

# Akutes Koronarsyndrom: Riskanter für Frauen?

## Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich

**Aufsehen erregten Studien, wonach Frauen mit Verdacht auf Herzinfarkt später ins Spital kämen als Männer und Frauen mit einem akutem Koronarsyndrom generell eine schlechtere Prognose hätten. Doch was ist belegt, was nur eine Vermutung? In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit werden die Fakten zusammengefasst.**

*European Heart Journal*

Die häufigste Todesursache in Europa ist nach wie vor eine kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease, CVD). Das gilt gleichermaßen für Männer (40%) und Frauen (49%). Der Anteil der CVD-bedingten Mortalität sank in den letzten vier Dekaden stetig, wobei diese Entwicklung bei den Männern ausgeprägter ist als bei den Frauen. In neueren Studien ist allerdings zu beobachten, dass bei den jüngeren Frauen (< 55 Jahre) mit akutem Koronarsyndrom (ACS) die Mortalität im Lauf der Jahre anstieg, während die KHK-bedingte Mortalität bei den gleichaltrigen Männern sank. Es werden vielerlei mögliche Ursachen für dieses Phänomen diskutiert, doch harte Daten zu Gemeinsamkeiten und Unterschieden zu CVD von Männern und Frauen sind rar. Das liege

nicht zuletzt daran, dass Frauen in kardiovaskulären Studien noch immer unterrepräsentiert seien oder von vornherein ausgeschlossen würden, um ein homogeneres Studienkollektiv zu erreichen und Kosten zu sparen, kritisieren die Autorinnen der kürzlich publizierten Übersichtsarbeit.

### Unterschiedliche Anatomie und Plaquestruktur

Frauen haben dünnere Herzkranzgefäße als Männer. Das geringere Volumen der epikardialen Koronararterien wird durch einen höheren myokardialen Blutfluss ausgeglichen, sodass Männer und Frauen eine ähnlich hohe koronare Flussreserve (coronary flow reserve, CFR) haben. Wegen des geringeren Querschnitts der weiblichen Koronararterien kommt es zu erhöhten Scherkräften am Gefäßendothel. Das könnte ein Vorteil sein: Geringer endothelialer Scherstress wird mit einem erhöhten Risiko für fokale Lipidansammlungen, pathologisches Remodelling und instabile, potenziell thrombotische Plaques in Verbindung gebracht. Die höheren Scherkräfte in den weiblichen Koronararterien könnten deshalb, so eine Hypothese, zusätzlich zu dem bekannten, dank Östrogen niedrigeren kardiovaskulären Risiko der Frauen vor der Menopause beitragen.

Kardiovaskuläre Plaques sind bei Frauen eher diffus und nicht stenosierend. Das Gesamtvolumen der Plaques ist kleiner als bei Männern, und sowohl der Kalziumgehalt als auch das Ausmass der Nekrose im Kern der Plaque sind geringer. Dazu passt die Beobachtung, dass bei den Männern eher eine Plaqueruptur und bei den Frauen, besonders vor der Menopause, eher eine Plaqueerosion Ursache eines Myokardinfarkts ist.

### Identische Risikofaktoren, aber unterschiedliche Relevanz

Höheres Alter, Diabetes und Rauchen – die klassischen ACS-Risikofaktoren gelten für Männer wie Frauen. Allerdings unterscheiden sich die Risikomuster zwischen den Geschlechtern im Detail.

## MERKSÄTZE

- ▶ Die klassischen Symptome Druck, Schmerz und Engegefühl im Brustkorb treten bei mehr als 80 Prozent der Frauen und Männer mit ACS auf.
- ▶ Frauen mit ACS sind im Durchschnitt älter als Männer mit ACS. Nur bei den eher atypischen ACS-Patientinnen im jungen und mittleren Alter ist die Prognose im Vergleich mit gleichaltrigen Männern schlechter.
- ▶ Frauen haben häufiger zusätzliche Symptome wie Nackenschmerz, Fatigue, Dyspnoe oder Nausea und seltener Thoraxsymptome als Männer.
- ▶ Bei bis zu einem Drittel der Frauen mit ACS gibt es keinen angiografischen Befund, der die Symptome erklären könnte. Eine nicht stenosierende KHK und die mikrovaskuläre Angina pectoris ist bei Frauen häufiger als bei Männern.
- ▶ Das für Frauen erhöhte Blutungsrisiko könnte durch eine korrekte Dosierung von Thrombozytenaggregationshemmern vermindert werden.

