

Diverse Diversitäten

Gendermedizin als erster Schritt Richtung massgeschneiderte Präzisionsmedizin.

Nicole Steck, Studienleitung CAS in Sex- and Gender-Specific Medicine, info@gender-medicine.ch

Prof. Dr. med. Vanessa Banz, Leitende Ärztin Viszerale und Transplantationschirurgie, Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Inselspital, vanessa.banz@insel.ch



Nicole Steck



Vanessa Banz

Auf dem Weg zur massgeschneiderten Präzisionsmedizin ist sie eigentlich der logische erste Schritt: die geschlechtsspezifische Medizin. Trotz klarer Faktenlage und zahlreicher Publikationen zur Gendermedizin werden Frauen und Männer in der Praxis aber häufig noch nicht spezifisch diagnostiziert und behandelt. Ein neuer Weiterbildungsstudiengang der Universitäten Bern und Zürich will jetzt das Bewusstsein für Genderspezifität erhöhen, die bestehende Evidenz vermitteln und Wissenslücken diskutieren.

In der Medizin galt der Mann lange als Standard. Seine Symptome, seine Beschwerden, seine Therapiedosierung, werden heute noch als der «normale» Verlauf angesehen. Für Frauen kann dieser Ansatz zum Beispiel bei einem Herzinfarkt tödlich sein: Sie erkennen ihre – häufig diffusen – Symptome nicht und wenden sich nicht oder zu spät an eine Notfalleinrichtung¹. Aber auch medizinische Fachpersonen können die oft unspezifischen Symptome häufig nicht richtig einschätzen und erkennen den Ernst der Lage nicht. Wenn Man(n) mit Druck auf der Brust kommt mit Ausstrahlung in die linke Schulter schreien alle Sirenen und das EKG wird ohne weitere Überlegungen hervorgeholt. Kommt Frau mit dem gleichen Beschwerdebild, wird ein PPI verordnet und es wird nach dem Ausmass der psychischen Belastung gefragt. Und als Erstes in Richtung «funktionelle Beschwerden» gesucht. Vielleicht tönt das jetzt etwas plakativ. Aber die Realität zeigt, dass Frauen nach wie vor eher an ihrem Herzinfarkt sterben als Männer. Und das ist nicht gut.

Der Herzinfarkt mag eines der eindrucklichsten Beispiele sein, das einzige ist er keineswegs. So werden neue Medikamente nach wie vor vorwiegend an Männern getestet, obwohl geschlechtsspezifische Unterschiede für die Verteilung und Metabolisierung von Arzneistoffen eindeutig nachgewiesen sind. Spätestens nach dem Contergan-Skandal in den 1960er-Jahren bevorzugte die Pharmaindustrie Männer als Testpersonen, um Schäden an ungeborenem Leben zu verhindern. Es dauerte gut dreissig Jahre, bis sich die Erkenntnis durchsetzte, dass sich Wirkung und Nebenwirkungen von Arzneimitteln

bei Männern und Frauen unterscheiden können². So braucht eine Tablette deutlich länger durch den Körper einer Frau als durch den Körper eines Mannes³. Auch die Enzyme zum Abbau der Wirkstoffe unterscheiden sich⁴, sodass sich Dauer und Intensität der Wirkung von Medikamenten deutlich voneinander unterscheiden können. Ein Beispiel ist das Schlafmittel Zolpidem. Erst nachdem festgestellt worden war, dass das Medikament bei Frauen am nächsten Morgen noch nachwirkt und unter anderem die Fahrtüchtigkeit gefährdet, wurde ein Warnhinweis mit einer niedrigeren Dosierungsempfehlung für Frauen angebracht. Jüngst analysierte Zahlen der US-Arzneimittelbehörde FDA für die Periode 2004 bis 2013 zeigen, dass bei Frauen über 50% häufiger unerwünschte Wirkungen nach Medikamenteneinnahmen auftreten als bei Männern.

