

# FORTBILDUNG

Geringere Wahrscheinlichkeit, aber höhere Mortalität

## Herzinfarkt bei Frauen

Frauen, die einen akuten Myokardinfarkt (AMI) erleiden, haben eine höhere Mortalität im Vergleich zu Männern. In den letzten Jahren erhielt das geschlechtsspezifische Management daher vermehrte Aufmerksamkeit (1-9). Die aktuelle Richtlinienbasierte Diagnostik und Therapie ist weiterhin geschlechtsunabhängig, obwohl eine zunehmende Anzahl an Studien signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in klinischer Präsentation, Symptomatik, laborchemischen Ergebnissen und Therapie berichten. Die dabei beobachteten Unterschiede sind meist zum Nachteil der Frauen inklusive einer erhöhten Rate an Fehldiagnosen, einer verzögerten Diagnose und einer erhöhten Mortalität. Zudem beruhen die aktuellen Richtlinien auf Daten von Studien mit einem Frauenanteil von gerade 25%.

**Les femmes souffrant d'un Infarctus du myocarde ont un taux de mortalité plus élevé que les hommes. Ces dernières années, la gestion sexospécifique a fait l'objet d'une attention accrue (1-9). Le diagnostic et le traitement fondé sur les lignes directrices actuelles continuent d'être indépendants du sexe, bien qu'un nombre croissant d'études fassent état de différences significatives entre les sexes en ce qui concerne la présentation clinique, les symptômes, les résultats de laboratoire et le traitement. Les différences observées sont principalement au désavantage des femmes, y compris un taux accru de diagnostics erronés, un diagnostic tardif et une mortalité accrue. De plus, les lignes directrices actuelles sont fondées sur des données provenant d'études portant sur seulement 25% de femmes.**

Aktuelle Daten einer Beobachtungsstudie des «National Registry of Myocardial Infarction» der USA zeigten eine signifikant höhere Krankenhausmortalitätsrate bei Frauen bei Diagnose Myokardinfarkt von 15% gegenüber nur 10% bei Männern(10). Insbesondere junge Frauen ohne Thoraxschmerzen besitzen eine höhere Krankenhausmortalitätsrate für AMI als Männer gleichen Alters. Ähnliche Daten wurden durch eine prospektive Schweizer Studie, mit Einschluss von 20.290 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), erhoben. Die Krankenhausmortalitätsrate von Frauen war hierbei erhöht (10.7% vs 6.3%;  $p < 0.001$ ), ebenso die Mortalitätsrate bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) (4.2% vs 3%;  $p = 0.018$ ). Darüber hinaus werden bei Frauen mit Diagnose Myokardinfarkt weniger häufig PCI durchgeführt (OR = 0.65; 95% CI 0.61 to 0.69) und sogar nach Korrektur/Neujustierung der Einflussfaktoren bleibt das weibliche Geschlecht assoziiert mit einer geringeren Rate eine PCI (OR = 0.70; 95%



Dr. med.  
Maria Rubini Gimenez  
Basel

CI 0.64 to 0.76) zu bekommen (11). Eine Ursachenklärung ist bei der Signifikanz dringend notwendig und benötigt weitere Studien. Die heutige Diagnostik des Myokardinfarkts beruht dabei auf drei Säulen: Klinische Präsentation, laborchemische Troponin (cTn) Messung und Elektrokardiogramm (EKG) (12,13). Im Folgenden versuchen wir auf die jeweiligen Besonderheiten bei weiblichen Patienten einzugehen.

