

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-024-00694-9>

Angenommen: 21. Mai 2024

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2024



Geschlechterspezifische Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen

DGK-Positionspapier

Andrea Baessler¹ · Pascal Bauer² · Michael Becker³ · Susanne Berrisch-Rahmel⁴ · Britta Goldmann⁵ · Ekkehard Grünig⁶ · Catharina Hamm⁷ · Benjamin Meder⁸ · Ingrid Kindermann⁹ · Peter Ong¹⁰ · Ute Seeland¹¹ · Burkhard Sievers¹² · Christina Strack¹ · Maura M. Zylla⁸ · Jana Boer^{13,14}

¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 2, Universitäres Herzzentrum, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; ² Medizinische Klinik I, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ³ Klinik für Kardiologie, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Rhein-Maas Klinikum Würselen, Würselen, Deutschland; ⁴ KardioPro-Praxis für Kardiologie in Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁵ Klinik für Allgemeine Kardiologie, Krankenhaus Reinbek, Reinbek, Deutschland; ⁶ Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg und Translational Lung Research Center (TLRC) am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland; ⁷ Klinik für Kardiologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland; ⁸ III. Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁹ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland; ¹⁰ Abteilung für Kardiologie und Angiologie, Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ¹¹ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹² Medizinische Klinik 1, Sana-Klinikum Remscheid, Remscheid, Deutschland; ¹³ Kardiologische Praxis Dr. Boer, Erfurt, Deutschland; ¹⁴ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit sowohl bei Männern als auch bei Frauen die führende Todesursache. Durch fokussierte klinische und wissenschaftliche Untersuchungen hat sich das Verständnis für geschlechterspezifische Unterschiede in der Prävalenz, Pathophysiologie und klinischen Präsentation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich verbessert. Es ist mittlerweile unbestritten, dass sich kardiovaskuläre Erkrankungen bei beiden Geschlechtern nicht immer identisch manifestieren, sondern Unterschiede in Anatomie, Prävalenz, Ätiologie, Pathophysiologie, Symptomatik sowie in Verlauf, Therapieansprechen und der Prognose aufweisen können. Aktuelle Leitlinien für das Management von kardiovaskulären Erkrankungen berücksichtigen die geschlechterspezifischen Unterschiede derzeit nur wenig, hauptsächlich da noch unzureichende Evidenz vorliegt, weil Frauen in den Studien zu oft unterrepräsentiert sind. Das vorliegende Positionspapier der DGK beleuchtet gezielt geschlechterspezifische Aspekte in relevanten Spezialisierungen der Kardiologie. Es fasst die bisher vorhandene wissenschaftliche Evidenz zusammen und gibt Empfehlungen, die bei Symptomatik, Diagnose und Therapie von Frauen und Männern zu beachten sind. Dadurch soll eine fundierte Grundlage für eine personalisierte Behandlung von Patienten geschaffen werden, bei der geschlechterbezogene Unterschiede Berücksichtigung finden. Das Positionspapier unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Forschungsanstrengungen, die eine ausreichende Anzahl weiblicher Probanden in Studien einschließen sowie Maßnahmen zur Fort- und Weiterbildung von Ärzten und medizinischem Fachpersonal umfassen. Eine konsequente Berücksichtigung geschlechterspezifischer Aspekte kann zur Verbesserung der Versorgungsqualität beitragen.

Schlüsselwörter

Geschlechterunterschiede · Prävention · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Risikofaktoren · Personalisierte Therapie

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Präambel

Die Gendermedizin, auch als geschlechtersensible Medizin bezeichnet, gewinnt als Fachdisziplin in der Gesundheits- und Krankheitsforschung zunehmend an Bedeutung. Mit ihrem systembiologischen Ansatz zielt sie darauf ab, die Interaktion von biologischen (geschlechterspezifischen, engl. „sex“) und soziokulturellen (sozialgesellschaftlichen, engl. „gender“) Einflussfaktoren auf die Erhaltung von Gesundheit und die Entstehung von Krankheit zu erforschen. Letztere werden trotz ihrer ebenso relevanten Bedeutung für Auftreten, Häufigkeit, Verlauf und Prognose von Erkrankungen bisher in Studien unzureichend adressiert [1]. Das Positionspapier „Geschlechterspezifische Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen“ stellt die erste offizielle Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) im Bereich der geschlechtersensiblen Medizin dar. Es dient dazu, den aktuellen Stand der Forschung zu den biologischen Geschlechterunterschieden in der Kardiologie widerzuspiegeln und Ärzten sowie ihren Patienten bei der Entscheidungsfindung zu einer optimierten Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen Hilfestellung zu bieten. Hierfür wurden relevante Studien herangezogen, um den aktuellen Stand der Wissenschaft darzustellen und zugleich unbeantwortete Fragen aufzuzeigen. Dadurch soll eine fundierte Grundlage für eine personalisierte Behandlung von Patienten geschaffen werden, bei der geschlechterspezifische Aspekte Berücksichtigung finden.

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Verständnis für geschlechterspezifische Unterschiede in der Prävalenz, Pathophysiologie und klinischen Präsentation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich verbessert. Inzwischen ist es unbestritten, dass sich kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen und Männern nicht immer identisch manifestieren, sondern sich in der Anatomie, Pathophysiologie, Symptomatik sowie im Verlauf und Therapieansprechen unterscheiden können. Daher ist eine differenzierte geschlechterspezifische Herangehensweise erforderlich.

2. Risikofaktoren und Prävention der Atherosklerose

2.1 Geschlechterspezifische Unterschiede bei kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRf)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren stellen bei beiden Geschlechtern einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung und das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen dar. Bei Frauen mit atherosklerotischer Herzerkrankung findet man häufiger Risikofaktoren, v. a. Diabetes, Hypertonie und Rauchen als bei Männern [2–7]. In Westeuropa sind bei Männern die Dyslipidämie, bei Frauen die systolische Blutdruckerhöhung die wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren [8].

2.2 Risikostratifizierung

Die geschlechterspezifische Gewichtung von Risikofaktoren wird in verschiedenen Risikoprädiktionsmodellen nicht immer abgebildet. Beim SCORE2-Risikokalkulator der ESC wird geschlechtsdifferenziert für Personen zwischen 40 bis 69 (SCORE2) und 70 bis 89 (SCORE2-OP) Jahren sowie für Diabetiker ohne kardiovaskuläre Folgeerkrankung (SCORE2-Diabetes) das individuelle Risiko abgeschätzt, innerhalb von 10 Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung (Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden oder daran zu versterben. Allerdings werden z. B. Hochrisikofrauen unter 40 Jahren nicht valide erkannt, weil die vorhandenen Risikoprädiktionsstools nur für Frauen über 50 Jahre oder nach der Menopause entwickelt und validiert wurden [9, 10]. *Trotz dieser Einschränkungen sind die Risikoscores der ESC, SCORE2, SCORE2-OP und SCORE2-Diabetes zur Risikostratifizierung für Männer und Frauen empfohlen [11, 12].*

2.3 Arterielle Hypertonie

Die altersstandardisierte Prävalenz der Hypertonie ist vergleichbar und beträgt zwischen dem 30. und 79. Lebensjahr bei Männern 34 % und bei Frauen 32 %. Allerdings zeigt sich bei Frauen ab dem dritten Lebensjahrzehnt und noch ausgeprägter nach der Menopause ein steilerer Anstieg des systolischen Blutdrucks, sodass

die Prävalenz der Hypertonie bei Frauen > 65 Jahre höher ist als bei gleichaltrigen Männern [13]. Studien weisen darauf hin, dass das *Ausmaß des Blutdruckanstiegs im zeitlichen Verlauf prädiktiv für die spätere Entwicklung von Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen ist* [14, 15]. Populationsbasierte Kohortenstudien zeigen, dass *bei Frauen das Risiko für Herzinsuffizienz und Schlaganfall bereits ab niedrigeren systolischen Blutdruckwerten als bei Männern ansteigt* [16]. In der SPRINT-Studie zeigte sich bei 9361 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ohne Diabetes mellitus eine um fast 25 % geringere Mortalität und eine um 33 % geringere kardiovaskuläre Ereignisrate (Schlaganfälle, Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod), wenn der systolische Zielblutdruck < 120 mm Hg erreicht wurde [24, 17]. Angesichts fehlender randomisierter Daten weisen die aktuellen europäischen Leitlinien allerdings bislang weder geschlechtsspezifische Grenzwerte noch Dosierungsempfehlungen für Antihypertensiva aus [13, 18]. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung des Bluthochdrucks bleibt bei beiden Geschlechtern wichtig [19, 20].

Einige Studiendaten weisen darauf hin, dass blutdruckbedingte strukturelle Veränderungen wie Gefäß- und Herzmuskelseifigkeit, konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie und eine Vergrößerung des linken Vorhofs bei Frauen ausgeprägter sind [13–15]. Zudem sprechen Männer und Frauen auf viele blutdrucksenkende Medikamente unterschiedlich an, insbesondere in Bezug auf das Risiko unerwünschter Ereignisse [21, 22].

Bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Präeklampsie und/oder Schwangerschaftshypertonie sollte ein regelmäßiges Screening auf Bluthochdruck und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren erwogen werden (IIA) [11]. Viele Antihypertensiva sind in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Empfohlen wird bei Schwangeren mit milder bis moderater Hypertonie die Gabe von Methyl-dopa (zentrales Antisymphotonikum) (IB), Metoprolol (Betablocker) (IC) oder Kalziumantagonisten (IC) [23].

2.4 Atherogene Dyslipidämie

Im Lipidstoffwechsel sind epidemiologische und physiologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen bekannt, die weitestgehend auf hormonellen Einflüssen beruhen. Frauen haben, insbesondere im reproduktiven Alter bzw. prämenopausal, ein günstigeres Lipidprofil mit höherem HDL-C, niedrigeren Triglyzeriden, Small-Dense-LDL-C- und LDL-C-Konzentrationen bei größeren LDL-C-Partikeln [24–26]. Diese vorteilhaften Verhältnisse bei Frauen ändern sich mit Übergang in das Klimakterium und den damit verbundenen hormonellen Umstellungen, die durch den Östrogenabfall und FSH-Anstieg charakterisiert sind [26]. Peri- und postmenopausal kommt es zu einem Anstieg der PCSK9-Expression in der Leber und einer geringeren LDL-C-Rezeptordichte. In der Folge steigen die atherogenen Lipoproteine LDL-C, Non-HDL-C und ApoB an und damit assoziiert das kardiovaskuläre Risiko [26–28]. Für Non-HDL-C, das LDL-C und Remnant-Lipoproteine umfasst und als Marker für die Gesamtlast atherogener Lipoproteine dient, wurde ein nahezu linearer Zusammenhang zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt. Umgekehrt führt eine Non-HDL-C-Senkung unabhängig von der Ausgangssituation bei beiden Geschlechtern zu einer identischen Reduktion des kardiovaskulären Risikos. *Männer und Frauen profitieren gleichermaßen von einer lipidsenkenden Therapie, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention* [29, 30]. Studien mit verschiedenen Lipidsenkern haben gezeigt, dass Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Antikörper bei Männern und Frauen hinsichtlich der Absenkung der Lipidparameter vergleichbar effektiv sind [30–38]. Allerdings zeigen geschlechtsspezifische Untersuchungen und Analysen von Kohortenstudien, dass Frauen weniger häufig den durch die Leitlinien empfohlenen LDL-Zielwert erreichen [39–41]. *Barrieren, die dazu beitragen, dass die Zielwerte bei Frauen schlechter erreicht werden als bei Männern, müssen daher adressiert werden.* Neben den bislang unzureichend untersuchten psychosozialen Faktoren wird das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen häufig sowohl von

den behandelnden Ärzten als auch von den Patientinnen unterschätzt. Außerdem werden lipidsenkende Medikamente von Frauen häufiger abgelehnt [42, 43], oder eine bestehende Therapie wird aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen [44–48]. Das weibliche Geschlecht wurde in einer aktuellen Metaanalyse als relevanter Prädiktor für eine statinassoziierte Myopathie detektiert [47, 49, 50]. *Überlegungen, bei Frauen die Aufklärung zu intensivieren und Vorbehalte auszuräumen sowie mit niedrigeren Dosierungen zu beginnen, sind daher berechtigt.*

Besonders hervorzuheben ist der Umgang mit der Lp(a)-Bestimmung bei Frauen. Als genetisch determinierter zusätzlicher Risikofaktor ist die Bestimmung des Lp(a)-Wertes bei Männern und Frauen einmal im Leben empfohlen (ESC/EAS-Leitlinie, Klasse IIaC) [30]. *Während der Schwangerschaft und perimenopausal wurde ein Anstieg der Lp(a)-Konzentrationen beobachtet, sodass angezweifelt werden kann, ob eine einmalige Lp(a)-Bestimmung bei Frauen ausreichend ist* [51].

In der Schwangerschaft und Stillzeit sind nahezu alle Lipidsenker kontraindiziert. Eine lipidsenkende Therapie sollte nicht begonnen oder fortgesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft geplant oder festgestellt wird. In schweren Fällen wie bei familiärer Hypercholesterinämie könnten bei strenger Indikationsstellung Gallensäurebinder unter Substitution fettlöslicher Vitamine eingesetzt werden, ggf. eine LDL-Apherese. In Anbetracht der eingeschränkten therapeutischen Optionen sind Lebensstilmaßnahmen mit gesunder Ernährung und ausreichend Bewegung während Schwangerschaft und Stillzeit umso relevanter [30].

2.5 Adipositas

Die Gewichtsklassifikation erfolgt üblicherweise anhand des Body-Mass-Index (BMI), der allerdings weder die Körperkomposition noch das biologische Geschlecht berücksichtigt. Als diagnostisches Mittel zur Abschätzung einer krankhaften abdominalen Adipositas ist der Taillenumfang besser geeignet [52, 53]. Für die Diagnosestellung des metabolischen Syndroms nach den NCEP-ATP-III-Kriterien gelten für

den Taillenumfang als Maß für die abdominale Adipositas geschlechtsspezifische Grenzwerte von >88 cm bei Frauen und >102 cm bei Männern. Bei prämenopausalen Frauen akkumuliert das Körperfett betont subkutan im Bereich von Gesäß und Oberschenkeln, bei Männern viszeral um die inneren Bauchorgane. *Für jede Zunahme des Taillenumfangs um 5 cm zeigt sich eine 7- bzw. 9%ige Risikoerhöhung bei Frauen bzw. Männern für die kardiovaskuläre Mortalität* [52]. *Obwohl Frauen prämenopausal einen höheren Anteil prozentualer Körperfettmasse und weniger Muskelmasse aufweisen, erkrankten Männer gleichen Alters häufiger am metabolischen Syndrom* [54]. Die Akkumulation des viszeralen Fettgewebes bei adipösen Männern und die dadurch bedingte vermehrte Sekretion ungünstiger Adipozytokine kann die Entwicklung des metabolischen Syndroms fördern [55]. *Im Zuge des Klimakteriums bei Frauen geht der Östrogenabfall mit Zunahme des viszeralen Fetts, metabolischen, inflammatorischen und vaskulären Effekten einher, die das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen postmenopausal begünstigen* [5, 56].

Um einen langfristigen Erfolg bei der Therapie von Adipositas zu erzielen, ist es ratsam, auf ein ganzheitliches multimodales Therapiekonzept zu setzen, das eine Kombination aus kalorienreduzierter Ernährung, regelmäßiger körperlicher Aktivität und verhaltensorientierter Beratung umfasst [57]. In Beobachtungsstudien erreichen Männer durch kalorienrestriktive Diäten einen größeren Gewichtsverlust als Frauen, assoziiert mit einer ausgeprägteren Verbesserung metabolischer Parameter [58]. Die bariatrische Chirurgie führt bei beiden Geschlechtern zu einer langfristig erfolgreichen Gewichtsreduktion und zur Reduktion der Mortalität [59–61]. Als medikamentöse Adipositas-therapie ist der GLP-1-Rezeptor-Agonist Semaglutid ab BMI ≥ 30 kg/m² oder BMI ≥ 27 kg/m² bei Vorliegen einer kardiovaskulären Begleiterkrankung zugelassen. Hierdurch kann eine substanzelle Gewichtsreduktion erreicht werden, die bei Frauen ausgeprägter ist als bei Männern [62–64]. In einer großen randomisiert kontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie führte eine wöchentlich

che subkutane Semaglutid-Injektion bei Risikopatienten ohne Diabetes neben der Gewichtsreduktion von ca. 10% zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [65]. Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei Männern insgesamt fast 4-mal häufiger auf, wobei der Anteil an Frauen mit 28% relativ gering war. Der primäre kombinierte Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, erreichte bei vergleichbarer numerischer Risikoreduktion (Hazard Ratio 0,79 bzw. 0,84) nur bei Männern das Signifikanzniveau [66, 67].

2.6 Diabetes mellitus

Das geschlechterspezifische Risiko für einen Typ-2-Diabetes kann bei Frauen durch Faktoren wie das polyzystische Ovarialsyndrom (PCO), Schwangerschaft und Menopause beeinflusst werden. Prädisponierend bei Männern ist ein vermehrtes viszerales Fettgewebe, das mit Insulinresistenz assoziiert ist. Zudem können soziokulturelle Unterschiede im Gesundheitsverhalten wie Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, psychosozialer Stress und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen das Diabetesrisiko und die Behandlung bei Männern und Frauen unterschiedlich beeinflussen. Männer weisen in jüngeren Jahren bei vergleichbarem oder sogar niedrigerem BMI eine höhere Prävalenz von Typ-2-Diabetes auf als Frauen [68, 69]. Dieser geschlechterspezifische Unterschied kann auf die protektive Wirkung von Östrogenen bei prämenopausalen Frauen zurückzuführen sein, da diese die Insulinsensitivität verbessern [70, 71]. Einige kleine Studien zeigen, dass im prädiabetischen Stadium bei Frauen häufiger eine Glukosetoleranzstörung vorliegt, während bei Männern häufiger eine pathologische Nüchternglukose diagnostiziert wird [69, 72].

