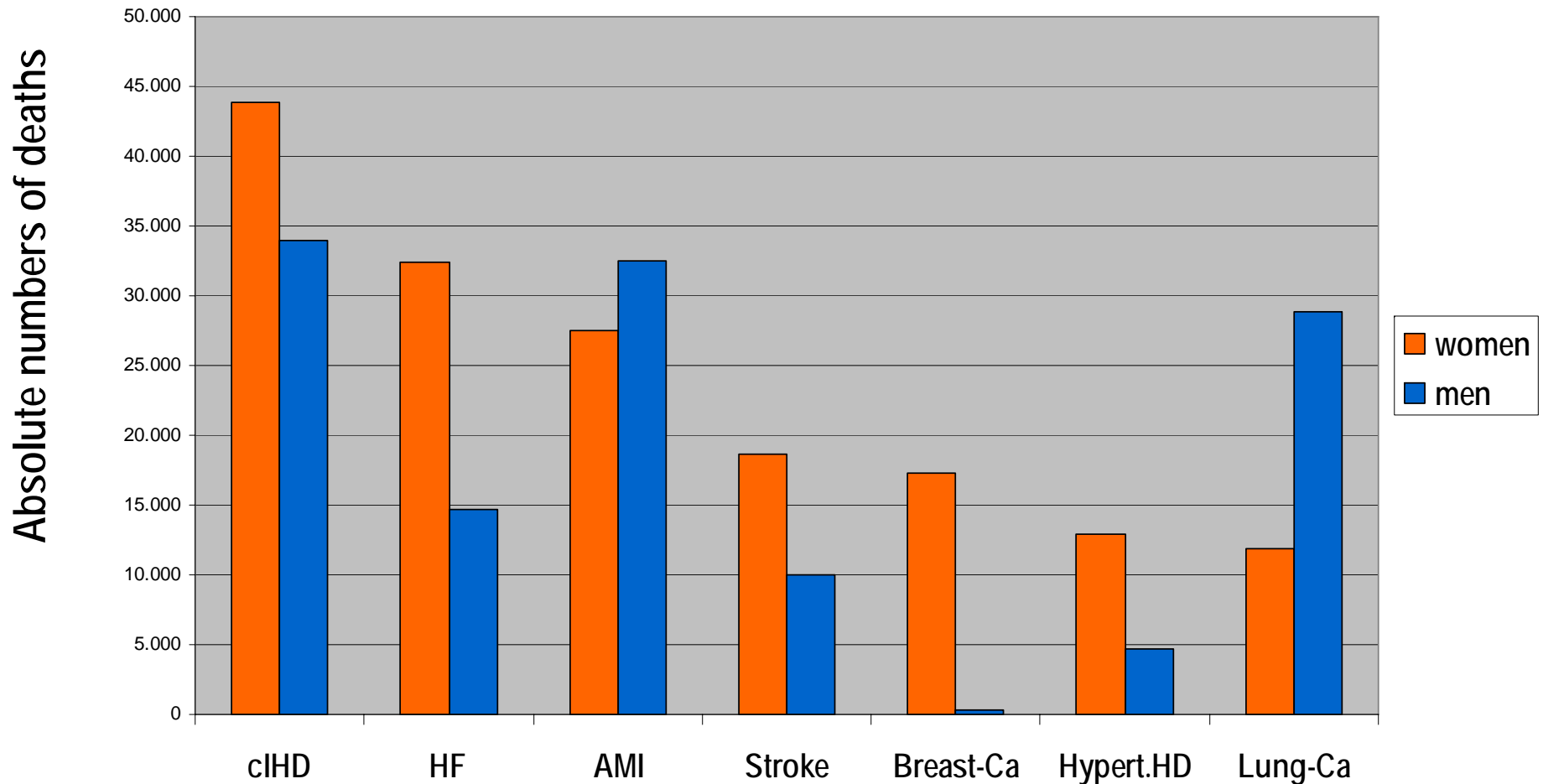
Deutsches Register: > 300 Fälle





Häufigste Todesursachen in Deutschland

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigsten Todesursachen bei Frauen ...

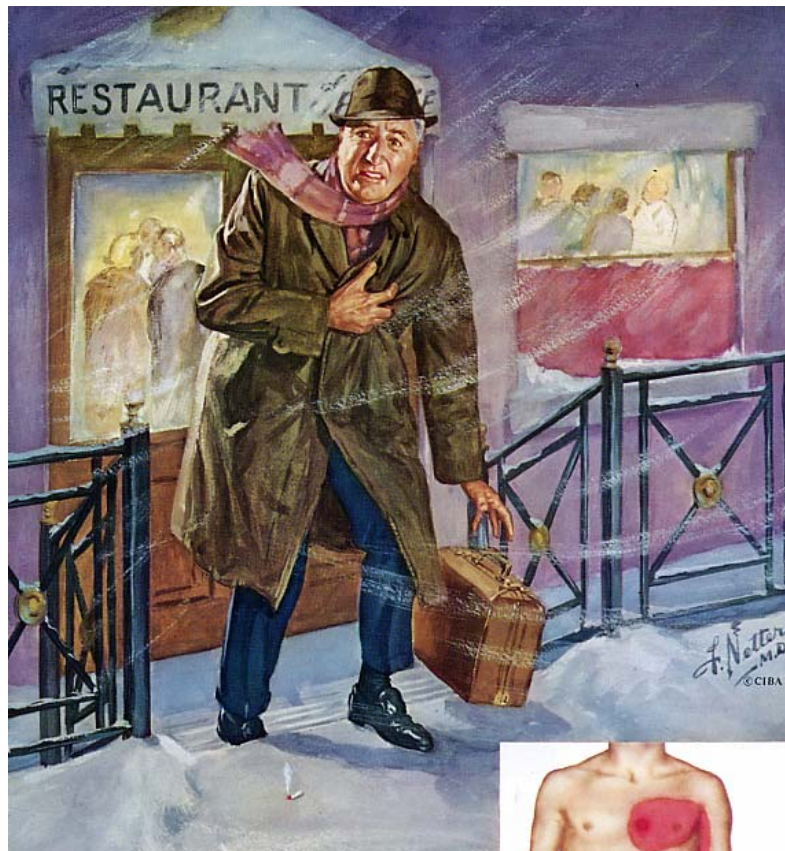




Risikofaktoren und KHE - Was ist gleich – was ist anders bei Frauen?

Symptomatik
Risikofaktoren
Diagnostik
Elektrophysiologie

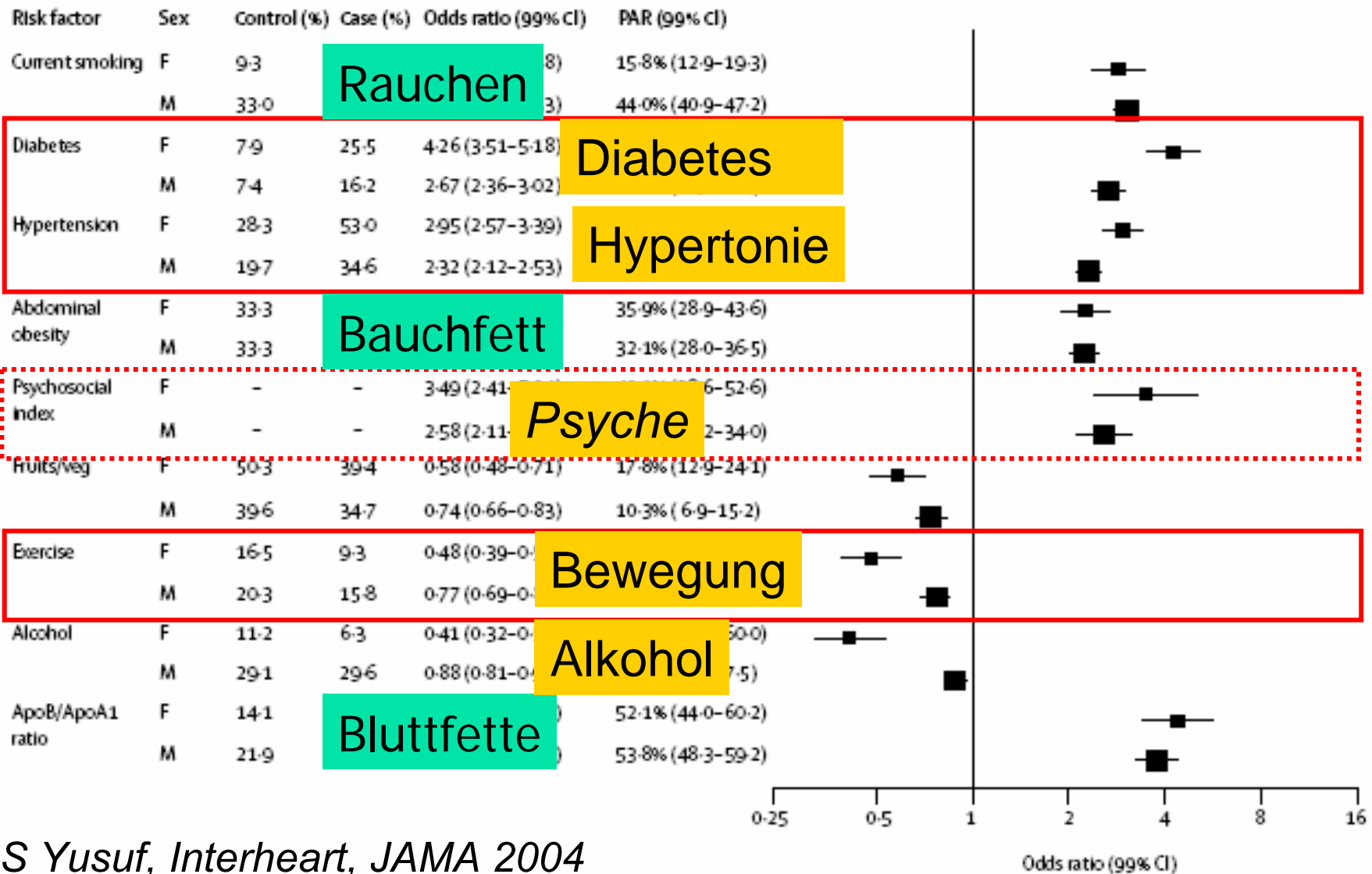
Koronarien
Pathophysiologie
Verlauf, Letalität
Gerinnung
Ansprechen auf Therapie



Heart disease is the **No. 1 killer of women**, yet American research shows that only one in four women realize it is a greater threat than cancer • A woman has a **50% chance of dying** from her first heart event, compared with a 30% chance for a man • Of those who survive their first heart attack, **38% of women will die**