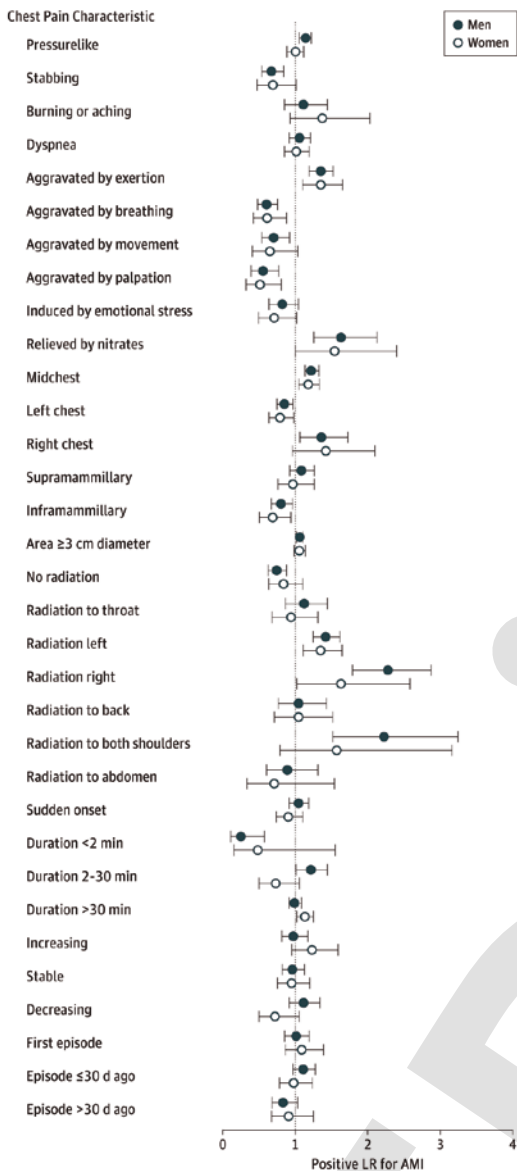
### Chest Pain Characteristics bei Frauen mit Myokardinfarktverdacht

Mehrere aktuelle Studien lassen vermuten, dass sich die klinischen Symptome der Frauen von denen der Männer unterscheiden, insbesondere das Vorliegen von sogenannten atypischen Chest Pain Characteristics (CPC) ist gehäuft. In einer Metaanalyse zum Thema Geschlechtsunterschiede zeigten sich eher Symptome wie Rückenschmerz, Palpitationen, Nausea und Appetitverlust bei Frauen als führende Symptome. Diese Studie folgerte daraus die Notwendigkeit einer geschlechtsspezifischen Public-Health-Kampagne zur Evaluation von Symptomen des akuten Myokardinfarkts (8).

In den letzten Jahren hat u.a. unsere Studiengruppe einen Fokus auf die Untersuchung von frauenspezifischen CPC gelegt, um Frauen mit Herzinfarkt von Frauen mit nicht-Herzinfarkt-assoziierten Leiden wie muskuloskeletalen Schmerzen schneller und genauer zu unterscheiden. In unserer Studie konnte jedoch trotz Benutzung von frauenspezifischen CPC keine Verbesserung in der Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarkts auf der Notfallstation gegenüber der aktuell empfohlenen diagnostischen Strategie erreicht werden (5) (Abb.1). Ähnliches publizierte Canto et al in 2012 als sie eine unter Frauen im Verhältnis signifikant höhere Rate an Patientinnen ohne Thoraxschmerzen gegenüber Männern (42.0% [95% CI, 41.8%-42.1%] vs 30.7% [95% CI, 30.6%-30.8%];  $p < .001$ ) fand.(10) Aufgrund der im Vergleich zu Männern weniger aussagekräftigen Symptomatik betonen wir daher die Notwendigkeit von schnellen Troponinmessungen und EKG-Untersuchung insbesondere bei Frauen mit atypischen Symptomen, um die Diagnose zu stellen(5).

ABB. 1

**Positive Likelihood Ratios (LRs) for Chest Pain Characteristics (CPCs)**



Positive LRs für die Diagnose «Akuter Myokardinfarkt» (AMI) sind als Mittelwert (95% CIs) für jedes CPC für Männer und Frauen angegeben

Bildquelle: Sex-Specific Chest Pain Characteristics in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Rubini et al. JAMA Int Med.

