



Gendermedizin in der Pneumologie

## Frauen – die unbekanntenen Wesen

In der Pneumologie gibt es eine Reihe von belegten Unterschieden zwischen biologischen Männern und Frauen. Oft fehlen aber auch schlicht Daten zum weiblichen Geschlecht oder andere Faktoren spielen für Geschlechterunterschiede eine Rolle.

Expertinnen und Experten waren für ein Symposium der „Taskforce Pneumologinnen der DGP“ gebeten worden, die Evidenz für Geschlechtsunterschiede in ihrem Arbeitsbereich zusammenzutragen. So verschieden die Bereiche waren, über die sie berichteten, so ähnlich waren die Probleme: Die Evidenzlage zu Geschlechtsunterschieden ist oft dünn.

### Bronchoskopie: Kleinere Bronchien, mehr Husten

In der Bronchoskopie zeichnen sich Frauen durch im Mittel kleinere Atemwegsdurchmesser, eine kürzere Distanz von den Lippen bis zur Hauptkarina und eine kürzere Trachea aus, zählte Prof. Daniela Gompelmann vom Lehrstuhl für Interventionelle Bronchiologie der Medizinischen Universität Wien auf. Darüber hinaus hatte sie in ihrer Literaturrecherche folgende Unterschiede zwischen Männer und Frauen gefunden:

- ▶ Werden für bronchoskopische Studien Freiwillige gesucht, melden sich mehr Männer als Frauen [1].
- ▶ Das starke Geschlecht entwickelt in der flexiblen Bronchoskopie auch signifikant weniger oft starken Husten als Frauen [2].
- ▶ Frauen mit Emphysem scheinen eher von einer Ventiltherapie zu profitieren als Männer [3].
- ▶ Einen Hinweis gibt es auch auf eine günstigere Prognose von Frauen bei benignen Atemwegsstenosen [4].

Häufig werden aber auch keine Geschlechtsunterschiede festgestellt, etwa beim Auftreten infektiöser Komplikationen oder einem Pneumothorax nach transbronchialer Biopsie. Egal ob Unterschiede oder nicht: Meist sind die Befunde Zufallsprodukte. „Das Geschlecht ist in den Studien nie das primäre Interesse“, sagte Gompelmann.

### COVID-19 – klarer Fall?

Besser scheint die Evidenz zu Geschlechtsunterschieden in Sachen COVID-19-Erkrankung. Global wurde wiederholt eine höhere Mortalität von Männern bei Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus festgestellt. Eine Metaanalyse kam auf eine fünfmal höhere Sterblichkeit des starken Geschlechts [5]. Doch in manchen Ländern war die „Case-Fatality-Rate“ auch bei Frauen höher als bei Männern, erklärte Dr. Katharina Buschulte von der Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg. Beispiele sind Indi-

en (Männer 2,9, Frauen 3,3%) oder Nepal, Vietnam und Slowenien [6]. Über die Ursachen kann nur spekuliert werden. Die Datenlage in diesen Ländern ist heterogen und oft unvollständig, die sozioökonomischen Verhältnisse sind ungünstig und die medizinische Versorgung der Geschlechter ist teilweise unterschiedlich. So werden Frauen in einigen Ländern seltener im Krankenhaus behandelt. Es bleibt also auch hier viel Unsicherheit.

Von Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion sind Frauen häufiger betroffen als gleichaltrige Männer [7]. Das gilt vor allem für die unter 50-Jährigen. Eine anhaltende Dyspnoe berichten weibliche Genesene etwa siebenmal häufiger als Männer, eine Fatigue etwa doppelt so häufig. Angst vor Spätfolgen ist bei Frauen auch häufiger der Grund für die Impfscheidung als bei Männern, wobei insgesamt die Impfakzeptanz bei der Befragung von 962 Mitarbeitenden von Lungenkliniken in Deutschland bei beiden Geschlechtern ähnlich war [8].