9 Risikofaktoren erklären 90 % der Infarkte- einige geschlechtsspezifisch

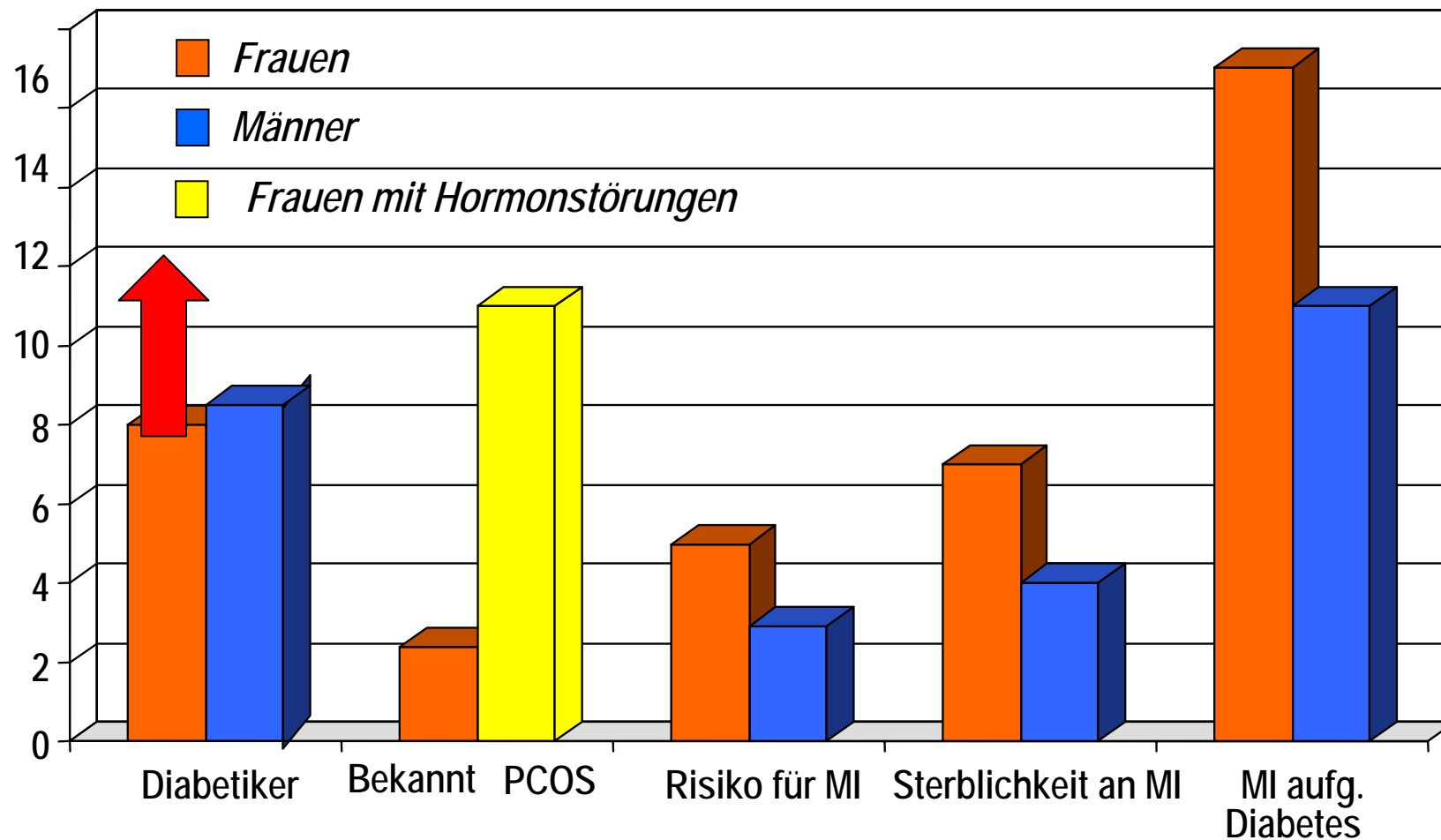


S Yusuf, Interheart, JAMA 2004



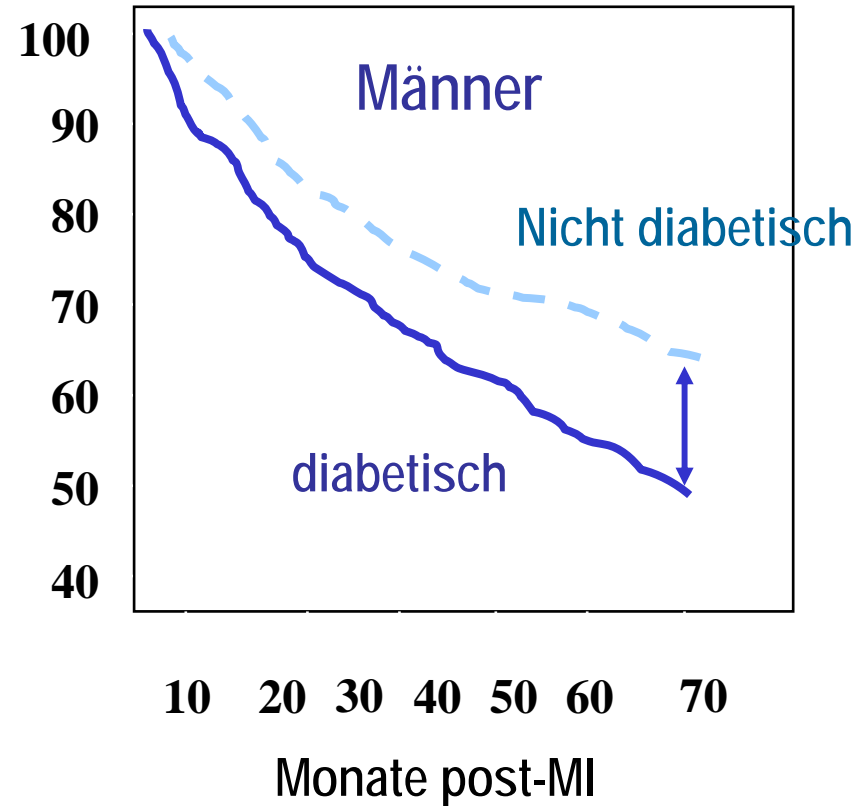
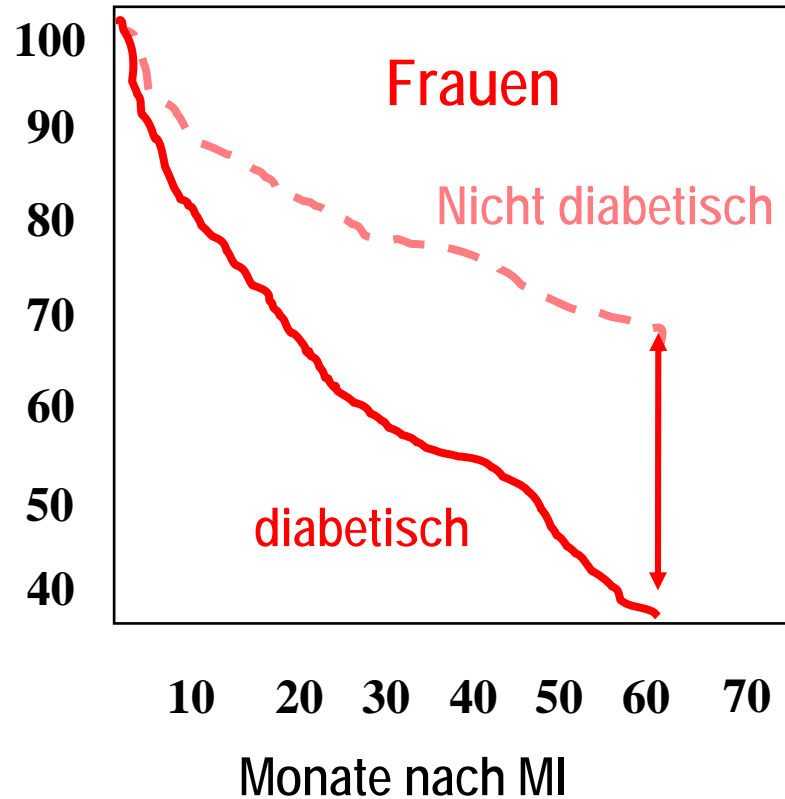
Geschlechtsspezifische Rolle von Diabetes

Diabetes als Risiko für Herzerkrankungen wirkt sich bei Frauen ungünstiger aus als bei Männern





Überleben von Patienten/innen mit und ohne Diabetes nach Infarkt

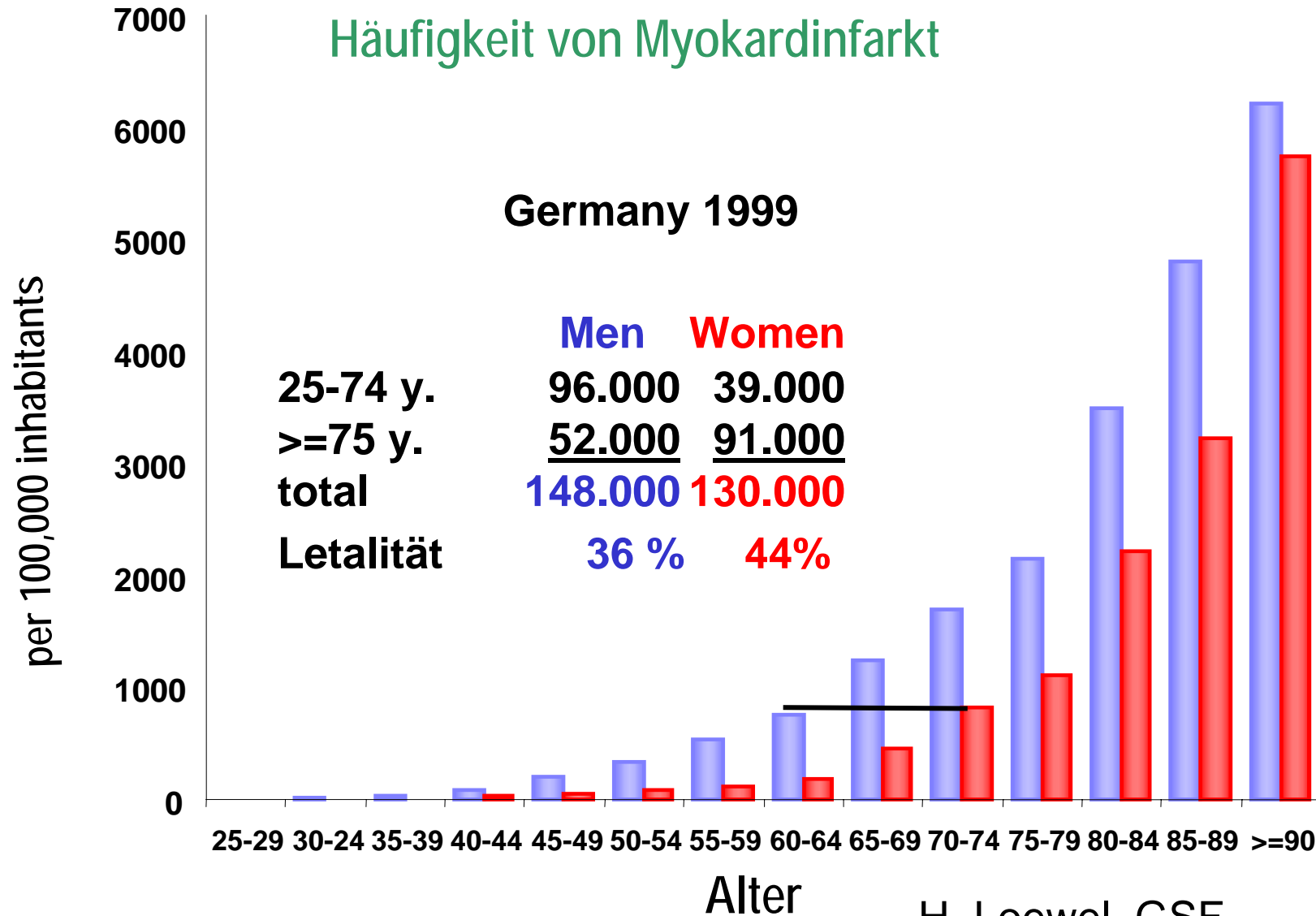


— — — Nicht Diabetiker/innen

— — — Diabetiker/innen

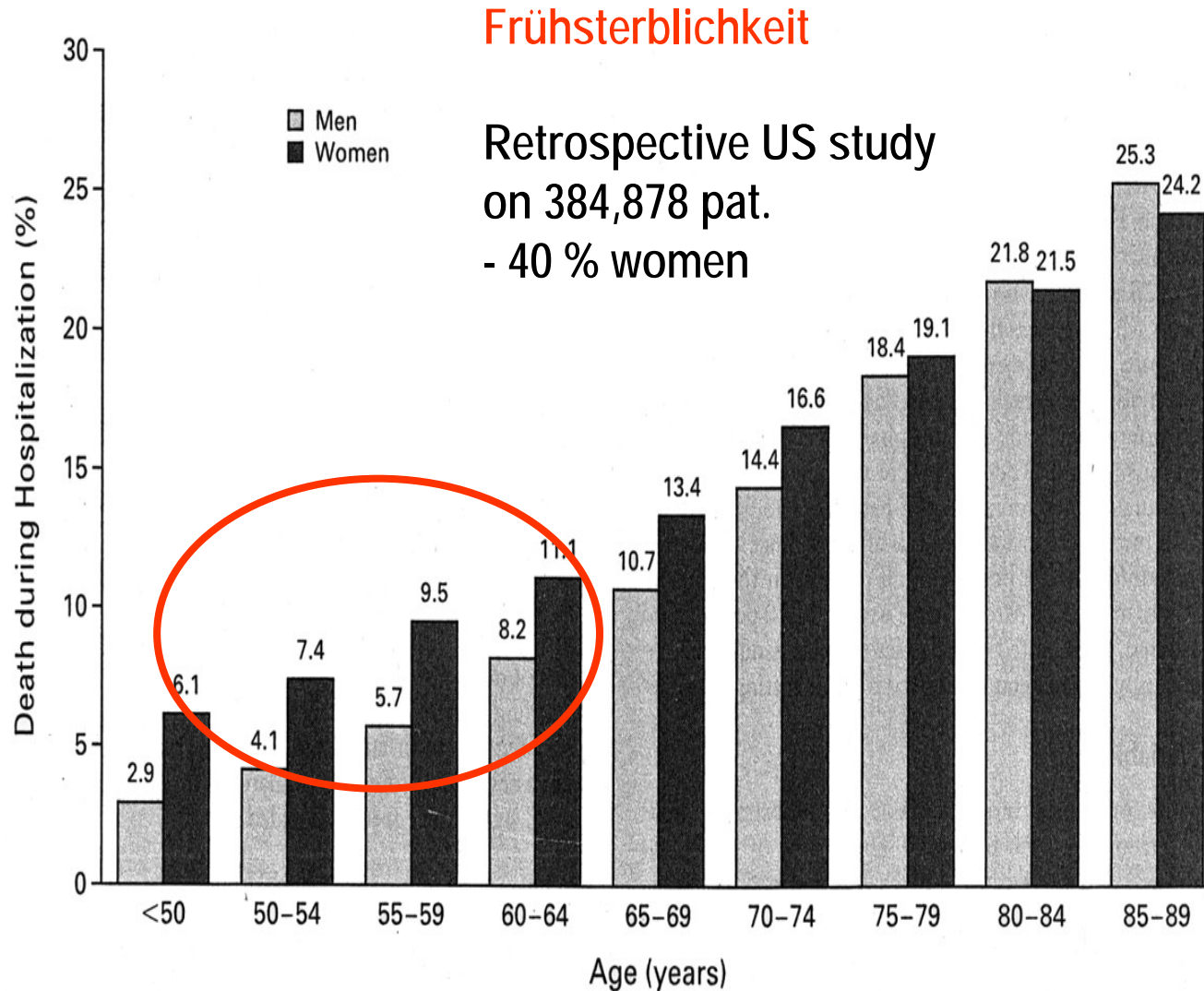


Altersverteilung und Letalität des Myokardinfarkts





Höhere Frühsterblichkeit der jungen Frauen am Myokardinfarkt

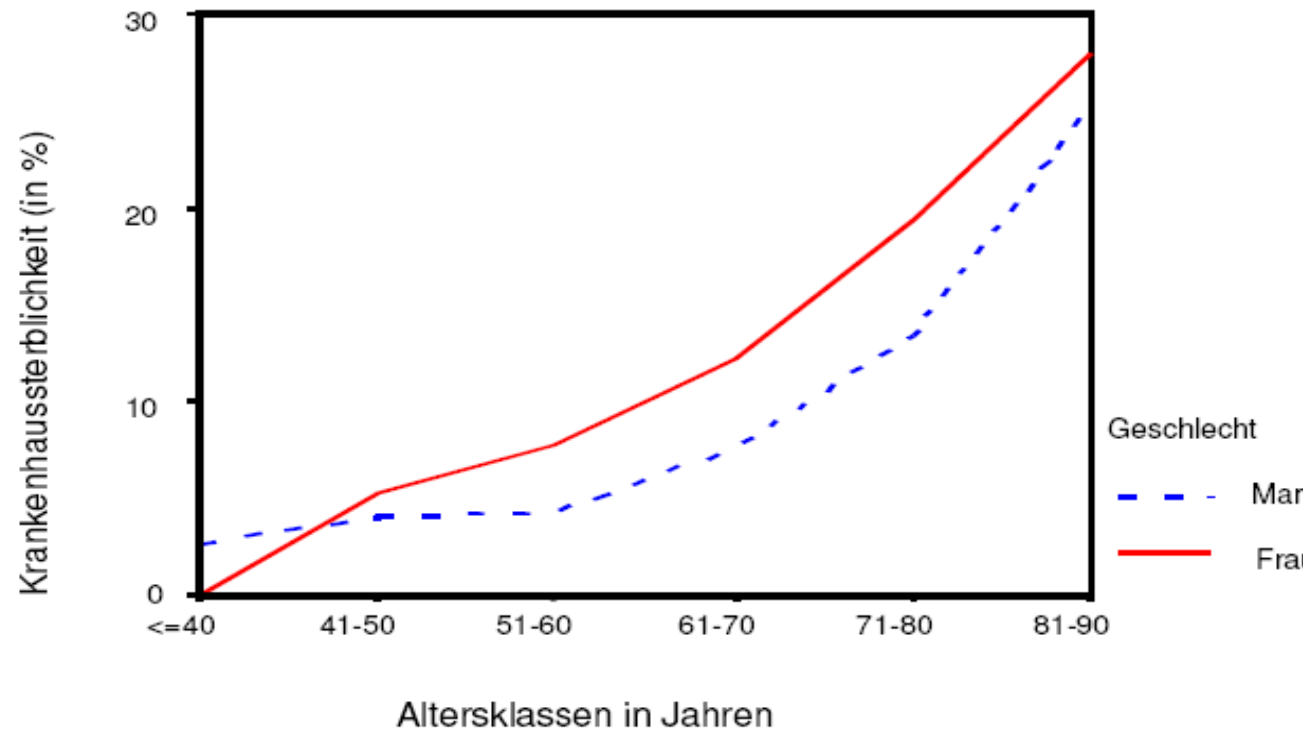


Heller G, DÄB,



Höhere Letalität des Myokardinfarktes bei Frauen ?