**Kardiale Biomarker bei Frauen mit Myokardinfarktverdacht**

cTn T und cTnI komplettieren EKG und klinische Untersuchung bei der Frühdiagnose des AMI (12,14). Studien bei gesunden Freiwilligen, bevölkerungsbasierte Studien und diagnostische Studien bei Patienten mit Myokardinfarktverdacht erbringen einheitlich den Nachweis des Einflusses von Alter, Geschlecht, und Nierenfunktion auf die Serumkonzentration von cTn (15-18). Die somit wichtige Frage, ob es der Einführung von Alters-, geschlechtsspezifischen oder an die Nierenfunktion angepasste Schwellenwerte für Troponin bedarf, bleibt weiterhin unbeantwortet (10,17,19). Alter und Nierenfunktion haben hierbei einen grösseren Effekt auf die Troponinwerte und eine Beurteilung des Ausmasses der Verwendung von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten für Troponin zur Diagnose eines Herzinfarktes war lange ausstehend. Die Hypothese hierbei lautet wie folgt: Ein theoretischer Langzeitnutzen der Einführung von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten könnte die kurzfristigen Nachteile im Rahmen der Umstellung und der damit einhergehenden Verunsicherung bei den Ärzten bei entsprechender Signifikanz der Verbesserung der Diagnostik wettmachen.

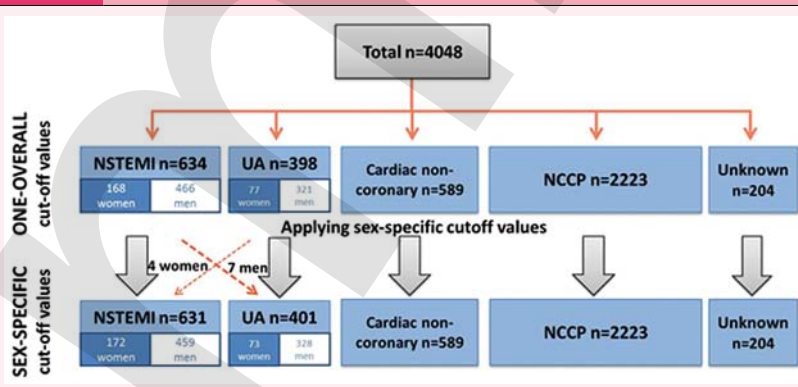
Zwei kürzlich erschienene Studien bei Frauen und Männern mit Herzinfarktverdacht bestätigten, dass die einheitlichen geschlechtsunabhängigen Schwellenwerte für hochspezifische (hs) cTnT eine identische und sehr hohe Sensitivität bei Frauen wie Männern aufweisen und dass die Benutzung von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten nur zu einer Reklassifizierung in 0.11% (95% CI, 0.02-0.32%) aller Fälle und (95% CI, 0.13-1.85%) der diagnostizierten Myokardinfarktfälle bei Benutzung der in Europa gängigen Schwellenwerte und in 0.3% (95% CI, 0.1-0.5%) aller Fälle und 1.7% (95%vCI, 0.9-3.0%) der diagnostizierten Myokardinfarktfälle bei Benutzung der empfohlenen Schwellenwerte der FDA in den USA führen würde (19) (Abb. 2). Das Alter der Frauen, welche sich mit Myokardinfarktverdacht auf Notfallstationen vorstellen, ist insgesamt höher als das der sich vorstellenden Männer. Das höhere Alter der Patientin scheint als Einflussfaktor den unabhängigen Einflussfaktor des weiblichen Geschlechtes in Bezug auf die Troponinwerte auszugleichen. Die zurzeit zur Verfügung stehenden Daten empfehlen die Benutzung von einheitlichen geschlechtsunabhängigen Schwellenwerten für hs-cTnT-Messungen als «standard of care» fortzuführen.

