

Hart- en vaatziekten bij vrouwen en mannen door de jaren heen

Verleden, heden en toekomst vanuit translationeel perspectief



Floor Groepenhoff, Anne-Mar van Ommen, Hester den Ruijter

F. Groepenhoff, arts-onderzoeker, Laboratorium voor Experimentele Cardiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

A.M.L.N. van Ommen, arts-onderzoeker, Laboratorium voor Experimentele Cardiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Prof. dr. ir. H.M. den Ruijter, hoogleraar hart- en vaatziekten bij vrouwen, Laboratorium voor Experimentele Cardiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Samenvatting

De Hartstichting waarschuwde in de jaren zeventig al dat het risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen in de toekomst zou oplopen door gebrek aan ontspanning, vrije tijd en lichaamsbeweging. Mede dankzij de toenemende bekendheid van vrouwspecifieke risicofactoren is de aandacht voor dit onderwerp afgelopen jaren gegroeid. In dit artikel wordt de historische tijdlijn geschetst van specifiek onderzoek naar hart- en vaatziekten bij vrouwen en mannen vanuit een translationeel perspectief: van laboratoriumonderzoek naar patiënt. Ook wordt beschreven in welke opzichten hart- en vaatziekten verschillen tussen vrouwen en mannen, evenals de enorme stappen die de afgelopen jaren zijn gezet in het onderzoek naar hormonen en genetische oorzaken. Ten slotte is er een blik op de toekomst en hoe we beter kunnen begrijpen op welke wijze verschillen tussen vrouwen en mannen een rol spelen bij het ontstaan van hart- en vaatziekten.

Inleiding

Wetenschappelijke onderzoeken naar hart- en vaatziekten gaan terug tot in de achttiende eeuw. Het eerste onderzoek naar hart- en vaatziekten waarbij onderzoekers ook apart naar vrouwen kijken, dateert echter pas van 1926. De echte toename in het aantal wetenschappelijke publicaties naar verschillen in hart- en vaatziekten tussen mannen en vrouwen startte rond de jaren zeventig van de vorige eeuw. Niet alleen in de wetenschap maar ook in de maatschappij werd duidelijk dat hart- en vaatziekten bij vrouwen een probleem vormen.

Het artikel 'De vrouw en haar hart' (figuur 1), gepubliceerd door de Hartstichting in maart 1975, beschrijft voornamelijk de rol van de vrouw in de bestrijding van hart- en vaatziekten van de man. Daarbij 'is vrouwen altijd een belangrijke taak toebedacht. Zij zijn het, die de man opvangen als hij uit het ziekenhuis thuiskomt na een hartaanval. Zij voeren bij de voedselbereiding gezonde en behartenswaardige gewoontes in.' Omdat de vrouw het gezin draaiende hield en zij de man weer op de been moest krijgen, waren er vanuit de Hartstichting zelfs speciale cursussen voor vrouwen om deze rol te vervullen.

Toch was er in het artikel ook ruimte voor een vooruitstrevend geluid over de risico's voor de vrouw. Het stelt de vraag of 'vrouwen zelf dan nooit met de gevreesde ziekten te kampen krijgen. Of roken, spanningen en een zittend leven voor haar geen funeste gevolgen hebben.' Ook waarschuwt het artikel dat een toenemend emotionele belasting, die gepaard zou kunnen gaan met het uitbreiden van de rol van de vrouw buitenshuis, verband kan houden met het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Het artikel sluit af met 'gelijke rechten voor vrouwen, maar geef de gevaren die zij daardoor lopen op hart- en vaatziekten geen gelijke kans'.

De vrouw en haar hart



In de bestrijding van hart- en vaatziekten is vrouwen altijd een belangrijke taak toebedacht. Zij zijn het, die de man opvangen als hij uit het ziekenhuis thuiskomt na een hartaanval. Zij voeren bij de voedselbereiding gezonde en behartenswaardige gewoontes in. Zij houden – na de eerste schrik – het gezin draaiende en laten daarin de genezende patiënt zo ongemerkt en natuurlijk mogelijk weer mee spelen. Zoveel gewicht heeft de Nederlandse Hartstichting aan deze rol van de vrouw toegekend, dat zij speciale cursussen voor haar heeft georganiseerd. De vraag rijst of vrouwen zelf dan nooit met de gevreesde ziekten te kampen krijgen. Of roken, spanningen en een zittend leven voor haar geen funeste gevolgen heeft. Natuurlijk vallen er onder vrouwen ook slachtoffers, maar minder dan onder mannen. In de leeftijd van 40 tot 50 jaar worden de mannen zes keer meer dan vrouwen door een hartinfarct getroffen.

Misschien kan ons maatschappelijk bestel, dat de man als kostwinner bestempelt – wat hem de financiële verantwoordelijkheid voor zijn gezin op de schouders legt – mede „schuldig” worden geacht aan het feit, dat de ziekte meer mannelijke dan vrouwelijke slachtoffers maakt. De spanningen van de dagelijkse zorg in het werk, het besef vooruit te moeten in een niet allatende jacht op carrière, trekken een zware wissel op zijn gezondheid. Spanningen kunnen oorzaak zijn dat de man eerder naar een sigaret grijpt dan in andere – rustiger – omstandigheden. Zijn drukke werkring laat hem vaak weinig vrije tijd, of – erger nog – lust om wat aan noodzakelijke lichaamsbeweging te doen. Als zijn baan ook nog verplichte etentjes met zich meebrengt wordt het risico op een hart- of vaatziekte erg groot.

Betekent deze sombere taal, dat vrouwen dan maar veilig in de beslotenheid van haar huis moeten blijven zitten? Dat zeker niet. In het licht van het Jaar van de Vrouw is wel duidelijk geworden, dat iedereen – vooral de vrouw – kans moet krijgen op een volledige ontplooiing van mogelijkheden. Voor veel vrouwen houdt dat een baan buitenshuis in. Het vergroot tevens de kans op een hartaanval.

Want is die begeerde werkring eenmaal bemachtigd dan pas beginnen de (organisatie)moelijkheden. Huishouden en de eventuele verzorging van kinderen zijn zaken, die nu eenmaal niet ineens van de aardbol verdwijnen. Zij vragen de nodige aandacht, vandaar dat werkende gehuwde vrouwen zich vaak

zien opgescheept met een dubbele baan: één binnens- en één buitenshuis.