Rauchen scheint für Frauen kardiovaskulär riskanter zu sein, und das Gleiche gilt für Diabetes. Auch genetische Faktoren könnten bei den Frauen stärker zu Buche schlagen, zumindest bei den jüngeren ACE-Patientinnen unter 65 Jahren. Falls die Mutter einen Myokardinfarkt hatte, ist das Myokardrisiko für die Tochter bis zum Alter von 65 Jahren vierfach höher als für gleichaltrige Männer oder für Frauen über 65 Jahre. Durch psychosozialen Stress als ACS-Risikofaktor scheinen insbesondere jüngere Frauen besonders gefährdet zu sein, wobei über potenzielle Ursachen dieses Phänomens kaum objektiv Gesichertes bekannt ist und umso mehr spekuliert wird. Vermutlich spielen dabei individuelle Eigenschaften und das gesellschaftliche Rollenbild der Frau eine grössere Rolle als das weibliche Geschlecht per se. Allerdings sind Frauen in der Tat anfälliger für Störungen der Mikrozirkulation, und der Aktivierungsprozess der sogenannten Stressachse (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde) unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen.

### **Spezifisch weibliche Physiologie als Schutz- und Risikofaktor**

Östrogen schützt prämenopausal Herz und Gefässe. Der Versuch, diesen protektiven Effekt durch Hormonsubstitution in und nach den Wechseljahren zu erhalten, ist gescheitert. In randomisierten Studien wurde ein kardiovaskulärer Vorteil mittels Hormonsubstitution nicht nur verfehlt, sondern bei den substituierten Frauen traten tendenziell sogar mehr ACS auf. Deshalb ist die Hormonsubstitution in kardioprotektiver Absicht umstritten, und sie wird zurzeit nicht empfohlen.

Ganz aufgegeben hat man die Idee aber noch nicht. Vielmehr gehen ihre Befürworter derzeit davon aus, dass es nur auf das richtige, frühe Timing der Hormonsubstitution ankomme und bestimmte Gruppen von Frauen doch profitieren könnten. Ausdrücklich keine Option sind jedoch prämenopausale östrogenhaltige Kontrazeptiva für Frauen mit bereits bestehenden CVD.

Mit den Wechseljahren ändert sich neben dem Hormonprofil auch der Eisenstatus. Ob zu viel oder zu wenig Eisen das kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflusst, ist zurzeit umstritten. Während die einen von negativen kardiovaskulären Effekten steigender Eisenspiegel bei Frauen mit früher Menopause berichten, postulieren andere, dass im Gegenteil zu wenig Eisen dem Herzen schade.

Oft ist zu lesen, dass eine Schwangerschaft sozusagen einen Blick in die gesundheitliche Zukunft der Frau erlaube: Mit der Anzahl der Komplikationen steige auch das kardiovaskuläre Risiko im weiteren Leben der Frau. In der Tat zeigte eine Studie, dass das KHK-Risiko bei denjenigen Frauen am höchsten war, die während ihrer Schwangerschaft Präeklampsie, Plazentaablösung, Schwangerschaftshypertonie und Schwangerschaftsdiabetes entwickelten. Darüber hinaus zeigte sich, dass das KHK-Risiko auch 25 Jahre nach einem Schwangerschaftsdiabetes um das Zwei- bis Dreifache erhöht war.

### **KHK bei Frauen häufiger nicht stenosierend**

Die Symptome einer myokardialen Ischämie sind nicht allein durch den kompletten Verschluss von Herzkranzgefässen zu erklären. Eine bedeutende Rolle spielt auch die mikrovaskuläre Angina pectoris. Sie ist als myokardiale Ischämie mit

nicht stenosierender KHK (< 50% Reduktion des Gefässquerschnitts und/oder CFR > 0,8) und einer CFR-Reduktion und/oder einem induzierbaren mikrovaskulären Spasmus definiert. Die mikrovaskuläre Ischämie betrifft zirka die Hälfte der Patienten mit nicht stenosierender KHK beziehungsweise normalen Befunden in der Bildgebung. Obwohl äussere Herzkranzgefässe nicht verschlossen sind, erleiden diese Patienten eine schwere myokardiale Ischämie oder einen Herzinfarkt. Die mikrovaskuläre Angina pectoris kommt bei Frauen etwa zweimal häufiger als bei Männern vor.

Eine reduzierte CFR scheint auch eine grosse Rolle für die Entstehung einer koronaren mikrovaskulären Erkrankung (coronary microvascular disease, CMVD) zu spielen und die CMVD wiederum bei der Entstehung der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) – der häufigsten Herzinsuffizienz im Alter, besonders bei Frauen. Es sei darum wichtig, dass symptomatische Patienten ohne regionale epikardiale Stenosen weiter abgeklärt würden, betonen die Autorinnen der Übersichtsarbeit.