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie für Diabetiker ohne kardiovaskuläre Folgeerkrankungen den spezifischen SCORE2-Diabetes Risikoscore, der die Geschlechter berücksichtigt [73, 74]. *Frauen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren, die an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, weisen relativ zu gleichaltrigen Männern mit Diabetes*

ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf [75–77]. Zusätzlich ist bei KHK-Patientinnen die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren schlechter [78].

Ein geschlechterspezifischer Bias in der Präventions- und Behandlungsstrategie kardiovaskulärer Risikofaktoren ist insbesondere bei jüngeren Frauen sichtbar. SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden seltener verordnet [72]. Obwohl Metformin und GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Frauen zu einer stärkeren Gewichtsreduktion führen [79–81], ist die Therapieadhärenz aufgrund häufigerer Nebenwirkungen geringer [82]. Bei Frauen mit PCO oder einem Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte sollte ein regelmäßiges Screening auf Diabetes mellitus erwogen werden (IIa) [11].

2.7 Rauchen

Das mit dem Rauchen verbundene kardiovaskuläre Risiko ist für Frauen höher als für Männer [83]. Im Vergleich zu Nichtraucherinnen weisen Raucherinnen ein relatives Risiko für einen Myokardinfarkt von 2,24 (95% CI 1,85–2,71) und Raucher von 1,43 (95% CI 1,26–1,62) auf [84]. Vor allem bei jüngeren Frauen in der Altersgruppe 18 bis 49 Jahre führt Rauchen häufiger zur akutem Koronarsyndrom als bei gleichaltrigen Männern [85, 86]. Neben der toxischen Wirkung des Rauchens auf die endotheliale Funktion und den Gefäßtonus mit Neigung zu Vasospasmen, kann sich die Nikotinwirkung über den Einfluss auf die Geschlechtshormone zusätzlich ungünstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken [87]. Nikotin reduziert die Östrogenaktivität und vermindert die Prolaktinsekretion, sodass der Zeitpunkt der Menopause 1 bis 4 Jahre früher eintreten kann [88, 89].

2.8 Geschlechterspezifische Risikofaktoren in verschiedenen Lebensphasen

Neben den klassischen atherogenen Risikofaktoren existieren geschlechterspezifische Risikofaktoren, die bei Frauen und Männern in unterschiedlichen Lebensphasen von besonderer Bedeutung sind und das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (s. **Abb. 1**). Hierzu zählen bei Frauen

neben den schwangerschaftsbedingten Risikokonstellationen wie Präeklampsie/schwangerschaftsbedingter Hypertonie und Gestationsdiabetes auch Erkrankungen in den jüngeren Lebensjahren der Frau, wie z.B. Autoimmun- und inflammatorische Erkrankungen [2, 11, 90], das PCO-Syndrom, frühzeitige Menarche (vor dem 12. Lebensjahr), Zyklusunregelmäßigkeiten, Infertilität, hormonelle Kontrazeption, Brustkrebs bzw. die damit verbundenen Therapien [91–95] sowie das Klimakterium mit peri- und postmenopausalen hormonellen Umstellungen [26, 27, 96–100].

Diese Faktoren werden bislang im kardiologischen Alltag wenig berücksichtigt. Eine geschlechtersensible Anamnese ist daher essenziell, um diese frauenspezifischen Risikofaktoren zu erfassen. Die aktuellen Präventionsleitlinien der ESC adressieren, dass Frauen mit Präeklampsie/schwangerschaftsbedingter Hypertonie, Gestationsdiabetes oder PCO-Syndrom im weiteren Verlauf regelmäßig gescreent werden sollten, um das erhöhte kardiovaskuläre Risiko zu bewerten (Klasse-IIa-Empfehlung). Vergleichbare Empfehlungen gibt es für Männer mit erektiler Dysfunktion. Darüber hinaus können onkologische Therapien bei Prostata- oder Hodenkarzinom das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Bei Frauen mit Früh- und Totgeburten in der Vorgeschichte sollte ein regelmäßiges Screening auf Diabetes und Hypertonie erwogen werden (Klasse-IIb-Empfehlung).

Ebenso wird erwähnt, dass eine kardiovaskuläre Risikoeinschätzung bei Männern ab dem 40., bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr erwogen werden kann (Klasse-IIb-Empfehlung) [11].

3. Geschlechterspezifische Aspekte der Sportkardiologie

3.1 Kardiale Dimensionen

Zur Unterscheidung des Athletenherzens vom pathologisch dimensionierten Herzen ist die Kenntnis der physiologischen geschlechterspezifischen Gegebenheiten Voraussetzung. *Frauen haben signifikant kleinere Herzdimensionen und Schlagvolumina auch in Relation auf die Körpermaße und eine höhere arterielle Steifig-*

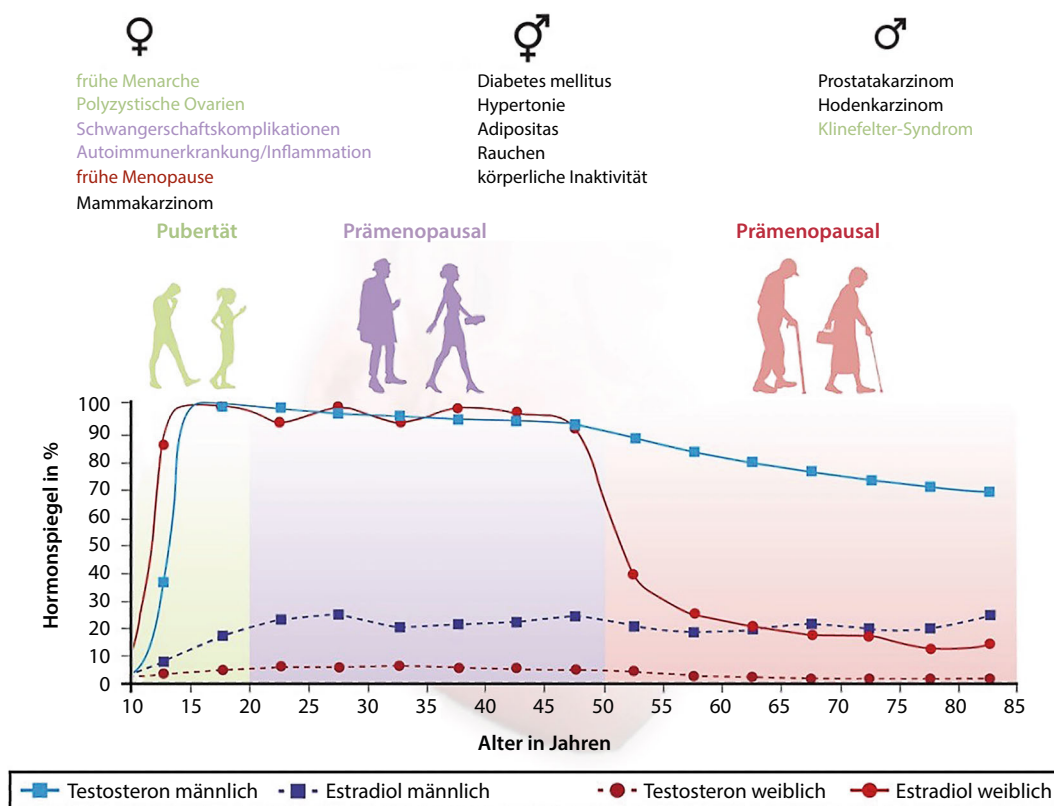


Abb. 1 ◀ Verlauf der Hormonspiegel in verschiedenen Lebensphasen bei Frauen und Männern und geschlechterspezifische kardiovaskuläre Risikokonstellationen, den Lebensphasen entsprechend farblich markiert [2, 11, 26, 27, 92, 96–102, 112, 114]

keit [101]. Dementsprechend verbleiben Unterschiede in den linksventrikulären (LV) Diametern, der LV-Struktur und LV-Funktion auch nach Normalisierung auf die Körperoberfläche (KOF) [123, 124]. Frauen weisen eine geringere Herzmuskelmasse (–26%) sowie geringere Wanddicken (–9%) auf [102], jedoch besteht eine höhere LV-EF, was sich auch in den aktuellen Empfehlungen zur Durchführung der Echokardiographie widerspiegelt [103]. Bezüglich der diastolischen LV-Funktion gibt es aktuell keine Empfehlung zur Anwendung geschlechterspezifischer Normwerte [103], da die bisherige Studienlage keine klaren geschlechterspezifischen Unterschiede feststellen konnte.

Die Unterschiede der kardialen Strukturen werden ab der Pubertät apparent, was einen wesentlichen Einfluss der Geschlechtshormone vermuten lässt. Weiterhin wird der Einfluss der Geschlechtshormone bei Frauen in der (Post-)Menopause deutlich. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Östrogen die Apoptose der Kardiomyozyten abschwächt und sowohl die physiologische als auch die pathologische LV-Hypertrophie moduliert, sodass

Frauen unter Östrogeneinfluss weniger LV-Hypertrophie aufweisen [101, 102].

3.2 Anpassung durch Sport

Männer und Frauen reagieren unterschiedlich auf sportliche Aktivität, sodass geschlechterspezifische Unterschiede beim Athletenherz manifest werden können [104]. Insgesamt entwickeln Frauen deutlich seltener ein Athletenherz. Die bereits beim Nicht-Athletenherz bestehenden geschlechterspezifischen Unterschiede sind auch beim Athletenherz vorhanden [102, 104]. So weisen Frauen geringere Werte für den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und die linksventrikulären Wanddicken, jedoch höhere globale longitudinale Strain-Werte für den rechten (22%) und linken Ventrikel (25%) auf [104]. Diese Unterschiede müssen v. a. bei Leistungssporttreibenden mit hohem Ausdaueranteil berücksichtigt werden. Die Abgrenzung zwischen physiologischer und pathologischer Herzhypertrophie ist bei Sportlern praxisrelevant, denn eine sorgfältige Unterscheidung kann kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren. Nach gegenwärtigen Erkenntnissen

liegt die minimale „Dosis“ Ausdaueranteil für die Entwicklung eines Athletenherzens bei mindestens 6h/Woche über eine längere Trainingszeit [105]. Ein normal großer linker Ventrikel bei verdickten Kammerwänden (>13mm) spricht bei Athleten gegen ein physiologisches Remodeling, insbesondere bei gestörter diastolischer Funktion [106]. Frauen weisen physiologisch selten linksventrikuläre enddiastolische Diameter >57mm und Wanddicken >11mm auf [104]. Darüber hinaus gehende Werte sollten immer Anlass zur Abklärung einer kardialen Erkrankung geben. Inwieweit sich körperliches Training bei Männern und Frauen auf die Verbesserung der vaskulären Funktion auswirkt und ob eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen diese Effekte moduliert, wird bislang kontrovers diskutiert [107, 108].

3.3 Vorhofflimmern bei Ausdauersport

Geschlechterspezifische Unterschiede sind bei der Entwicklung von Vorhofflimmern nach langjähriger intensiver Ausdauerbelastung prägnant [109], wobei

überwiegend Männer im mittleren Alter nach langjährigem, intensivem Ausdauersport betroffen sind [104, 105, 109]. Bisherige Erkenntnisse deuten auf ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 6:1 hin. Einschränkend muss gerade im Leistungssportbereich auf die geringere Anzahl von Frauen in den Studien hingewiesen werden [110, 111]. Kürzlich wurden bei sehr gut trainierten Ausdauerathleten deutliche geschlechterspezifische Unterschiede im sportinduzierten atrialen Remodeling gefunden, das bei Frauen geringer ausgeprägt war. Zudem konnte bei Frauen mithilfe von Strain-Analysen eine Verbesserung der atrialen Funktion nach einer intensiven sportlichen Belastung nachgewiesen werden, die bei männlichen Athleten nicht festgestellt wurde [112]. Dies könnte zur unterschiedlichen Inzidenz von Vorhofflimmern zwischen weiblichen und männlichen Athleten beitragen.

3.4 Plötzlicher Herztod beim Sport

Frauen erleiden deutlich seltener als Männer einen sportassoziierten plötzlichen Herztod [113]. In verschiedenen Registern traten sportassoziierte Todesfälle in 2–5% der Fälle bei Athletinnen auf [112, 113]. Frauen sind von Erkrankungen, die das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöhen, deutlich seltener betroffen. Metabolische und hormonelle Einflüsse werden postuliert, die das Risiko für Arrhythmien unter sportlicher Belastung bei Frauen reduzieren [112, 113]. Des Weiteren wurde bei Männern, die über eine lange Zeit intensiven Ausdauersport betrieben haben, eine verstärkte Koronarsklerose berichtet [114]. Dies konnte bisher bei Frauen nicht gezeigt werden und könnte zur unterschiedlichen Inzidenz und Prävalenz des sportassoziierten plötzlichen Herztodes beitragen.

3.5 Rehabilitation

Frauen nehmen weniger häufig eine kardiale Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch und bekommen seltener Reha-Maßnahmen verordnet [115]. Die Gründe hierfür sind vielschichtig und u. a. dadurch erklärt, dass Frauen mit kardialen Ereignissen im Durchschnitt älter sind und mehr

Komorbiditäten aufweisen [116]. Wenn eine Rehabilitation erfolgt, dann ist die Therapieadhärenz bei Frauen geringer als bei Männern, und die Maßnahme wird häufiger vorzeitig abgebrochen [6]. Andererseits sind die positiven Auswirkungen auf Lebensqualität und aerobe Kapazität bei Frauen ausgeprägter als bei Männern [117]. Daher sollten Frauen ermutigt werden, an kardialen Rehabilitationsmaßnahmen teilzunehmen.

4. Akute und chronische Koronarsyndrome

4.1 Epidemiologische Aspekte

Bei Frauen sind in Europa mehr Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen als bei Männern (45%, 2,2 Mio./Jahr vs. 39%, 1,9 Mio./Jahr). Die nicht altersadjustierte Mortalitätsrate kardiovaskulärer Erkrankungen liegt bei Frauen ebenfalls höher als bei Männern und zeigt eine Abhängigkeit vom sozioökonomischen Status [118]. Unter Berücksichtigung der Altersstruktur unserer Gesellschaft sind die altersadjustierten Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Herzerkrankungen bei Männern allerdings deutlich höher als bei Frauen [118, 119]. Kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei Frauen durchschnittlich ca. 7 bis 10 Jahre später als bei Männern auf [120, 121]. Aufgrund der längeren Lebenserwartung ist das Lebenszeitrisk für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen und Männern allerdings nahezu identisch [122]. Erfreulicherweise nahm in den letzten Jahrzehnten die Mortalität für KHK und Herzinfarkte bei beiden Geschlechtern ab. Dennoch ließ sich bei jüngeren Frauen (<55 Jahre) zuletzt ein Anstieg der Inzidenz und Mortalität des akuten Koronarsyndroms (ACS) beobachten [123].

4.2 Klinische Aspekte

Im Gegensatz zu Männern klagten Frauen häufiger über Luftnot, Leistungsschwäche, Müdigkeit, vermehrtes Schwitzen, Übelkeit und Schmerzen im Oberbauchbereich, in der rechten Körperhälfte, im Schulter- oder im Nackenbereich [124]. Angesichts dieser Unterschiede in der Symptompräsentation wird gemäß der aktuellen ESC-

Leitlinie empfohlen, die Begriffe des „typischen“ und „atypischen“ Brustschmerzes nicht mehr zu verwenden und stattdessen von „kardialen“, „wahrscheinlich kardialen“ und „wahrscheinlich nicht kardialen“ Symptomen zu sprechen [125–127]. Die Rate der in einer Notaufnahme nicht erkannten Myokardinfarkte wird im Wesentlichen durch weibliches Geschlecht, Herkunft und nichttypische Beschwerdesymptomatik beeinflusst [128, 129].

Trotz signifikanter Therapieverbesserungen beim ACS in den letzten 20 Jahren ist die Prognose bei Frauen und Männern unterschiedlich. Die höchste In-Hospital-Mortalität verzeichnen Patientinnen >75 Jahre (25,1% im Jahr 2000 und immer noch 15,2% 2019). Ursächlich sind die verzögerte Diagnostik, zurückhaltendere leitlinienbasierte Therapie und häufigere Komorbiditäten in diesem Patientenkollektiv [130]. Als Besonderheit ist das ACS in der Schwangerschaft zu nennen, dem gehäuft eine spontane Koronardissektion oder eine Koronarembolie zugrunde liegen kann.

4.3 Nichtobstruktive Atherosklerose

Mehr als 50% aller Patienten, die aufgrund von Angina-pectoris-Symptomatik eine invasive Koronarangiographie erhalten, weisen keine flusslimitierenden Stenosen auf [131]. Dieses Phänomen wird als ANOCA (Angina pectoris mit nichtobstruktiven Koronararterien) bzw. INOCA (Ischämie mit nichtobstruktiven Koronararterien) bezeichnet und betrifft Frauen häufiger als Männer.

Patienten mit ANOCA/INOCA entwickeln in den Folgejahren häufiger ein kardiales Ereignis als asymptomatische Individuen [132–135]. Eine invasive Bestimmung der koronaren Flussreserve und des mikrovaskulären Widerstands sowie ein intrakoronarer Vasospasmustest sind diagnostisch hilfreich [136–138]. MINOCA (Myokardinfarkt mit nichtobstruktiven Koronararterien) wird häufiger bei Biomarker-positivem ACS beobachtet und überproportional häufiger bei Frauen als bei Männern diagnostiziert (10,5% vs. 3,4% aller ACS-Patienten). In der Gruppe der MINOCA-Patienten macht der Frauenanteil 50% aus, und die Patienten

sind jünger als Patienten mit ACS und obstruktiver KHK [139].