De Hartstichting waarschuwt daarom vrouwen, die werken of gaan werken: wees bewust van het verhoogde risico dat men loopt. Neem voorzorgsmaatregelen in acht: zorg voor voldoende ontspanning, denk aan noodzakelijke vrije tijd en aan lichaamsbeweging. Neem als het enigszins kan het (beroeps)leven niet al te zwaar op. Het werk is belangrijk, maar niet overheersend. Artsen sluiten namelijk niet uit, dat een toenemende emotionele belasting verband kan houden met een hartinfarct. Houdt vooral ook de voedingsgewoonten in het oog. Veelvuldig eten in restaurants kan een ongewenste gewichtstoename tot gevolg hebben. De plate-service is hiervan de oorzaak. Want, nietwaar, wat eenmaal op je bord ligt, eet je op. Ook is het veel moeilijker om buitenshuis de juiste samenstelling van het menu te bepalen.

Hoewel ons land nog steeds het land van de weduwen is, lopen vrouwen helaas de achterstand op het vroegere, hoge sterftecijfer van de man in. Vooral in de jongere leeftijdsgroepen van 35 - 39 jaar stijgt het aantal sterfgevallen onder vrouwen snel. Het is de laatste tien jaar verdubbeld. Mede - oorzaak is o.a. het roken, waaraan vrouwen zich steeds jonger bezondigen. Uit onderzoeken is gebleken, dat van de meisjes en jongens tussen 13 en 19 jaar 47% van de meisjes en 43% van de jongens rookt. Daarom: gelijke rechten voor vrouwen, maar geef de gevaren, die zij daardoor lopen op hart- en vaatziekten, geen gelijke kans.

vrouwspecifieke aanbevelingen voor de preventie van hart- en vaatziekten in de richtlijnen van de American Heart Association in 1999.¹ Deze richtlijn vestigde de aandacht onder andere op de rol van vrouwspecifieke risicofactoren, zoals de (periode rondom de) zwangerschap, en de mogelijkheden die deze factoren bieden om hart- en vaatziekten bij deze vrouwen in de toekomst te voorkomen.

Deze trend leidde ook tot onderzoek of toediening van vrouwelijke geslachtshormonen hart- en vaatziekten na de menopauze konden voorkomen. Deze therapie bleek zowel bij vrouwen met bekende coronaire hartziekten^{1,2} als bij gezonde postmenopauzale vrouwen³ een verhoogd risico te geven op met name trombo-embolische complicaties zonder duidelijk preventieve voordelen. Volgens de ‘timing-hypothese’ kunnen er wel degelijk positieve effecten zijn van hormoonsuppletie bij vrouwen in de preventie van hart- en vaatziekten, maar zijn die effecten afhankelijk van het moment van toedienen. Vooral bij jongere vrouwen zouden oestrogenen een meer beschermend effect hebben op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Bij oudere vrouwen zouden zij een averechts effect hebben, omdat de hormoonreceptoren niet meer zo functioneel zijn. Daardoor zouden pathologische processen anders verlopen dan in de vroege menopauze.⁴

Deze toegenomen kennis over hart- en vaatziekten bij vrouwen leidde uiteindelijk in 2011, in navolging van de initiële vrouwspecifieke aanbevelingen uit 1999,¹ tot de eerste échte richtlijn voor vrouwen: *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 update: a guideline from the American Heart Association*.⁵

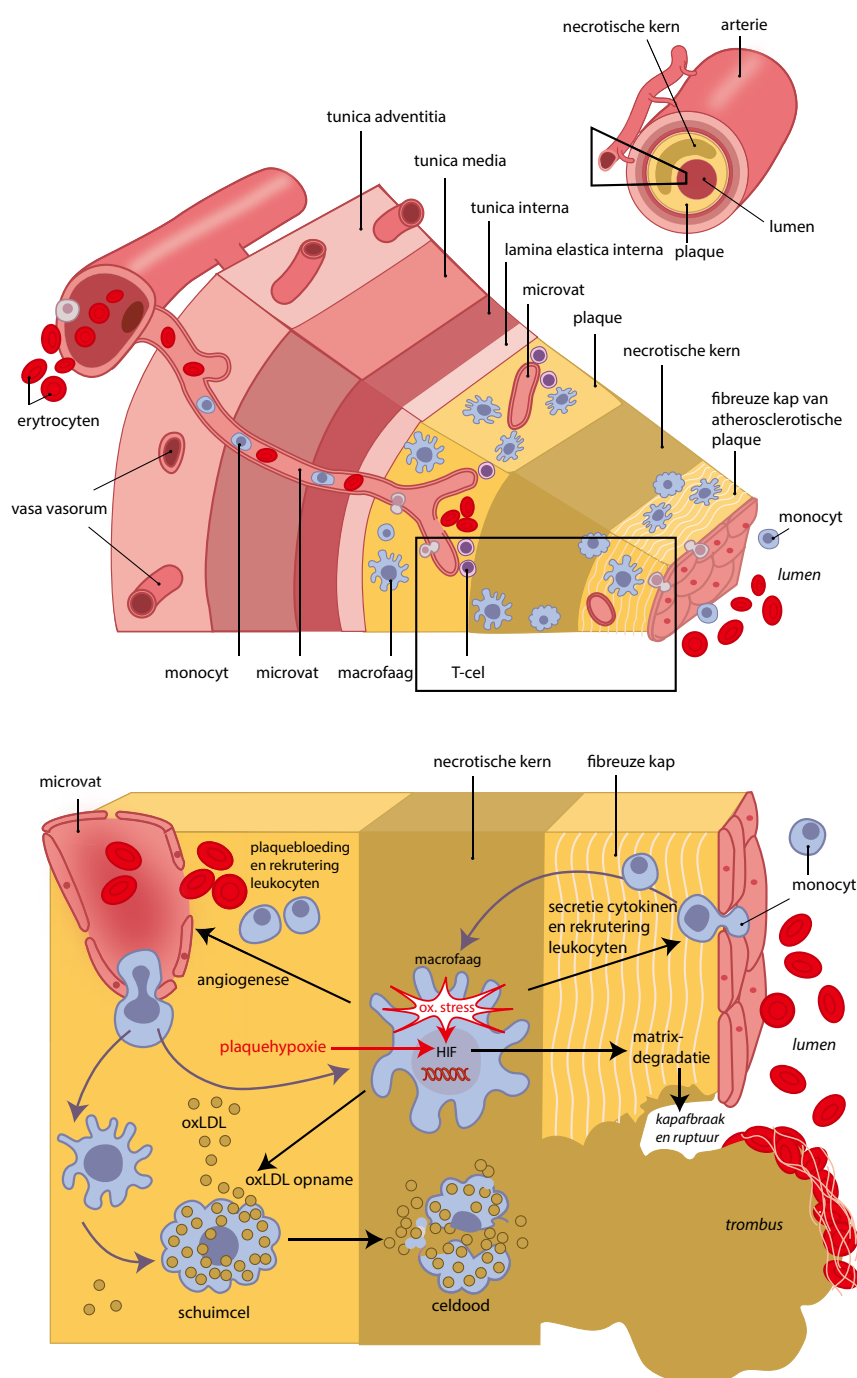
Behalve bewustwording in de wetenschap en klinische praktijk voor hart- en vaatziekten bij vrouwen is bewustwording bij vrouwen zelf minstens zo belangrijk. Campagnes als de ‘Dress Red Day’ en de ‘Go Red for Women’-dagen dragen daaraan bij. Deze initiatieven zijn gestart in respectievelijk 2002 en 2004.

