

## **Geschlechterspezifische Aspekte bei klinischen Studien zu Herz-Kreislaufkrankungen**

Prof. Dr. med. Renate Schnabel, Hamburg

Bei Herz-Kreislaufkrankungen liegen bereits epidemiologisch häufig erhebliche Unterschiede in der Geschlechterverteilung vor. Allein bei den Volkskrankheiten wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern haben Männer ein höheres Risiko, bei Schlaganfall, der häufig in höherem Lebensalter auftritt, liegen die Frauen vorne. Dennoch ist die Gesamtmortalität an kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen höher. Wenn Frauen Herz-Kreislaufkrankungen erleiden, sind sie oft älter und haben mehr Komorbiditäten, wie z.B. eine Niereninsuffizienz, was die medikamentöse Behandlung erschwert. Neben der unterschiedlichen Manifestation ist auch die Prognose oft abhängig vom Geschlecht. Frauen haben so ein höheres Risiko, einen Schlaganfall als Folgeerkrankung von Vorhofflimmern zu erleiden. Auch die periprozedurale Komplikationsrate bei Transkatheter-Aortenklappenersatz-Verfahren ist mit häufigeren lebensbedrohlichen Blutungen bei Frauen höher, was mit anatomischen Unterschieden wie kleinerem Gefäßdurchmesser zusammenhängt (Vlastra W, JACC 2019).

Es gibt ausreichend Evidenz, dass durchaus auch unterschiedliche Krankheitsmechanismen wie die zellulären Effekte von Geschlechtshormonen, Endothelantwort auf Schädigung, vaskuläres Altern und linksventrikulärer Umbau eine Rolle spielen, die auch das Therapieansprechen auf Arzneimittel heterogen machen. Als Beispiel wird aufgezeigt, dass Frauen häufig ein unterschiedliches Risikoprofil haben neben einer höheren Komorbidität zum Manifestationszeitpunkt wie z.B. Schwangerschafts-assoziierten Komplikationen, mehr systemischer Inflammation, erhöhter vaskulärer Steifigkeit und ein eher konzentrisches linksventrikuläres Remodeling. Männer sind eher jünger bei Krankheitsmanifestation mit einer höheren Prävalenz von Hypertonie, anderem Adipositasmuster und häufigerem Alkohol-, Tabak- und Drogenkonsum.

Es bleibt kurz darauf hinzuweisen, dass zudem unterschieden werden muss zwischen biologischen, geschlechtstypischen Mechanismen und Gender, einem soziokulturellen Rollenkonstrukt, das Verhalten, Ausdrucksweisen und Identität als wichtige Determinanten von kardiovaskulärer Gesundheit zusammenfasst und damit Relevanz bei der Betrachtung kardiovaskulärer Erkrankungen hat (Connelly PJ, 2021).

### *Studien zu leitliniengerechter Therapie*

Bei Durchsicht der Studienliteratur werden mögliche Geschlechtsunterschiede in der leitliniengerechten Dosierung von Arzneimitteln selten berücksichtigt. Deshalb ist unser Wissen zu Geschlechtsunterschieden zum Therapieansprechen bei kardiovaskulären Erkrankungen oft limitiert auf retrospektive und post hoc Subgruppenanalysen mit einer zu geringen Anzahl an eingeschlossenen Frauen. Zusammengefasst für klassische Herzinsuffizienzmedikation, die fest verankert ist in den Leitlinien, lässt sich sagen, dass in zwei großen Meta-Analysen ACE-Inhibitoren keinen klaren Benefit bei Frauen zeigten (deFilippis EM 2022). In einer kanadischen Beobachtungsstudie hatten Frauen einen Überlebensvorteil durch Angiotensinrezeptorantagonisten im Vergleich zu ACE-Hemmern (Hudson M 2007), was bei Männern nicht nachweisbar war. Auch bei neueren Medikamenten zur Herzinsuffizienztherapie wie Sacubitril/Valsartan und SGLT2-Inhibitoren lassen sich Geschlechtsunterschiede in den Studiendesigns und Outcomes aufzeigen.

Problematisch ist das weiterhin häufige Fehlen eines systematischen Ansatzes zu möglichen Geschlechtsunterschieden in der Studienkonzeption, in Design, Einschluss, Datenanalyse und Reporting. Um geschlechtsspezifischen Aspekten bei klinischen Studien gerecht zu werden, wurde kürzlich empfohlen (Agarwal A 2021), dass neben der höheren Repräsentation von Frauen in klinischen Studien der Frauenanteil in Leitungspositionen bei klinischen Studien erhöht und geschlechtssensitive Ansätze bereits in den Lebenszyklus von Produkten wie Medikamenten von der Konzeption bis zum Abschlussbericht notwendig sind, um Geschlechtsmissverhältnissen zuvorzukommen.