Zwar wurden aufgrund solcher Erkenntnisse die Richtlinien angepasst und heute müssen auch weibliche Probandinnen in klinische Studien eingeschlossen werden. Allerdings fürchten (nicht nur!) Pharmafirmen die Komplexität – Hormonschwankungen durch den weiblichen Zyklus, Verhütungsmittel und Menopause – und setzen die Anforderungen nur sehr zögerlich um. Deshalb sind Frauen in Arzneimittelstudien gemäss einer FDA-Analyse nach wie vor deutlich unterrepräsentiert⁵. Das Problem beginnt aber nicht erst in der klinischen Studie: In der Grundlagenforschung wird die Frage nach dem Geschlecht von Zelle oder Tier kaum gestellt und selten rapportiert. Analysen zeigen, dass rund 90% der Daten an männlichen Tieren erhoben werden⁶⁻⁹. Dabei hat der Geschlechts-Bias zulasten der weiblichen Tiere in den letzten Jahren gar zugenommen¹⁰, die Gründe sind unklar.

Es gibt sie wirklich, «the man flu»

Ich (Anmerkung: VB) muss ehrlich zugeben, dass ich bis vor Kurzen meine männlichen Kollegen und meine Männer zu Hause nicht wirklich ernst genommen habe, als sie versucht haben, mir zu erklären, dass sie an der «fast schon fatalen» Männergrippe erkrankt seien. Und deswegen auch wie tote Waschlappen im Bett oder auf dem Sofa herumliegen mussten. Und betätigt werden mussten. Spätestens nachdem ich aber auf verschiedene Publikationen gestossen bin, habe ich nun grösseres Verständnis: es gibt sie wirklich, the «man flu»^{11,12}.

CAS in Sex- and Gender-Specific Medicine

Das neue CAS in Sex- and Gender-Specific Medicine startet im kommenden Mai. In elf Modulen werden geschlechtsspezifische Aspekte in den unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen sowie in der medizinischen Forschung aufgezeigt und diskutiert. Die Module «Einführung in geschlechtsspezifische Medizin», «Kardiovaskuläre Medizin», «Endokrinologie und Metabolismus», «Studiendesign und Forschung», «Onkologie», «Neurologie und Psychiatrie», «Pharmakologie, Anästhesie und Intensivmedizin», «Muskuloskeletale Medizin, Autoimmunität & Gender-Forensik», «Hausarztmedizin und Gesundheitsversorgung» oder «Infektiologie, Pneumologie und Urologie» können auch als Einzelveranstaltungen besucht werden. Das von den Universitäten Bern und Zürich gemeinsam angebotene CAS kann in einem oder in zwei Jahren absolviert werden und richtet sich an Personen mit einem Masterabschluss in Medizin oder in einem verwandten Bereich.

Mehr dazu finden Sie unter www.gender-medicine.ch

Die Männer können nichts dafür – ihr Immunsystem ist einfach anders. Das Erkennen und Bekämpfen von viralen Infektionen durch das angeborene Immunsystem sowie die «downstream»-Signale des erworbenen Immunsystems funktionieren unterschiedlich, je nach Geschlecht. Es gibt klare, messbare Unterschiede, die sich zum Beispiel in der Menge der ausgeschütteten Zytokine wie IFN-gamma oder in der Aktivität der Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen oder der Dendritischen Zellen widerspiegeln (Abbildung 1). Neben den biologischen Unterschieden spielen auch kulturell und sozial bedingte Verhaltensweisen eine grosse Rolle, im Englischen mit «Gender» beschrieben. Frauen und Männer nehmen Symptome anders wahr, verarbeiten und kommunizieren diese anders.

Das Gender beeinflusst auch zahlreiche, für die Gesundheit relevante Faktoren wie Ernährung, Sport, Suchtverhalten oder das Absolvieren von Vorsorge-Untersuchungen. Übrigens zum Thema Vorsorge-Untersuchungen: Geschätzte 2–5% der Bevölkerung ist transgender. Haben Sie sich schon mal gefragt, wie man Trans-Frauen am besten an die Vorsorgeuntersuchungen anbindet? Denn viele von ihnen behalten ihre Prostata und haben somit trotz weiblicher Hormontherapie ein Risiko für die Entstehung von Prostatakrebs. Genauso wie Trans-Männer, die ihre cervix uteri behalten und somit gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen benötigen.