Onderzoek in de Verenigde Staten wijst uit dat dit soort initiatieven de bewustwording van dit onderwerp hebben doen toenemen en zelfs doen verdubbelen ten opzichte van de jaren negentig. Etnische minderheden blijven echter achter, terwijl mannen en vrouwen in deze groepen juist een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Behalve naar de mate van bewustwording keken onderzoekers naar de barrières die vrouwen ervaren om een gezondere levensstijl te implementeren ter preventie van hart- en vaatziekten. De helft van de vrouwen noemt daarbij verplichtingen in het gezin. Iets minder dan de helft ziet verwarrende berichten in de media als drempel.⁶

Figuur 1 ‘De vrouw en haar hart’, artikel van de Hartstichting.

Bron: Hartstichting, 1975

Anno 1975 waren deze vragen nooit kritisch onderzocht, omdat het aantal hartinfarcten bij vrouwen zoveel lager lag dan bij mannen. Vanaf die tijd is de bewustwording in de wetenschap en klinische praktijk gegroeid. Die trend leidde tot de algemene perceptie dat hart- en vaatziekten niet alleen mannen treffen, en tot de eerste



Figuur 2 De atherosclerotische plaque in detail.

Verschillen in de atherosclerotische plaque tussen vrouwen en mannen

Hart- en vaatziekten zijn vaak het gevolg van atherosclerose, een levenslang proces van vaatschade. Wanneer dit zich bij het hart bevindt, kan het een fatale uitkomst hebben. De vaten in het myocard zijn gevoelig voor atherosclerose. Dit vaatsysteem bestaat op macroniveau uit de epicardiale coronairarteriën en op microniveau uit de coronaire microvasculatuur (figuur 3).

Het coronaire vaatbed reguleert de bloedtoevoer naar het hart, zodat de mate van doorbloeding aansluit bij de vraag van het myocard. In de jaren tachtig beschreef de patholoog dr. Renu Virmani met haar groep twee pathologische processen, ruptuur en erosie, die leiden tot occlusie van de coronairarteriën en plotse hartdood. Ze beschreef ook dat deze bij vrouwen vaker gepaard gingen met erosieve plaques, terwijl bij mannen de oorzaak van de occlusie vaker een plaqueruptuur leek te zijn.

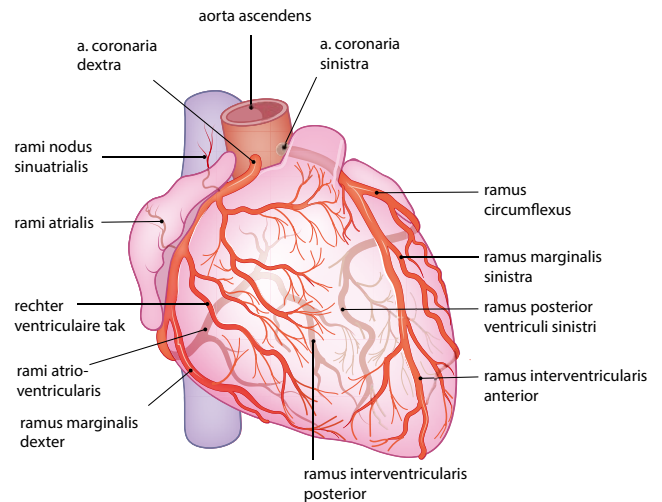
| plaqueruptuur | plaque-erosie |
|---|---|
| instabiele plaque | stabile plaque |
| vaker bij mannen | vaker bij vrouwen |
| dunne fibreuze kap | dikke fibreuze kap |
| kern met veel vet, ontstekingscellen en <i>plaque hemorrhage</i> | geen necrotische kern |
| afsluiting van de kransslagader met groot stolsel nadat de plaque is opgebroken | trombocytenaggregatie op de intacte plaque in combinatie met het ontstaan van micro-embolieën |
| behandeling met stentplaatsing en trombocytenaggregatiemmers | trombocytenaggregatiemmers alleen mogelijk voldoende (op basis van EROSION-studie bij een selectie van patiënten) |

Tabel 1 Vergelijking tussen een plaqueruptuur en -erosie.

Atherosclerose

Van oudsher spreken we van coronairlijden als atherosclerose optreedt in de epicardiale coronairarteriën (figuur 2). Deze vorm van atherosclerose, ook wel macrovasculair lijden of obstructieve coronaire hartziekte genoemd, komt vooral bij mannen veel voor. Vrouwen met deze vorm van coronairlijden hebben een slechtere prognose dan mannen,^{7,8} ondanks dat deze aandoening bij hen minder vaak voorkomt. Zo is bij vrouwen die een coronairangiogram (CAG) ondergingen in verband met een acuut coronair syndroom het risico op cardiovasculaire events, gedefinieerd als hartfalen, een cerebrovasculair event, angina of een myocardinfarct, gedurende de twee jaar na het CAG, 44-70% hoger dan bij mannen. Bij vrouwen met stabiel coronairlijden was dit risico de jaren na het CAG 29-53% hoger.