Mortality after myocardial infarction in women and men in 2004 in Berlin



Daten des Berliner Herzinfarktregister; Maier B. (2005)

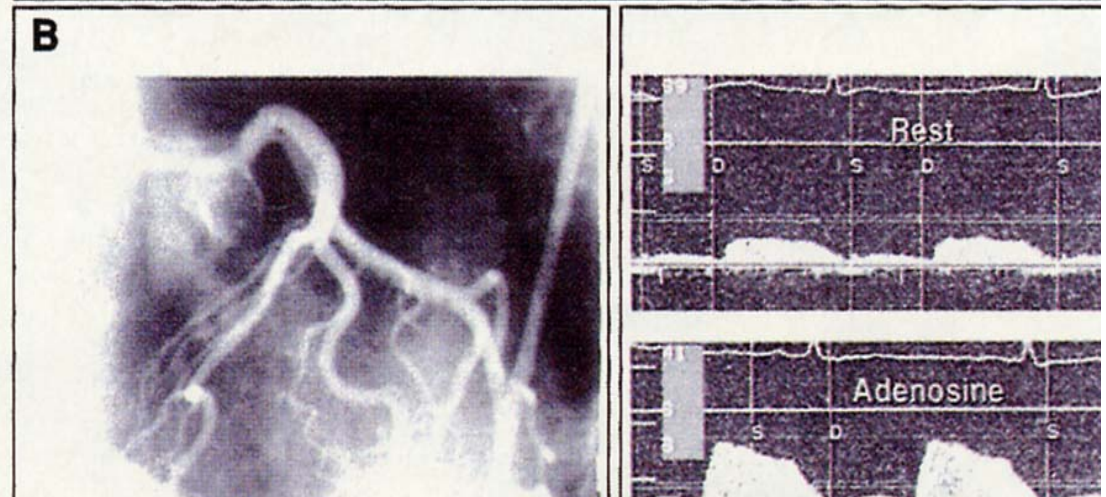
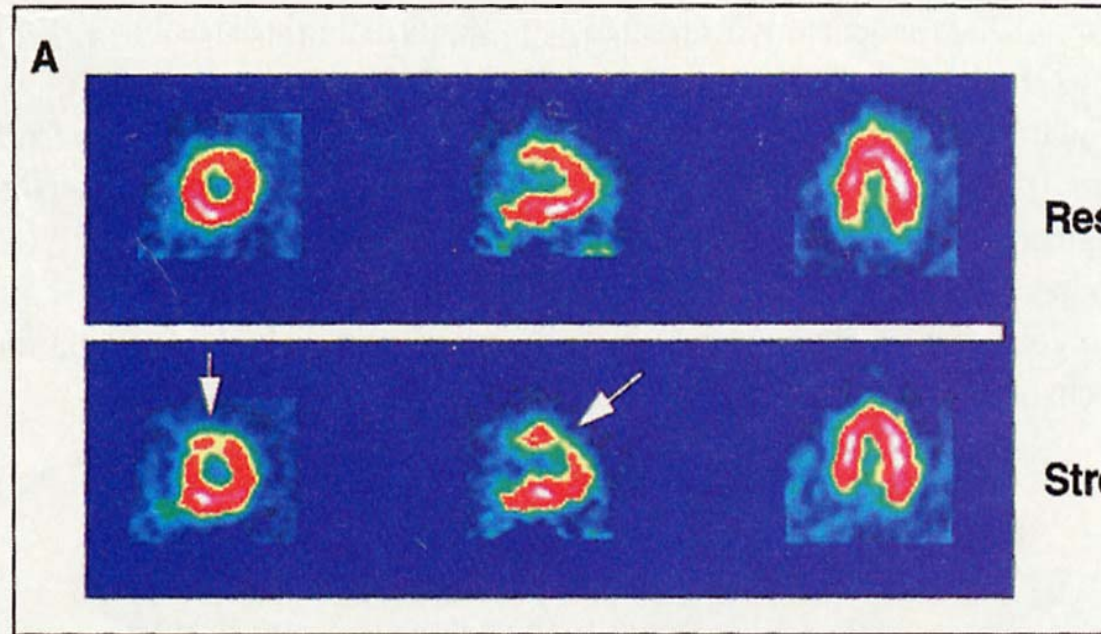
Berliner Ärzte - Die offizielle Zeitschrift der Berliner Ärztekammer, 9/2005, 23-25 17



Koronarerkrankungen bei Männern und Frauen

Männer

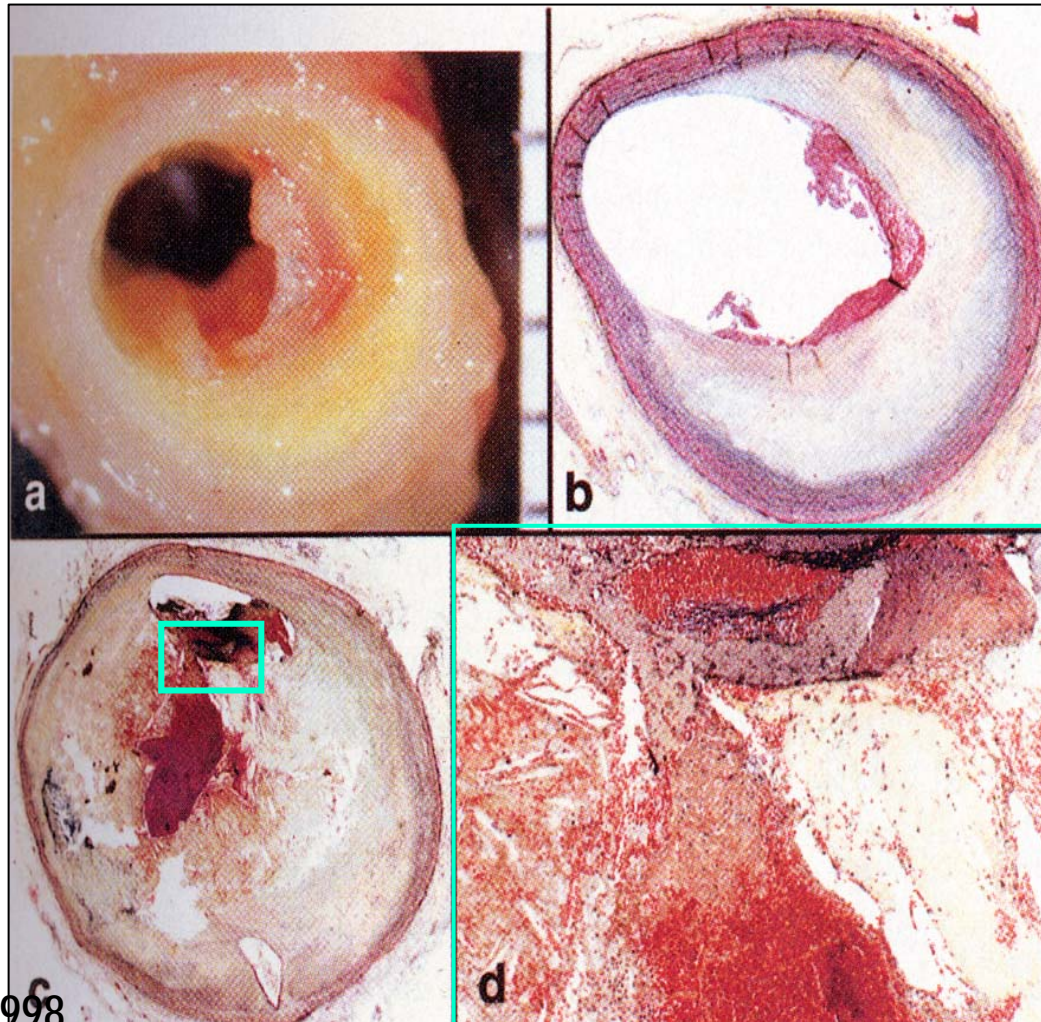
Frauen





Besonderheiten: Plötzlicher Koronartod bei Frauen – offene Gefäße!

Autopsie-
studie:
51 Frauen mit
plötzlichem
Koronartod,
15
Traumaopfer
RF bekannt



Plaqueeosion:

83% < 50J,
TC 188
Diam Sten: 43 %
78% Raucherinnen,
oft ohne andere RF

Plaqueruptur

87% >50 J,
TC 270,
Diam Sten >80 %

Burke, Circ 1998



Frauen haben 2 mal so oft offene Gefäße beim akuten Koronarsyndrom wie Männer

Table. Prevalence of “Normal” and Nonobstructive Coronary Arteries in Women Compared With Men

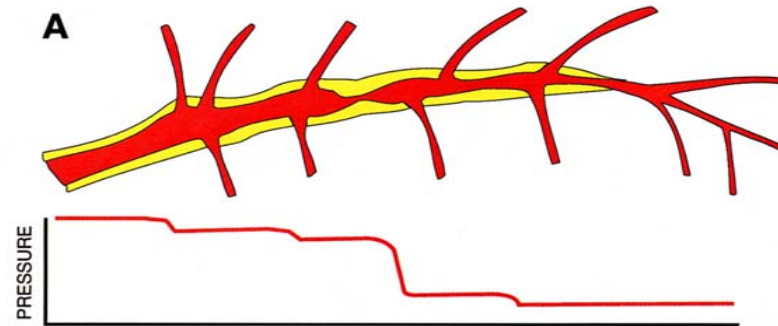
	No./Total (%)		P Value
	Women	Men	
Acute coronary syndrome			
GUSTO ²	343/1768 (19.4)	394/4638 (8.4)	<.001
TIMI 18 ³	95/555 (17)	99/1091 (9)	<.001
Unstable angina ²	252/826 (30.5)	220/1580 (13.9)	<.001
TIMI IIIa ⁶	30/113 (26.5)	27/278 (8.3)	<.001
MI without ST-segment elevation ²	41/450 (9.1)	55/1299 (4.2)	.001
MI with ST-segment elevation ²	50/492 (10.2)	119/1759 (6.8)	.02

Abbreviations: GUSTO, Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries; MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombosis In Myocardial Infarction.

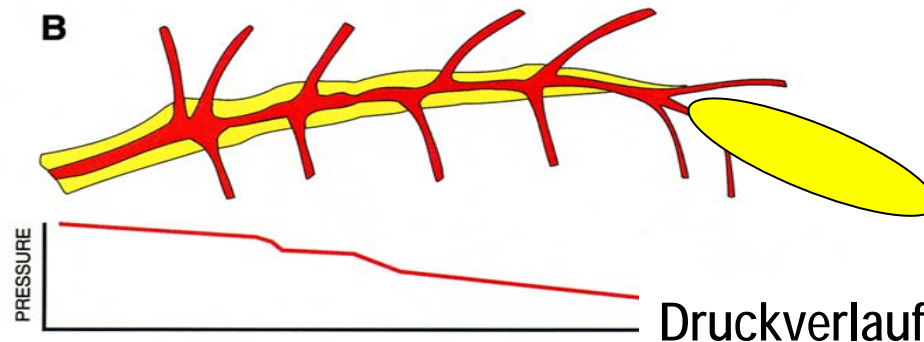


Hypothese: Unterschiede in der vaskulären Pathophysiologie bei Frauen und Männern

Häufiger bei Männern:
Lokalisierte Stenosen



Häufiger bei Frauen: nicht obstruktive KHE (NobCAD)
Wandverdickung, Mikroangiopathie