In den ersten Studien zur medikamentösen Therapie von COVID-19 waren Frauen unterrepräsentiert – sie waren seltener im Krankenhaus behandelt und damit auch seltener in die entsprechenden klinischen Studien eingeschlossen worden. Es gab laut Buschulte Hinweise, dass Frauen bei schwerer COVID-19-Erkrankung seltener eine antivirale Therapie und Glukokortikoide erhielten als Männer. In den folgenden Studien zur früheren, ambulanten Arzneimitteltherapie von COVID-19 und in den SARS-CoV-2-Impfstoffstudien waren Frauen adäquat repräsentiert.

### Fallstricke bei Antibiose

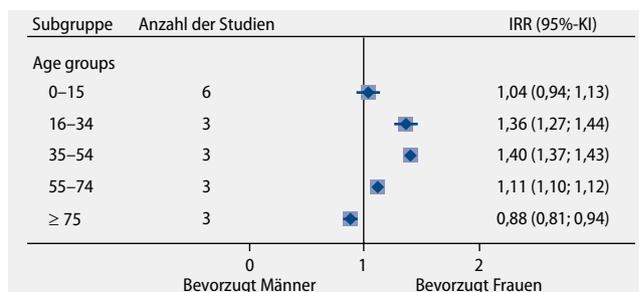
Einen relevanten Unterschied kann das Geschlecht für die Antibiose machen, berichtete Prof. Sören L. Becker vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg an der Saar. Ganz allgemein werden Pharmaka, die über das Leberenzym Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) abgebaut werden, bei Frauen 20–30% schneller abgebaut. Das betrifft auch Makrolide oder Azol-Antimykotika. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit tragen mit zu einer unterschiedlichen Metabolisierung von Antibiotika bei den Geschlechtern bei. Auch die Absorption oraler Medikamente dürfte unterschiedlich sein, denn Frauen haben einen höheren

Magen-pH-Wert und eine doppelt so lange intestinale Transitzeit, sagte Becker. Zudem werden renal ausgeschiedene Antibiotika bei Frauen langsamer eliminiert als bei Männern (z.B. Penicilline, Fluorochinolone und Aminoglykoside). Therapeutisch berücksichtigt werden diese Unterschiede bislang nicht.

Rätsel geben epidemiologische Befunde auf. So war in einer dänischen Registeranalyse die adjustierte 30-Tagessterblichkeit bei einer ambulant erworbenen *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie bei Frauen mit 29 % deutlich höher als bei Männern (22 %), ohne dass sich Therapie oder Infektionsfoci voneinander unterschieden [9]. Solche Befunde können biologische, aber auch andere Ursachen haben. So gibt es auch Geschlechtsunterschiede im Verordnungsverhalten. In einer Metaanalyse erhielten Frauen zwischen 16 und 54 Jahren von ihrem Hausarzt 40 % mehr Antibiotika als Männer (►Abb. 1) [10]. Das betraf besonders Cephalosporine und Makrolide und war keineswegs nur auf eine höhere Rate an Harnwegsinfekten bei Frauen zurückzuführen, betonte Becker. Möglicherweise ist die höhere Zahl von Arztkontakten bei Frauen gegenüber Männern dieses Alters eine Erklärung für die höhere Antibiotika-Verordnung [11].

Am Ende ist weitgehend unverstanden, ob die beobachteten Geschlechtsunterschiede primär durch biologische Eigenschaften (z.B. hormonell oder immunologisch) oder durch andere Charakteristika (z.B. durch Aufsuch-Verhalten, Verordnungsverhalten) verursacht sind. Die Zusammenstellung des Wenigen, was aktuell zu Geschlechtsunterschieden bekannt ist, sollte Ansporn sein, sich verstärkt mit dem Thema zu beschäftigen, findet Becker.

Friederike Klein



1 Frauen unter 54 werden in der Hausarztpraxis deutlich mehr Antibiotika verordnet als Männern in diesem Alter (nach [10]).