Unterschiedliche Immunantworten

Ein anderes sehr gutes Beispiel, das Geschlechtsunterschiede auf verschiedenen Ebenen veranschaulicht, ist die Lebertransplantation¹³. Studien aus den USA zeigen, dass Frauen auf der Warteliste für eine Transplantation geringere Chancen haben, ein Organ zu erhalten und ein höheres Risiko, während der Wartezeit aufgrund der Lebererkrankung zu sterben. Der Unterschied zeigt sich besonders stark bei Patientinnen mit einem hohen MELD (model for end-stage liver disease)-Score. Grund dafür dürften zum Teil nicht für Frauen optimierte Nierenfunktionstests sowie eine unterschiedliche körperliche Konstitution sein, dies erklärt aber nicht den ganzen Geschlechtsunterschied. Verschiedene Studien zeigen zudem eine tiefere Lebensqualität für Frauen als für Männer nach der Transplantation. Insbesondere bei Hepatitis C kam es vor Einsatz der DAA (direct acting antiviral)-Therapie zudem bei Frauen nach der

Transplantation häufiger zu Rückfällen und sie sprachen schlechter auf Interferon-Ribavirin-basierte Therapien an. Die unterschiedlichen Immunantworten der Männer und Frauen (Frauen sind «immunogener» als ihre männlichen Kollegen) führt auch dazu, dass das Risiko einer Abstossung je nach Geschlecht des Empfängers anders ist. Eine grosse multizentrische Studie konnte zeigen, dass das männliche Geschlecht protektiv ist (OR 4.7, $p = 0.016$) gegen eine Abstossung bei Patienten, bei denen man eine Immuntoleranz erzielen wollte mit dem Absetzen der postoperativen Immunsuppression¹⁴.

Geschlechtsunterschiede sind auch in der bariatrischen Chirurgie von grosser Bedeutung¹⁵. Männer, die rund einen Fünftel dieser Operationen ausmachen, sind in der Regel älter, haben einen höheren BMI, sind weniger depressiv und haben mehr Komorbiditäten. Sie erleiden nach der Operation deutlich häufiger schwere Komplikationen und verlieren weniger Gewicht. Dennoch sind sie ein Jahr nach der Operation mit dem Ergebnis zufriedener.

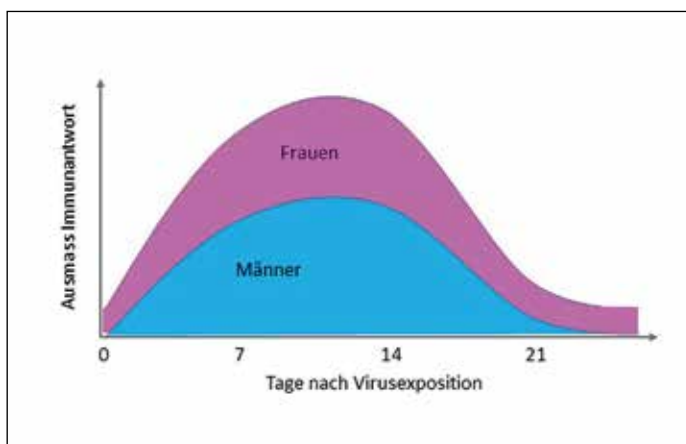
Die als «Frauenkrankheit» bekannte Osteoporose wird bei Männern häufig gar nicht erkannt¹⁶. Während die Diagnosekriterien für Frauen etabliert sind, werden jene für Männer kontrovers diskutiert. Rund 50 Prozent der Frauen, aber nur zehn Prozent der Männer, die eine Fragilitätsfraktur erlitten, werden anschliessend bezüglich Osteoporose behandelt. Dies ist umso besorgniserregender, als die Mortalität nach einem Hüftbruch bei Männern höher ist als bei Frauen.

Eine Suche in der medizinischen Online-Datenbank PubMed ergibt, dass jährlich 8000 bis 9000 Artikel zum Thema Sex und Gender in der Medizin publiziert werden. Allerdings fliesst das Wissen nur langsam in die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowie in die medizinische Forschung ein. Die systematische Integration in das medizinische Curriculum steht noch in den Anfängen und wird von den Universitäten unterschiedlich engagiert angegangen.