### **Symptome werden unterschiedlich gedeutet**

Die klassischen Symptome Druck, Schmerz und Engegefühl im Brustkorb treten bei mehr als 80 Prozent der Frauen und Männer mit ACS auf.

Frauen haben häufiger als Männer zusätzliche Symptome wie Nackenschmerz, Fatigue, Dyspnoe oder Nausea. Abgesehen von der Tatsache, dass insgesamt mehr Frauen als Männer keine Thoraxsymptome haben, führen Frauen ihre Beschwerden offenbar häufiger auf nicht kardiale Ursachen zurück wie Reflux, Stress oder Angst. Frauen warten länger, bis sie die Rettung rufen, und es ist weniger wahrscheinlich, dass bei ihnen in der Notfallambulanz eine elektrokardiografische Untersuchung erfolgt und ihr Troponinwert bestimmt wird. Frauen mit ACS sind in der Regel älter, und sie haben mehr Komorbiditäten als Männer mit ACS. Das mag einer der Gründe sein, weswegen ein ACS bei einer jüngeren Frau insbesondere dann übersehen wird, wenn keine Thoraxsymptome vorhanden sind.

### **Männliche und weibliche Differenzialdiagnosen**

Bei bis zu 10 Prozent aller ACS-Patienten und bei bis zu einem Drittel der betroffenen Frauen gibt es keinen angiografischen Befund, der die Symptome erklären könnte. Zu den möglichen Differenzialdiagnosen gehören Plaqueerosion, Arrhythmien, koronare Gefässspasmen, spontane Koronardissektion (SCAD), Takotsubo-Kardiomyopathie (broken heart syndrome) oder Myokarditis.

Während die Myokarditis oft die richtige Differenzialdiagnose ist, sollte bei den Frauen immer auch an die Takotsubo-Kardiomyopathie, SCAD oder koronare Gefässspasmen gedacht werden. Die Takotsubo-Kardiomyopathie ist zwar insgesamt selten (bis zu 3% der ACS), bei postmenopausalen Frauen jedoch zweimal prävalenter. SCAD ist nur bei 1 bis 4 Prozent der ACS-Fälle die Ursache, bei jungen Frauen  $\leq$  50 Jahren aber mit bis zu 35 Prozent wesentlich häufiger, ebenso bei Schwangeren mit ACS (43%). Koronare Gefässspasmen scheinen bei Frauen mit ACS häufiger vorzukommen als bei Männern (und generell häufiger bei Asiaten als bei Kaukasiern).

### Gibt es Unterschiede bei der Therapie?

Die einschlägigen Guidelines zur ACS-Diagnose und -Therapie und die dazu gehörenden Risikoabschätzungen wurden grösstenteils auf der Basis von Daten erarbeitet, die in Studien mit Männern ermittelt wurden. Angesichts dieser Tatsache und neuerer Beobachtungen, wie die bereits erwähnte höhere Prävalenz nicht stenosierender KHK bei Frauen, scheint es fragwürdig, diese Guidelines tel quel bei Frauen mit ACS anzuwenden. Dasselbe gilt für die klinisch weitverbreitete Praxis, geschlechtsspezifische Grenzwerte für das kardiale Troponin nicht zu beachten. Eine bessere Risikobewertung ist jedoch möglich, wenn für den hoch sensitiven Troponintest das geschlechtsspezifische 99. Perzentil als Cut-off verwendet wird.

Ob Frauen wegen fehlender geschlechtsspezifischer Guidelines, atypischer Symptomatik und/oder Komorbiditäten bei ACS seltener einen Stent oder einen Bypass erhielten, sei eine offene Frage, so die Autorinnen der Übersichtsarbeit. Die geschlechtsspezifischen Risiken und Prognosen einer PCI (percutaneous coronary intervention) oder einer Bypass-Operation sind im *Kasten* zusammengefasst.

Von besonderer Bedeutung ist das erhöhte Blutungsrisiko für die Frauen mit ACS. Es wird auf das höhere Alter der Patientinnen, ihre häufigeren Komorbiditäten und die mangelnde Anpassung der Dosis von Antikoagulanzen auf ihr Körpergewicht zurückgeführt. Aber auch hormonell bedingte Fluktuationen der Gerinnungsaktivität (Menstruationszyklus, hormonelle Kontrazeptiva oder Hormonsubstitution, Schwangerschaft, Menopause) dürften für Blutungen und Thrombosen bei Frauen mit ACS eine Rolle spielen. Wie sich die komplexen Wechselwirkungen zwischen Thrombozytenaggregation und Hormonen genau gestalten, ist jedoch noch nicht geklärt.