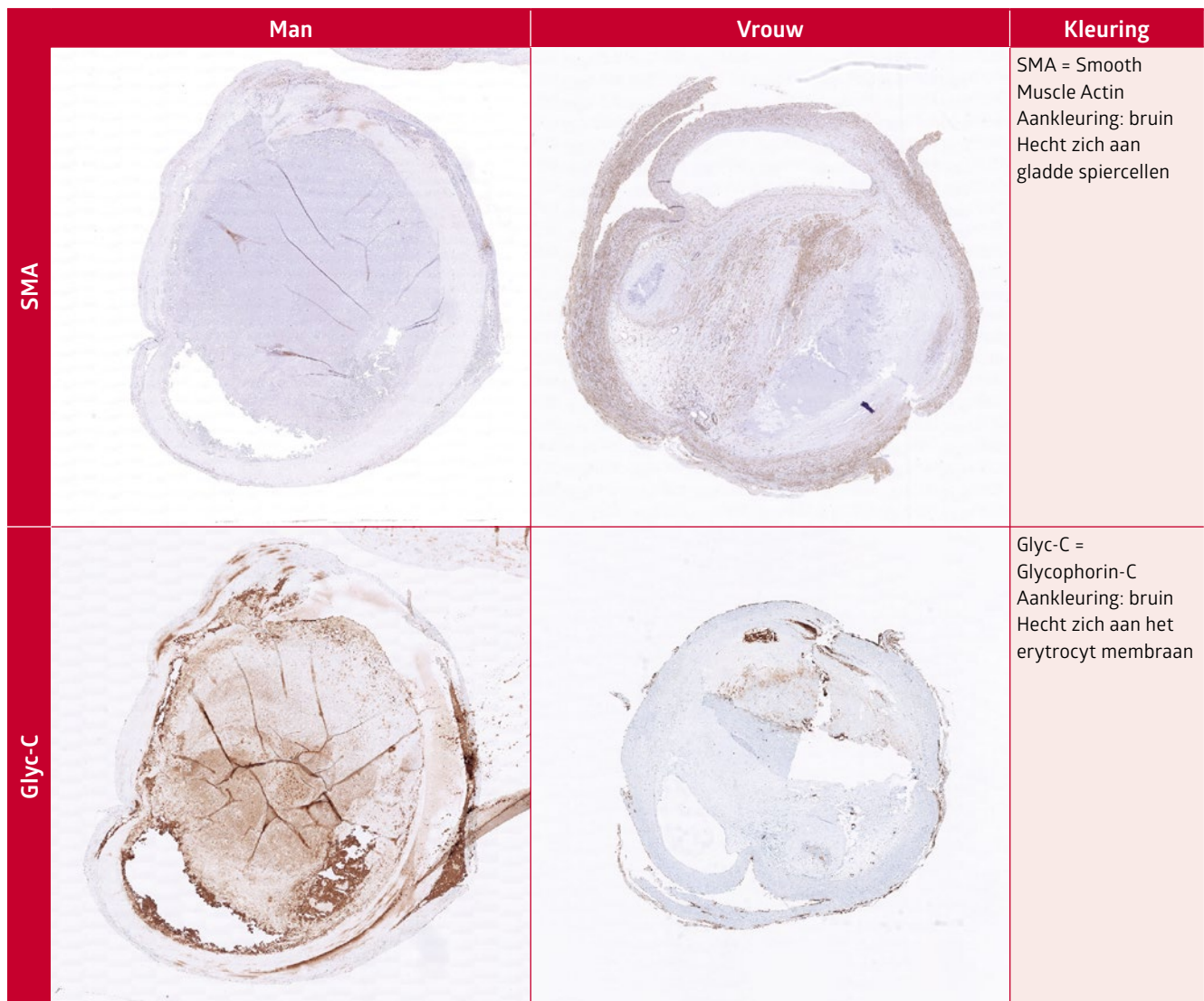
We spreken van obstructief coronairlijden als er een significante stenose optreedt in een van de coronairarteriën. De diagnose wordt bij voorkeur bevestigd met een flowmeting tijdens een CAG, maar kan ook worden gesteld op basis van niet-invasief onderzoek, zoals een CT-scan. Daarbij bepaalt men de cardiale calciumscore. Met behulp van een injectie met contrastvloeistof wordt de mate van verkalking en stenose ten gevolge van (niet-)verkalkte plaques in de coronairen beoordeeld. Vrouwen met klachten verdacht voor een hartinfarct lijden vaker aan niet-obstructief vaatlijden. Hierbij ervaren vrouwen wel klachten passend bij ischemie, terwijl er geen klachten-verklarende significante obstructie van de epicardiale vaten wordt aangetoond. Later in dit artikel wordt hierop uitvoeriger ingegaan (zie par. Ischemie zonder obstructief vaatlijden).



Figuur 3 De coronaire vaatboom en de niveaus waarop we deze kunnen bestuderen.

Epicardiaal coronairlijden

Atherosclerose kan op meerdere manieren resulteren in myocardiale ischemie. De meest voor de hand liggende oorzaak is acute epicardiale coronaire trombose, waarbij acute occlusie van een epicardiale coronairarterie optreedt ten gevolge van plaqueruptuur of -erosie.⁹ De plaqueruptuur is de meest bekende oorzaak van acute coronaire trombose bij mannen met een hartinfarct. Hierbij is er een plaque met een hoog vetgehalte en een dunne fibreuze kap, met daaronder een grote necrotische kern. Bij een plaqueruptuur is sprake van een instabiele plaque, geïnfiltriseerd door ontstekingscellen. Bij mannelijke plaques zien we vaker bloedingen in de plaque dan bij vrouwen (figuur 4). Tijdens deze bloedingen lekken verschillende atherogene factoren, zoals ontstekingscellen of rode bloedcellen, uit de bloedvaatjes in de plaque. Deze factoren kunnen het proces van atherosclerose versnellen, wat resulteert in een instabiele plaque.¹⁰ Deze plaques scheuren vaak in de zogenaamde schouderregio. Een plaqueruptuur is intracoronair te herkennen doordat de vrijgekomen necrotische kern in contact is gekomen met de trombus. Een atherosclerotische plaque zonder ruptuur van de fibreuze kap kan ook leiden tot coronaire trombose. Dit proces noemen we plaque-erosie, en is vaker oorzaak van een hartinfarct bij vrouwen. Voorafgaand aan plaque-erosie is er meestal een meer stabiel plaque-fenotype, te herkennen aan een dikke fibreuze kap en afwezigheid van een necrotische kern. De kap blijft intact en de kern van de plaque komt niet in contact met de trombus. Vaak ontstaat een trombus op de intacte fibreuze kap. Op dit moment wordt nog onderzocht wat het precieze mechanisme is waardoor