4.4 Spontandissektion der Koronararterien

Spontandissektionen der Koronarien (SCAD) machen ca. 0,1–0,4% aller ACS aus und können in der Koronarangiographie gelegentlich übersehen werden, weshalb die tatsächliche Prävalenz höher geschätzt wird [140]. Dank des technischen Fortschritts im Bereich der intrakoronaren Bildgebung wie OCT (optische Kohärenztomographie) und IVUS (intravaskulärer Ultraschall), die der Visualisierung der Pathophysiologie mit Intimaeinriss und intramuralem Hämatom dienen, hat das Bewusstsein von SCAD deutlich zugenommen. Etwa 80–90% aller SCAD treten bei Frauen zwischen 42 und 53 Jahren auf, die meist nur geringe kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen [141]. Prädisponierend und häufig assoziiert mit SCAD sind die fibromuskuläre Dysplasie, vorausgehende extreme Anstrengungen/Emotionen, Hormontherapie und Schwangerschaften sowie eine genetische Prädisposition. SCAD ist die häufigste Ursache von Herzinfarkten in der Schwangerschaft und verursacht insgesamt ca. 35% aller Herzinfarkte bei Frauen vor dem 50. Lebensjahr [142]. Am häufigsten ist bei beiden Geschlechtern das linke Herzkranzgefäß (57%) involviert [143]. *Bei hämodynamisch stabilen Patienten und normalem distalem Fluss im Koronargefäß und in Abhängigkeit der Lokalisation der Läsion im Koronargefäß ist ein konservatives Procedere zu bevorzugen* [144]. Im Langzeitverlauf gibt es keine Unterschiede bezüglich der Endpunkte wie erneuter Myokardinfarkt, SCAD oder MACE zwischen Männern und Frauen, wenngleich ca. 25% der Frauen gegenüber 10% der Männer rezidivierende AP-Beschwerden beklagen [145].

5. Herzklappenerkrankungen

Eine Herzklappenerkrankung wird bei Männern tendenziell in jüngerem Alter diagnostiziert als bei Frauen (70 vs. 76 Jahre) [146]. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate der Herzklappenerkrankungen stieg in Deutschland bei Frauen und

Männern in den letzten 20 Jahren kontinuierlich an (bei Frauen von 16,5/100.000 Einwohner im Jahr 2011 auf 19,0/100.000 Einwohner 2021, bei Männern von 18,2 auf 22,1/100.000 Einwohner) [147].

5.1 Bikuspidale Aortenklappe

Die bikuspidale Aortenklappe (AK) ist mit einer Prävalenz von 2% die häufigste angeborene Herzklappenerkrankung mit einer Dominanz für das männliche Geschlecht (3:1). Studien konnten ein familiäres Clustering der bikuspiden AK feststellen und eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit für männliche im Vergleich zu weiblichen Nachkommen der ersten Generation finden [148]. Die bikuspidale AK prädisponiert für verschiedene Folgeerkrankungen. *Bei Frauen dominiert die Aortenklappenstenose, bei Männern die Aortopathie, die Aortenklappeninsuffizienz und die Endokarditis* [149].

5.2 Aortenklappenstenose

Als häufigste Herzklappenerkrankung [146] wird die degenerative Aortenklappenstenose (AS) angegeben mit einer Prävalenz bei Menschen >75 Jahren von ca. 12,4% und ausgeglichenem Verhältnis zwischen den Geschlechtern [150]. Dagegen sind in jüngerem Alter bei 50- bis 69-Jährigen mehr Männer als Frauen von einer kalzifizierenden AS betroffen, u.a. bedingt durch die bei Männern höhere Prävalenz der bikuspiden AK [148].

Bei Frauen steht die frühzeitige und stärkere Fibrosierung der Klappensegel im Vordergrund, bei Männern die Kalzifizierung [151, 152]. Bildmorphologisch weisen Männer bei gleichem Schweregrad der AS nach Adjustierung auf die Körperoberfläche mehr Aortenklappenkalk als Frauen auf [153]. Die Wahrscheinlichkeit einer höhergradigen AS im CT gilt bei Männern ab 2000 Agatston Einheiten und bei Frauen bereits ab 1200 Agatston Einheiten [153]. Die Anpassung des linken Ventrikels auf die chronische Druckbelastung unterscheidet sich geschlechterspezifisch. Das linksventrikuläre Myokard der Frauen reagiert eher mit konzentrischer, das der Männer mit exzentrischer Hypertrophie [154]. Daher weisen Frauen mit AS häufig kleinere linke Ventrikel, eine erhal-

tene linksventrikuläre Pumpfunktion (LV-EF) mit niedrigerem Schlagvolumen-Index (SVI) auf. Auch fallen bei Frauen eine ausgeprägtere arterielle Gefäßsteifigkeit und mehr myokardiale Fibrose auf [155, 156]. Durch die eingeschränkte Compliance des linken Ventrikels bei fortgeschrittener LV-Dysfunktion entstehen bei Frauen höhere Füllungsdrücke. Bei konzentrischer Hypertrophie überschätzt die LV-EF häufig die systolische Funktion. Sensitivere echokardiographische Parameter sind hier die longitudinale Strainanalyse und das „midwall fractional shortening“ [157].

Frauen weisen häufiger eine paradoxe „low-flow low-gradient AS“ definiert als niedriger transversalvulärer Gradient ($P_{mean} < 40 \text{ mm Hg}$), AK-Öffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ (AK-Öffnungsflächenindex $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) und erniedrigtes Schlagvolumenindex ($< 35 \text{ ml/m}^2$) bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion auf [158]. Dieser Grenzwert beim Schlagvolumenindex ist willkürlich gewählt, und geschlechterspezifische Referenzwerte sind Gegenstand der Diskussion [159].

Lange Zeit wurden Frauen mit AS seltener und insgesamt später einer offenen chirurgischen Operation (SAVR) zugeführt als Männer [160]. Auch ein „Patienten-Prothesen-Mismatch“ wurde häufiger bei Frauen beobachtet und geht mit einer erhöhten Komplikationsrate nach SAVR einher [161, 162]. Seit der Einführung der Transkatheteraortenklappenimplantation (TAVI) haben sich Geschlechterunterschiede bei der Behandlung der hochgradigen AS verringert. Aktuelle Daten zeigen allerdings, dass Frauen mit hochgradiger AS immer noch zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt kardiologisch vorgestellt werden und seltener eine echokardiographische Diagnostik bekommen [163]. *Frauen sind zum Zeitpunkt der TAVI älter* [164]. In Kohortenstudien und randomisierten Studien, welche TAVI vs. konservative Therapie oder TAVI vs. SAVR vergleichen, ist der Frauenanteil bei 50–60%, und es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Langzeitmortalität oder Schlaganfallrate nach TAVI beobachtet [164, 165]. Dennoch ist das weibliche Geschlecht mit mehr Blutungskomplikationen, allerdings weniger paravalvulären Insuffizienzen nach TAVI assoziiert [164].

5.3 Aortenklappeninsuffizienz (AI)

In der Framingham Offspring-Studie wurde bei 13 % aller Männer und 8,5 % aller Frauen eine leicht bis schwergradige AI festgestellt. Bei bikuspider AK kommt es bei Männern häufiger zu einer Dilatation der Aorta als bei Frauen und konsekutiv häufiger zum Auftreten einer Aortenklappeninsuffizienz. Auslöser für die akute AI sind infektiöse Endokarditis und seltener Aortendissektionen. Grenzwerte für den LV-Diameter und Empfehlungen zur Operation bzw. Intervention beruhen hauptsächlich auf Daten, die an Männern erhoben wurden [166]. Eine Folge ist, dass Frauen die Grenzwerte später, d. h. in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, erreichen. Auf die KÖF indexierte endsystolische Diameter werden für die Diagnosestellung empfohlen [167].

5.4 Infektiöse Endokarditis

Etwa ein Drittel aller registrierten Endokarditiden (IE) treten bei Frauen auf. Mögliche Erklärungsansätze reichen von Unterdiagnostik bei Frauen bis hin zu weniger prädisponierenden Risikofaktoren (bikuspide Aortenklappe/vorausgehender Herzklappenersatz) sowie eine kompetentere weibliche Immunabwehr [168, 169]. Wenn bei Frauen eine infektiöse Endokarditis diagnostiziert wird, sind sie älter, weisen häufiger einen Befall der Mitralklappe auf und haben mehr neurologische Symptome [170]. Das weibliche Geschlecht ist mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für einen operativen Herzklappenersatz assoziiert bei gleichzeitig erhöhter perioperativer Mortalität [171].

5.5 Mitralklappenerkrankungen

Primäre rheumatisch bedingte Erkrankungen der Mitralklappe sowie Mitralklappenerkrankungen nach Thoraxbestrahlung kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern [172]. Auch der Mitralklappenprolaps weist eine weibliche Dominanz in der Allgemeinbevölkerung auf [173, 174]. Eine primäre nichtrheumatische degenerative Mitralklappeninsuffizienz kommt bei Männern häufiger vor als

bei Frauen [175]. Zudem sind Männer in Patientenkollektiven mit Klappeneingriff bei primärer Mitralklappeninsuffizienz häufiger vertreten als Frauen [176–180].

Pathophysiologisch wurden geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich Ausmaß und Schweregrad der Verkalkung des Mitralklappenapparats und des Mitralklappenanulus beschrieben. So wurde z. B. eine Kalzifikation des posterioren Segels mit dem männlichen Geschlecht assoziiert, eine Anulusverkalkung mit dem weiblichen Geschlecht. Was die Klappenmorphologie, speziell den Mitralklappenprolaps, betrifft, zeigte sich in Registerdaten eine Assoziation zwischen Segelverdickung mit weiblichem Geschlecht und Prolaps des posterioren Segels sowie Flail mit männlichem Geschlecht [181–183].

Ein Mitralklappenprolaps in Kombination mit einer Mitralring-Disjunction („mitral annular disjunction“ [MAD]) [184] wurde als Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien beschrieben und zeigt eine weibliche Prädominanz [185, 186]. Außerdem wurde eine MAD auch bei Patienten beschrieben, bei denen kein Mitralklappenprolaps vorhanden ist [185, 187, 188].

Strukturelle und quantitative Kriterien zur geschlechterspezifischen Beurteilung des Schweregrades einer Klappenerkrankung und damit der Interventions- oder Operationsindikation existieren bislang nicht, obwohl Frauen generell kleinere Herzen, d. h. kleinere linksatriale und linksventrikuläre Diameter aufweisen. Somit liegt bei Frauen im Vergleich zu Männern häufig ein Missverhältnis zwischen dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz und der Ventrikelgröße vor.

Die Indikationskriterien für einen Klappeneingriff wurden überwiegend anhand von männlich dominierten Studienpopulationen ermittelt. Deswegen ist zukünftig eine Überprüfung und eine geschlechterspezifische Korrektur der Indikationskriterien notwendig [172].

Bei Frauen finden sich zum Zeitpunkt des Klappeneingriffs mehr Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie, Trikuspidalinsuffizienz und Herzinsuffizienz, was nach Mitralklappen-OP in einer erhöhten intrahospitalen Mortalität resultiert [189, 190]. Retrospektive Daten zeigen bezüglich der Langzeit-

mortalität keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern, allerdings bei Frauen eine erhöhte Rate an postoperativer Herzinsuffizienz [176].

Bezüglich der sekundären Mitralklappeninsuffizienz weisen Untersuchungen darauf hin, dass die atriale sekundäre Mitralinsuffizienz eine weibliche, die ischämisch bedingte Mitralinsuffizienz eine männliche Prädominanz aufweist [177, 191]. Bei konservativ behandelten älteren Patientinnen mit funktioneller Mitralinsuffizienz ist die Sterblichkeit vergleichbar mit der von Männern [192]. In der COAPT-Studie (Cardiovascular Outcomes Assessments of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) wurde gezeigt, dass eine Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) die Prognose bei höhergradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz unabhängig vom Geschlecht verbessert [193, 194]. Allerdings nahm bei Frauen, die mit TEER behandelt wurden, die Zahl der Re-Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz weniger stark ab als bei Männern [194]. Weitere Studien zeigen, dass das weibliche Geschlecht einen Prädiktor für ein reverses LV-Remodeling nach einer TEER darstellt [195]. Die Datenlage bezüglich des präoperativen Status bei Frauen und Männer vor TEER ist uneinheitlich [194, 196].

5.6 Mitralklappenstenose

Das rheumatische Fieber ist weltweit die vorherrschende Ursache für eine Mitralklappenstenose, obwohl die Inzidenz in westlichen Industrieländern deutlich abgenommen hat. In Entwicklungsländern bleibt es jedoch ein bedeutendes gesundheitliches Problem, das insbesondere junge Menschen betrifft. Eine degenerative Mitralstenose, oft assoziiert mit Mitralklappenverkalkung, stellt eine separate Krankheitsentität dar, deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt. Beide Formen der Mitralstenose treten bei Frauen deutlich häufiger auf [172]. Computertomographische und echokardiographische Untersuchungen zur Quantifizierung des Mitralklappenringkalks zeigen das weibliche Geschlecht als Prädiktor für eine Mitralklappenanulusverkalkung [181, 197]. Berichte über

geschlechterspezifische Ergebnisse nach einer perkutanen Ballon-Mitral-Valvuloplastie bei Männern und Frauen sind uneinheitlich [228].

5.7 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die Prävalenz der hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) nimmt mit ca. 5 % in der Population der > 70-Jährigen zu. *Zunehmendes Alter und weibliches Geschlecht begünstigen die TI (Frauen:Männer-Ratio 4:1).* In den meisten Fällen handelt es sich um eine sekundäre TI bei Ringdilatation durch chronische Druck- oder Volumenbelastung. Frauen mit TI weisen häufiger Komorbiditäten wie Vorhofflimmern und Bluthochdruck auf. Bei Erstdiagnose haben Frauen im Durchschnitt ein höheres Alter als Männer. Sie haben eine eingeschränkte diastolische LV-Compliance bei gleichzeitig besserer LV-EF (sekundäre atriale Ätiologie der TI). Männer haben häufiger eine zugrunde liegende KHK und weisen eine reduzierte LV-Funktion auf (sekundäre ventrikuläre Ätiologie der TI). *Die 30-Tages- und 5-Jahres-Mortalität nach operativer Korrektur unterscheidet sich nicht zwischen den Geschlechtern [198]. Ebenso profitieren Frauen und Männer gleichermaßen von einer trikuspidalen TEER hinsichtlich Überleben nach 1 bzw. 2 Jahren, Herzinsuffizienzhospitalisation und funktionellem Status [199–201].*

6. Kardiomyopathien, Genetik und Molekularbiologie

6.1 Einfluss von Geschlechterfaktoren auf Kardiomyopathien

Das Auftreten und die klinische Manifestation von Kardiomyopathien weisen eine relevante Geschlechterspezifität auf, die bisher wissenschaftlich nicht gut verstanden ist [202].

6.2 Geschlechterabhängige Penetranz und Expressivität von Kardiomyopathien

Bei den Hauptphänotypen, der dilatativen Kardiomyopathie [203], der hypertrophen Kardiomyopathie und der arrhythmogenen (rechts)ventrikulären Kardiomyopa-

thie [204, 205], aber auch bei Myokarditiden [206–208] besteht eine klar höhere Penetranz bei Männern im Vergleich zu Frauen. Dies ist insofern bemerkenswert, da viele dieser Erkrankungen durch autosomal-dominante (seltener autosomal-rezessive) Erbgänge gekennzeichnet sind. Damit ist nach den mendelschen Regeln zunächst eine relative Gleichverteilung unter den Geschlechtern zu erwarten. Dies ist jedoch selbst bei den hochpenetranten Genvarianten z. B. in LMNA/C oder RBM20 nicht zu beobachten [209–211]. So ist das männliche Geschlecht vermehrt betroffen, sowohl klinisch symptomatisch als auch von Komplikationen wie Arrhythmien (Referenz angeben). *Das männliche Geschlecht ist in entsprechenden Risikomodellen und Leitlinienempfehlungen als Risikofaktor inkorporiert [212].*

Genetische Kardiomyopathien mit kardialer Beteiligung mit Vererbung auf dem X-Chromosom (z. B. Morbus Fabry, Duchenne-Muskeldystrophie) sind überwiegend mit dem männlichen Geschlecht assoziiert. Bei Frauen kommt es meist zu einer (teilweisen) Kompensation. Sie können jedoch – wie am Beispiel des Morbus Fabry ersichtlich – einen schwächer ausgeprägten Phänotyp ausbilden.

6.3 Kardiomyopathien mit Assoziation zur Schwangerschaft

Bei Frauen mit einer subklinischen Kardiomyopathie kommt es gehäuft zu einer schwangerschaftsassozierten Manifestation der Kardiomyopathie [23, 213, 214]. Hierbei sind dilatative Phänotypen am häufigsten, z. B. bei der Peripartum-Kardiomyopathie (PPCM) [215]. Aber auch andere strukturellen Myokarderkrankungen können erstmals in der Schwangerschaft manifest werden. Bei der hypertrophen Kardiomyopathie kann durch das erhöhte Herzzeitvolumen eine Ausflusstraktobstruktion auftreten, die teilweise lebensbedrohlich sein kann [216].