Insbesondere bei postmenopausalen Frauen gilt eine zu hohe Dosierung von Thrombozytenaggregationshemmern als be-

deutende Ursache für das erhöhte Blutungsrisiko. Bis zu ein Viertel des für Frauen erhöhten Blutungsrisikos könnte durch eine korrekte Dosierung vermieden werden.

Richtig dosiert haben sich die P2Y12-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel (Plavix® und Generika), Prasugrel (Efient®), Ticagrelor (Brilique®) und Cangrelor (Kengrexal®) auch bei Frauen als sicher erwiesen, und die Auswahl des jeweiligen Medikaments sollte somit unabhängig vom Geschlecht erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sei bei der Dosierung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Abciximab [ReoPro®], Eptifibatid [Integrilin®], Tirofiban [Aggrastat®]) geboten, weil diese Medikamente Frauen häufig nicht in der optimalen Dosierung verabreicht würden; das Gleiche gelte für Prasugrel und Heparine, so die Autorinnen der Übersichtsarbeit.

Welche Thrombozytenaggregationshemmer Schwangere nach einem ACS am besten erhalten sollten, ist eine offene Frage. Entsprechende Guidelines fehlen, das Gleiche gilt für Studien, sodass einige Substanzen nicht empfohlen werden, weil es keine Daten zu ihrer Anwendung bei Schwangeren gibt.

### Haben Frauen mit ACS generell schlechtere Karten als Männer?

Statistiken zeigen, dass die Verordnung einer optimalen medikamentösen Therapie nach einem ACS mit Lipidsenkern und Thrombozytenaggregationshemmern bei Frauen unwahrscheinlicher ist als bei Männern. Statistiken zeigen aber auch, dass Frauen nach einem ACS ihre Medikamente weniger zuverlässig anwenden als Männer und Rehabilitationsangebote seltener annehmen.

Es scheint deshalb wenig erstaunlich, dass die kurzfristige Prognose für eine typische ACS-Patientin (≥ 65 Jahre) auf den ersten Blick schlechter aussieht als für einen Mann mit ACS. Berücksichtigt man jedoch Alter und Komorbiditäten der typischen ACS-Patientinnen, verschwindet dieser vermeintliche Nachteil.

Ob Frauen nach einem ACS langfristig nicht doch schlechter abschneiden als Männer, ist umstritten. Beweisen konnte man es bis jetzt nicht. Zwar gibt es Studien, die auf den ersten Blick einen geschlechtsspezifischen Nachteil für die Frauen dokumentieren, dieser Nachteil verschwand jedoch, nachdem die Daten statistisch bereinigt worden waren (Alter, Komorbiditäten usw.).

Nur bei den eher atypischen ACS-Patientinnen im jungen und mittleren Alter sieht die Prognose im Vergleich mit gleichaltrigen Männern schlechter aus. Als mögliche Ursache verweisen die Autorinnen der Übersichtsarbeit auf die eingangs genannten Risikofaktoren sowie eine verzögerte und suboptimale Behandlung dieser ACS-Patientinnen. ▲

Renate Bonifer

Interessenlage: Zwei Autorinnen der Übersichtsarbeit wurden durch den Schweizerischen Nationalfonds und verschiedene Stiftungen unterstützt. Zwei Autorinnen geben Vortrags- und Beraterhonorare verschiedener Firmen an.

Quelle:

Haider A et al.: Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. Eur Heart J 2020; 41(13): 1328-1336.

### PCI, Bypass und geschlechtsspezifische Risiken

- ▲ Der prinzipielle kurz- und langfristige Nutzen einer möglichst raschen invasiven Intervention zur Wiederherstellung der koronaren Durchblutung ist für Frauen und Männer nachgewiesen.
- ▲ Für Frauen besteht bei einer PCI (percutaneous coronary intervention) ein generell höheres Risiko für Blutungen und vaskuläre Komplikationen.
- ▲ Das perioperative Risiko einer Bypass-Operation ist bei Frauen und Männern etwa gleich, mit Ausnahme einer höheren Anzahl sternaler Wundinfektionen bei den Frauen.
- ▲ Für die Prognose nach einer Bypass-Operation gibt es keine geschlechtsspezifischen harten Daten. Postoperativ beobachtet wurde sowohl kurz- als auch langfristig eine höhere Mortalität für Frauen (auch nach statistischer Berücksichtigung von Alter und Komorbiditäten).
- ▲ Für Schwangere wird eine PCI bei akutem STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt) empfohlen. Schwangere mit einem NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt) mit stabilem Status und niedrigem Risiko sollten vorzugsweise nicht invasiv behandelt werden.