Figuur 4 Histologie van atherosclerotische plaques bij mannen en vrouwen.

er een trombus op de intacte fibreuze kap kan ontstaan. Het is belangrijk hierbij op te merken dat de stabiele plaques, die vrouwen vaker ontwikkelen, ook een belangrijke oorzaak kunnen zijn van dit mechanisme, dat leidt tot een occlusie. Ondanks dat we minder weten over dit proces, is de hypothese, dat de endotheelcellen hierin een rol spelen doordat ze loslaten van de intacte plaque. Daardoor kan plaatjes-aggregatie plaatsvinden en een trombus ontstaan. Het is nog onbekend waarom deze endotheelcellen loslaten, maar de literatuur noemt apoptose en necrose van de endotheelcellen op de plaque als mogelijke oorzaken. Behalve het direct occlusieve gevolg van epicardiale coronaire trombose door een plaqueruptuur of erosie van de plaque, kan coronaire trombose leiden tot micro-embolieën en microvasculaire obstructie.¹¹

We zien deze micro-embolische obstructies in het hart vaker samen met plaque-erosie voorkomen dan met een plaqueruptuur. Dit doet vermoeden dat vrouwen tijdens de ontwikkeling van stabiele atherosclerose wellicht micro-embolieën ontwikkelen, die aanleiding zijn voor coronaire microvasculaire disfunctie (CMD). CMD kan, zoals later in dit artikel uitgebreid wordt besproken, een oorzaak zijn van angina pectoris bij niet-obstructief vaatlijden. Deze CMD lijkt ook een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van hartfalen met behouden ejectionfraction (HFpEF). Het lijkt dus geen toeval dat ook HFpEF vaker bij vrouwen voorkomt dan bij mannen.¹² Deze verschillende mechanismen die kunnen leiden tot een acuut coronair syndroom zijn in de toekomst mogelijk ook relevant voor de wijze van behandelen.

Door middel van *optical coherence tomography* (OCT) imaging is het mogelijk tijdens een CAG onderscheid te maken tussen een plaqueruptuur en plaque-erosie. Daartoe worden de verschillende aspecten, zoals samengevat in tabel 1, beoordeeld. Bij OCT imaging wordt gebruikgemaakt van een intravasale katheter en de techniek is vergelijkbaar met een echo. In plaats van de ultrageluidsgolven bij echo, worden lichtgolven gebruikt om een doorsnede van weefsel te visualiseren. Het voordeel van deze techniek is dat deze beelden in 'real-time' kunnen worden bekeken en dat ze informatie geven over de weefseleigenschappen zonder dat er weefsel voor nodig is. In de EROSION-studie is bij patiënten die zich presenteerden met een acuut coronair syndroom door middel van OCT imaging onderzocht of er sprake was van plaque-erosie of een plaqueruptuur. De onderzoekers toonden vervolgens aan dat voor patiënten met een acuut coronair syndroom ten gevolge van plaque-erosie een conservatieve behandeling met trombocytenuitstroomremmers, zonder het plaatsen van een stent, mogelijk voldoende is.¹³ In het eerste jaar bleef 92,5% van deze patiënten vrij van cardiovasculaire ziekten.¹⁴ Inzichten zoals deze kunnen leiden tot een nieuwe, minder invasieve behandeling voor ongeveer een op de vier, vaak vrouwelijke, patiënten met een acuut coronair syndroom.

Mogelijk verklarende factoren voor man-vrouw-verschillen bij atherosclerose

Omdat coronaire trombose als gevolg van plaque-erosie vaker een oorzaak is van een hartinfarct bij vrouwen, is onderzocht of oestrogenen effect hebben op de compositie van de coronaire plaques. Burke en collega's onderzochten verschillen in de compositie van plaques bij vrouwen die plotseling overleden aan coronairlijden, en of dit te maken had met leeftijd.¹⁵ Zij vonden in harten van vrouwen na de menopauze meer kwetsbare en geruptureerde plaques dan bij vrouwen jonger dan 50 jaar. Bij de jongere, waarschijnlijk premenopauzale vrouwen was vaker sprake van een kleinere necrotische kern en een dikkere fibreuze kap. Dit doet vermoeden dat vrouwelijke hormonen tijdens de ontwikkeling van atherosclerose leiden tot een stabiele plaque, die na de menopauze weer kenmerken van instabiliteit laat zien. Ons eigen werk laat zien dat testosteron en oestradiol van invloed zijn op systemische inflammatie en de samenstelling van de atherosclerotische plaque. Daarnaast blijkt een lage testosteron-oestradiolratio (T/E-ratio) het risico op een tweede cardiovasculaire complicatie te vergroten. Deze relatie tussen hormonen en cardiovasculaire complicaties bleek het sterkst bij mannen met een verhoogd BMI, oftewel mannen die

een typisch mannelijk profiel laten zien met veel buikvet.¹⁶ Een mogelijke verklaring voor dit resultaat is dat de T/E-ratio een maat zou zijn voor de aromatasenactiviteit, die vasculaire inflammatie kan beïnvloeden. Behalve hormonale verschillen tussen mannen en vrouwen lijkt leeftijd een belangrijke rol te spelen bij de plaquecompositie. Uit onze studie naar geslachts- en leeftijdsverschillen bij de compositie van plaques uit de arteria iliofemorialis, blijkt dat mannelijke plaques meer neigen naar een ruptuur-gevoelig fenotype dan vrouwelijke plaques.¹⁷

Verschillen tussen vrouwen en mannen in de hedendaagse klinische praktijk

Ischemie zonder obstructief vaatlijden (INOCA)