Im Gegensatz dazu bestehen weiterhin Kontroversen bzgl. der Benutzung von hs-cTnT (20-22), was zumindest in Teilen auf die im Vergleich hohe einheitliche 99th Perzentile, welche durch die Hersteller empfohlen ist, zurückzuführen ist (23). Es benötigt offensichtlich weitere Studien, um die mögliche Notwendigkeit eines Einsatzes von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten zu evaluieren.

Abschliessend ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass der potenzielle klinische Nutzen von hs-cTn für AMI-unabhängige weitere Indikation derzeit Grundlage weiterer Studien ist. Bei möglichen neuentstehenden Indikationen des

ABB. 2

**Diagnostische Reklassifizierung bei der Benutzung von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten.**



Flow-Diagramm zeigt Reklassifizierung der 5 unterschiedlichen Diagnosekategorien mit geschlechtsspezifischen Schwellenwerten für hoch-sensitives kardiales Troponin T (Frauen 14 ng/L, Männer 22 ng/L) anstatt gemeinsamer Schwellenwerte (19 ng/L). NSTEMI = Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; UA = Unstable Angina; NCCP = non-cardiac Chest Pain

Bildquelle: Impact of the United States FDA approved Sex-specific Cut-off Values for High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Myocardial Infarction. Rubini Gimenez et al. Circulation

Troponineinsatzes müssen die Vor- und Nachteile von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten separat untersucht werden.

### Elektrokardiographische Ergebnisse bei Frauen mit Myokardinfarktverdacht

Eine der gefährlichsten Formen von EKG-Veränderungen eines AMI ist eine ST-Streckenerhöhung (STEMI), welche eine sofortige Revaskularisierung notwendig macht. Die Behandlung der STEMI und somit die Prognose für diese Patienten hat sich durch die Einführung der PCI als Teil der Behandlung deutlich gebessert. Frauen mit STEMI präsentieren im Vergleich zu Männern eine höhere Mortalität (24). Die Ursachen hierfür sind weiterhin unbekannt und es bedarf weiterer Forschung zur Klärung der Ursachen. Es bleibt darauf hinzuweisen, dass die aktuellen Richtlinien bezüglich

der Diagnose STEMI im EKG geschlechtsspezifische Vorgaben für die Definition einer ST-Streckenerhebung machen (13). Per Definition sind wie folgt mindestens zwei zusammenhängende Ableitungen mit ST-Streckenerhebung notwendig:

- ▶  $\geq 0.25$  mV bei Männern mit einem Alter unter 40 Jahren
- ▶  $\geq 0.2$  mV bei Männern mit einem Alter über 40 Jahren
- ▶ oder  $\geq 0.15$  mV bei Frauen in den Ableitungen V2–V3 und/oder  $\geq 0.1$  mV in weiteren Ableitungen

**Dr. med. Maria Rubini Gimenez**, Maria.Rubini@usb.ch  
Klinik für Kardiologie Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel

**+** **Interessenskonflikt:** Dr. Rubini erhielt Forschungsunterstützung der Schweizer Herzstiftung und Speaker Honorare von Abbott.

### Take-Home Message

- ◆ Frauen haben eine geringere Wahrscheinlichkeit einen Myokardinfarkt zu erleiden.
- ◆ Frauen erleiden im Durchschnitt 10 Jahre später einen Myokardinfarkt und haben eine schlechtere Prognose.
- ◆ Frauen sind bei den bisher durchgeführten Studien zum Thema AMI-Management unterrepräsentiert.
- ◆ Unabhängig von Klinik sollten weibliche Patienten beim geringstem Verdacht auf Myokardinfarkt mittels EKG und laborchemischer Troponinmessungen untersucht werden.
- ◆ Geschlechtsunabhängige Schwellenwerte für «high-sensitivity cardiac troponin T» sollten weiterhin Versorgungsstandard («standard of care») bleiben. Bezüglich der Benutzung von hs-cTnT ist die Kontroverse um die Benutzung von geschlechtsspezifischen Schwellenwerten noch nicht abschliessend geklärt.
- ◆ Geschlechtsspezifische Richtlinienvorgaben bezüglich der Bewertung eines STEMI im EKG sollten allen betroffenen Medizinerinnen bekannt sein.
- ◆ Weitere Forschung zur Untersuchung des schlechteren Outcomes von Frauen mit Myokardinfarkt ist notwendig.