#### Literatur

- Martinsen et al. Multidisc Respir Med. 2019;14:14
- Kobayashi F et al. PLoS One. 2020;15(10):e0240485
- Polke et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:1423-30
- Sun K et al. BMC Pulm Med. 2021;21(1):73
- Li J et al. J Med Virol. 2021;93(3):1449-58
- Dehingia N et al. Lancet Glob Health. 2021;9(1):e14-e15
- Sigfrid L et al. Lancet Reg Health Eur. 2021;8:100186
- Presotto MA et al. Respiration. 2022, <https://doi.org/10.1159/000522518>
- Smit J et al. Clin Microbiol Infect. 2017;23(1):27-32
- Schröder W et al. J Antimicrob Chemother. 2016;71(7):1800-6
- Smith DRM et al. BMJ Open. 2018;8(2):e020203

Quelle: Symposium „Frauen sind nicht kleine Männer“ am 27.5.2022, 62. DGP-Kongress 2022 vom 25.–28.5.2022 in Leipzig

## Interstitielle Lungenerkrankungen

# ILD: FVC-Abnahme ist Surrogat für Mortalitätsrisiko

Nintedanib ist zur Therapie verschiedener interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) zugelassen. Es kann den Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) verlangsamen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stellte in der Nutzenbewertung noch fest, dass bislang kein Nachweis einer reduzierten Mortalität mit der Therapie erbracht werden konnte.

Eine gepoolte Analyse der Zulassungsstudien zu Nintedanib belegte jedoch, dass die Entwicklung der FVC ein Surrogatparameter für die Mortalität ist, sagte Prof. Dr. Jürgen Behr, Klinikum der Universität München. Die Analyse umfasste die Nintedanib-Studien TOMORROW, INPULSIS-1 und -2 sowie eine Phase-3b-Studie zur Therapie der Idiopathischen Lungenfibrose (IPF), die Studie SENSICIS zur Therapie der mit der systemischen Sklerose assoziierten ILD (SSc-ILD) und die Studie INBUILD zu anderen progressiven fibrosierenden ILD als der IPF. Insgesamt wurden Daten von 2.583 Teilnehmenden, darunter 1.344 mit IPF, 663 mit einer anderen progredienten fibrosierenden ILD und 576 mit SSc-ILD, ausgewertet. In der longitudinalen Analyse wurden sowohl die Veränderung in der FVC (% vom Sollwert) als auch die aktuellen FVC-Prozentwerte vom Soll als Prädiktoren für das Überleben untersucht.

Es gab einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen FVC-Veränderung und Tod, so Behr. Das galt nicht nur für die Abnahme der FVC, die mit einem steigenden Mortalitätsrisiko einherging, sondern auch für einen Anstieg der FVC, der mit einer geringeren Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert war. Die Beziehung war unabhängig von der Krankheitsschwere: Sie zeigte sich sowohl bei Betroffenen mit einer aktuellen FVC von <75 % des Sollwerts als auch bei jenen mit einer besseren FVC zu Beginn. „Es gibt eine sehr starke Assoziation von FVC und Mortalitätsrisiko in den Studien mit Nintedanib“, sagte Behr. Es sei anzunehmen, dass die Verlangsamung der Abnahme der FVC bei progredienten fibrosierenden ILDs auch das Mortalitätsrisiko senke. „Dass die Assoziation von FVC und Mortalität in beiden Richtungen zu beobachten war und auch bei einer aktuellen FVC von ≥75 % vom Sollwert bestand, ist für mich ausreichend, um eine biologische Beziehung anzunehmen“. Den G-BA wird das womöglich dennoch nicht überzeugen. Es handelte sich um eine gepoolte Analyse von Daten aus verschiedenen Studien und nicht um prospektiv erhobene Daten für diesen Endpunkt. Die Ergebnisse seien aber doch sehr beeindruckend, konsistent und unabhängig von der Krankheitsschwere.

Friederike Klein

Quelle: 62. Kongress der DGP vom 25.–28.5.2022 in Leipzig  
Alle Beiträge des DGP-Kongresses finden Sie im Kongressdossier.