Recentelijk is gebleken dat er, naast verschillende fenotypen van epicardiale atherosclerose, verschillen zijn tussen vrouwen en mannen in onderliggend lijden bij het klinisch beeld van (in)stabiele angina pectoris. In het stadium dat er nog geen hartspiercellen afsterven, maar er wel al intermitterend zuurstoftekort is, kunnen klachten van angina pectoris optreden. Minder duidelijke klachten, zoals het angina-equivalent dyspneu, worden ook beschreven. Aanvankelijk werd gedacht dat de klachten bij deze vrouwen zonder obstructief coronairlijden niet het gevolg waren van ischemie. Vrouwen met klachten verdacht voor myocardischemie presenteren zich echter vaker zónder obstructie van de epicardiale coronairarteriën dan mannen.⁷ Bij vrouwen bij wie er ischemie is aangetoond van het hart vinden we bij aanvullend onderzoek dus vaker schone of niet-obstructieve coronairarteriën. Dit noemen we *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries* (INOCA). Recent onderzoek heeft aangetoond dat bij twee derde van de vrouwen met aanhoudende klachten sprake is van myocardiale ischemie ten gevolge van disfunctie van het coronaire vaatsysteem.¹⁸ Deze vrouwen hebben dus wel degelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige cardiovasculaire complicaties.¹⁹ Deze disfunctie van het coronaire vaatsysteem kan leiden tot myocardiale ischemie op basis van coronaire microvasculaire disfunctie en/of op basis van epicardiale spasmen. Zowel obstructie in de grote coronairvaten als in de cardiale microvasculatuur kan dus ischemie van het myocard en bijpassende klachten veroorzaken. Dit is een belangrijke factor om mee te nemen in de evaluatie van mannen en vrouwen met aanhoudende klachten van angina pectoris. Tot nu toe waren de richtlijnen, in lijn met de beperkte kennis over alternatieve oorzaken, gericht op obstructief

| predispositie bij vrouwen | predispositie bij mannen |
|---|-------------------------------------|
| non-obstructief vaatlijden ⁷ | obstructief vaatlijden ⁷ |
| HFpEF ¹² | HFrEF ¹² |
| CMD/spasme ¹⁸ | brugadasyndroom ^{29,30} |
| SCAD ^{21,22} | plotselinge hartdood ³¹ |
| FMD ^{21,22} | |
| takotsubosyndroom ²⁴ | |
| beroerte ³² | |
| ruptuur AAA ³³ | |

Tabel 2 Overzicht van sekseverschillen in cardiovasculaire ziektebeelden.

HFpEF: hartfalen met behouden ejectiefractie; CMD: coronaire microvasculaire disfunctie; SCAD: spontane dissectie van de coronairarterie; FMD: fibromusculaire dysplasie; AAA: abdominaal aorta-aneurysma; HFrEF: hartfalen met gereduceerde ejectiefractie.

stabiel vaatlijden. Bovendien laat onderzoek naar (microvasculaire) coronaire vaatdisfunctie nog veel vragen onbeantwoord.

De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie heeft daarom recent een nieuwe leidraad uitgebracht *Pijn op de borst zonder obstructief coronairlijden*. Deze brengt de diagnose van coronaire vaatdisfunctie bij patiënten met ischemie zonder obstructief vaatlijden onder de aandacht. De leidraad beschrijft de slechtere cardiovasculaire prognose, chronische hartklachten en de herhaalde diagnostische onderzoeken en ziekenhuisopnames bij het uitblijven van een oorzaak met de huidige diagnostiek. Verder worden er aanbevelingen gedaan voor onderzoek naar de coronaire vaatfunctie in het diagnostisch traject van patiënten met aanhoudende ‘pijn op de borst’-klachten, bij wie obstructief vaatlijden is uitgesloten. Dit traject richt zich op het diagnosticeren of uitsluiten van epicardiale spasmen en coronaire microvasculaire vaatdisfunctie (CMD). De leidraad pleit bovendien voor het uitvoeren van een invasieve coronaire functietest, wanneer die van belang is voor de patiënt of behandelaar om een diagnose te stellen.

Spontane dissectie van de coronairarterie (SCAD)

In de klinische praktijk zien we ook andere hart- en vaatziekten waarbij de prevalentie verschilt tussen mannen en vrouwen, zie tabel 2. Er zijn aandoeningen die we duidelijk meer bij vrouwen zien, zoals spontane dissectie van de coronairarterie (SCAD), die de hoogste prevalentie heeft bij vrouwen rond de menopauze. Bij SCAD treedt er een scheur op in de lamina intima van de coronairarterie, waarbij er een zogenaamd vals

lumen ontstaat in de coronairarterie. Dit drukt het ware lumen van de coronairarterie dicht, wat leidt tot klachten passend bij een acuut coronair syndroom en vaak tot een groot myocardinfarct. De hogere prevalentie van SCAD bij vrouwen is opvallend: het komt bij hen negen keer vaker voor dan bij mannen. Ook zwangerschap-gerelateerde factoren spelen een rol in het optreden van SCAD. Aanvankelijk werd SCAD gezien als een peri-partumconditie, maar nu er meer aandacht is voor de aandoening, blijkt maar 10% van de gevallen zwangerschap-gerelateerd. Toch geeft het voorkomen van SCAD tijdens de zwangerschap te denken: de hoge en snel wisselende hormoonspiegel tijdens de zwangerschap zou een rol kunnen spelen bij het optreden van de aandoening.

De meest voorkomende onderliggende oorzaak van SCAD, die mogelijk ook verband houdt met hormonen, is fibromusculaire dysplasie (zie *Focus Vasculair* 2019;1). Bij 20-40% van de patiënten met SCAD komt fibromusculaire dysplasie voor, een non-inflammatoire en non-atherosclerotische aandoening van de vaatwand. Fibromusculaire dysplasie kan vrijwel alle middelgrote arteriën aandoen, waaronder de coronairarteriën en komt veel vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (meer dan 80% van de populatie is vrouw) (zie *Focus Vasculair* 2016;4).²¹

De laatste belangrijke primer voor SCAD is hevige emotionele stress, die tevens een bekende trigger is voor acute coronaire syndromen in het algemeen. Onder anderen prof. Angela Maas^{21,23} werpt de hypothese op dat een langdurige staat van emotionele stress kan leiden tot disfunctie van het endotheel en een verlaagde drempel voor vaatspasmen. Deze verhoogde gevoeligheid van het endotheel kan resulteren in SCAD. Er is onderzoek gedaan naar het verband tussen psychologische en emotionele factoren en het ontstaan van een acuut coronair syndroom. Daaruit bleek dat patiënten met een SCAD-gerelateerd acuut coronair syndroom, vergeleken met patiënten met een andere onderliggende oorzaak van het acuut coronair syndroom, vaker een emotionele trigger ervaren in het etmaal voorafgaand aan het event.