Das Risiko einer Schwangerschaft bei entsprechenden Myokarderkrankungen kann anhand der modifizierten WHO(World Health Organization)-Empfehlung ermittelt werden. Von einer Schwangerschaft wird bei Frauen in Risikoklasse IV, worunter z. B. DCM-Patientinnen mit einer schweren Aus-

prägung (LVEF < 30 % oder NYHA III–IV) fallen, abgeraten. *Auch Patienten mit einer vorangegangenen PPCM und weiterhin eingeschränkter LV-Pumpfunktion sollten nicht schwanger werden und bedürfen einer entsprechenden Beratung über Familienplanung und kontrazeptive Maßnahmen [23].*

6.4 Management von Kardiomyopathiepatientinnen in der Schwangerschaft

Das Management wird zunehmend im Rahmen von strukturierten Programmen durchgeführt. *Eine Kardiomyopathiediagnostik im Rahmen der Schwangerschaft sollte möglichst nichtinvasiv und ohne Applikation von Röntgenstrahlung durchgeführt werden. Ein Cardio-MRT ist prinzipiell möglich, sollte jedoch ohne das Kontrastmittel Gadolinium durchgeführt werden, da hier fetotoxische Effekte beschrieben sind [217].*

7. Linksherzinsuffizienz

7.1 Prävalenz und Epidemiologie

Bei differenzierter Betrachtung der unterschiedlichen Herzinsuffizienzphänotypen werden geschlechterspezifische Unterschiede in der Epidemiologie erkennbar. *Die Prävalenz einer HFpEF ist bei Frauen höher als bei Männern (Verhältnis ca. 2:1) und nimmt mit steigendem Alter zu. Demgegenüber weisen Männer ein höheres Lebenszeitrisko für HFrEF auf [218]. Die Anzahl an Patienten mit HFpEF und die Prävalenz der Komorbiditäten hat insgesamt über die letzten Jahre zugenommen [219]. Patienten mit HFpEF haben mehr Komorbiditäten als Patienten mit HFrEF und sterben häufiger an nichtkardialen Todesursachen.*

7.2 Medikamentöse Therapie und Devices

Die aktuellen ESC-Leitlinien für das Management von Patienten mit Herzinsuffizienz empfehlen einheitliche Behandlungsstrategien unabhängig vom Geschlecht [220]. Explorative Register und Studien deuten darauf hin, dass Frauen mit HFrEF ausreichende Wirkspiegel bereits

mit niedrigeren Dosierungen von Beta-blockern, ACE-Hemmern, AT1-Blockern und Digitalispräparaten erreichen [221]. Darüber hinaus gibt es Hinweise für geschlechterspezifische Unterschiede in der Effektivität und Verträglichkeit einzelner Medikamente in der Therapie der HFpEF und HFrEF [222, 223]. So zeigte sich in einer Subgruppenanalyse der PARAGON-Studie (Prospective Compare of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) bei HFpEF, dass Frauen eher von einer Sacubitril/Valsartan-Therapie profitieren als Männer [222]. Ebenso sollte auch bei der Therapie begleitender Komorbiditäten auf geschlechterspezifische Unterschiede geachtet werden. Frauen leiden häufiger an einem Eisenmangel als Männer, sodass insbesondere bei Patientinnen die Bestimmung der Eisenparameter berücksichtigt und ggf. eine Eisensubstitutionstherapie initiiert werden sollte [287]. Studien zur Device-Therapie bei Patienten mit HFrEF zeigen, dass Frauen seltener mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) versorgt sind als Männer. Nach ICD-Implantation ist die Komplikationsrate bei Frauen höher als bei Männern [224]. Analog erhalten Frauen auch eine CRT-Therapie seltener als Männer, obwohl Hinweise auf eine mindestens vergleichbare Effektivität vorhanden sind [225, 226]. Auch werden Frauen mit HFrEF seltener einer Therapie mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem oder einer Herztransplantation zugeführt als Männer [227]. *Insgesamt erhalten Frauen weniger häufig eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie, sowohl die pharmakologische als auch die Device-Therapie betreffend. Dies kann möglicherweise durch höheres Alter und mehr Komorbiditäten mitbedingt sein.*

8. Herzrhythmusstörungen

Geschlechterbezogene Unterschiede hinsichtlich Prävalenz und Symptomatik kardialer Arrhythmien sind im klinischen Alltag apparent [228]. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf Unterschiede in der klinischen Versorgungsrealität. Arrhythmiesymptome werden häufiger bei Frauen als bei Männern als psychosomatische Krankheitsbilder wie Angst- oder Panikstörun-

gen gewertet [229, 230]. Daraus folgt eine Verzögerung bis zur korrekten Diagnose und Therapie. Insbesondere werden Frauen deutlich später einer interventionellen Therapie von Arrhythmien zugeführt [228], obwohl die Rate schwerwiegender Komplikationen im Rahmen von interventionellen Therapien sowohl bei Frauen als auch bei Männern gering ist [228, 231, 232].

8.1 Elektrophysiologische Unterschiede zwischen den biologischen Geschlechtern

Geschlechterspezifische, hormonell modulierte Eigenschaften der Ionenkanalfunktion und der autonomen Steuerung zusammen mit der geringeren Herzgröße werden als Ursache für Unterschiede in Charakteristika des EKG vermutet [228]. Die basale Herzfrequenz bei Frauen ist höher, die QRS-Dauer und die atrioventrikuläre Überleitung im Vergleich zu Männern kürzer. Die kardiale Repolarisation (QT-Zeit) ist bei Frauen unter Ruhebedingungen ca. 20 ms länger als bei Männern, da es mit der Pubertät bei Männern unter Einfluss von Testosteron zu einer Verkürzung der Repolarisation kommt [228]. Ferner werden geschlechterspezifische elektrophysiologische Myokardeigenschaften als Ursache für eine unterschiedlich hohe Neigung zu Ektopien und/oder frühen Nachdepolarisationen diskutiert [228].

8.2 Medikamentöse Therapie und erworbene Long-QT-Syndrome

Frauen sind stärker gefährdet für eine Medikamenten-induzierte QT-Zeit-Verlängerung (erworbene Long-QT-Syndrome; <https://crediblemeds.org>) mit einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Kamertachykardien („Torsades des pointes“) [233]. Nebenwirkungen (höheres Risiko für QT-Zeit-Verlängerungen und Torsades de Pointes) werden bei Frauen häufiger unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (v.a. Amiodaron, Sotalol) beschrieben, am ehesten durch eine reduzierte Repolarisationsreserve [228, 234].

Eine zyklusabhängige Variation im Ausmaß der induzierten QT-Zeit-Verlängerung weist auf eine potenzielle pathomechanistische Rolle von Östrogen in diesem Zusammenhang hin [235]. So ist die Ge-

fahr von Rhythmusstörungen bei Frauen v. a. in der ersten Hälfte des Monatszyklus höher. Dies ist v. a. dann zu beachten, wenn zusätzlich andere Wirkstoffe mit möglicher QT_c-Zeit-Verlängerung wie Psychopharmaka oder Antibiotika verordnet werden müssen [236, 237]. *Es sollte daher insbesondere bei Frauen ein EKG-Monitoring bei Einsatz QT-Zeit-verlängernder Substanzen durchgeführt werden. Neben der Initiierung und Dosisänderung entsprechender Medikation sollten auch im Verlauf unter bestehender Therapie die Indikation und das EKG regelmäßig reevaluiert werden* [238, 239].

8.3 Angeborene Kanalerkrankungen – Long-QT-Syndrom

Wenngleich die physiologischen Grenzwerte für die QT-Zeit geschlechterspezifisch differieren, gelten vereinfachend für die Diagnose des Long-QT-Syndroms die gleichen Grenzwerte für Männer und Frauen von 480 ms bzw. 460 ms bei vorhandenen LQT-assoziierten Symptomen [238]. Das Risiko für plötzlichen Herztod ist bei jungen Männern mit LQT1 präpubertär erhöht, während Frauen insbesondere prämenopausal stärker gefährdet zu sein scheinen [240]. Bei LQT2 ist das weibliche Geschlecht postpubertär und auch postmenopausal mit einem höheren Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert. Insbesondere 9 bis 12 Monate postpartal wird ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien beschrieben [238]. *Frauen mit LQT sollten daher engmaschig angebunden werden (s. auch LQTS Risk Calculator). Eine Betablockergabe sollte während der Schwangerschaft und post partum bei LQTS fortgeführt werden* [228, 241].

8.4 Angeborene Kanalerkrankungen – Brugada-Syndrom

Das Brugada-Syndrom, dem in ca. 20–30 % der Fälle eine Mutation im Natriumkanal kodierenden *SCN5A*-Gen zugrunde liegt, ist bei postpubertären männlichen Personen mit einer höheren Symptom- und Ereignisrate sowie einem häufigeren Auftreten eines spontanen Brugada-Typ 1-EKGs assoziiert [242, 243]. Insgesamt sind die Ursachen wie hormonelle Einflüsse bei die-

sem Krankheitsbild kaum untersucht [228, 244].

8.5 Supraventrikuläre Arrhythmien

Im Kontext der AV-nodalen Reentry-Tachykardie (AVNRT) und AV-Reentry-Tachykardie (AVRT) existieren geschlechterspezifische Unterschiede in Inzidenz und Manifestation, während diese bei fokalen atrialen Tachykardien weniger eindeutig erfasst sind [228, 245]. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von supraventrikulären Tachykardien (SVT) ist bei betroffenen Frauen in der Anfangsphase des Menstruationszyklus beschrieben [246]. Auch die perimenopausale Häufung der AVNRT ist möglicherweise mit absinkenden Östrogenspiegeln assoziiert [228].

Allgemein ist die Diagnosestellung auf Basis einer EKG-Dokumentation bei SVT aufgrund des oft paroxysmalen Charakters erschwert. Insbesondere bei Frauen werden die assoziierten Symptome häufig als psychogen („Panikattacken“) fehlgedeutet [229, 230]. Frauen, die sich an Ärztinnen wenden, werden häufiger einer elektrophysiologischen Untersuchung zugewiesen als von Ärzten, während männlichen Patienten häufiger von Ärzten als von Ärztinnen die interventionelle Therapie empfohlen wird [229]. Frauen erhalten insgesamt häufiger eine medikamentöse Therapie bei SVT und werden später einer Ablationstherapie zugewiesen, wenngleich die aktuelle Evidenz keine geschlechterspezifischen Unterschiede in Erfolgs- und Komplikationsraten aufzeigt [228, 229, 232]. *Im klinischen Alltag sollte bei Frauen mit SVT-Symptomatik ein ambulantes EKG-Monitoring (z. B. mittels Smartwatch) bis zur Symptom-Rhythmus-Korrelation erfolgen* [247]. Gegebenenfalls sollte bei typischer Anamnese auch vor Dokumentation der Arrhythmie eine invasive elektrophysiologische Untersuchung mit Induktionsversuch evaluiert werden (ggf. zyklusangepasstes Timing), bevor alternative Diagnosen in Betracht gezogen werden.

Die Inzidenz der AVNRT ist bei Frauen im Vergleich zu Männern zwei- bis dreifach erhöht. Während eine duale AV-Leitungsphysiologie bei beiden Geschlechtern gleich häufig angelegt ist, scheinen bei Frauen geschlechterspezifische elek-

trophysiologische Eigenschaften wie eine kürzere Refraktärzeit des „slow pathway“ das Auftreten einer AVNRT zu begünstigen [248].

Demgegenüber ist das Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn und begleitender AVRT bei Männern im Vergleich zu Frauen zweifach erhöht. Auch schnell antegrad leitende akzessorische Leitungsbahnen sind bei Männern häufiger, was eine höhere Inzidenz der „Fast broad irregular“(FBI)-Tachykardie bedingt [249]. Kleinere Kohortenstudien beschreiben eine häufigere rechtsseitige Lokalisation der akzessorischen Leitungsbahn bei Frauen [250].

Im Hinblick auf geschlechterspezifische Unterschiede bei typischem Vorhofflattern ist die Evidenz gering. In einer Beobachtungsstudie wurde eine höhere Inzidenz bei Männern beschrieben sowie eine häufigere Assoziation mit Vorhofflimmern (VHF) bei Frauen [251]. Die langfristige Effektivität der cavotrikuspidalen Isthmus(CTI)-Ablation scheint bei Frauen leicht erniedrigt bei einer möglicherweise leicht erhöhten Komplikationsrate (2,5% vs. 0,9%) [251, 252]. Unabhängig von diesen relativ kleinen Beobachtungsstudien stellt die CTI-Ablation geschlechterunabhängig die Erstlinientherapie (IA) bei rezidivierendem typischem Vorhofflattern dar [253].

8.6 Vorhofflimmern

Die altersadjustierte Inzidenz von VHF ist bei Frauen geringer als bei Männern. Frauen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter, weisen häufiger arterielle Hypertonie, HFpEF oder kardiale Vitien als Begleiterkrankungen auf, während Männer mit VHF häufiger zudem eine koronare Herzerkrankung aufweisen [254]. Frauen, die von VHF betroffen sind, zeigen eine ausgeprägtere symptomatische Einschränkung, eine höhere Herzfrequenz und eine stärkere Reduktion der Lebensqualität [228, 255].

Frauen werden trotz stärkerer Symptomatik seltener und später im Krankheitsverlauf einer rhythmuserhaltenden Therapie zugeführt und erhalten häufiger eine medikamentöse Frequenzkontrolle oder AV-Knotenablation mit Schrittmacherimplantation [255]. Die medikamentöse Rhythmuskontrolle ist bei Frauen

jedoch mit häufigeren Nebenwirkungen, kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisationen und Schrittmacherimplantation assoziiert, wenngleich eine frühe Rhythmuskontrolle bei beiden Geschlechtern bei kardiovaskulärem Risikoprofil zu einer prognostischen Verbesserung beitragen kann [231, 256, 257].

Das weibliche Geschlecht ist, insbesondere bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren oder einem Alter von ≥ 65 Jahren, mit einem leicht erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen verbunden [228]. Dies ist bislang trotz geringer Evidenz als Risikomarker im CHA₂DS₂-VASC-Score abgebildet. VHF-bedingte Schlaganfälle bei Frauen sind größeren Ausmaßes und häufiger mit langfristiger funktionaler Einschränkung verbunden [228]. Eine Risikoreduktion kann durch adäquate Antikoagulationstherapie effektiv erreicht werden [228, 258]. Unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist bei Frauen jedoch eine geringere Zeit im therapeutisch wirksamen Bereich und selbst bei adäquat eingestellter Wirkung ein höheres Thromboembolierisiko beschrieben [228]. Frauen waren in den Zulassungsstudien der NOAK unterrepräsentiert, dennoch scheinen die Vorteile hinsichtlich Blutungskomplikationen und Schlaganfallrisiko im Vergleich zu VKA sowohl bei Männern als auch Frauen zu bestehen [258].

Analog zu anderen interventionellen Therapieverfahren in der Kardiologie werden Frauen seltener und später im Krankheitsverlauf einer Katheterablation von VHF zugewiesen [259, 260]. Entsprechend sind Frauen in vielen Studien zur Katheterablation von VHF unterrepräsentiert. Frauen sind zum Zeitpunkt der Zuweisung zur Ablationstherapie älter, was durch Auftreten der Arrhythmie in höherem Lebensalter als bei Männern bedingt sein kann [228]. Die interventionelle Therapie von VHF ist bei Frauen mit einer höheren Arrhythmie rezidivrate assoziiert. [230, 260]. Gründe hierfür können die spätere Zuweisung mit einem bereits fortgeschrittenen atrialen „Remodeling“ oder das geschlechterspezifische Profil an Komorbiditäten mit Konsequenzen für das arrhythmogene Substrat darstellen. Geschlechterspezifische Eigenschaften hinsichtlich arrhythmogener Trigger über jene in den Pulmonalvenen hinaus könn-

ten ebenfalls eine Ursache sein [228, 259]. Diese sind jedoch noch unzureichend erforscht, um entsprechende geschlechterspezifische Ablationsansätze zu etablieren.

Bei Patientinnen werden häufiger prozedurale Komplikationen, insbesondere vaskuläre Komplikationen und Perikardtamponaden, beschrieben, wengleich schwerwiegende Komplikationen bei beiden Geschlechtern an erfahrenen Ablationszentren seltene Ereignisse darstellen [229]. Auch hier kann das höhere Alter bei Frauen zum Zeitpunkt der Therapie neben anatomischen Besonderheiten (dünnere atriale Wand, größere Variabilität des Gefäßverlaufs) eine Rolle spielen [228]. Radiofrequenz- und Kryoballoonablation zeigten sich innerhalb der Geschlechtersubgruppen im Hinblick auf Effektivität und Komplikationsraten vergleichbar [229]. Bei beiden Methoden ist bei Frauen im Vergleich zu Männern ein reduziertes Ansprechen, gemessen an Arrhythmie rezidivraten und Rehospitalisationen, beschrieben [229].

Insgesamt zeigt die Katheterablation von VHF bei beiden Geschlechtern eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und eine geringere Rate an Arrhythmie rezidiven als die medikamentöse antiarrhythmische Therapie [261, 262]. *Insbesondere vor dem Hintergrund vermehrt proarrhythmischer Wirkung und geringeren Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie sollten Frauen bei entsprechender Indikation über die Therapie mittels Katheterablation informiert und ggf. frühzeitig einer solchen zugewiesen werden.*

8.7 Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod

Auch im Hinblick auf ventrikuläre Arrhythmien wurden geschlechterspezifische und potenziell hormonell modulierte Unterschiede bei zugrunde liegenden Krankheitsbildern und der individuellen Vulnerabilität für das Auftreten von Arrhythmien nachgewiesen [228, 263]. *Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes (PHT) ist bei Männern, bedingt durch die höhere Prävalenz der koronaren Herzerkrankung (KHK), höher als bei Frauen [264]. Auch nach Adjustierung auf kar-*

diovaskuläre Risikofaktoren zeigt sich das Risiko für PHT bei Frauen geringer [228]. Frauen weisen seltener eine strukturelle Herzerkrankung zum Zeitpunkt eines PHT auf.

Frauen sind in Studien zur Katheterablation ventrikulärer Tachykardien (VT) unterrepräsentiert (6–22%) [228]. Neben der geringeren Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der koronaren Herzerkrankungen, zeigen Frauen auch bei Vorliegen von strukturellen Herzerkrankungen und nach Myokardinfarkt seltener induzierbare VT und adäquate ICD-Therapien [228, 265]. Dies kann, neben einem „referral bias“, eine Erklärung für die geringere Repräsentation in diesen Kollektiven darstellen.

Bei idiopathischen ventrikulären Tachykardien (VT) zeigen Frauen im Vergleich zu Männern etwa doppelt so häufig VT aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt, während bei Männern idiopathische VT aus Regionen des linken Ventrikels häufiger sind [266]. Die Katheterablation idiopathischer ventrikulärer Tachykardien bietet bei Männern und Frauen eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit [267].

Im Rahmen von VT bei struktureller Herzerkrankung weisen Frauen in Ablationsregistern häufiger eine nichtischämische Herzerkrankung, jüngeres Alter und eine höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf. Frauen mit ischämischer Herzerkrankung zeigten in Registerstudien häufiger Rezidive nach Katheterablation, während die Rezidivraten bei nichtischämischer Kardiomyopathie und ARVC vergleichbar waren. Die Komplikationsraten bezüglich der VT-Ablation zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied [266, 267].