### Messages à retenir

- ◆ Les femmes sont moins susceptibles d'avoir un infarctus du myocarde.
- ◆ En moyenne, les femmes souffrent d'un infarctus du myocarde 10 ans plus tard et ont un pronostic plus mauvais.
- ◆ Les femmes sont sous-représentées dans les études de gestion de l'AMI menées jusqu'à présent.
- ◆ Indépendamment de la clinique, les patientes présentant la moindre suspicion d'infarctus du myocarde doivent être examinées à l'aide d'ECG et de mesures de troponine en laboratoire.
- ◆ Les seuils indépendants du sexe pour la "troponine T à haute sensibilité cardiaque" devraient demeurer la norme de soins. En ce qui concerne l'utilisation du hscTnI, la controverse entourant l'utilisation de seuils sexospécifiques n'a pas encore été définitivement résolue.
- ◆ Les directives sexospécifiques concernant l'évaluation du STEMI dans l'ECG devraient être connues de tous les médecins concernés.
- ◆ Il est nécessaire d'effectuer d'autres recherches pour étudier les pires résultats chez les femmes ayant subi un infarctus du myocarde.

### Literatur

1. Nieminen MS et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. Eur J Heart Fail 2008;10:140-8.
2. Spinar J et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. Crit Care 2011;15:R291.
3. Parissis JT et al. Gender-related differences in patients with acute heart failure: management and predictors of in-hospital mortality. Int J Cardiol 2013;168:185-9.
4. Hillinger P et al. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. Clin Res Cardiol 2016.
5. Rubini Gimenez M et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. JAMA Intern Med 2014;174:241-9.
6. Rubini Gimenez M et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. JAMA Cardiol 2016;1:912-20.
7. Hemingway H et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. Circulation 2008;117:1526-36.
8. Shin JY et al. Meta-analytic evaluation of gender differences and symptom measurement strategies in acute coronary syndromes. Heart Lung 2010;39:283-95.
9. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med 1996;334:1311-5.
10. Canto JG et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. JAMA 2012;307:813-22.
11. Radovanovic D et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. Heart 2007;93:1369-75.
12. Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
13. Ibanez B et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017;70:1082.
14. Anderson JL et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:e663-828.
15. Apple FS, Collinson PO. Biomarkers ITFoCAoC. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem 2012;58:54-61.
16. Reiter M et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. Eur Heart J 2011;32:1379-89.
17. Gore MO et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. J Am Coll Cardiol 2014;63:1441-8.
18. Twerenbold R et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. Circulation 2015;131:2041-50.
19. Rubini Gimenez M et al. Impact of the US Food and Drug Administration-Approved Sex-Specific Cutoff Values for High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Myocardial Infarction. Circulation 2018;137:1867-9.
20. Cullen LA, Mills NL. Point: The Use of Sex-Specific Cutpoints for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. Clin Chem 2017;63:261-3.
21. Cullen L et al. Sex-specific versus overall cut points for a high sensitivity troponin I assay in predicting 1-year outcomes in emergency patients presenting with chest pain. Heart 2016;102:120-6.
22. Trambas C et al. Impact of High-Sensitivity Troponin I Testing with Sex-Specific Cutoffs on the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Clin Chem 2016;62:831-8.
23. Wildi K et al. Misdiagnosis of Myocardial Infarction Related to Limitations of the Current Regulatory Approach to Define Clinical Decision Values for Cardiac Troponin. Circulation 2015;131:2032-40.
24. van der Meer MG et al. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies. Eur J Clin Invest 2015;45:226-35.