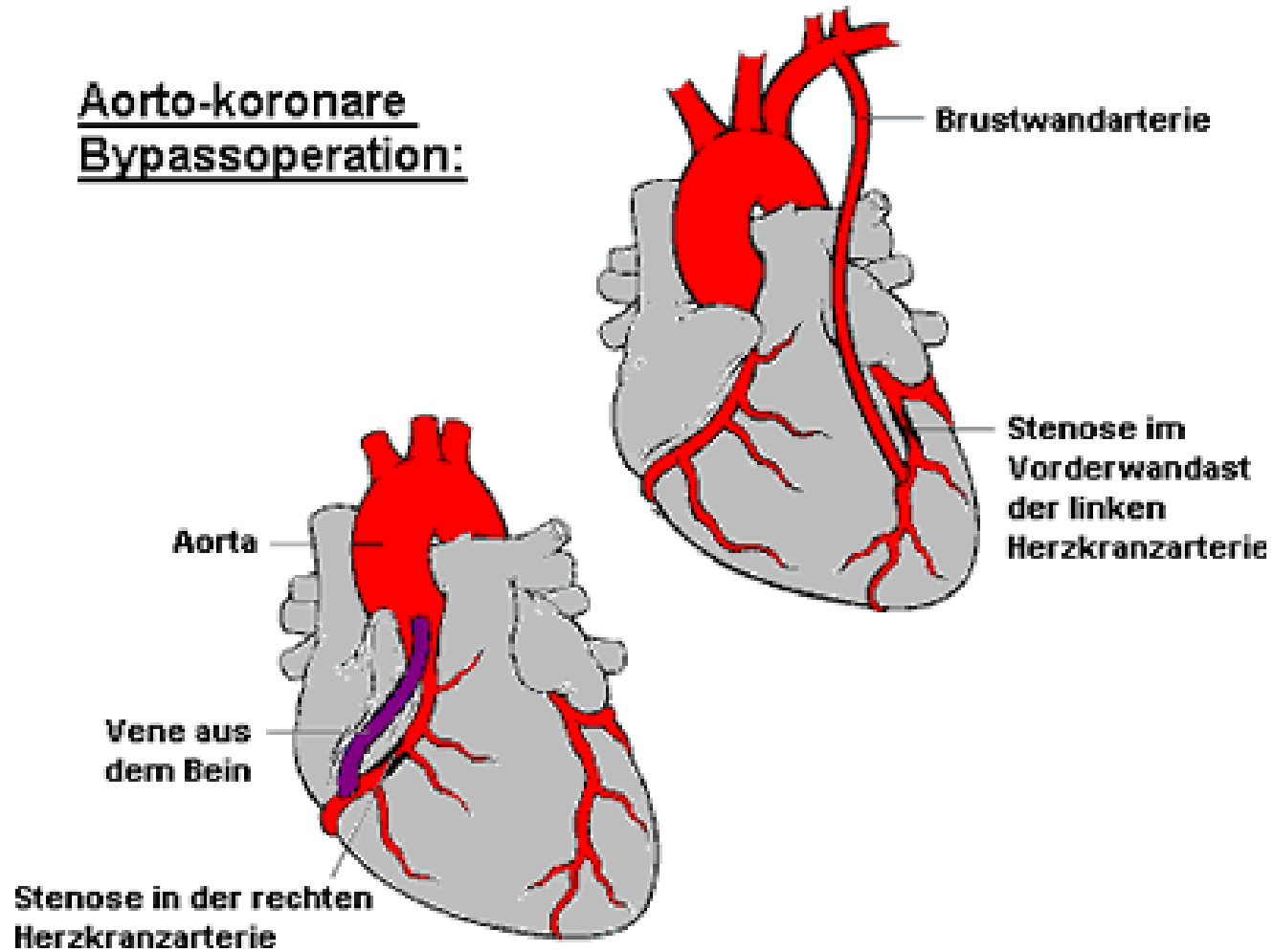
Predominant, more multiple stenoses with osis and reversing

Mering G, Circ 2004; Bugiardini R, Merz NB JAMA 2005



Bypass-Operation

Aorto-koronare Bypassoperation:



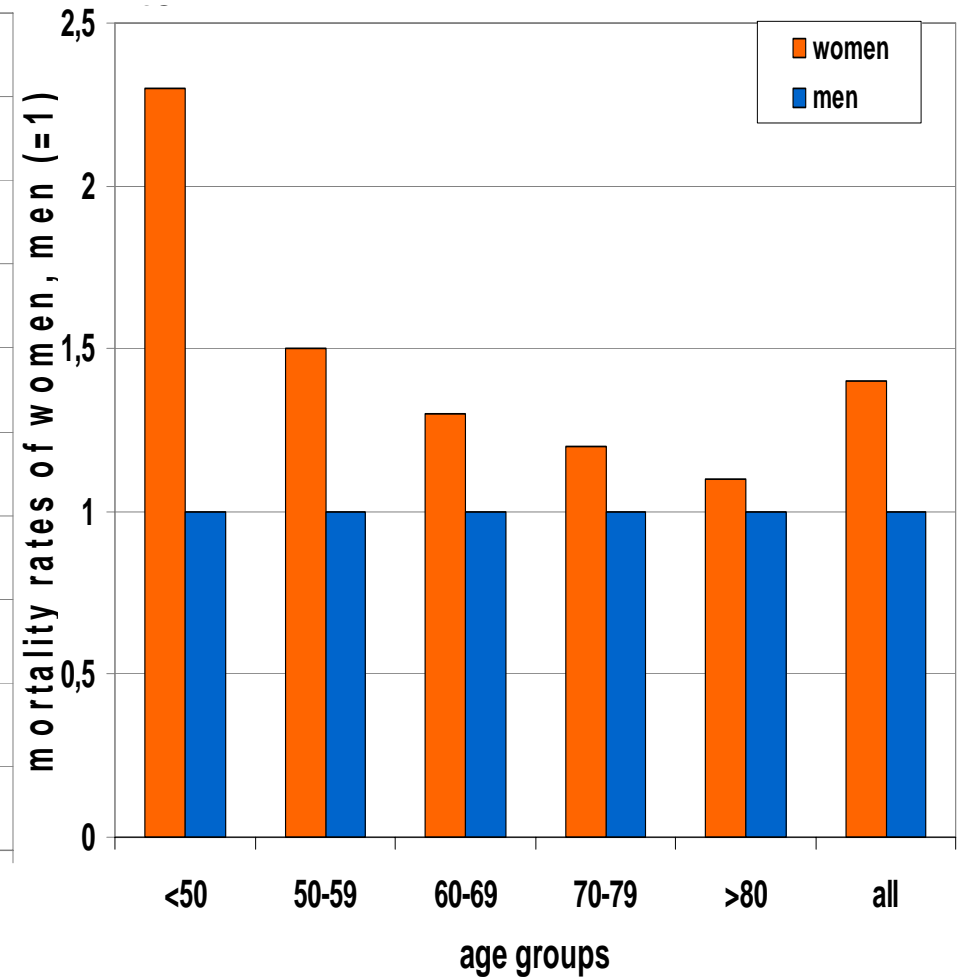
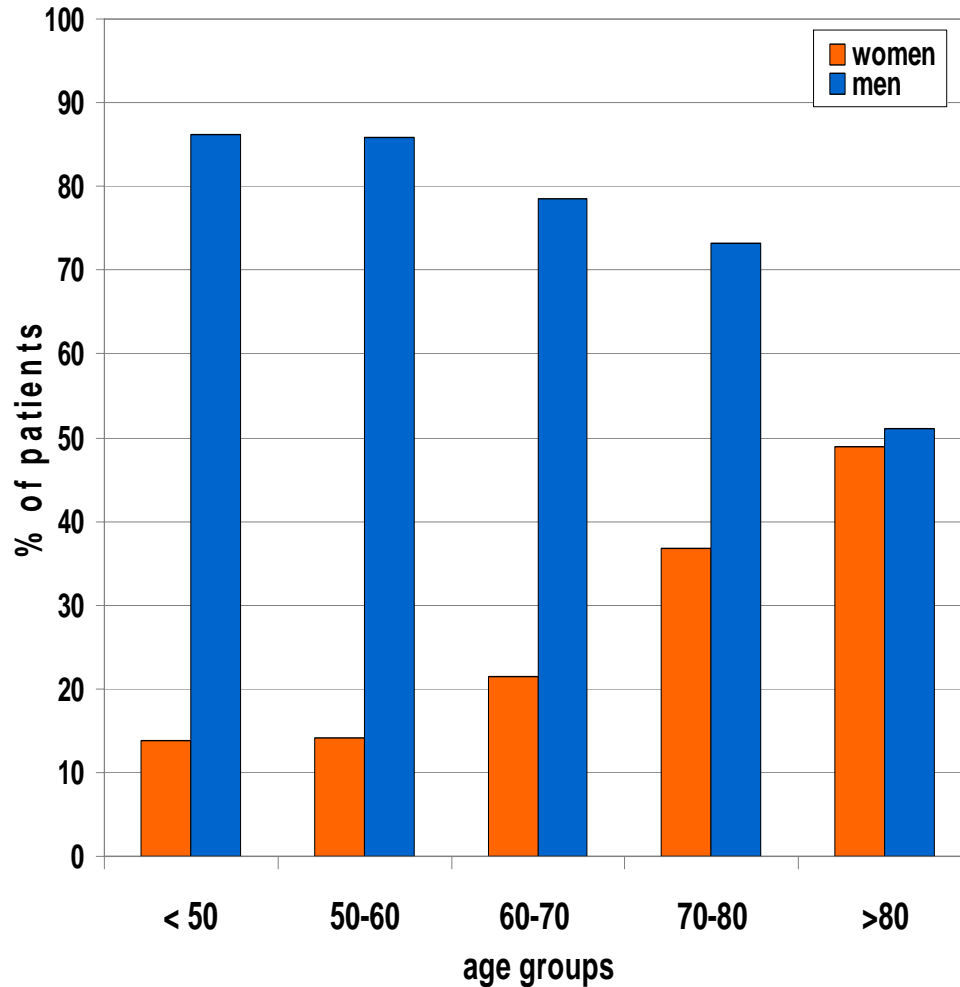


Therapie: Höhere Frühsterblichkeit junger Frauen nach Koronaroperation

Retrospektive Analyse am DHZB, 2004, n = 17 528

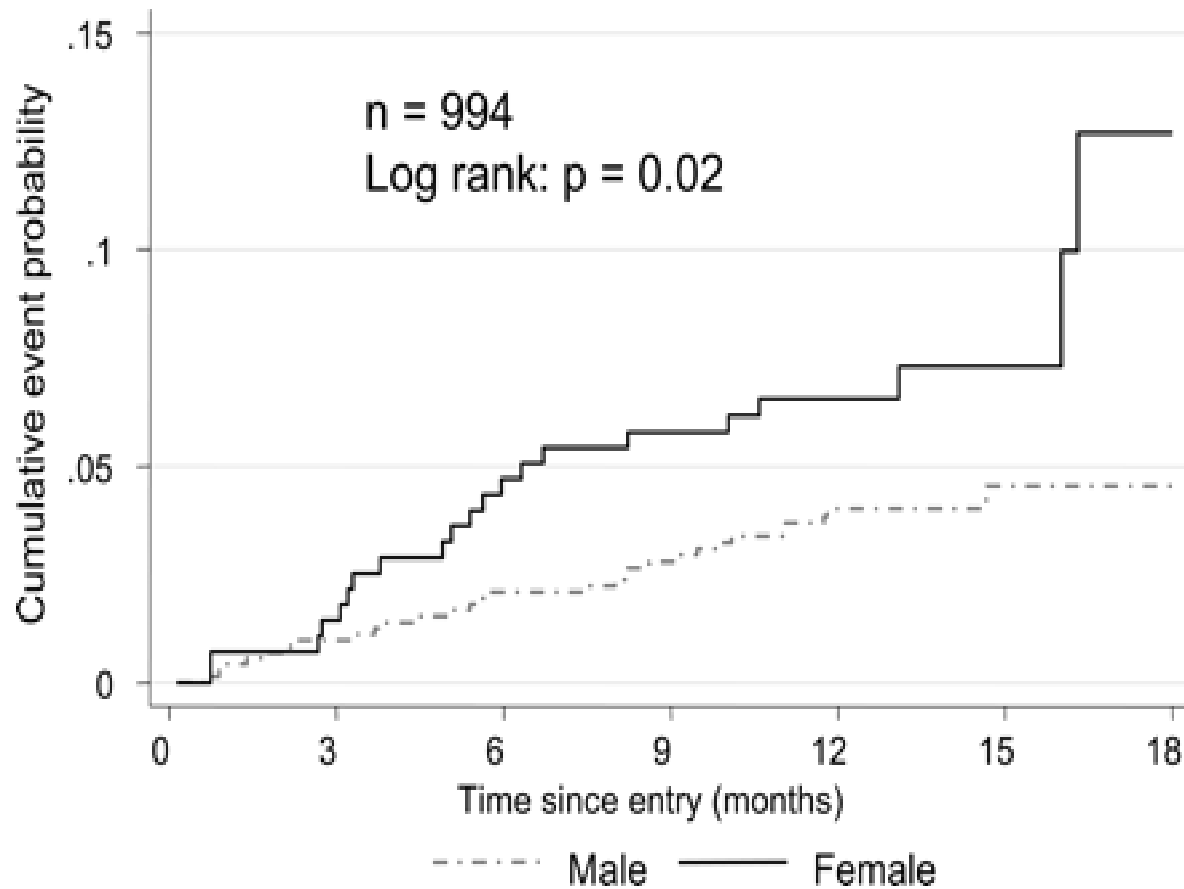
Anteil **Frauen** ACVB-Patienten,

Sterblichkeit **Frauen** als ACVB-Patienten,



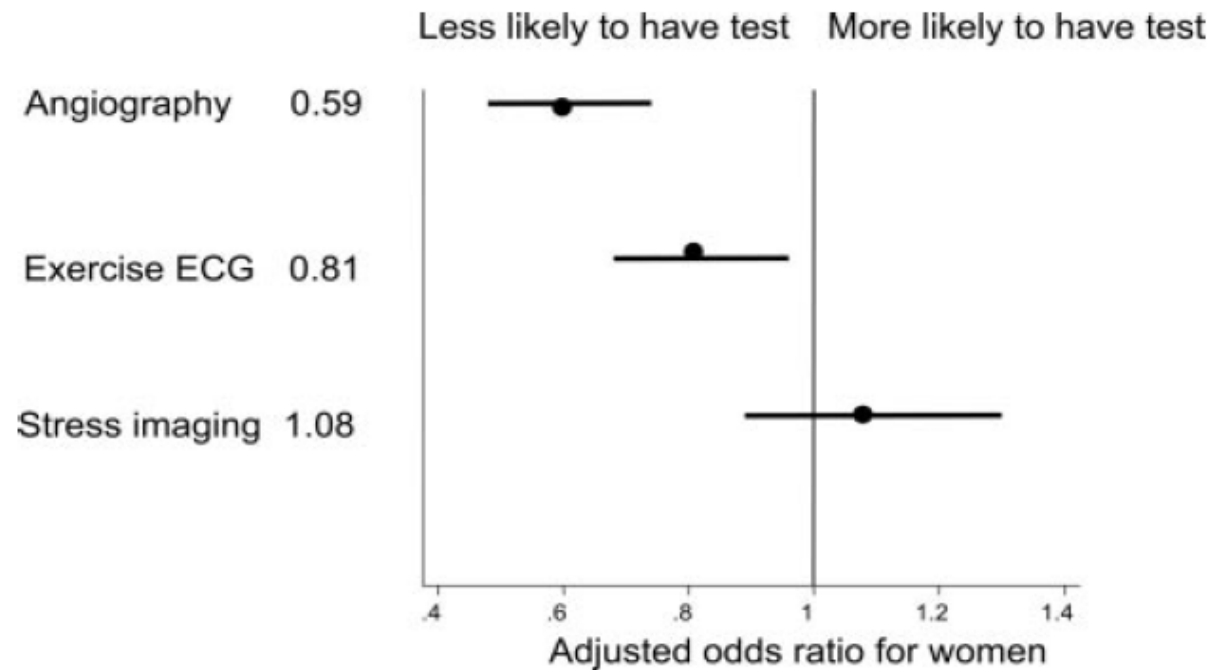


Höhere Ereignisrate bei Frauen als bei Männern mit KHE – EuroHeart Survey*





Versorgung: Diagnostik bei neu erhobenem Verdacht auf KHE im ESC Bereich – EuroHeart Survey