Aufgrund des geringen Anteils von Frauen in RCTs zur ICD-Therapie (10–32%) weisen diese keine ausreichende Power für die Beurteilung geschlechterspezifischer Unterschieden auf. In Post-hoc-Analysen zeigen sowohl Männer als auch Frauen im Risikokollektiv ein verbessertes Überleben [228, 268]. Auch in Registerstudien stellen Frauen eindeutig die Minderheit der zugewiesenen Fälle dar [269]. Frauen zeigten hier eine höhere prozedurale Komplikationsrate und eine geringere Rate adäquater Therapieabgaben durch den ICD mit Hinweisen auf

einen geringeren Vorteil hinsichtlich der Mortalitätsreduktion [228, 269].

8.8 Bradykarde Herzrhythmusstörungen, Schrittmacher- und kardiale Resynchronisationstherapie

Frauen sind zum Zeitpunkt der Indikationsstellung für einen Herzschrittmacher älter und häufiger von einem „Sick-Sinus-Syndrom“ oder einer Bradyarrhythmia absoluta betroffen, während AV-Knoten-Überleitungsstörungen häufiger bei Männern die Indikation für eine Schrittmachertherapie darstellen [228]. Protektive hormonelle Faktoren und die spätere Entwicklung kardiovaskulärer Komorbiditäten können hier eine Rolle spielen. Hinsichtlich therapeutischer Effektivität und Lebensqualitätsverbesserung zeigen sich bei Frauen und Männern vergleichbare Ergebnisse, während manche Studien auf eine erhöhte prozedurale Komplikationsrate bei Frauen hindeuten [228, 270–272]. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht über alle Studien konsistent.

Auch im Hinblick auf die CRT-Therapie stellen Frauen in randomisiert kontrollierten Studien die Minderheit der Studienpopulation dar, entsprechend sind diese nicht auf die Analyse der geschlechterspezifischen prognostischen Einflüsse der Therapie gepowert. Jedoch zeigen sich Hinweise auf einen ausgeprägteren positiven Effekt der Therapie bei Frauen, insbesondere bei nichtischämischer Kardiomyopathie [272]. Frauen zeigen auch bei Vorliegen eines Linksschenkelblocks eine kürzere QRS-Dauer im Vergleich zu Männern, und es zeigen sich Hinweise auf einen Vorteil der Therapie bei Frauen mit einer LVEF \leq 35% bereits ab einer QRS-Dauer von \geq 130 ms [273]. Geschlechterspezifische Grenzwerte sind in aktuellen Leitlinien bislang jedoch nicht etabliert, könnten in Einklang mit einem Konsensusdokument der European Heart Association (EHA) aber Berücksichtigung im klinischen Alltag finden [228].

9. Pulmonale Hypertonie und rechtes Herz

9.1 Epidemiologische Unterschiede

Bei der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) (Gruppe 1) gilt das weibliche Ge-

schlecht als Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung [274]. Besonders groß ist die weibliche Prädominanz bei der vererbten Form der PAH, bei der 2,7-mal so viele Frauen wie Männer und insgesamt eher junge Personen betroffen sind [275]. Auch bei der PAH, die mit Kollagenosen bzw. angeborenen Herzfehlern assoziiert ist, sowie bei der idiopathischen PAH (IPAH), sind zwei- bis dreimal mehr Frauen betroffen [276]. Mit steigendem Alter nimmt die weibliche Prädominanz ab. Während IPAH-Patientinnen ≤ 65 Jahren 2,3-mal häufiger erkrankten, betrug im europäischen COMPERA-Register für PAH das Verhältnis von Frauen zu Männern 1,2:1 bei den > 75 -jährigen Patienten [277]. Dies ist am ehesten durch das vermehrte Auftreten von Begleiterkrankungen wie einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion oder Vorhofflimmern bedingt.

Geschlechterunterschiede für die PH bei Linksherzerkrankungen oder bei Lungenerkrankungen sind primär durch die zugrunde liegende Erkrankung charakterisiert. So sind bei der PH bei (diastolischer) Linksherzerkrankung in etwa 80 % der Fälle Frauen betroffen [278, 279]. Demgegenüber sind bei der PH bei chronisch obstruktiver oder interstitieller Lungenerkrankung die meisten Betroffenen männlich [279]. Bei der chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) ist die Geschlechterverteilung hingegen ausgeglichen [280].

9.2 Geschlechtsunterschiede bei der Größe und Pumpfunktion des rechten Herzens – bei Gesunden und bei PH-Patienten

Gesunde erwachsene Frauen haben ein signifikant kleineres rechtes Herz als Männer [281, 282]. Im Mittel ist die rechtsatriale (RA) Fläche bei Frauen 1 cm^2 kleiner als bei Männern [281]. So beträgt die mittlere rechtsatriale (RA) Fläche bei gesunden Frauen $12,2 \pm 1,8 \text{ cm}^2$ gegenüber $13,0 \pm 1,9 \text{ cm}^2$ bei den Männern [308]. Der obere Grenzwert (die 95 %-Quantile) für einen normal großen RA ist bei Frauen bei $15,2 \text{ cm}^2$ ($14,7\text{--}15,7 \text{ cm}^2$) und $16,2 \text{ cm}^2$ ($15,8\text{--}16,6 \text{ cm}^2$) bei Männern. Die rechtsventrikuläre Fläche ist bei Männern in der Enddiastole im gewichteten Mittel bei $17,3 \pm 3,8 \text{ cm}^2$ und bei Frauen bei $14 \pm 3,2 \text{ cm}^2$ [282]. Die Faktoren Trainingssta-

tus, Alter, Ethnizität und Körperoberfläche wurden berücksichtigt und flossen in die Gewichtung ein. Mit zunehmendem Alter und Körperoberfläche vergrößert sich auch der rechte Ventrikel. Das Volumen, gemessen in der kardialen Magnetresonanztomographie, zeigte bei Männern ein ca. 8 % größeres Volumen des rechten Ventrikels als bei Frauen [283]. Trotzdem zeigen gesunde Frauen eine um etwa 4 % höhere Auswurfleistung [283].

Auch bei an PAH erkrankten Patientinnen konnte eine bessere Hämodynamik als bei männlichen Patienten beobachtet werden [284]. In einer Metaanalyse von PAH-Patienten, die an randomisierten, klinischen Studien teilnahmen, konnte gezeigt werden, dass Patientinnen einen niedrigeren mittleren pulmonalarteriellen Druck, RA-Druck und einen höheren Herzindex als Männer aufwiesen [285]. Hier könnten hormonelle Faktoren, die bisher noch nicht im Detail verstanden sind, eine Rolle spielen.

9.3 Mögliche hormonelle Ursachen der Geschlechtsunterschiede

Präklinische Studien zeigen, dass exogenes Östrogen bzw. dessen Metaboliten einerseits die Verengung der kleinen Lungengefäße und Entstehung einer PH begünstigen, aber andererseits die rechtsventrikuläre (RV) Pumpfunktion verbessern und so zu einem besseren Überleben beitragen [286]. So führte die Steigerung der 17β -Estradiol(E2)-Konzentration bei gesunden postmenopausalen Frauen unter Östrogenhormonersatztherapie zu einer besseren RV-Pumpfunktion und niedrigeren RV-Masse [286]. Demgegenüber waren höhere Testosteronlevel bei gesunden Männern mit einer größeren RV-Masse und einem größeren endsystolischen rechtsventrikulären Volumen assoziiert und korrelierten mit einer Verschlechterung der RV-Pumpfunktion [287]. Die RV-Kontraktilität und die diastolische RV-Funktion, gemessen in der Rechtsherzkatheteruntersuchung, waren auch bei PAH-Patientinnen besser als bei den männlichen Betroffenen [288]. Ein weiterer Erklärungsversuch für die Unterschiede in der Morphologie und Funktion des rechten Herzens zwischen Männern und Frauen bezieht sich auf die

Beobachtung, dass der weibliche rechte Ventrikel weniger stark hypertrophiert, was wiederum bedeuten könnte, dass rechtsventrikuläre Kardiomyozyten bei weiblichen Patientinnen weniger anfällig für Ischämie und Depletion sind [288].

Die Unterschiede in den Geschlechtshormonen könnten daher für das häufigere Auftreten der PAH bei Frauen ebenso mitverantwortlich sein wie für das bessere Überleben (Östrogenparadox, s. unten) [286].

9.4 Therapieansprechen

Interessanterweise zeigen Frauen auch ein besseres Therapieansprechen auf die gezielten PAH-Medikamentengruppen. In einer Metaanalyse von sechs randomisierten, placebokontrollierten Studien hatten PAH-Patientinnen unter Therapie mit den Endothelinrezeptorantagonisten Ambrisentan und Bosentan eine größere Steigerung der 6-min-Gehstrecke [289]. Das Prostazyklinanalogon Epoprostenol führte in einer Registerdatenanalyse bei PAH-Patientinnen zu einem besseren Überleben [290]. Bei anderen Prostazyklinanaloga oder dem Prostazyklinrezeptoragonist Selexipag wurden entweder keine Geschlechterunterschiede identifiziert oder diese nicht systematisch untersucht [291, 292]. Die dritte aktuell zugelassene Substanzklasse, die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, zeigte bei Männern eine bessere Wirkung. Tadalafil verbesserte bei PAH-Patienten die 6-min-Gehstrecke signifikant stärker als bei PAH-Patientinnen [293]. Der Unterschied könnte durch eine stärkere endogene Stickstoffmonoxid(NO)-Produktion bei Frauen erklärt werden [294]. In der PATENT-1-Studie konnte andererseits kein Unterschied bezüglich des Therapieansprechens von Riociguat gezeigt werden, am ehesten aufgrund der dadurch induzierten NO-Stimulation, die unabhängig von der vorhandenen NO-Konzentration ist [295]. Inwiefern die Unterschiede in der Wirksamkeit auf ein variierendes Therapieansprechen oder Unterschiede in der Dosierung/kg Körpergewicht zurückzuführen sind, wurde bisher nicht untersucht.

9.5 Unterschiede in der Prognose und Risikostratifizierung

Das weibliche Geschlecht ist bei PAH ein unabhängiger Faktor, der signifikant mit einem besseren Überleben assoziiert ist („Östrogenparadox“) [296, 297]. Das männliche Geschlecht ist hingegen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, obwohl sich die medikamentöse Behandlung zwischen den Geschlechtern nicht unterscheidet [297, 298].

In einer Studie zu IPAH zeigte sich, dass Männer schlechtere Überlebensraten aufwiesen als Frauen (Hazard Ratio 1,49). Dieser Unterschied verringerte sich, wenn die Daten für das Alter adjustiert wurden und nur <65- oder ≥65-Jährige miteinander verglichen wurden. Hier zeigte sich das Geschlecht nicht als unabhängiger Prädiktor für das Überleben. Der geschlechterspezifische Überlebensunterschied in der Gesamtpopulation an IPAH-Patienten könnte damit erklärt werden, dass Frauen bei der Diagnosestellung im Schnitt 5 Jahre jünger waren und weniger Komorbiditäten aufwiesen als Männer [299]. Ein anderer möglicher Faktor könnte sein, dass Frauen relativ zu ihrem Körpergewicht in der Regel eine höher dosierte medikamentöse Therapie bekommen. Auch bei anderen PH-Formen zeigten sich eine bessere Überlebensrate bei Frauen, allerdings waren die Unterschiede nicht so stark ausgeprägt wie bei der PAH [300, 301].

9.6 Referenzwerte in den ERS/ESC-Leitlinien für PH

In den aktuellen ERS/ESC-Leitlinien für PH [302] wird der Stellenwert des rechten Herzens deutlich hervorgehoben. Echokardiographische Untersuchungen sind früh im Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf PH angesiedelt. Spezifische Veränderungen wie eine vergrößerte Fläche des rechten Herzens, das Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel >1 oder auch funktionelle Werte wie die Ratio des systolischen pulmonal arteriellen Drucks und der „tricuspid annular plane systolic excursion“ <0,55 mm/mm Hg werden als mögliche Anzeichen einer PH gewertet. Zur Risikostratifizierung werden neben Anzeichen von Rechtsherzversagen, Progression, Synkopen, WHO-Funktionsklasse, 6-min-Geh-

strecke, Biomarkern und Spiroergometrieparametern auch Parameter aus der Echokardiographie, kardialen Magnetresonanztomographie und dem Rechtsherzkatheter herangezogen, um die Patienten in eine niedrige, mittlere oder hohe Risikoklasse einzuordnen. Es wird jedoch keinerlei Unterscheidung hinsichtlich des Geschlechts empfohlen. Für den sehr gut evaluierten Parameter der RA-Fläche wird geschlechtsunabhängig eine Staffelung von <18 cm², 18–26 cm² und 26 cm² angegeben.

9.7 Schwangerschaft bei pulmonaler Hypertonie

Eine Schwangerschaft als zusätzliche physiologische und hämodynamische Belastung bei PH-Patientinnen kann gravierende Folgen haben. *Deswegen wird in den aktuellen ERS/ESC-PH-Leitlinien Patienten mit PAH im gebärfähigen Alter von einer Schwangerschaft abgeraten* [302]. Die mütterliche Sterblichkeitsrate bei PAH/PH konnte durch gebesserte Behandlungsstrategien von 56% auf 11–25% gesenkt werden, bleibt jedoch weiterhin hoch [302–304]. Die peripartale Mortalität bei dem ungeborenen Kind liegt bei etwa 4% [302, 304]. Patientinnen sollten im Falle einer Schwangerschaft sorgfältig beraten und ein frühzeitiger Abbruch sollte empfohlen werden [302]. Wenige Berichte liegen über günstige Schwangerschaftsverläufe insbesondere bei PAH und positiver Vasoresponse (d. h. dem Ansprechen auf Kalziumantagonisten) vor [305, 306]. Für Patienten mit gut eingestellter Erkrankung (niedriges Risikoprofil und nahezu normale Ruhehämodynamik), die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen, wird eine individuelle Beratung empfohlen [302].

10. Gendermedizinische Aspekte der Psychokardiologie

Die Prävalenz von klinisch relevanten Depressionen beträgt über alle Stadien einer Herzinsuffizienz etwa 20% und liegt bei schwerer Herzschwäche NYHA III/IV bei etwa 40% [307]. *Bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit, im Laufe ihres Lebens an einer Depression oder Angststörung zu erkranken, etwa doppelt so hoch wie bei Männern* [308, 309].

Als mögliche Risikofaktoren für depressive Störungen werden u. a. der Einfluss der Sexualhormone sowie eine verminderte Reaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auf Stress bei Frauen diskutiert, aber auch psychosoziale Faktoren wie erlebte Gewalt oder mangelnde Gleichstellung [309]. Bei depressiven Frauen wurden zudem höhere Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein oder Interleukin-6 gemessen. Niedrige Östrogenspiegel und inflammatorische Prozesse sind mit erhöhter Anfälligkeit für Depression vergesellschaftet. Bei Männern steigt die Inzidenzrate der Depression mit sinkendem Testosteronspiegel ebenfalls. Eine Testosteronbehandlung zeigte eine moderate antidepressive Wirkung im Vergleich zu Placebo [310].

Auch hinsichtlich der Symptomatik einer Depression zeigen sich Unterschiede: Bei Frauen treten eher die „klassischen“ Symptome wie Traurigkeit, Selbstwertverlust und Antriebslosigkeit auf, bei Männern dominieren häufiger „atypische“ externalisierte Symptome wie Aggressivität, Ärger sowie Risikoverhalten und Substanzabusus. Dies kann zu verzögerter und auch seltenerer Diagnosestellung sowie zu Fehldiagnosen führen. Männer suchen im Gegensatz zu Frauen deutlich seltener Hilfe, verdrängen psychische Beschwerden und suchen den Arzt erst auf, wenn somatische Beschwerden auftreten. Die Symptomatik ist bei Frauen deutlich ausgeprägter, auch verbunden mit somatischen Beschwerden und Schmerz [310]. *Trotz der höheren Prävalenz der Depression bei Frauen ist die Suizidrate bei Männern im Vergleich zu Frauen um das dreifache erhöht, während Frauen eher einen Suizidversuch begehen.*

Durch die Beeinflussung biologischer, verhaltensbezogener und kognitiver Prozesse verstärken Geschlechtshormone wie Östradiol und Progesteron Vulnerabilitätsfaktoren, die bei Frauen ebenfalls zu einer höheren Prävalenz und Belastung durch Angst sowie Trauma- und stressbedingten Störungen führen und die Aufrechterhaltung der Erkrankung erleichtern [311].

Stress als ein wesentlicher psychosozialer Faktor wird von Frauen und Männern unterschiedlich wahrgenommen: Während Männer Stress am Arbeitsplatz als psychische Belastung erleben, sind bei

Frauen besonders familiärer Stress als auch die Doppelbelastung durch Familie und Beruf bedeutsam [308]. Frauen sind häufiger psychosozialen Einflüssen wie einem niedrigen Bildungsniveau, einem geringen sozioökonomischen Status oder geringer Handlungskontrolle ausgesetzt.

Das Takotsubo-Syndrom (TTS) tritt in mehr als 90% der Fälle bei Frauen besonders in der Menopause auf und zeigt sich bei 2–3% aller Patienten mit dem klinischen Bild eines akuten Koronarsyndroms [312]. Dieses Syndrom kann durch körperlichen Stress oder besonders emotional belastende Situationen ausgelöst werden. Bei ca. 40% der Betroffenen lässt sich eine psychische Störung wie eine Angststörung oder affektive Störung nachweisen [313]. Zudem wird eine vermehrte Aktivität der Amygdala diskutiert, die sowohl mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems als auch inflammatorischer Prozesse verbunden ist [314]. Da Östrogene wichtige Regulatoren der endothelialen Funktion und des vasomotorischen Tonus darstellen, können erniedrigte Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen pathophysiologische Prozesse (wie Koronarspasmen in akuten psychischen oder physischen Stresssituationen) verstärken [315].

In Leitlinien wird zunehmend *ein Screening nach psychischen Veränderungen und psychosozialen Faktoren gefordert* [11, 220, 316, 317]. *Dies kann durch geeignete Anamnesefragen bzw. standardisierte Selbstbeurteilungsfragebögen ohne größeren Zeitaufwand erfolgen* [318]. Aufgrund der unterschiedlichen Symptomatik wird diskutiert, inwiefern die Depression bei Männern durch die benutzten Testverfahren präzise ermittelt werden kann und ob dies ggf. die geringe Prävalenz dieser Erkrankung bei Männern erklärt (Artefakttheorie). Deshalb wurde die Gotland Male Depression Scale unter Berücksichtigung speziell männlicher Verhaltensmuster entwickelt, um eine Depression bei Männern besser zu erfassen [319].