Takotsubocardiomyopathie

Takotsubocardiomyopathie is naast SCAD ook een beruchte cardiale aandoening die in verband is gebracht met emotionele stress, en die meer vrouwen dan mannen treft.²⁴ Vanwege het verband met hevige psychische stress wordt het takotsubosyndroom ook wel het *broken heart syndrome* genoemd. Het syndroom uit zich in acute, voorbijgaande systolische disfunctie in afwezigheid van lijden van de coronairarteriën.

Net als bij SCAD is 90% van de patiënten met het takotsubosyndroom vrouw.²⁵ Ondanks dat we de onderliggende pathofysiologie van deze cardiomyopathie nog niet goed begrijpen, is bekend dat emotionele stress een trigger is. In de literatuur wordt beschreven dat de stress die het syndroom uitlokt bij mannen vaker fysiek, en bij vrouwen vaker emotioneel van aard is. De stress voorafgaand aan het syndroom lijkt een enorme toename van sympathische activiteit te veroorzaken. In combinatie met wisselende oestradiolspiegels kan dat leiden tot spasme van de coronairen, coronaire microvasculaire disfunctie of microvasculair spasme.

Stress

Omdat mannen en vrouwen zowel biologisch als psychologisch verschillend op stress reageren, heeft menig wetenschapper geopperd dat deze factor de geslachtsverschillen verklaart bij hart- en vaatziekten. Bij stress-geïnduceerde myocardiële ischemie reageren mannen en vrouwen verschillend op de stressor²⁶ en alleen bij vrouwen wordt een verhoogde inflammatoire stressrespons beschreven met een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire ziekten.²⁷ Ook zijn er verschillen tussen mannen en vrouwen in de relatie tussen stress en cardiovasculaire risicofactoren.²⁸ Een volledige beschouwing van onderzoek naar het verband tussen stress en geslacht valt buiten het bereik van dit artikel, en of stressresponsen het scala aan man-vrouwverschillen bij hart- en vaatziekten verklaren, is nog onduidelijk.

Brugadasyndroom en plotselinge hartdood

Voor sommige ziektebeelden geldt dat de populatie juist voor het leeuwendeel uit mannen bestaat. Dit is het geval bij een plotselinge hartdood als gevolg van het brugadasyndroom.^{29,30} Hierbij is sprake van een genetisch verworven aandoening, waarbij mensen met een ogenschijnlijk gezond hart te maken krijgen met een aritmie die kan leiden tot een plotselinge hartdood. Symptomen van het brugadasyndroom zijn zeer zeldzaam bij vrouwen. Mogelijk spelen een verminderde hoeveelheid visceraal vet en hogere testosteronspiegels een rol bij deze mannelijke predispositie.²⁹ Ook plotselinge hartdood tijdens inspanning komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (90%). Deze aandoening blijkt dikwijls het gevolg van, tot op het moment van het event, subklinisch coronairlijden. Onderzoek bij asymptomatische sportmannen van 45 jaar en ouder heeft laten zien dat er bij bijna 20% van deze mannen sprake is van een verhoogde calciumscore in het hart.³¹

Man-vrouwverschillen en consequenties voor de behandeling

In het hart zien we bij vrouwen een hogere rusthartslag dan bij mannen, net als een langer gecorrigeerd QT-interval. Deze laatste observatie wordt vaak in verband gebracht met de hogere gevoeligheid voor het ontstaan van bijwerkingen bij medicijnen die de repolarisatie van het hart verlengen. Deze bijwerkingen kunnen dus voornamelijk bij vrouwen leiden tot *torsade de pointes*, een ventriculaire tachycardie met mogelijk dodelijke afloop. Deze hartritmestoorning heeft in de afgelopen decennia regelmatig geleid tot het van de markt halen van repolarisatieverlengende medicatie.

Naast *torsade de pointes* rapporteren vrouwen vaker bijwerkingen van cardiovasculaire medicatie. In een internationale studie in samenwerking met het Uppsala Monitoring Centrum hebben we data van de WHO geanalyseerd uit landen met een nationaal centrum voor geneesmiddelenbewaking. In deze analyse analyseerden we 18 miljoen rapporten uit 131 landen.³⁴ Ongeveer 60% van die rapporten ging over vrouwen. Het grootste verschil tussen mannen en vrouwen werd gerapporteerd in de leeftijd van 18 tot 44 jaar. Dit suggereert een rol voor hormonen bij de vrouwen in die leeftijdsgroep die bijwerkingen ervaren. Bij cardiovasculaire medicatie zien we weinig klinische studies die de bijwerkingen van vrouwen en mannen apart rapporteren. Daardoor weten we tot nu toe niet goed op welke bijwerkingen we specifiek bij vrouwen dan wel bij mannen moeten letten.³⁵

Toekomstvisie voor het onderzoek

Hoewel de wetenschappelijke wereld zich al tientallen jaren bezighoudt met onderzoek naar de oorzaken van hart- en vaatziekten, is tot nu toe nog veel onbekend. Hart- en vaatziekten kennen immers een complexe pathogenese. In het licht hiervan is steeds meer aandacht voor de systeembioïologie: het koppelen van ziekten aan genetica en genexpressieprofielen. Er zijn genen die bij vrouwelijke patiënten actief zijn en juist niet bij mannelijke patiënten, of juist andersom. De afgelopen jaren hebben wij onderzoek gedaan naar de genexpressie in de atherosclerotische plaques bij vrouwen en mannen. Samen met collega's uit de Verenigde Staten hebben we bestudeerd hoe genen zich gedragen in het hart bij ernstig vaatlijden. Na het selecteren van de vrouwen uit die groep konden we specifiek vrouwelijke patronen onderscheiden. Deze wijzen erop dat bij vrouwen vooral de gladde spiercel een belangrijke rol speelt in atherosclerose. Bij mannen