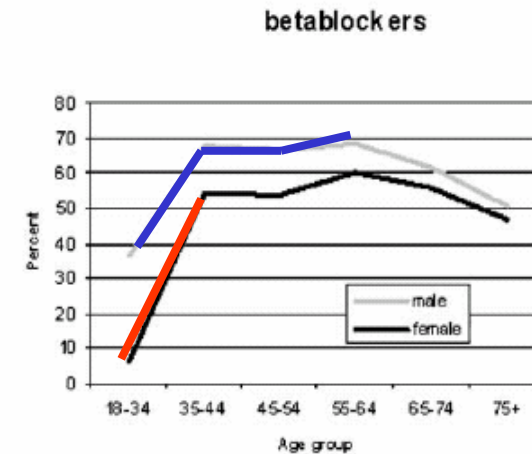
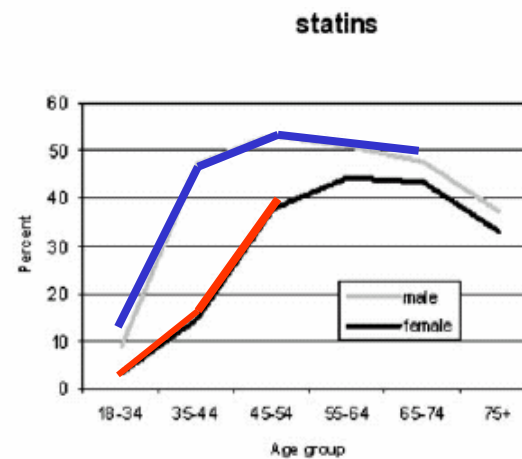
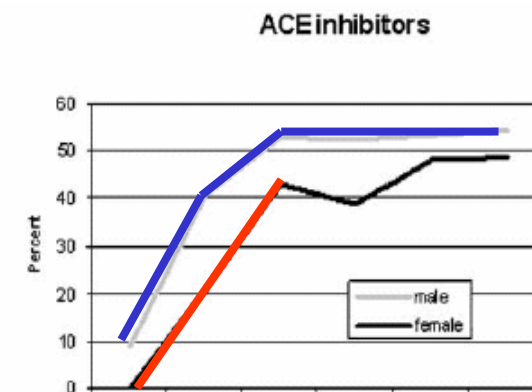
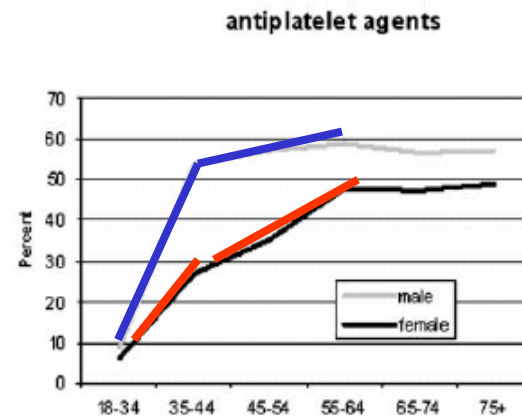
Ergebnis

Frauen erhalten seltener weiterführende Diagnostik als Männer
(Stress imaging (nicht sign.) häufiger bei Frauen, aber insgesamt nur 5 % der Tests)



Therapie bei Patienten/innen mit Verdacht auf KHE in Deutschland*

Frauen werden von Hausärzten/ Internisten altersabhängig weniger intensiv behandelt





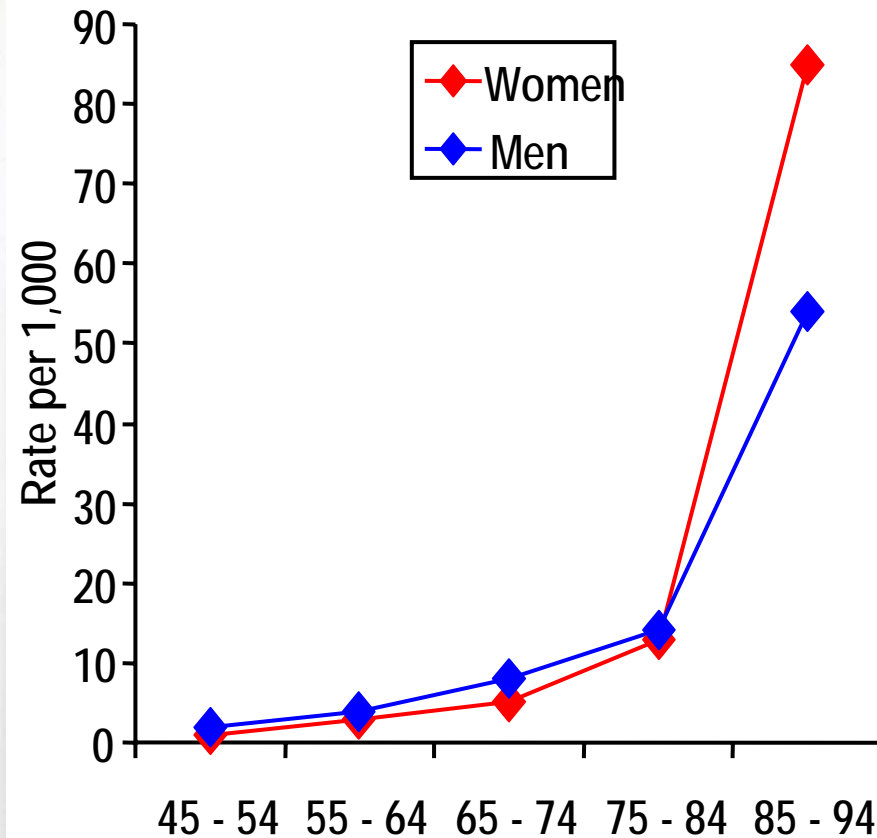
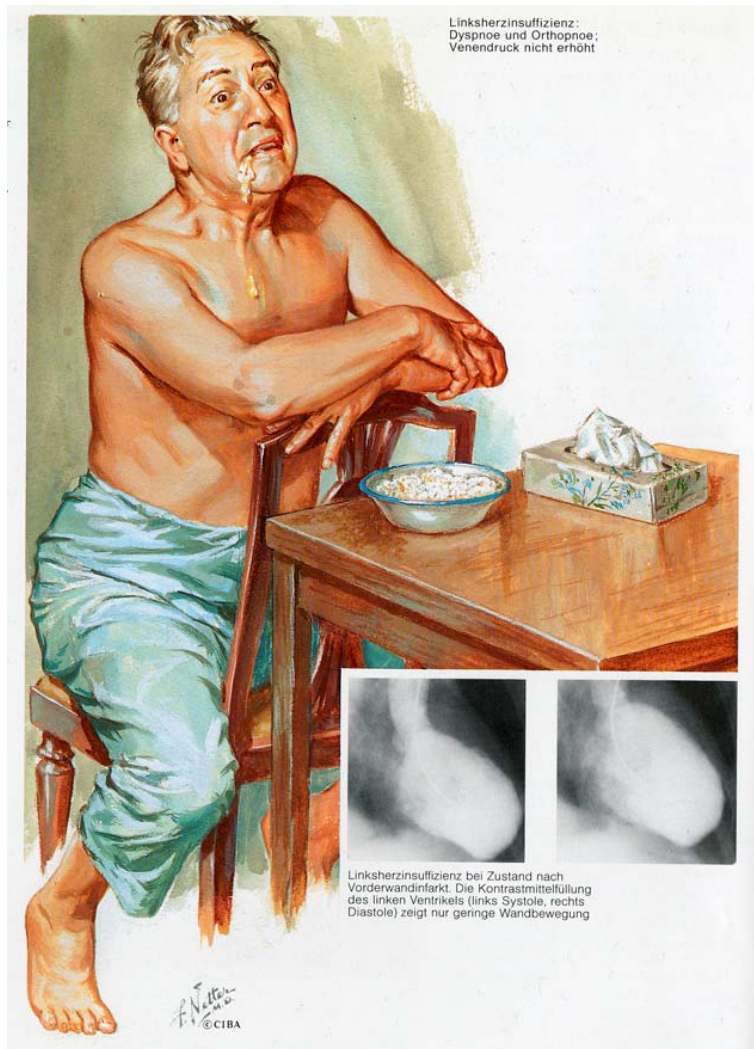
Zusammenfassung: Koronare Herzerkrankung

- Wichtige Unterschiede in Symptomatik und Krankheitsmechanismen sind nur unzureichend untersucht.
- Schlechtere Versorgung von Frauen mit KHE als bei Männern in Europa
 - Daly, Circulation 2006
 - Berliner Infarktregister
 - In Deutschland ähnlich.....CORIMA 2006.....
- Wichtig: Aufklärung.



Praevalenz der Herzinsuffizienz

Heart failure affects about 10 % of the population above 70 ys in western societies



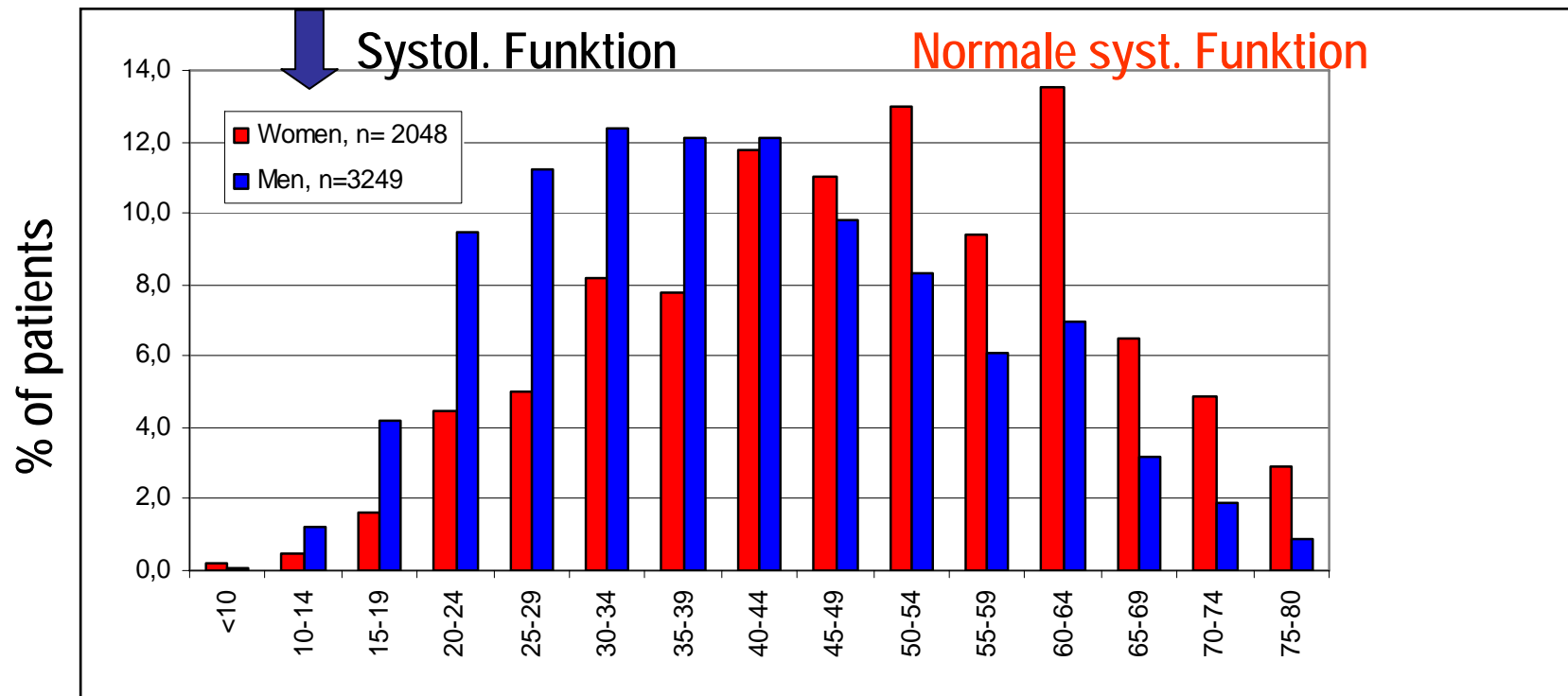


Klinische Evidenz - Unterschiedliche Formen der HF bei Frauen und Männern – EuroHeart Failure Survey

Querschnittsuntersuchung wegen HF hospitalisierter Patienten in Europa

Männer: überwiegend systolische Dysfunktion (Pumpfunktion) -

Frauen: überwiegend normale Systolische Funktion

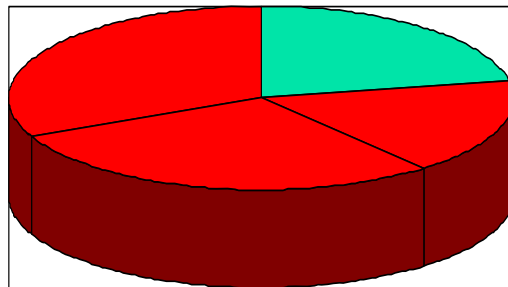




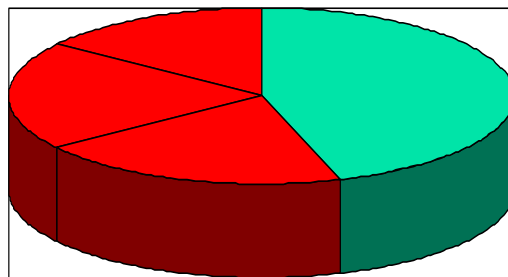
Diastolische und systolische Dysfunktion bei Frauen und Männern