Spezifische Weiterbildung in geschlechtsspezifischer Medizin ist gefragt

Prof. Daniel Candinas, Vizerektor Forschung der Universität Bern und Klinikdirektor der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspi-

tal Bern, und Prof. Beatrice Beck Schimmer, Direktorin Universitäre Medizin Zürich an der Universität Zürich, haben deshalb gemeinsam die Schaffung einer umfassenden und spezifischen Weiterbildung in geschlechtsspezifischer Medizin initiiert. Das CAS in Sex- and Gender-Specific Medicine (siehe Kastenmeldung) soll Schweizer Ärztinnen und Ärzte bezüglich der geschlechtsspezifischen Medizin sensibilisieren, die individuelle Behandlung von Patientinnen und Patienten verbessern und die entsprechende Forschung vorantreiben. Die Referierenden – Expertinnen und Experten aus dem In- und Ausland – werden den Teilnehmenden die neuste Evidenz in den verschiedenen Bereichen aufzeigen, aber auch allfällige Forschungslücken und ihre Konsequenzen im klinischen Alltag diskutieren. Dies soll dazu beitragen, dass mit der Gendermedizin ein wichtiger erster Schritt Richtung massgeschneiderte Präzisionsmedizin in Schweizer Praxen und Spitälern Einzug hält.



Nach der Virusexposition sind die Antigenerkennung und die Auslösung der Immunantworten bei Frauen höher als bei Männern. Bei der Rückkehr des Immunsystems in die Homöostase nach Eliminierung des Virus halten Frauen eine erhöhte Immunantwort aufrecht, was zu einem grösseren Risiko für die Entwicklung einer Immunpathologie führt. Im Gegensatz dazu kann die niedrigere antivirale Immunreaktion bei Männern zu einem erhöhten Risiko der Viruspersistenz führen.

Referenzen:

- 1 Clerc Liaudat C, Vaucher P, De Francesco T, et al. Sex/gender bias in the management of chest pain in ambulatory care. *Womens Health (Lond Engl)* 2018;14:1745506518805641. doi:10.1177/1745506518805641
- 2 Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. 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;46:505–11. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x
- 3 Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:36–42. doi:10.1080/00365520310000410
- 4 Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol. Pharmacol.* 2009;76:215–28. doi:10.1124/mol.109.056705
- 5 Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1960–9. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.070
- 6 Shah K, McCormack CE, Bradbury NA. Do you know the sex of your cells? *Am J Physiol Physiol* 2014;306:C3–18. doi:10.1152/ajpcell.00281.2013
- 7 Taylor K, Vallejo-Giraldo C, Schaible NS, et al. Reporting of sex as a variable in cardiovascular studies using cultured cells. *Biol Sex Differ* 2011;2:11. doi:10.1186/2042-6410-2-11
- 8 Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:859–66. doi:10.1038/nrn3360
- 9 Zucker I, Beery AK. Males still dominate animal studies. *Nature* 2010;465:690–690. doi:10.1038/465690a
- 10 Ramirez FD, Motazedian P, Jung RG, et al. Sex Bias Is Increasingly Prevalent in Preclinical Cardiovascular Research: Implications for Translational Medicine and Health Equity for Women: A Systematic Assessment of Leading Cardiovascular Journals Over a 10-Year Period. *Circulation* 2017;135:625–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668
- 11 Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *BioEssays* 2012;34:1050–9. doi:10.1002/bies.201200099
- 12 Sue K. The science behind 'man flu'. *BMJ* 2017;359:j5560. doi:10.1136/bmj.j5560
- 13 Sarkar M, Watt KD, Terrault N, et al. Outcomes in liver transplantation: Does sex matter? *J Hepatol* 2015;62:946–55. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.023
- 14 Benítez C, Londoño M-C, Miquel R, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58:1824–35. doi:10.1002/hep.26426
- 15 Kochkodan J, Telem DA, Ghaferi AA. Physiologic and psychological gender differences in bariatric surgery. *Surg Endosc* 2018;32:1382–8. doi:10.1007/s00464-017-5819-z
- 16 Szulc P, Kaufman JM, Orwoll ES. Osteoporosis in Men. *J Osteoporos* 2012;2012:1–5. doi:10.1155/2012/675984