Hinsichtlich der pharmakologischen Therapie psychischer Erkrankungen müssen geschlechterspezifische Unterschiede z. B. in der Pharmakokinetik beachtet werden (s. Kap. 11). So führen trizyklische Antidepressiva bei Frauen im Vergleich

zu Männern zu höheren Plasmaspiegeln [320]. Während selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) bei Frauen besonders prämenopausal eine höhere Wirksamkeit zeigen, die durch die günstigen Effekte von Östrogenen auf die serotonerge Neurotransmission diskutiert wird, scheinen Männer besser auf trizyklische Antidepressiva anzusprechen [310].

Zur Prävention depressiver Episoden sowie Stressreaktionen können der Einsatz von Ressourcen sowie effektive Bewältigungsstrategien (Coping) bei psychischen Belastungen beitragen. So ist bei Frauen eher die Selbstständigkeit im Haushalt und bei Männern die berufliche Rückkehr sowie die körperliche Leistungsfähigkeit ein wichtiges Ziel der Rekonvaleszenz. Frauen nutzen eher emotionsfokussierte Copingstrategien, während Männer handlungsorientiert reagieren (problemfokussiertes Coping) z. B. durch verstärkte sportliche Aktivität [308]. Auch psychoedukative, multimodale Konzepte zeigen Erfolg: So konnte in der SWITCHD-Studie bei Frauen nach koronarem Ereignis durch ein Behandlungskonzept mit Stressmanagement, kognitiver Restrukturierung und Entspannungsübungen das Überleben signifikant gesteigert werden [321].

11. Geschlechterspezifische Unterschiede in der Pharmakologie

Pharmakologische Eigenschaften von Arzneimitteln wie Aufnahme, Distribution im Körper, Aktivierung, Wirkung, Inaktivierung und Elimination können bei Frauen und Männern erheblich variieren. Bei Frauen können diese Faktoren unter anderem durch Geschlechtshormone beeinflusst werden. Üblicherweise wird bei den Dosierungen der meisten Medikamente nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden. Geschlechterspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von kardiovaskulären Medikamenten beeinflussen allerdings deren Wirksamkeit und Sicherheit [322].

Bei Patientinnen ist häufig eine niedrigere Dosierung ausreichend, um eine effektive Wirkung zu erreichen und die Rate an Ereignissen zu reduzieren. Eine niedrigere effektive Dosis kann mit einer geringeren Nebenwirkungsrate und

einer besseren Therapietreue einhergehen. Aus diesem Grund sollten zukünftig geschlechterspezifische Dosierungsempfehlungen evaluiert werden [323]. Hinzu kommt, dass Frauen häufiger als Männer Nahrungsergänzungsmittel und/oder rezeptfreie Medikamente einnehmen, die mit der verordneten Medikation interagieren können. In verschiedenen Datenbanken und Übersichtsartikeln konnten geschlechterspezifische Unterschiede in der Pharmakologie gezeigt werden [324–328]. Bei ca. einem Fünftel der untersuchten Medikamente wurden klinisch relevante geschlechterspezifische Aspekte beschrieben, bei einem weiteren etwa gleich großen Anteil sind keine geschlechterspezifischen Daten verfügbar [324].

Jede Art der Verabreichung ist mit einer geschlechterspezifischen Divergenz verbunden. So müssen z. B. bei der enteralen Einnahme zahlreiche Aspekte berücksichtigt werden (s. **Tab. 1**; [236, 237, 328–334]).

Die verschiedenen hormonellen Phasen der Frau sind nur vereinzelt untersucht und erschweren den individuellen und optimalen pharmakologischen Einsatz. Für die Postmenopause sind eine weiter verlangsamte und reduzierte Resorption, Proteinbindung, Metabolisierung und Elimination beschrieben ([237, 331, 333]; **Tab. 2 und 3**).

12. Fazit

Trotz der fortschreitenden Erkenntnisse über geschlechterspezifische Unterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen sind Frauen in wissenschaftlichen Untersuchungen oft noch unterrepräsentiert und geschlechterspezifische Analysen werden nicht regelhaft ausgeführt. Die Gründe für die Unterrepräsentation sind vielschichtig, betreffen jedoch sämtliche Gebiete der klinischen Kardiologie wie klinisch-pharmakologische Studien, interventionelle Studien, Device-Studien und grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen. Gerade bei den häufig verwendeten In-vivo-Modellsystemen (Maus, Ratte) wird meist das männliche Geschlecht analysiert. Bei iPS-Zellen und anderen In-vitro-Systemen hingegen findet oftmals keine Differenzierung und damit geschlechterspezifische

Tab. 1 Geschlechterspezifische Unterschiede in der Pharmakologie	
Pharmakokinetik	Geschlechterspezifische Unterschiede
Resorption	
Gastrale Entleerungszeit	Frauen > Männern
Enterale Transitzeit	Frauen > Männern
Sekretion Magensäure	Männer > Frauen
Enterale Transportproteine	Männer > Frauen
<i>Daher bei Frauen zu beachten</i>	Reduzierte Resorption und orale Bioverfügbarkeit und stärkerer Zusammenhang Nahrungs- und Medikamenteneinnahme möglich
Distribution	
Körpergewicht	Männer > Frauen
Körperfett	Frauen > Männer
Plasmavolumen	Männer > Frauen
Durchblutung der Organe	Männer > Frauen
<i>Daher bei Frauen zu beachten</i>	Lipophile Medikamente: schnelle und lange Wirkung Hydrophile Medikamente: starke Wirkung bei hohem Plasmaspiegel
Metabolisierung	
Enzyme und Transporter	Unterschiedliche Expression, s. Tab. 3
Enzymaktivität der Glukuronidierung	
Methylierung	
<i>Daher bei Frauen zu beachten</i>	Z. B. reduzierte Wirkung bei CYP 2D6-abhängigen β -Blockern wie Metoprolol, Carvedilol, Nebivolol oder Propranolol, bei CYP 2D6-unabhängigen β -Blockern wie Sotalol, Bisoprolol, Atenolol keine Beeinträchtigung
Elimination	
Nierenfunktion	Männer > Frauen
<i>Daher bei Frauen zu beachten</i>	Mögliche Akkumulation mit starker und langer Wirkung möglich
Hinweise für unterschiedliche Intensität der Wirkung bei gleichem Plasmaspiegel der Medikation durch hormonell getriggerte Änderung der Rezeptordichte, Proteinbindung und Signaltransduktion	
<i>Daher bei Frauen zu beachten</i>	Stärkere Wirkungen der Medikation möglich

Tab. 2 Geschlechterspezifische Unterschiede bei der hepatischen Metabolisierung und bei Transporterenzymen [330–332]	
	Stärkere Aktivierung der hepatischen Metabolisierung und Transporterenzyme bei
CYP 1A2	Männern
CYP 2A1	Männern
CYP 2A6	Frauen
CYP 2B6	Frauen
CYP 2C9	Frauen und Männern gleich
CYP 2C19	Keine einheitlichen Daten, wahrscheinlich Frauen und Männer gleich
CYP 2D6	Männern
CYP 2E1	Männern
CYP 3A4	Frauen
Arylamin N-Acetyltransferase	Frauen und Männern gleich
Glykoprotein P	Männern
Thiopurine Methyltransferase	Männern
Uridine-5-Diphospho-Glucuronosyltransferase	Männern

Tab. 3 Beispiele für Medikamente mit geschlechterspezifischen Besonderheiten [237, 328, 330–333]	
Medikament	Besonderheit
ACE-Hemmer	Kein Mortalitätsbenefit für Frauen mit asymptomatischer Reduktion der LV-Funktion Höhere Rate an Nebenwirkungen inklusive Husten bei Frauen
Aspirin	Erhöhte Blutungsrate bei Frauen Häufiger Vorliegen einer Aspirin-Resistenz bei Frauen Benefit in der Sekundärprophylaxe unabhängig vom Geschlecht, Daten für die Primärprävention nicht einheitlich
β -Blocker	Bei Frauen größere Reduktion von Herzfrequenz und Blutdruck unter Belastung CYP2D6-abhängige Wirkung beachten (s. Tab. 2) Vergleichbarer Überlebensseffekt bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion in beiden Geschlechtern
Ca ²⁺ -Blocker	Höhere Rate an Ödemen und stärkere Blutdrucksenkung bei Frauen
Digoxin	Erhöhte Mortalitätsrate bei Frauen mit höheren Plasmaspiegeln ($\geq 0,9$ ng/ml), entsprechende Kontrollen erforderlich
Diuretika	Häufiger Elektrolytentgleisungen bei Frauen mit erhöhter Rate an Hospitalisierungen und relevanten Arrhythmien
Sacubitril/Valsartan	Vergleichbarer Effekt bei Frauen und Männern
Heparin	Erhöhte Blutungsrate bei Frauen
Nitrate	Höhere Plasmaspiegel von Isosorbid-5-Mononitrat, geringeres Körpergewicht der Frauen bei der Dosierung beachten
Phenprocoumon	Geringere Dosen bei Frauen erforderlich
Statine	Vergleichbarer Effekt bezüglich Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei beiden Geschlechtern Häufiger Myopathien bei Frauen, v. a. bei geringem Körpergewicht

Analyse statt [335]. Um die geschlechter-sensible Medizin weiter voranzubringen, sollte zukünftig eine ausreichende Anzahl von weiblichen Probanden eingeschlossen werden. Der Partizipations-Prävalenz-Quotient (PPR) berücksichtigt neben der absoluten Fallzahl auch die Häufigkeit der zu untersuchenden Erkrankung und dient zur Orientierung eines ausgewogenen Geschlechterverhältnisses.

Frauen sind bei Diagnosestellung kardiovaskulärer Erkrankungen älter und weisen mehr Komorbiditäten auf als Männer. Dies geht häufig mit einer erhöhten Komplikationsrate und Krankenhaussterblichkeit einher. Trotz der üblichen Standarddosierungen können einige Medikamente aufgrund von geschlechterspezifischen Unterschieden in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik unterschiedliche Wirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Unverträglichkeiten bei Frauen und Männern aufweisen, was sich wiederum auf geschlechterspezifische Unterschiede in der Therapieadhärenz auswirken kann. Hier besteht noch Forschungsbedarf, um zukünftig die klinische Pharmakotherapie bei ausreichender Wirksamkeit noch sicherer zu machen.

Von entscheidender Bedeutung ist nicht nur Ärzten zum Thema Gendermedizin fort- und weiterzubilden, sondern auch Rettungspersonal und medizinisches Fachpersonal. Denn aufgrund einer initial fehlinterpretierten Einschätzung kann es zu prognostisch relevanten Zeitverzögerungen in der Diagnostik und Therapie kommen. Gendermedizinische Aspekte sollten daher zur verbesserten Versorgungsqualität, insbesondere bei interdisziplinär tätigen Teams wie in der Notfall- und Intensivmedizin, berücksichtigt werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Andrea Baessler

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 2, Universitäres Herzzentrum, Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
andrea.baessler@ukr.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Baessler, P. Bauer, M. Becker, S. Berrisch-Rahmel, B. Goldmann, E. Grünig, C. Hamm, B. Meder, I. Kindermann, P. Ong, U. Seeland, B. Sievers, C. Strack, M.M. Zylla und J. Boer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Regitz-Zagrosek V, Gebhard C (2023) Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 20:236–247. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00797-4>
- Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al (2021) The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 397:2385–2438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X)
- Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T et al (2017) Sex differences in cardiovascular disease—Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol* 46:46–70. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.04.001>
- Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al (1990) Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 120:672–676. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90026-t](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90026-t)
- Pandey A, LaMonte M, Klein L et al (2017) Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 69:1129–1142. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.081>
- Levy D, Larson MG, Vasan RS et al (1996) The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275:1557–1562
- He J, Ogden LG, Bazzano LA et al (2001) Risk factors for congestive heart failure in. *Med*, Bd. 161. men

and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 151:996–1002. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.7.996>

- Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP et al (2023) Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>
- Sedlak T, Herscovici R, Cook-Wiens G et al (2020) Predicted Versus Observed Major Adverse Cardiac Event Risk in Women With Evidence of Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: A Report From WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *J Am Heart Assoc* 9:e13234. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013234>
- Michos ED, Nasir K, Braunstein JB et al (2006) Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 184:201–206. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004>
- Vissers FLJ, Mach F, Smulders YM et al (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42:3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Hageman S, Pennells L, Ojeda F et al (2022) SCORE2 models allow consideration of sex-specific cardiovascular disease risks by region. *Eur Heart J* 43:241–242. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab761>
- Mancia (Chairperson) G, Kreutz (Co-Chair) R, Brunström M, et al (2023) 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Gerdts E, Sudano I, Brouwers S et al (2022) Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J* 43:4777–4788. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
- Ji H, Kim A, Ebinger JE et al (2020) Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol* 5:19–26. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
- Ji H, Niiranen TJ, Rader F et al (2021) Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 143:761–763. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360>
- SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD et al (2015) A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 373:2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 71:1269–1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
- Chapman N, Ching SM, Konradi AO et al (2023) Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge. *Gaps Hypertens* 80:1140–1149. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448>
- Sievers B (2023) So heilt man heute: Die häufigsten Volkskrankheiten geschlechtsspezifisch besser behandeln. ZS. Verlag
- Bager J-E, Manhem K, Andersson T et al (2023) Hypertension: sex-related differences in drug

- treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. *J Hum Hypertens* 37:662–670. <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00801-5>
22. Ahmad A, Oparil S (2017) Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension* 70:19–26. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08317>
 23. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al (2018) 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 39:3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
 24. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ et al (2004) Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem* 50:1189–1200. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032763>
 25. Lemieux I, Pascot A, Lamarche B et al (2002) Is the gender difference in LDL size explained by the metabolic complications of visceral obesity? *Eur J Clin Invest* 32:909–917. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.01092.x>
 26. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU et al (2009) Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 54:2366–2373. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.009>
 27. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A et al (2020) Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 58:496–517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>
 28. Martin SS, Niles JK, Kaufman HW et al (2023) Lipid distributions in the Global Diagnostics Network across five continents. *Eur Heart J* 44:2305–2318. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad371>
 29. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al (2019) Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 394:2173–2183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32519-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32519-X)
 30. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385:1397–1405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
 32. Goldberg AC, Banach M, Catapano AL et al (2023) Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid in women and men: Pooled analyses from phase 3 trials. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117192>
 33. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al (2013) Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD4816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
 34. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM et al (2012) Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 59:572–582. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.067>
 35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372:2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
 36. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A et al (2021) LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol* 28:805–812. <https://doi.org/10.1177/2047487320902750>
 37. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al (2015) Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372:1489–1499. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>
 38. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al (2023) Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 388:1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
 39. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J et al (2016) The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 209:284–290. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.015>
 40. Schoen MW, Tabak RG, Salas J et al (2016) Comparison of Adherence to Guideline-Based Cholesterol Treatment Goals in Men Versus Women. *Am J Cardiol* 117:48–53. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.007>
 41. Chopra I, Kamal KM (2014) Factors associated with therapeutic goal attainment in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia. *Hosp Pract* (1995) 42:77–88. <https://doi.org/10.3810/hp.2014.04.1106>
 42. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK et al (2013) Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 165:665–678
 43. Koenig W, Lorenz ES, Beier L, Gouni-Berthold I (2023) Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02257-6>
 44. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS et al (2005) Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 45:832–837. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.055>
 45. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H et al (2018) Sex Differences in High-Intensity Statin Use Following Myocardial Infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol* 71:1729–1737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.032>
 46. Smolina K, Ball L, Humphries KH et al (2015) Sex Disparities in Post-Acute Myocardial Infarction Pharmacologic Treatment Initiation and Adherence: Problem for Young Women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, Bd. 8, S 586–592. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001987>
 47. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q et al (2019) Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 12:e5562. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562>
 48. Bradley CK, Wang TY, Li S et al (2019) Patient-Reported Reasons for Declining or Discontinuing Statin Therapy: Insights from the PALM Registry. *J Am Heart Assoc* 8:e11765. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011765>
 49. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP et al (2022) Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 43:3213–3223. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
 50. Skilving I, Eriksson M, Rane A, Ovesjö M-L (2016) Statin-induced myopathy in a usual care setting—a prospective observational study of gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 72:1171–1176. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2105-2>
 51. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A et al (2022) Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis* 355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
 52. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ et al (2014) A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. *Mayo Clin Proc* 89:335–345. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.011>
 53. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E et al (2010) Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 64:16–22. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.68>
 54. Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356–359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
 55. Strack C, Behrens G, Sag S et al (2022) Gender differences in cardiometabolic health and disease in a cross-sectional observational obesity study. *Biol Sex Differ* 13:8. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00416-4>
 56. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al (2002) Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305–313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020425>
 57. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D et al (2019) European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 12:40–66. <https://doi.org/10.1159/000496183>
 58. Christensen P, Larsen MT, Westerberp-Plantenga M et al (2018) Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes (PREVIEW). *Diabetes Obes Metab* 20:2840–2851. <https://doi.org/10.1111/dom.13466>
 59. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al (2021) Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *The Lancet* 397:1830–1841. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
 60. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al (2007) Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 357:741–752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
 61. Risi R, Rossini G, Tozzi R et al (2022) Sex difference in the safety and efficacy of bariatric procedures: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 18:983–996. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.03.022>
 62. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 384:989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
 63. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al (2021) Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP

- 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 397:971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
64. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR et al (2021) Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 320:122–128. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.023>
65. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM et al (2023) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. *NEJMoa*, Bd. 2307563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
66. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al (2019) Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381:841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
67. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I et al (2019) Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 18:73. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>
68. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G (2016) Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 37:278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
69. The DECODE Study Group (2003) Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 26:61–69. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.61>
70. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL (2013) The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 34:309–338. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1055>
71. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N et al (2020) Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia* 63:453–461. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05040-3>
72. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J (2023) Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* 66:986–1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>
73. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, Pennells L, Kaptoge S et al (2023) SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 44:2544–2556. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
74. Marx N, Federici M, Schütt K et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 44:4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
75. Lala A, Tayal U, Hamo CE et al (2022) Sex Differences in Heart Failure. *J Cardiac Fail* 28:477–498. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.10.006>
76. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2018) Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:538–546. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2)
77. Malmberg M, Schmiegelow MDS, Nørgaard CH et al (2020) Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? *Eur Heart J* 41:1346–1353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz913>
78. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P et al (2021) Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol* 20:38. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6>
79. Schütt M, Zimmermann A, Hood R et al (2015) Gender-specific Effects of Treatment with Lifestyle, Metformin or Sulfonylurea on Glycemic Control and Body Weight: A German Multicenter Analysis on 9 108 Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 123:622–626. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559608>
80. Blüher M (2020) Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev* 41:bnaa4. <https://doi.org/10.1210/andrev/bnaa004>
81. Jensterle M, Ferjan S, Ležaič L et al (2023) Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obesity Metabolism* 25:975–984. <https://doi.org/10.1111/dom.14944>
82. Walker EA, Molitch M, Kramer MK et al (2006) Adherence to preventive medications: predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, Bd. 29, S 1997–2002 <https://doi.org/10.2337/dc06-0454>
83. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M (2018) Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 363:k4247. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4247>
84. Prescott E, Hippe M, Schnohr P et al (1998) Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 316:1043–1047. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7137.1043>
85. Palmer J, Lloyd A, Steele L et al (2019) Differential Risk of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Male and Female Smokers. *J Am Coll Cardiol* 73:3259–3266. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.525>
86. Björck L, Rosengren A, Wallentin L, Stenestrand U (2009) Smoking in relation to ST-segment elevation acute myocardial infarction: findings from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care. *Admissions Heart* 95:1006–1011. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.153064>
87. Benowitz NL (2003) Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 46:91–111. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(03\)00087-2](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(03)00087-2)
88. Berta L, Frairia R, Fortunati N et al (1992) Smoking effects on the hormonal balance of fertile women. *Horm Res* 37:45–48. <https://doi.org/10.1159/000182280>
89. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2004) Smoking and infertility. *Fertil Steril* 81:1181–1186. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.024>
90. Fairweather D, Rose NR (2004) Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis* 10:2005–2011. <https://doi.org/10.3201/eid1011.040367>
91. Mehta LS, Watson KE, Barac A et al (2018) Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the Am Heart Assoc Circ. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>
92. Kc M, Fan J, Hyslop T et al (2023) Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *Jama Netw Open* 6:e2323115. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.23115>
93. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al (2020) Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation* 141:549–559. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750>
94. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, et al (2021) Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genomic and Precision Medicine* 14:e000082. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082>
95. Carlson LE, Watt GP, Tonorez ES et al (2021) Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer. *Jacc Cardiooncol* 3:381–392. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.008>
96. Stuenkel CA (2023) Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2259793>
97. Lau ES, Binek A, Parker SJ et al (2022) Sexual Dimorphism in Cardiovascular Biomarkers: Clinical and Research Implications. *Circ Res* 130:578–592. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319916>
98. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM et al (2022) Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter? *Circ Res* 130:312–322. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319424>
99. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM et al (2020) Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the Am Heart Assoc Circ. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
100. Clayton GL, Soares AG, Kilpi F et al (2022) Cardiovascular health in the menopause transition: a longitudinal study of up to 3892 women with up to four repeated measures of risk factors. *BMC Med* 20:299. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02454-6>
101. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al (2018) Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 138:198–205. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271>
102. St Pierre SR, Peirlinck M, Kuhl E (2022) Sex Matters: A Comprehensive Comparison of Female and Male Hearts. *Front Physiol* 13:831179. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.831179>
103. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA et al (2020) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 14:396–431. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00402-3>
104. Castelletti S, Gati S (2021) The Female Athlete's Heart: Overview and Management of Cardiovascular Diseases. *Eur Cardiol* 16:e47. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.29>
105. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J* 36:1445–1453. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv090>
106. Kindermann W, Scharhag J (2014) Die physiologische Herzhypertrophie (Sportherz). *Dtsch*

- Z Sportmed 2014:327–332. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2014.154>
107. Islam RA, Khalsa SSS, Vyas AK, Rahimian R (2021) Sex-Specific Impacts of Exercise on Cardiovascular Remodeling. *JCM* 10:3833. <https://doi.org/10.3390/jcm10173833>
 108. Petek BJ, Chung EH, Kim JH et al (2023) Impact of Sex on Cardiovascular Adaptations to Exercise. *J Am Coll Cardiol* 82:1030–1038. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.070>
 109. Wilhelm M (2014) Atrial fibrillation in endurance athletes. *Eur J Prev Cardiol* 21:1040–1048. <https://doi.org/10.1177/2047487313476414>
 110. Newman W, Parry-Williams G, Wiles J et al (2021) Risk of atrial fibrillation in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 55:1233–1238. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-103994>
 111. Myrstad M, Aaronæs M, Graff-Iversen S et al (2015) Does endurance exercise cause atrial fibrillation in women? *Int J Cardiol* 184:431–432. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.018>
 112. Simard F, Sanz-de la Garza M, Vaquer-Seguí A, et al (2022) Sex as a main determinant of bi-atrial acute and chronic adaptation to exercise. *Eur J Appl Physiol* 122:2585–2596. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-05018-x>
 113. Rajan D, Garcia R, Svane J, Tfelt-Hansen J (2022) Risk of sports-related sudden cardiac death in women. *Eur Heart J* 43:1198–1206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab833>
 114. DeBosscher R, Dausin C, Claus Petal (2023) Lifelong endurance exercise and its relation with coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 44:2388–2399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad152>
 115. Szmigielska K, Jegier A (2022) Clinical Outcomes of Cardiac Rehabilitation in Women with Coronary Artery Disease-Differences in Comparison with Men. *J Pers Med* 12:600. <https://doi.org/10.3390/jpm12040600>
 116. Supervia M, Medina-Inojosa JR, Yeung C, et al (2017) Cardiac Rehabilitation for Women: A Systematic Review of Barriers and Solutions. *Mayo Clin Proc* 92:6196–6196(17)30026–5. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.002>
 117. Fuentes Artilles R, Euler S, Auschra B et al (2023) Predictors of gain in exercise capacity through cardiac rehabilitation: Sex and age matter. *Heart Lung* 62:200–206. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.08.003>
 118. Timmis A, Vardas P, Townsend N et al (2022) European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 43:716–799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>
 119. Deutscher Herzbericht 2021
 120. Maas AHEM, Appelman YEA (2010) Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J* 18:598–603. <https://doi.org/10.1007/s12471-010-0841-y>
 121. Haider A, Bengs S, Luu J et al (2020) Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 41:1328–1336. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz898>
 122. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW et al (2014) Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ* 349(g5992):g5992. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5992>
 123. Xi Z, Qiu H, Guo T et al (2022) Contemporary sex differences in mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Bmj Open* 12:e53379. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053379>
 124. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA et al (2016) Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the Circulation, Bd. 133. American Heart Association, S 916–947 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
 125. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 126. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM et al (2020) Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 9:e14733. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014733>
 127. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 44:3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
 128. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R et al (2000) Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342:1163–1170. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421603>
 129. Stehli J, Martin C, Brennan A et al (2019) Sex Differences Persist in Time to Presentation, Revascularization, and Mortality in Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 8:e12161. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012161>
 130. Riehle L, Gothe RM, Ebbinghaus J et al (2023) Implementation of the ESC STEMI guidelines in female and elderly patients over a 20-year period in a large German registry. *Clin Res Cardiol* 112:1240–1251. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02165-9>
 131. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al (2010) Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 362:886–895. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>
 132. Nauman AT, Teren A, Zeynalova S et al (2020) Nonobstructive Coronary Artery Disease at Angiography and Gender-Specific Indicators for Cardiovascular Events: 5-Year Follow-Up of the LIFE Heart. *Study J Women's Health* 29:338–344. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7730>
 133. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM et al (2018) Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 39:840–849. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>
 134. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al (2012) Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 33:734–744. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>
 135. AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD et al (2019) Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol* 73:684–693. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.040>
 136. Ford TJ, Stanley B, Good R et al (2018) Stratified. *Cardiol*, Bd. 72. Medical, Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll*, S 2841–2855 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
 137. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya Get al (2014) Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 129:1723–1730. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>
 138. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U et al (2017) Sex-Related Differences in Vasomotor Function in Patients With Angina and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 70:2349–2358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016>
 139. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR et al (2019) Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the Am Heart Assoc Circ 139:e891–e908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>
 140. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN (2015) What Clinicians Should Know About Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Mayo Clin Proc* 90:1125–1130. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.05.010>
 141. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR et al (2012) Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 126:579–588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718>
 142. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S et al (2016) Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in. *Cardiol*, Bd. 207. *Int J, Japan*, S 341–348 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.188>
 143. Modaragamage Dona AC, Abuelgasim E, Abuelgasim B et al (2021) Dissection of coronary artery: A clinical overview. *J Cardiol* 77:353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.08.011>
 144. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM et al (2014) Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*, Bd. 7, S 777–786 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659>
 145. McAlister C, Alfadhel M, Samuel R et al (2022) Differences in Demographics and Outcomes Between Men and Women With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 15:2052–2061. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.08.023>
 146. Andell P, Li X, Martinsson A et al (2017) Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart* 103:1696–1703. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310894>
 147. Deutscher Herzbericht 2022
 148. Sillesen A-S, Vøgg O, Pihl C et al (2021) Prevalence of Bicuspid Aortic Valve and Associated Aortopathy in Newborns in Copenhagen, Denmark. *JAMA* 325:561–567. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27205>
 149. Ren X, Li F, Wang C et al (2019) Age- and Sex-Related Aortic Valve Dysfunction and Aortopathy Difference in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Int Heart J* 60:637–642. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-363>
 150. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al (2013) Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 62:1002–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015>
 151. Simard L, Côté N, Dagenais F et al (2017) Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation? *Circ Res*, Bd. 120, S 681–691 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309306>

152. Aggarwal SR, Clavel M-A, Messika-Zeitoun D et al (2013) Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:40–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.980052>
153. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al (2013) The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 62:2329–2338. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1621>
154. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E et al (2016) Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 37:24–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv598>
155. Tastet L, Kwiecinski J, Pibarot P et al (2020) Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:699–711. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.014>
156. Villari B, Campbell SE, Schneider J et al (1995) Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J* 16:1410–1419. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060749>
157. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, et al (2022) Sex Differences in LV Remodeling and Hemodynamics in Aortic Stenosis: Sex-Specific Criteria for Severe Stenosis? *JACC Cardiovasc Imaging* 15:1175–1189. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.02.007>
158. Pibarot P, Dumesnil JG (2012) Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 60:1845–1853. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.051>
159. Guzzetti E, Poulin A, Annabi M-S et al (2020) Transvalvular Flow, Sex, and Survival After Valve Replacement Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 75:1897–1909. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.065>
160. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R et al (2010) Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. *Heart* 96:539–545. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.186650>
161. Pibarot P, Herrmann HC, Wu C et al (2022) Standardized Definitions for Bioprosthetic Valve Dysfunction Following Aortic or Mitral Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 80:545–561. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.002>
162. Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F et al (2017) Sex Differences in the Utilization and Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 6:e6370. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006370>
163. Palacios-Fernandez S, Salcedo M, Belinchon-Romero I et al (2022) Epidemiological and Clinical Features in Very Old Men and Women (≥80 Years) Hospitalized with Aortic Stenosis in Spain. Results From Span Hosp Disch Database *Jcm* 11(5588):2016–2019. <https://doi.org/10.3390/jcm11195588>
164. Chandrasekhar J, Dangas G, Yu J, et al (2016) Sex-Based Differences in Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Therapy: TVT Registry From 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol* 68:2733–2744. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.041>
165. Vlastra W, Chandrasekhar J, García Del Blanco B et al (2019) Sex Differences in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 74:2758–2767. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.015>
166. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, et al (2003) Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol* 41:1316–1324. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00129-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00129-3)
167. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28(4):1–39.e1. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
168. Keestra SM, Male V, Salali GD (2021) Out of balance: the role of evolutionary mismatches in the sex disparity in autoimmune disease. *Med Hypotheses* 151:110558. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110558>
169. Klein SL, Flanagan KL (2016) Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16:626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
170. Varela Barca L, Vidal-Bonnet L, Fariñas MC et al (2021) Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart* 107:1717–1724. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319254>
171. Bansal A, Cremer PC, Jaber WA et al (2021) Sex Differences in the Utilization and Outcomes of Cardiac Valve Replacement Surgery for Infective Endocarditis: Insights From the National Inpatient Sample. *J Am Heart Assoc* 10:e20095. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020095>
172. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 43:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
173. Freed LA, Levy D, Levine RA et al (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 341:1–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>
174. Avierinos J-F, Gersh BJ, Melton LJ et al (2002) Natural History of Asymptomatic Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation* 106:1355–1361. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000028933.34260.09>
175. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al (2023) Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 147. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
176. Mantovani F, Clavel M-A, Michelena HI, et al (2016) Comprehensive Imaging in Women With Organic Mitral Regurgitation: Implications for Clinical Outcome. *JACC Cardiovasc Imaging* 9:388–396. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.017>
177. Vakamudi S, Jellis C, Mick S et al (2018) Sex Differences in the Etiology of Surgical Mitral Valve Disease. *Circulation* 138:1749–1751. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035789>
178. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al (1999) Impact of Preoperative Symptoms on Survival After Surgical Correction of Organic Mitral Regurgitation: Rationale for Optimizing Surgical Indications. *Circulation* 99:400–405. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.3.400>
179. Glower DD, Kar S, Trento A, et al (2014) Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 64:172–181. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.062>
180. Yadgir S, Johnson CO, Aboyan V et al (2020) Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation* 141:1670–1680. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391>
181. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JAC et al (2013) Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J* 166:904–912. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.015>
182. Avierinos J-F, Inamo J, Grigioni F et al (2008) Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med* 149:787–795. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003>
183. DesJardin JT, Chikwe J, Hahn RT et al (2022) Sex Differences and Similarities in Valvular Heart Disease. *Circ Res* 130:455–473. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319914>
184. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, et al (1981) The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *American Heart Journal* 101:667–670. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90235-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90235-0)
185. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH et al (2018) The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 72:1600–1609. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.070>
186. Chess RJ, Mazur W, Palmer C (2023) Stop the Madness: Mitral Annular Disjunction. *CASE* 7:116–118. <https://doi.org/10.1016/j.case.2022.12.004>
187. Hourdain J, Clavel MA, Deharo J-C et al (2018) Common Phenotype in Patients With Mitral Valve Prolapse Who Experienced Sudden Cardiac Death. *Circulation* 138:1067–1069. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033488>
188. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C et al (2021) The Mitral Annular Disjunction of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging* 14:2073–2087. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.029>
189. McNeely C, Vassileva C (2016) Mitral Valve Surgery in Women: Another Target for Eradicating Sex Inequality. *Circ Cardiovasc Qual. Outcomes*, Bd. 9, 594–96 <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002603>
190. Vassileva CM, McNeely C, Mishkel G et al (2013) Gender differences in long-term survival of Medicare beneficiaries undergoing mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 96:1367–1373. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.055>
191. Martínez-Sellés M, García-Fernández MA, Moreno M et al (2006) Influence of gender on the etiology of mitral regurgitation. *Rev Esp Cardiol* 59:1335–1338
192. Bruno RR, Uzel R, Spieker M et al (2023) The impact of gender and frailty on the outcome of older patients with functional mitral regurgitation. *Esc Heart Fail* 10:2948–2954. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14478>
193. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al (2018) Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 379:2307–2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
194. Kosmidou I, Lindenfeld J, Abraham WT et al (2021) Sex-Specific Outcomes of Transcatheter Mitral-Valve Repair and Failure, Bd. 9, Medical, Therapy for Mitral Regurgitation in Heart Failure. *JACC: Heart*, 5674–683 <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.011>
195. Adamo M, Godino C, Giannini C et al (2019) Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral

- regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *European J of Heart Fail* 21:196–204. <https://doi.org/10.1002/ehf.1343>
196. Yi K, Gao J, Wang W-X et al (2023) Gender-related differences on outcome following transcatheter mitral valve repair (TMVR): a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 18:31. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02123-6>
197. Boon A, Cherix E, Lodder J, Kessels F (1997) Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 78:472–474. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.5.472>
198. Pfanmueller B, Eifert S, Seeburger J et al (2013) Gender-dependent differences in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 61:37–41. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324406>
199. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N et al (2023) Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 388:1833–1842. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
200. Scotti A, Coisne A, Taramasso M et al (2023) Sex-related characteristics and short-term outcomes of patients undergoing transcatheter tricuspid valve intervention for tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 44:822–832. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac735>
201. Fortmeier V, Lachmann M, Körber M et al (2023) Sex-Related Differences in Clinical Characteristics and Outcome Prediction Among Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Intervention. *Jacc: Cardiovasc Interv* 16:909–923. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.378>
202. Fairweather D, Beetler DJ, Musigk N et al (2023) Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. *Front Cardiovasc Med* 10:1129348. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1129348>
203. Doesch C, Dierks D-M, Haghi D et al (2014) Right ventricular dysfunction, late gadolinium enhancement, and female gender predict poor outcome in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 177:429–435. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.004>
204. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ et al (2020) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 41:1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
205. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A et al (2019) Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated. *Fail, Bd. 21. expert panel report. Eur J Heart, S 955–964* <https://doi.org/10.1002/ehf.1534>
206. Kytö V, Sipilä J, Rautava P (2013) The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart* 99:1681–1684. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304449>
207. Laufer-Perl M, Havakuk O, Shacham Y et al (2017) Sex-based differences in prevalence and clinical presentation among pericarditis and myopericarditis patients. *Am J Emerg Med* 35:201–205. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.039>
208. Fu M, Kontogeorgos S, Thunström E et al (2022) Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. *Sci Rep* 12:1810. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05951-z>
209. van Rijsingen IAW, Nannenber EA, Arbustini E et al (2013) Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 15:376–384. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs191>
210. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B et al (2008) Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 29:1160–1167. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn122>
211. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS et al (2005) Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 46:480–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.043>
212. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 44:3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
213. Siu SC, Sermer M, Colman JM et al (2001) Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104:515–521. <https://doi.org/10.1161/hc3001.093437>
214. Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JI et al (2013) Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:657–665. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs270>
215. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D et al (2017) Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 19:1131–1141. <https://doi.org/10.1002/ehf.780>
216. Gi W-T, Amr A, Sedaghat-Hamedani F, et al (2020) Two Hearts at Risk: Emergency Alcohol Septal Ablation in a Pregnant Woman With Decompensated HOCM. *JACC Case Rep* 2:139–144. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.11.053>
217. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A et al (2016) Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 316:952–961. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126>
218. Vasan RS, Enserro DM, Beiser AS, Xanthakis V (2022) Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 79:250–263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.043>
219. Lam CSP, Arnott C, Beale AL et al (2019) Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 40:3859–3868c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>
220. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
221. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al (2019) Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 394:1254–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31792-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31792-1)
222. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS et al (2019) Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
223. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J et al (2023) Simple and safe digitoxin dosing in heart failure based on data from the DIGIT-HF trial. *Clin Res Cardiol* 112:1096–1107. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02199-z>
224. Moore K, Ganesan A, Labroschiano C et al (2019) Sex Differences in Acute Complications of Cardiac Implantable Electronic Devices: Implications for Patient Safety. *JAHA* 8:e10869. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010869>
225. Herz ND, Engeda J, Zusterzeel R, et al (2015) Sex Differences in Device Therapy for Heart Failure: Utilization, Outcomes, and Adverse Events. *Journal of Women's Health* 24:261–271. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4980>
226. Linde C, Stahlberg M, Benson L et al (2015) Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 17:424–431. <https://doi.org/10.1093/europace/euu205>
227. Rose SW, Strackman BW, Gilbert ON et al (2024) Disparities by Sex, Race, and Ethnicity in Use of Left Ventricular Assist Devices and Heart Transplants Among Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAHA*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031021>
228. Linde C, Bongioni MG, Birgersdotter-Green U, et al (2018) Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 20:1565–1565a. <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>
229. Lessmeier TJ, Gamperling D, Johnson-Liddon V et al (1997) Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia. Potential for misdiagnosis as panic disorder. *Arch Intern Med* 157:537–543
230. Frommeyer G, Eckardt L, Breithardt G (2013) Panic attacks and supraventricular tachycardias: the chicken or the egg? *Neth Heart J* 21:74–77. <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0350-2>
231. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A et al (2018) Impact of Female Sex on Clinical Outcomes in the FIRE AND ICE Trial of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 11:e6204. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006204>
232. Doldi F, Geßler N, Anwar O et al (2023) In-hospital mortality and major complications related to radiofrequency catheter ablations of over 10 000 supraventricular arrhythmias from 2005 to 2020: individualized case analysis of multicentric administrative data. *Europace* 25:130–136. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac146>
233. Frommeyer G, Eckardt L (2016) Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 13:36–47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.110>
234. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE et al (2005) Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 46:1298–1306. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.078>
235. Rodriguez I, Kilborn M, Liu XK et al (2001) Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 285:1322–1326. <https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1322>
236. Zucker I, Prendergast BJ (2020) Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ* 11:32. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00308-5>
237. Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA et al (2021) Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Adv Drug Deliv Rev*

- 175:113804. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.014>
238. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al (2022) 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 43:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
239. Eckardt L, Könemann H, Bosch R et al (2023) Kommentar zu den Leitlinien 2022 der ESC zu ventrikulären Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. *Kardiologie* 17:27–38. <https://doi.org/10.1007/s12181-022-00589-7>
240. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al (2003) Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 42:103–109. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00554-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00554-0)
241. Eckardt L (2021) Cardiac arrhythmias in pregnancy: Epidemiology, clinical characteristics, and treatment options. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 32:137–144. <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00752-9>
242. Gaborit N, Wichter Z, Varro A et al (2009) Transcriptional profiling of ion channel genes in Brugada syndrome and other right ventricular arrhythmogenic diseases. *Eur Heart J* 30:487–496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn520>
243. Verkerk AO, Wilders R, Schulze-Bahr E et al (2005) Role of sequence variations in the human ether-a-go-go-related gene (HERG, KCNH2) in the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 68:441–453. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.06.027>
244. Eckardt L (2007) Gender Differences in Brugada Syndrome. *Cardiovasc electrophysiol* 18:422–424. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00759.x>
245. Brachmann J, Lewalter T, Kuck K-H et al (2017) Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *Eur Heart J* 38:1317–1326. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx101>
246. Rosano GM, Leonardo F, Sarrel PM, et al (1996) Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 347:786–788. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90867-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90867-3)
247. Wegner FK, Kochhäuser S, Frommeyer Getal (2021) Prospective blinded evaluation of smartphone-based ECG for differentiation of supraventricular tachycardia from inappropriate sinus tachycardia. *Clin Res Cardiol* 110:905–912. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01856-5>
248. Liuba I, Jönsson A, Säfström K, Walfridsson H (2006) Gender-related differences in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Am J Cardiol* 97:384–388. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.08.042>
249. Rodriguez LM, de Chillou C, Schlöpfer J, et al (1992) Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 70:1213–1215. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90060-c](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90060-c)
250. Hsu JC, Tanel RE, Lee BK et al (2010) Differences in accessory pathway location by sex and race. *Heart Rhythm* 7:52–56. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.023>
251. Brembilla-Perrot B, Huttin O, Manenti V et al (2013) Sex-related differences in peri- and post-ablation clinical data for patients with atrial flutter. *Int J Cardiol* 168:1951–1954. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.088>
252. Dechering DG, Gonska B-D, Brachmann J et al (2021) Efficacy and complications of cavo-tricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation in patients with and without structural heart disease: results from the German Ablation Registry. *J Interv Card Electrophysiol* 61:55–62. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00769-z>
253. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 41:655–720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>
254. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al (2015) 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet* 386:154–162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
255. Lip GYH, Laroche C, Boriani G et al (2015) Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Ep Eur* 17:24–31. <https://doi.org/10.1093/europace/euu155>
256. Van Gelder IC, Ekrami NK, Borof K et al (2023) Sex Differences in Early Rhythm Control of Atrial Fibrillation in the EAST-AFNET 4 Trial. *J Am Coll Cardiol* 81:845–847. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.12.011>
257. Eckardt L, Wolfes J, Frommeyer G (2023) Benefits of early rhythm control of atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.04.001>
258. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 383:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
259. Amuthan R, Curtis AB (2022) Sex-Specific Considerations in Drug and Device Therapy of Cardiac Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 79:1519–1529. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.066>
260. Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T et al (2016) Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: Insights from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm* 13:1837–1844. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.06.005>
261. Zeitler EP, Li Y, Silverstein AP et al (2023) Effects of Ablation Versus Drug Therapy on Quality of Life by Sex in Atrial Fibrillation: Results From the CABANA Trial. *JAHA* 12:e27871. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027871>
262. Russo AM, Zeitler EP, Giczewska A, et al (2021) Association Between Sex and Treatment Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation Versus Drug Therapy: Results From the CABANA Trial. *Circulation* 143:661–672. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051558>
263. Odening KE, Koren G (2014) How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart Rhythm* 11:2107–2115. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.06.023>
264. Bogle BM, Ning H, Mehrotra S et al (2016) Lifetime Risk for Sudden Cardiac Death in the Community. *JAHA* 5:e2398. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002398>
265. Buxton AE, Hafley GE, Lehmann MH, et al (1999) Prediction of Sustained Ventricular Tachycardia Inducible by Programmed Stimulation in Patients With Coronary Artery Disease: Utility of Clinical Variables. *Circulation* 99:1843–1850. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.14.1843>
266. Baldinger SH, Kumar S, Romero J et al (2017) A Comparison of Women and Men Undergoing Catheter Ablation for Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Cardiovasc electrophysiol* 28:201–207. <https://doi.org/10.1111/jce.13127>
267. Frankel DS, Tung R, Santangeli P, et al (2016) Sex and Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia: An International Ventricular Tachycardia Ablation Center Collaborative Group Study. *JAMA Cardiol* 1:938. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2361>
268. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al (2002) Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 346:877–883. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
269. Sticherling C, Arendacka B, Svendsen JH et al (2018) Sex differences in outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: combined registry data from eleven European countries. *Ep Eur* 20:963–970. <https://doi.org/10.1093/europace/eux176>
270. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA et al (2014) Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 35:1186–1194. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf511>
271. Fleischmann KE, Orav EJ, Lamas GA et al (2006) Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST). *Heart Rhythm* 3:653–659. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.02.1031>
272. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB et al (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 42:3427–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
273. Arshad A, Moss AJ, Foster E et al (2011) Cardiac Resynchronization Therapy Is More Effective in Women Than in Men. *J Am Coll Cardiol* 57:813–820. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.061>
274. Cirulis MM, Dodson MW, Brown LM et al (2020) At the X-Roads of Sex and Genetics in Pulmonary Arterial Hypertension. *Genes (basel)* 11:1371. <https://doi.org/10.3390/genes11111371>
275. Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C et al (2011) Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMP2 mutations. *Respir Res* 12:99. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-99>
276. Xanthouli P, Eichstaedt CA, Ewinger M et al (2022) Pulmonalerarterielle Hypertonie bei Frauen. *Aktuel Kardiol* 11:30–34. <https://doi.org/10.1055/a-1692-1006>
277. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA et al (2013) Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 168:871–880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
278. Palazzini M, Dardi F, Manes A et al (2018) Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail* 20:248–255. <https://doi.org/10.1002/ehfj.860>
279. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E et al (2022) Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 59:2102024. <https://doi.org/10.1183/13993003.02024-2021>

280. Barco S, Klok FA, Konstantinides SV et al (2020) Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *J Thromb Haemost* 18:151–161. <https://doi.org/10.1111/jth.14629>
281. Grünig E, Henn P, D'Andrea A et al (2013) Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:117–124. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.978031>
282. Grünig E, Biskupek J, D'Andrea A et al (2015) Reference ranges for and determinants of right ventricular area in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Respiration* 89:284–293. <https://doi.org/10.1159/000371472>
283. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, et al (2011) Sex and Race Differences in Right Ventricular Structure and Function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis–Right Ventricle Study. *Circulation* 123:2542–2551. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985515>
284. Ventetuolo CE, Praestgaard A, Palevsky HI et al (2014) Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 43:523–530. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027613>
285. Ventetuolo CE, Moutchia J, Baird GL et al (2023) Baseline Sex Differences in Pulmonary Arterial Hypertension Randomized Clinical Trials. *Annals ATS* 20:58–66. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202203-2070C>
286. Keen J, Prisco SZ, Prins KW (2020) Sex Differences in Right Ventricular Dysfunction: Insights From the Bench to Bedside. *Front Physiol* 11:623129. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.623129>
287. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al (2011) Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: The MESA–right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med* 183:659–667. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-10270C>
288. Tello K, Richter MJ, Yogeswaran A et al (2020) Sex Differences in Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 202:1042–1046. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0807LE>
289. Gabler NB, French B, Strom BL et al (2012) Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 141:20–26. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0404>
290. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala MM et al (2015) Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study. *Chest* 147:484–494. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1004>
291. Galiè N, Corris PA, Frost A et al (2013) Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62:D60–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>
292. Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt C et al (2016) Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. *Pharmacol Res* 114:103–109. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.10.018>
293. Mathai SC, Hassoun PM, Puhon MA et al (2015) Sex Differences in Response to Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 147:188–197. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0263>
294. D'Agostino A, Guindani P, Scaglione G et al (2023) Sex- and Gender-Related Aspects in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin* 19:11–24. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.09.002>
295. Galiè N, Channick RN, Frantz RP et al (2019) Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 53:1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
296. Boucly A, Savale L, Jais X et al (2021) Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 204:842–854. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-36980C>
297. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al (2010) Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122:156–163. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818>
298. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al (2010) Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 36:549–555. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057010>
299. Kjellström B, Nisell M, Kylhammar D et al (2019) Sex-specific differences and survival in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension 2008–2016. *ERJ Open Res* 5:75–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00075-2019>
300. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T (2019) Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Compr Physiol* 10:125–170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190011>
301. Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D et al (2021) Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest* 160:678–689. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.012>
302. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM et al (2022) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 43:3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
303. Kiely DG, Condliffe R, Webster V et al (2010) Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 117:565–574. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x>
304. Low T-T, Guron N, Ducas R et al (2021) Pulmonary arterial hypertension in pregnancy—a systematic review of outcomes in the modern era. *Pulm Circ* 11:20458940211013671. <https://doi.org/10.1177/20458940211013671>
305. Bostock S, Sheares K, Cannon J et al (2017) The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J* 50:1701141. <https://doi.org/10.1183/13993003.01141-2017>
306. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M et al (2021) Favorable Pregnancy Outcomes in Women With Well-Controlled Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med* (lausanne) 8:689764. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689764>
307. Ladwig K-H, Lurz J, Lukaschek K (2022) Herzerkrankungen im Langzeitverlauf: Wie kann die psychosoziale Versorgung verbessert werden? *Bundesgesundheitsbl* 65:481–487. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03516-z>
308. Wedegärtner SM, Kindermann I (2021) Der große „kleine Unterschied“: Gendertypische Aspekte in der Psychokardiologie. *Pid – Psychother Im Dialog* 22:54–58. <https://doi.org/10.1055/a-1215-0861>
309. Kuehner C (2017) Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry* 4:146–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
310. Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM (2019) Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol* 176:86–102. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.01.006>
311. Li SH, Graham BM (2017) Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *The Lancet Psychiatry* 4:73–82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30358-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30358-3)
312. Singh T, Khan H, Gamble DT et al (2022) Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation* 145:1002–1019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854>
313. Carroll AJ, Goergen J, Wafford QE et al (2020) Psychiatric conditions in patients presenting with Takotsubo syndrome: A systematic review and synthesis of case studies. *Gen Hosp Psychiatry* 65:54–63. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.05.010>
314. Rossi A, Mikail N, Bengs S et al (2022) Heart–brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters. *Eur Heart J* 43:3971–3980. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac061>
315. Radfar A, Abohashem S, Osborne MT et al (2021) Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 42:1898–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab029>
316. Ladwig K-H, Baghai TC, Doyle F et al (2022) Mental health-related risk factors and interventions in patients with heart failure: a position paper endorsed by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 29:1124–1141. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac006>
317. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145:e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
318. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al (2018) Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 12:312–331. <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0271-4>
319. Zierau F, Bille A, Rutz W, Bech P (2002) The Gotland Male Depression Scale: A validity study in patients with alcohol use disorder. *Nord J Psychiatry* 56:265–271. <https://doi.org/10.1080/08039480260242750>
320. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Cutler NR (2000) Gender Differences in Depression and Antidepressant Pharmacokinetics and Adverse Events. *Ann Pharmacother* 34:80–88. <https://doi.org/10.1345/aph.18465>
321. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang H-X et al (2009) Stress Reduction Prolongs Life in Women With Coronary Disease: The Outcomes, Bd. 2. Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovascular Quality and Outcomes* 2:265–271. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859>
322. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S et al (2015) Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC: Fig. 1. *Eur Heart J* 36:2677–2680. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv161>
323. Swaraj S, Kozor R, Arnott C et al (2021) Heart Failure with Reduced Ejection Fraction–Does Sex Matter?

- Curr Heart Fail Rep 18:345–352. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00533-y>
324. Karlsson Lind L, Rydberg DM, Schenck-Gustafsson K (2023) Sex and gender differences in drug treatment: experiences from the knowledge database Janusmed Sex and Gender. *Biol Sex Differ* 14:28. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00511-0>
325. Franconi F, Campesi I (2014) Sex and gender influences on pharmacological response: an overview. *Expert Rev Clin Pharmacol* 7:469–485. <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.922866>
326. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R et al (2020) Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther* 37:644–655. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01201-3>
327. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J (2020) Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy—the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol* 11:564. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00564>
328. Tamargo J, Caballero R, Delpón E (2022) Sex-related differences in the pharmacological treatment of heart failure. *Pharmacol Ther* 229:107891. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107891>
329. Patel S, Kumar M, Beavers CJ et al (2022) Polypharmacy and Cardiovascular Diseases: Consideration for Older Adults and Women. *Curr Atheroscler Rep* 24:813–820. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01055-1>
330. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V (2007) Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 55:81–95. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.11.001>
331. Franconi F, Campesi I (2014) Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol* 171:580–594. <https://doi.org/10.1111/bph.12362>
332. Tamargo J, Rosano G, Walther T et al (2017) Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 3:163–182. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw042>
333. Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I et al (2021) Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacol Rev* 73:730–762. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000206>
334. Hendriksen LC, Verhamme KMC, Van Der Linden PD et al (2021) Women are started on a lower daily dose of metoprolol than men irrespective of dose recommendations: A potential source of confounding by contraindication in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug* 30:952–959. <https://doi.org/10.1002/pds.5220>
335. Argirò A, Ho C, Day SM et al (2022) Sex-Related Differences in Genetic Cardiomyopathies. *J Am Heart Assoc* 11:e24947. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024947>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Sex-specific aspects of cardiovascular diseases. Position paper of the German Cardiac Society

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide in both men and women. Through clinical and scientific exploration in gender medicine, there has been significant progress in understanding sex and gender differences in the prevalence, pathophysiology and clinical presentation of cardiovascular diseases. It is evident that cardiovascular diseases do not uniformly manifest in women and men, showcasing disparities in anatomy, prevalence, etiology, pathophysiology, symptoms, course, response to treatment and outcome. Thus, a nuanced, sex-specific approach becomes imperative. Treatment recommendations regarding the management of cardiovascular diseases in current guidelines generally include only a few differences between the sexes. This is partly due to insufficient evidence as women are often underrepresented in the studies. This position paper by the German Cardiac Society aims to spotlight sex-specific considerations within various specialized cardiological disciplines. By consolidating existing scientific evidence it offers insights into addressing differences in symptoms, diagnosis and treatment among men and women. The goal is to provide a sound basis for personalized patient care that incorporates sex-specific factors. Additionally, it emphasizes the necessity for further research endeavors, ensuring adequate inclusion of female participants in studies, alongside initiatives for enhanced education and training of medical personnel. A consistent acknowledgment of sex-specific aspects can contribute to an improved quality of healthcare.

Keywords

Sex differences · Prevention · Cardiovascular diseases · Risk factors · Personalized treatment