Systolische HF bei Männern

Diastolische HF bei Frauen



Männer



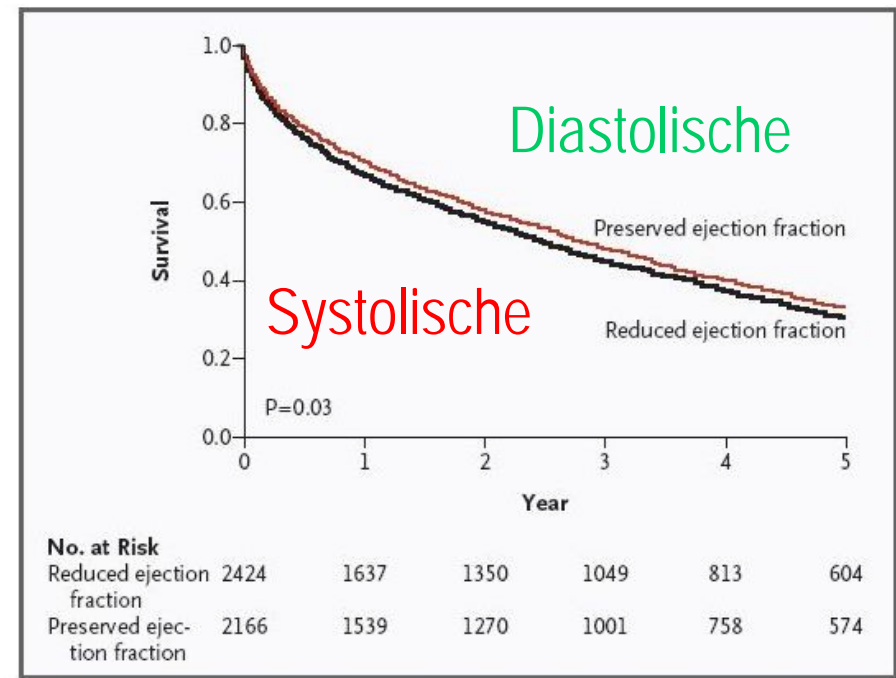
Frauen



EuroHeartfailure survey

Cleland, Europ H J, 2003

Beide sind ungünstig für die Prognose



Diastolische HF: 46 % of all patients, 65 % women

Owan, NEJM 2006

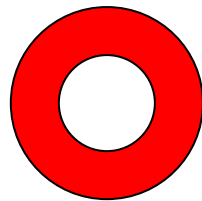
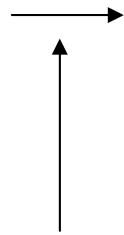
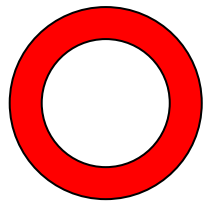


Formen der Herzinsuffizienz

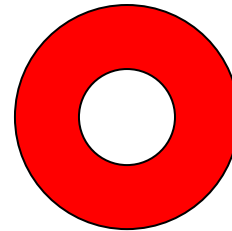


normal

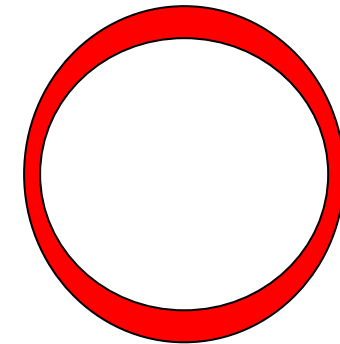
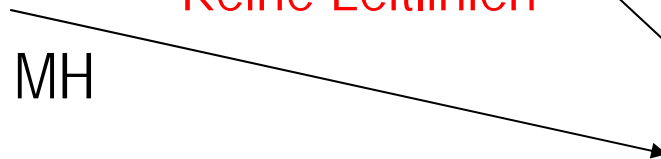
diast. Dysfunktion
↓ Dehnbarkeit;
Frauen



Konzentr. MH



- Keine Leitlinien



+ Leitlinien

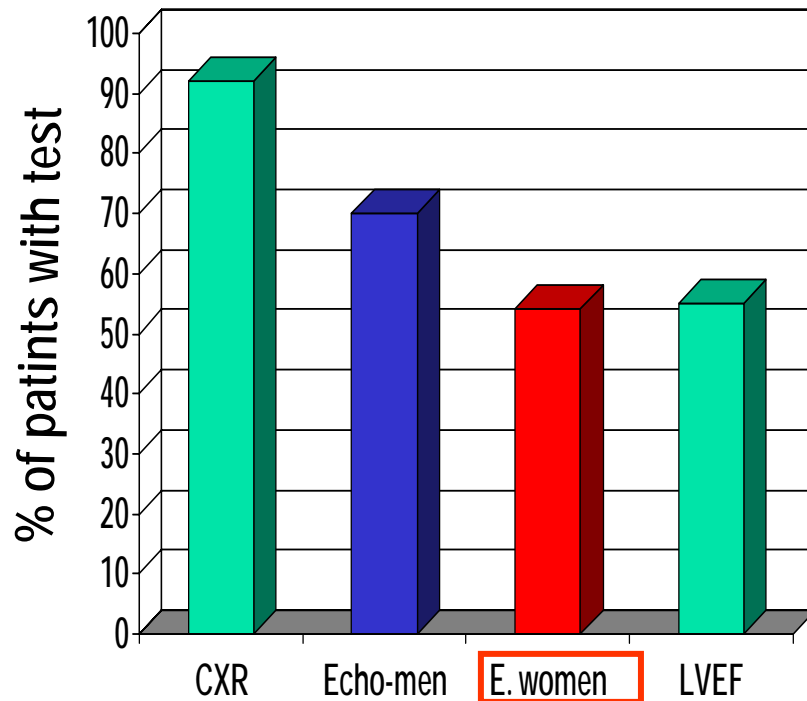
Druckbelastung:
Bluthochdruck
Aortenkl.stenose

Klassische HF,
syst. Dysfunktion,
↓ Pumpfunktion
Männer



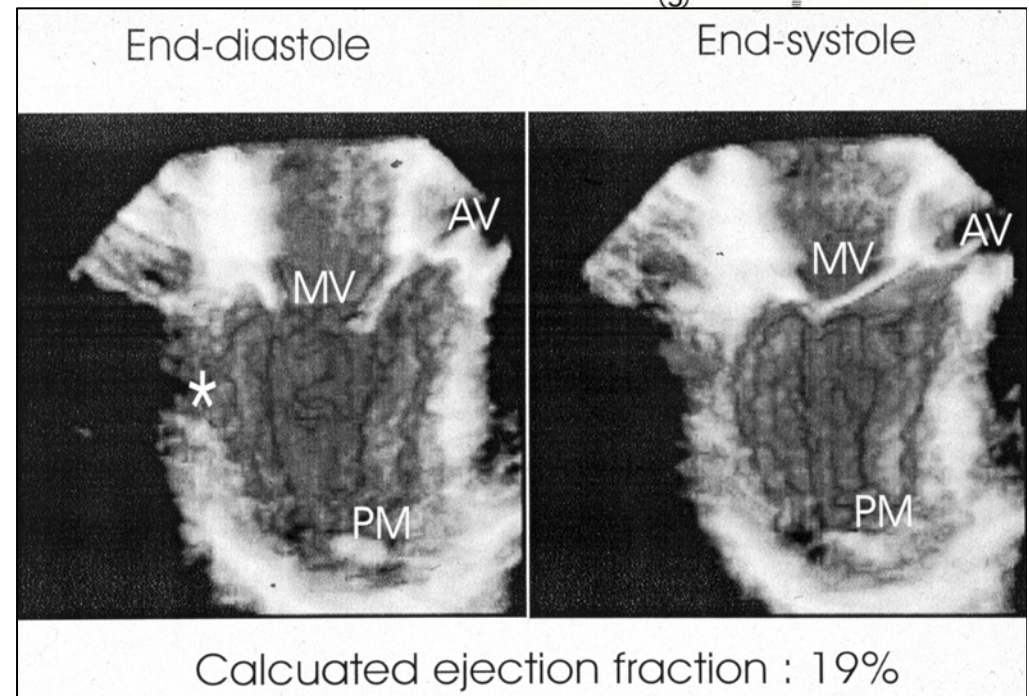
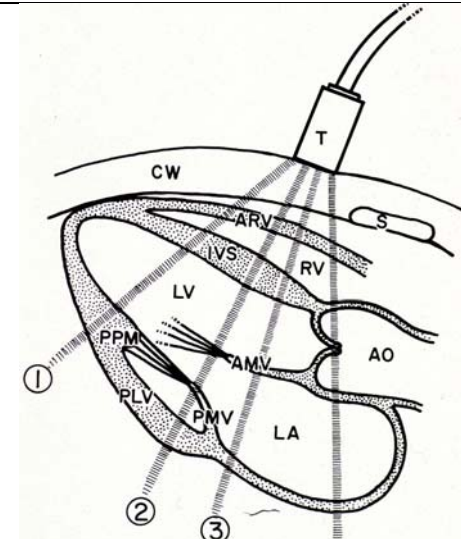
Unzureichende echokardiographische Diagnostik bei Frauen >> Männern

- Underuse of echo, particularly in women



EHJ, Cleland 2003;
Agvall B, Scand Prim Health care, 2001

Standard Echo





Herzschwäche (= Herzinsuffizienz)

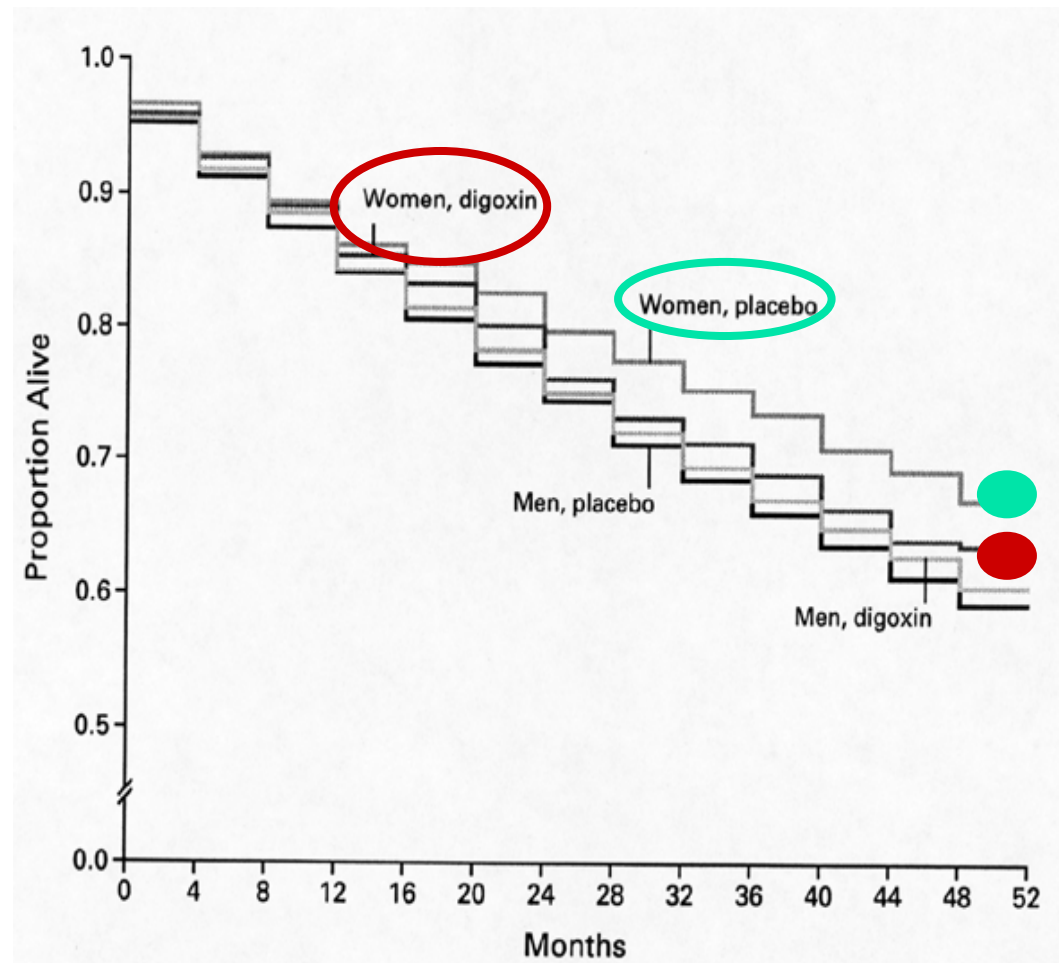
- 50 % der Pat mit HF in Europa haben diastolische HF
- 70 % der Frauen haben diast. HF
- Risikofaktoren: Alter, Diabetes, Hochdruck
- Keine Leitlinien für Diagnostik und Therapie,
- Echokardiographie klinisch etabliertes Verfahren!
- Ähnliche Mortalität wie systolische Herzschwäche



Arzneimittel bei Herzinsuffizienz

Geschlechterunterschiede in der Digitaliswirkung

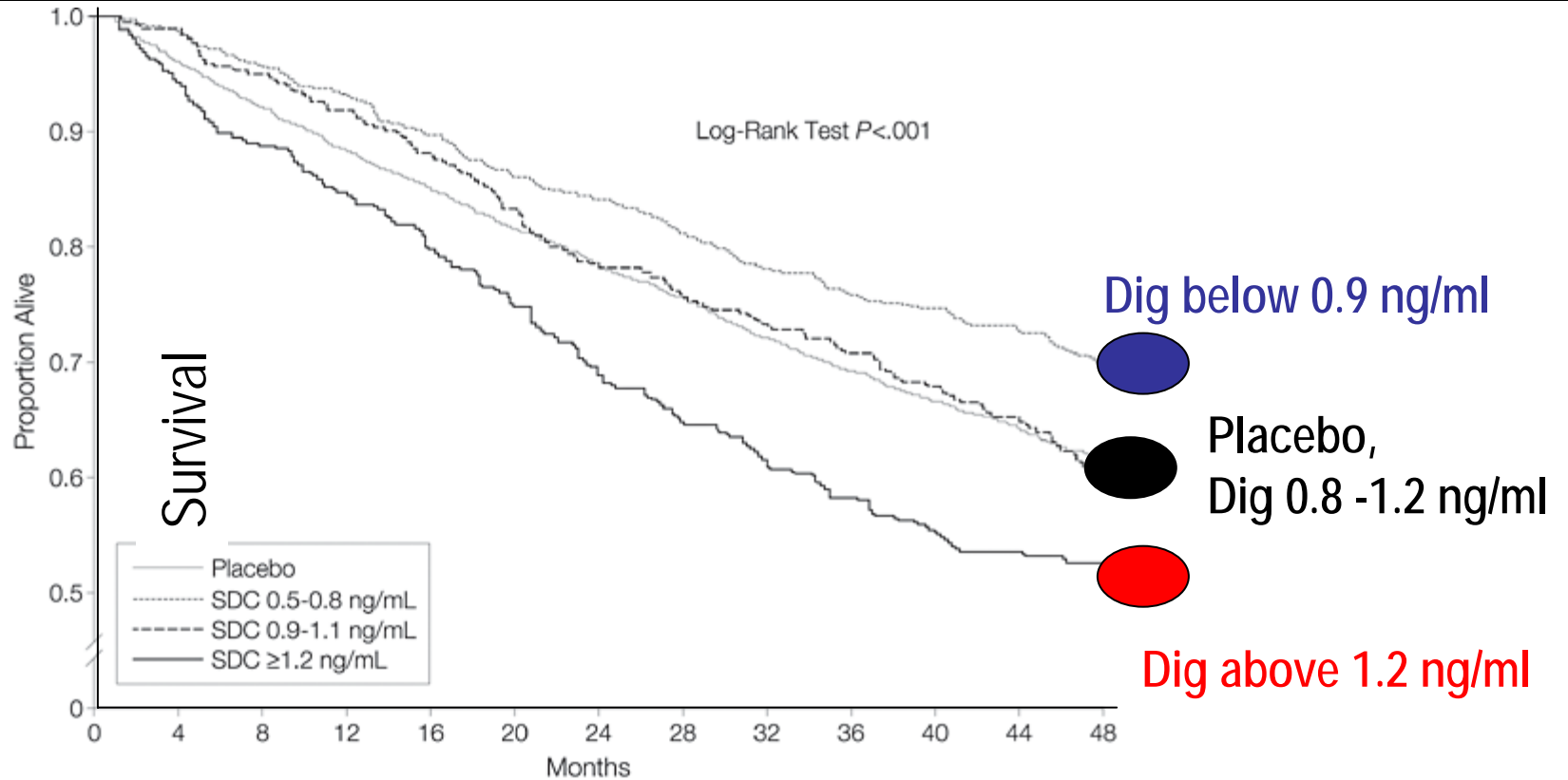
Gender sensitive analysis (2002) of the Dig study - published in 1997 in the NEJM - revealed overmortality of women



Rathore et al, NEJM 347:1403, 2002



Überlebenskurven in Abhängigkeit von Digitalisdosierung bei Männern



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Placebo	2611	2514	2405	2302	2213	2117	2024	1948	1858	1625	1385	1111	852
SDC 0.5-0.8 ng/mL	572	566	549	533	512	490	477	459	441	427	419	361	290
SDC 0.9-1.1 ng/mL	322	319	306	295	282	267	250	240	232	225	211	180	138
SDC ≥1.2 ng/mL	277	262	246	234	221	206	187	177	166	159	150	133	116



Geschlechterunterschiede bei RAS Hemmung?

Frauen in multizentrischen ACE-Hemmer Studien

CONSENSUS	NEJM 1991	n=253,	F=30%	Captopril	
		6Mo month mortality reduction: men: 51 %, F: 6 %			
	NEJM 1991	n=2569	F= 20 %	Enalapril	
		mortality reduction: no gender specific analyses			
		adverse effects: F 34.9 %, M 26.9 %			
SAVE	1992	n=2231	F 27 %	captopril	risk
		reduction:all: male: 22 %, F 2%, CV: M 28%, F 4 %			



ACE Hemmer-Nebenwirkungen bei Frauen

ACE Hemmer induzierter Husten

	Population	Risikoerhöhung bei Frauen
■ Enalapril	15361	1,4
■ Lisinopril	12438	1,6
■ Perindopril	9089	1,6

Mackay et al, Br. J Clin Pharm. 1999



Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz von Arzneimittelnebenwirkungen in England

Daten aus 48 Kohortenstudien zu neu eingeführten Arzneimitteln

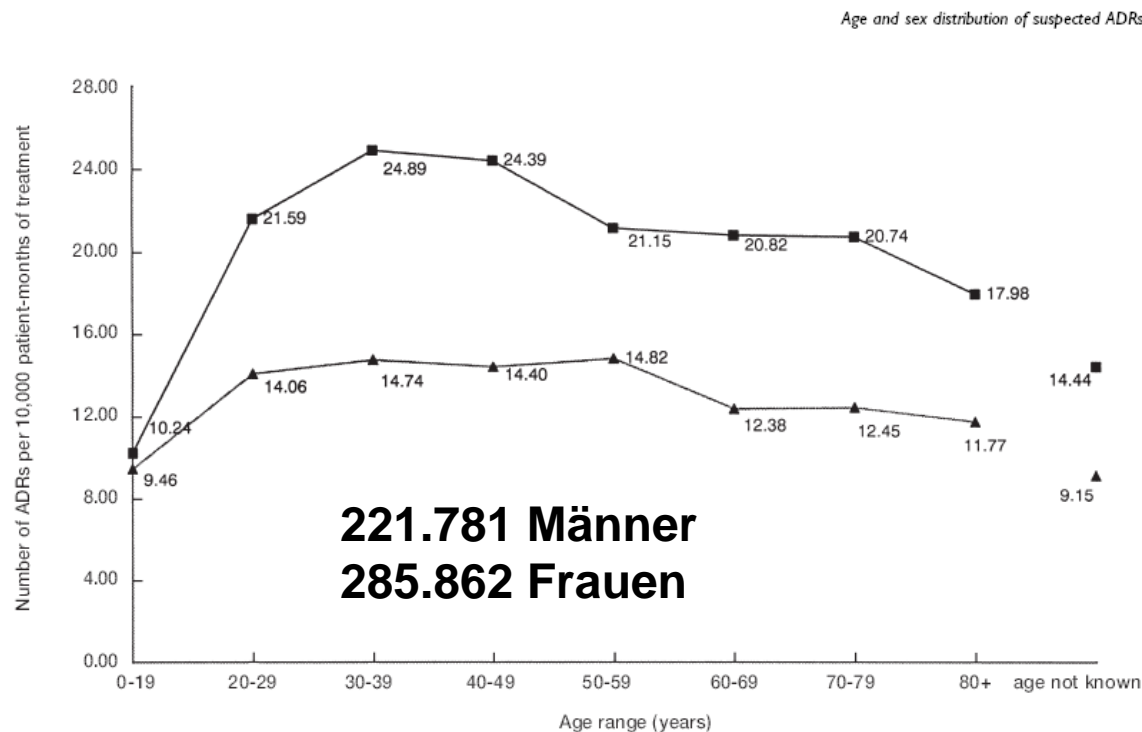


Figure 1 Age and sex specific incidence rates of suspected adverse drug reactions (ADRs) ■ female, ▲ male.

Martin RM, Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 505-511

Inzidenz von UAW pro
10.000 Beh.-Monate:

Frauen: 20,6

Männer: 12,9

RR: 1,6 (1,5 – 1,7)

Gründe?

Höhere Plasma-
Konzentrationen bei ?

PD-Unterschiede?

Grössere Zahl von AM?

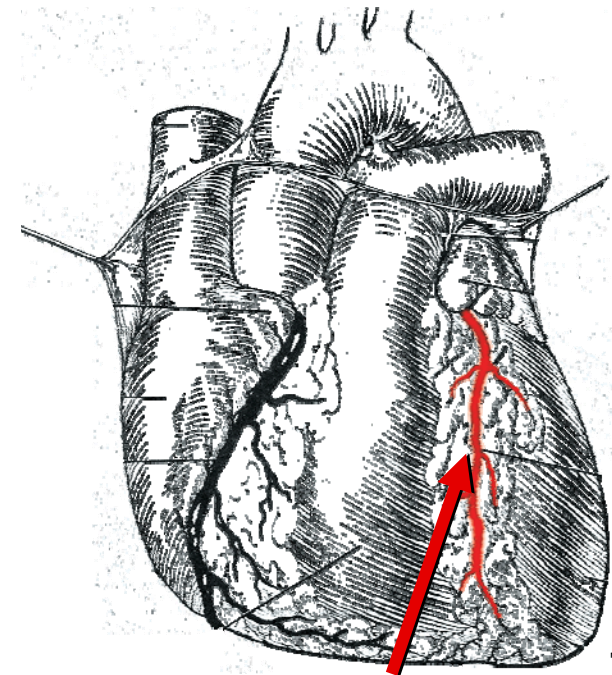
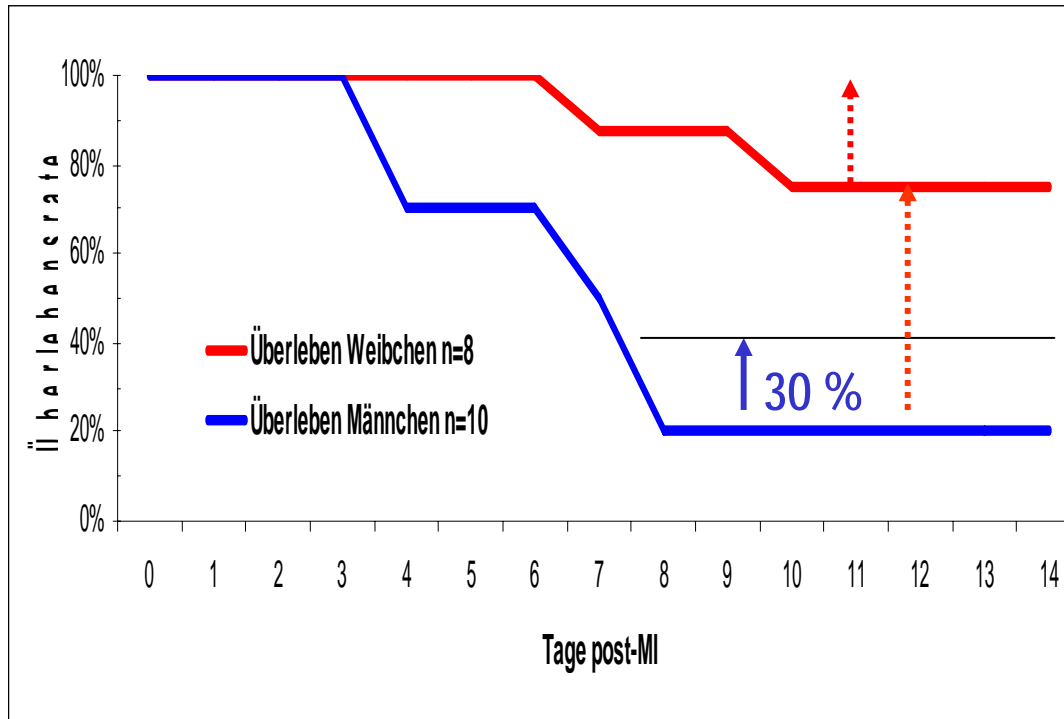
Häufigere Berichte zu
UAW?

Hormonelle Einflüsse?



Warum? Arzneimittel werden in der Regel an jungen männlichen Mäusen entwickelt....

Myokardinfarkt im Mausmodell (MI)



Männliche Mäuse sterben früher – häufig konzentriert man sich darauf, ihr Überleben zu verbessern, 30 % ist gut. Warum weibliche Tiere länger überleben, wird nicht hinterfragt.



Zusammenfassung

- Frauen und Männer unterscheiden sich in der Form der Koronaren Herzerkrankung
- (Junge) Frauen haben häufiger Nicht-obstruktive KHE
- (Alte) Frauen eher diastolische Herzinsuffizienz – Keine LL
- Arzneimittelwirkungen sind geschlechtsspezifisch; Frauen haben mehr Nebenwirkungen
- (junge) Frauen werden oft kardiovasc. unterbehandelt



Fazit: Wir brauchen Gender in der Lehre und adaequate Studien!



Warum? Frauen in Landesorganisationen?

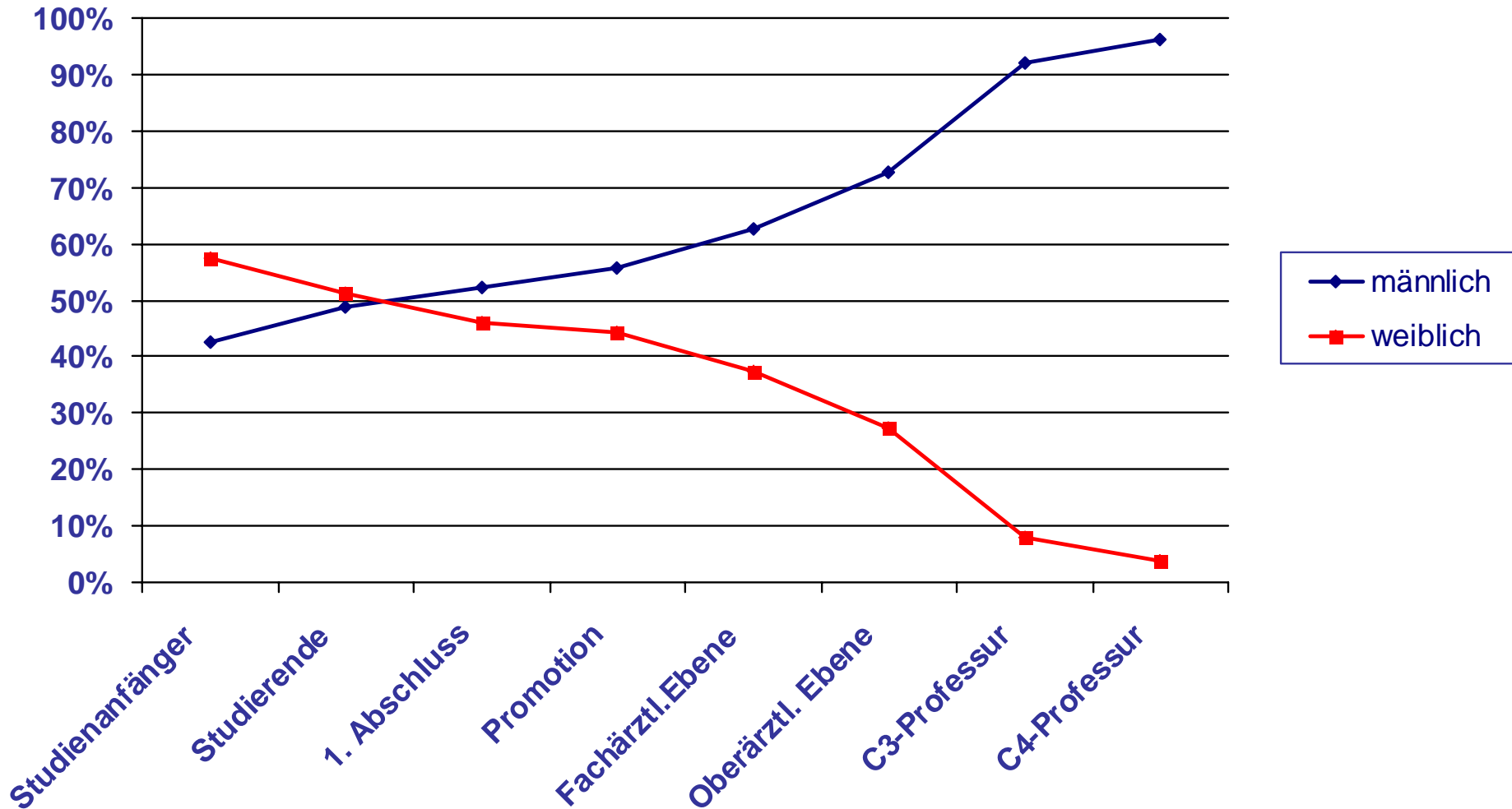
KV-Vorsitzenden der Wahlperiode 2001-2004

KV Bayern		KV Berlin		KV Brandenburg		KV Bremen		KV Hamburg		KV Hessen	
Dr. Axel Munte	Dr. Wolfgang Hoppenthaler	Dr. Manfred Richter-Reichhelm	Dr. Angelika Pösch	Dr. Hans-Joachim Helmwig	MUDr./CS Peter Haseck	Dr. Jürgen Grote	Dr. Jörg-Andreas Rüggeberg	Dr. Michael Späth	Dr. Wolfgang Wesack	Dr. Hans-Friedrich Spies	Dr. Horst Reibächer-Seitz
„Bei angemessener Honorarstruktur eine qualitativ hochwertige Patientenversorgung sicherstellen.“		„Mehrfachübertrag statt Übertrag der Überweisung. Ein fairer Preis mit dem IEM 2000 plus.“		„Abschaffung der Budgets, Angleichung der Ökonomie der KV als Honorarleiter für die Ärzte.“		„Eine alle Arztgruppen umfassende KV ist Interessenmäßig, gegen die Budgetierungspraxis.“		„Weg für die Abschaffung aller Budgets, die KV als serviceorientierte Interessenvertretung.“		„Interessenpolitik der KV wichtiger denn je. Budget abbau, Mehrzahl zurück bei den Kassen anstreben.“	
KV Koblenz		KV Mecklenburg-Vorpommern		KV Niedersachsen		KV Nordbaden		KV Nordrhein		KV Nord-Württemberg	
Dr. Michael Kann	Dr. Peter Jungblut	Dr. Wolfgang Eckert	Dipl.-Med. Ingrid Dittl	Eberhard Gramsch	Dr. Christoph Titz	Dr. Wolfgang Herz	Dr. Wolfgang Strelitz	Dr. Leonhard Hansen	Dr. Peter Pütthoff	Dr. Werner Baumgärtner	Dr. Norbert Metke
„Fachübergreifende Kooperation KV-innen und unter den vier rheinland-pfälzischen KV-en.“		„Mit allen politischen und gewerkschaftlichen Mitteln im Interesse aller für einen Uno-Wahl-Ausgleich.“		„Integration aller Fachgruppen und wissenschaftliche Kalkulierbarkeit der Leistungserbringung.“		„Eine Regelrechte Übergang im Gesundheitswesen verschärfen und transparent machen.“		„Mehr Eigenverantwortung und Prävention. Leistungskatalog Revision. Ende der Budgetierung.“		„Sicherheit durch stabilisierte Verträge mit den Kassen und Weiterentwicklung des Med-Vereins.“	
KV Pfalz		KV Rheinhessen		KV Saarland		KV Sachsen		KV Sachsen-Anhalt		KV Schleswig-Holstein	
Dr. Anton Coerssael	Dr. Peter Althan	Dr. Günter Gerhardt	Rainer Hinterberger	Dr. Reiner Flöhner	Wolfgang Meurer	SR Dr. habil. Hans-Jürgen Hommel	Dr. Klaus Heckmann	Dr. Burkhard John	Dipl.-Med. Andreas Petri	Dr. Klaus Bittmann	Dr. Hans Kähler
„Eigenbelle Interessenvertretung gegenüber Kassen, Verbänden und Politik, primäre Interessenpolitik.“		„Integrative Vertretung aller ärztlichen Berufsgruppen. Transparenz. Arztwahl.“		„Verbesserung des Normaltarifens. Ausbau der langfristigen Versorgung. Therapiezeit der IVM.“		„Der Politik kritisch. Vorbeverträge abschaffen mit Blick auf die Probleme des Doctors.“		„Mehrfachübertragung budgetabhängige Richtlinien und Eigenberg. keine Versorgungsplan.“		„Vorstärkte. Interessenvertretung der Ärzte, eine Versorgungskonzepte mit Leistungsübertragung.“	
KV Südbaden		KV Südwürttemberg		KV Thüringen		KV Trier		KV Westfalen-Lippe		<p>Die KV-Vorsitzenden – präsentiert in einer Beilage von</p> <p>Die Zeitung der Kassennärztlichen Bundesvereinigungen</p>	
Dr. Gerhard Dieter	Dr. Jän Gebreacher	Prof. Dr. Wolfgang Brech	Dr. Achim Hoffmann-Goldmayer	Dr. Karl Gröschel	Dr. Birgit Mathborth	Dr. Carl-Heinz Müller	Friedrich-Wilhelm Schäffner	Dr. Ulrich Thamer	Dr. Wolfgang Aulke		

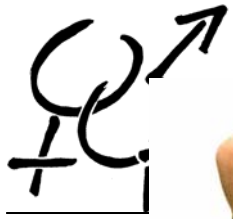
Aber: EuropSocCardiology: Board ist frauenfrei!



Akademische Karriereleiter - Humanmedizin



Quelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung 1998, update 2004



Fehlende Rollen-Vorbilder

Oberärztinnen

Oberärzte

**Gesamte Chirurgie
Gefäß - Chirurgie**

9,9 %

90,1 %

14,6

85,4

Orthopädie

8,5

91,5

**Thorax - Chirurgie
Viszeral - Chirurgie**

13,4

86,6

11,6

88,4

Unfall - Chirurgie

4,7

95,3

Amtliche Krankenhausstatistik 2005 Fachserie 12 / Reihe 6.1.1 Statist. Bundesamt, Wiesbaden



Ärztinnen in der Klinik



Positionen:

C4 – Professorinnen : 2,8 % in klinischen Fächern

Chefärztinnen : 1,4 % z.B. in der Chirurgie

Quelle: Statist. Bundesamt für 2001 und BDC für 31.12. 2001

Jahresgesamtgehalt :

Chefärzte 290.000 Euro

Chefärztinnen 189.000 Euro

Kienbaum Management Consultant: Vergütungsstudie "Führungskräfte in Krankenhäusern 2002"



Das Problem ist doch:
Es gibt gar keine qualifizierte Frau
für diesen verantwortungsvollen
Posten. Oder wissen Sie eine?

leider
nein

Tja...

Genau!

© M. Mark's

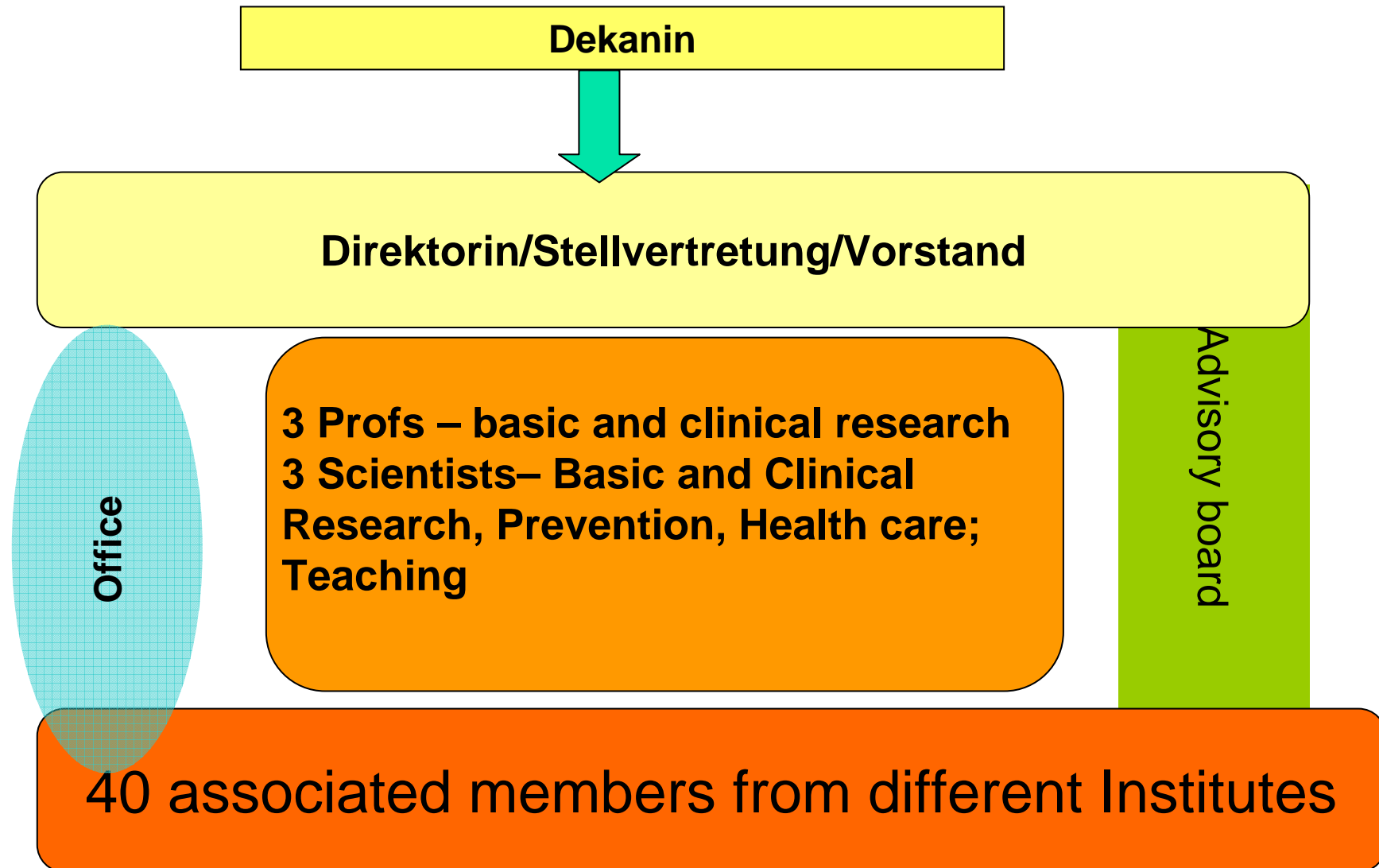


DÄB-Mitglieder beim Ärztetag in Eisenach



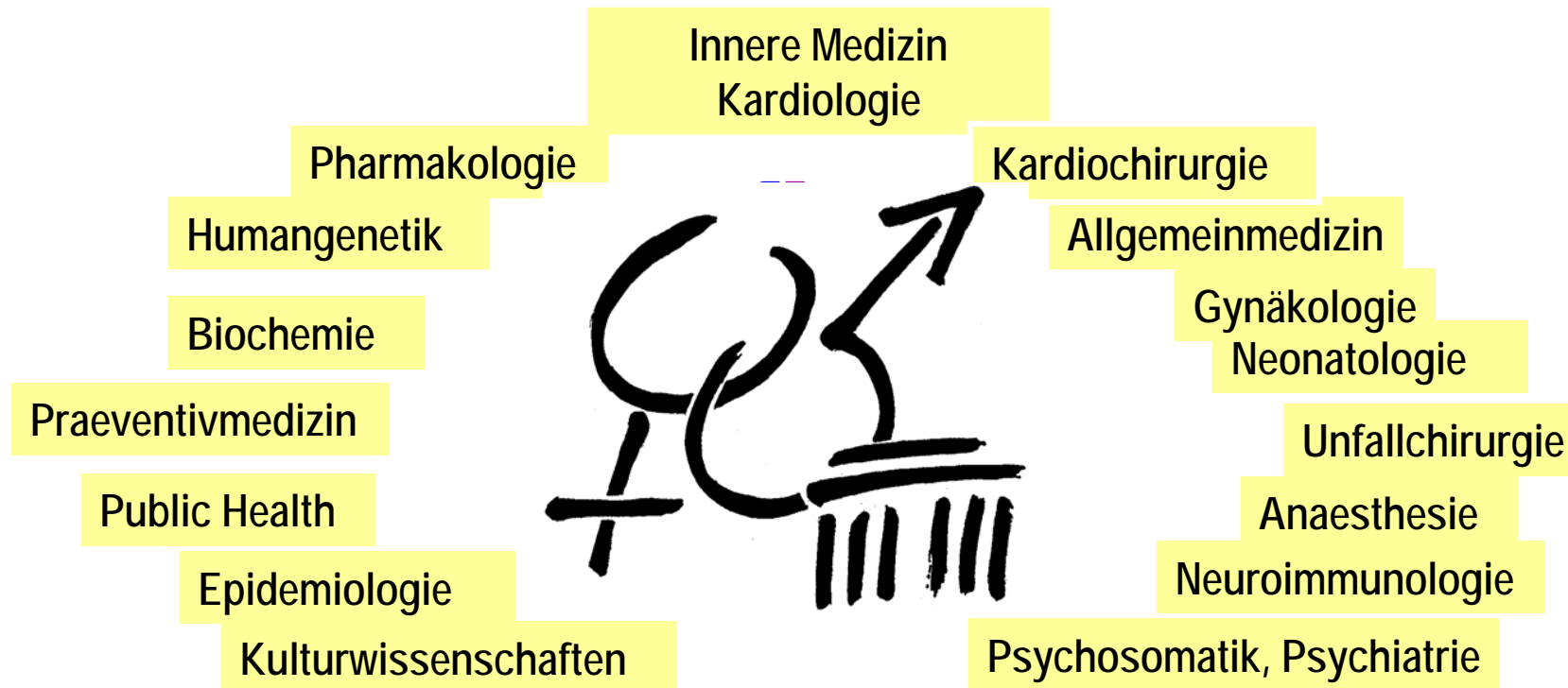


Berliner Institut für Geschlechterforschung in der Medizin -





6. GiM-Symposium: 11.10 2009, Deutsches Herzzentrum Berlin



Quellen:

V Regitz-Zagrosek: Nature Review Drug Development, 2006

Kardio up-2-date, 2007, Internist 2008,

www.charite/gender.de