zagen we dat vooral inflammatie een belangrijke rol speelt in dit proces, een bevinding die overeenkwam met eerder onderzoek. De komende jaren onderzoekt onze groep het gedrag van de genen die tot expressie komen in de gladde spiercellen bij vrouwen, en hoe die van invloed zijn op het endotheel en daarmee het ontstaan van atherosclerose en hart- en vaatziekten. Omdat stabiele plaques tóch voor hartinfarcten zorgen, vooral bij jongere vrouwen met hartinfarcten, onderzoeken we op welke wijze de gladde spiercellen ervoor zorgen dat de endotheelcellen op de plaques loslaten. Om verschillen in genexpressie in de gewone vaatwand bij mannen en vrouwen te bestuderen, hebben wij recentelijk onderzoek gedaan naar expressie van genen in endotheelcellen van pasgeboren tweelingen (*boy girl twins*) en in coronaire endotheelcellen van volwassen mannen en vrouwen. Omdat tweelingen aan dezelfde omgeving zijn blootgesteld, stelden we dat we zo intrinsieke niet-hormonale effecten konden uitsluiten. De vergelijking met volwassenen kon inzicht geven in de rol van hormonen gedurende het leven.³⁶ Na onderzoek van de endotheelcellen van de pasgeboren tweelingen en volwassenen op genexpressie, zagen we bij de tweelingen dat 15–25% van de genexpressie in de endotheelcellen anders was, afhankelijk van het geslacht. Deze verschillen zagen we ook bij volwassenen, bij wie als gevolg van hormonen nog extra verschillen waren ontstaan gedurende het leven. De verschillen in genexpressie bij de pasgeboren tweelingen waren verrijkt voor bekende genetische varianten, geassocieerd met coronair vaatlijden. Dit suggereert dat de predispositie van de vaatwand om atherosclerose te ontwikkelen deels afhankelijk is van het geslacht.

In de endotheelcellen die wij bestudeerden, vonden we verschillen in expressie van de genen van de geslachtschromosomen. De rol van deze chromosomen lijkt beperkt tot het bepalen van het geslacht. In grote genetische studies worden deze chromosomen bij analyse daarom vaak verwijderd. Maar onze resultaten, in lijn met andere studies, wekken de suggestie dat er naast geslachtsbepaling verschillen zijn in de genexpressie van geslachtshormonen, met mogelijk biologische effecten. De toekomst zal moeten uitwijzen in hoeverre deze suggestie waar blijkt te zijn. Bekend is dat geslachtschromosomen tijdens de veroudering instabiel worden en in bloedcellen leeftijdsafhankelijk verdwijnen. Verder verschilt de snelheid waarmee dit proces plaatsvindt tussen mannen en vrouwen.³⁷ Met de komst van moleculaire biologische technieken is bewezen, dat data uit grote genetische studies inzicht kunnen geven in de aan- of afwezigheid van het

Y-chromosoom. In de loop van de jaren hebben verschillende onderzoeksgroepen, waaronder de onze, laten zien dat verlies van het Y-chromosoom in bloedcellen is geassocieerd met het ontstaan van kanker, de ziekte van Alzheimer en het optreden van beroertes.³⁸ In onze studie bij deelnemers met vergevorderde atherosclerose was verlies van het Y-chromosoom in zowel de plaque als in het bloed zichtbaar. Het verlies van het Y-chromosoom in het bloed was geassocieerd met secundaire cardiovasculaire uitkomsten. Deze resultaten suggereren dat het verlies van het Y-chromosoom een biomarker is voor ziekteprogressie. Het precieze mechanisme achter dit proces is nog onbekend. De biologie van de X-chromosomen is complexer. Vrouwen zetten in elke cel een van de X-chromosomen willekeurig uit om te zorgen dat er eenzelfde expressie is van X tussen mannen en vrouwen. Dit proces, X-inactivatie, is duidelijk beschreven, maar het verlies van het geïnactiveerde X-chromosoom is tot op heden nog niet verder bestudeerd of in verband gebracht met ziekte. Onze groep onderzoekt X-inactivatie in relatie tot het ontstaan van atherosclerose en het optreden van hart- en vaatziekten.

Conclusie

Hart- en vaatziekten komen veelvuldig voor bij beide geslachten. Bij veel cardiovasculaire ziektebeelden springen daarnaast man-vrouwverschillen in het oog. Als we reflecteren op de waarschuwing van de Hartstichting van bijna een halve eeuw geleden – ‘Gelijke rechten voor vrouwen, maar geef de gevaren, die zij daardoor lopen op hart- en vaatziekten, geen gelijke kans’ – moeten we concluderen dat inderdaad vrouwen een grotere kans hebben gekregen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten dan de Hartstichting in de jaren zeventig aannam. Ook de rol die het artikel toebedeelt aan de toenemende emotionele belasting van vrouwen bij het ontstaan van hart- en vaatziekten lijkt te kloppen.

Inmiddels is er voldoende aandacht voor hart- en vaatziekten bij vrouwen en de rol die stress speelt bij het ontstaan ervan, en zijn vrouwen zich in toenemende mate bewust van deze gevaren. Toch blijven op het gebied van wetenschappelijk onderzoek nog vele kansen onbenut om in te zoomen op de verschillen in pathofysiologie bij mannen en vrouwen. Het is daarom belangrijk onderbelichte zaken, zoals vrouwspecifieke risicofactoren en onderliggende mechanismen, verder uit te zoeken. Bovendien is het zaak om onderzoek dat beide geslachten aangaat gesplitst uit te voeren. Alleen door voldoende vrouwen te includeren in

wetenschappelijke studies is het mogelijk om de analyses voor zowel mannen als vrouwen apart uit te voeren, mét voldoende power. Naast het (h)erkennen van man-vrouwverschillen, kunnen we deze dan ook pathofysiologisch verklaren.

Leerdoelen:

Na het bestuderen van dit artikel:

- weet u wat de belangrijkste ontwikkelingen zijn op het gebied van man-vrouwverschillen bij hart- en vaatziekten en hoe deze hebben geleid tot bewustwording;
- kent u het belang van onderzoek naar hart- en vaatziekten bij zowel vrouwen als mannen;
- kent u de belangrijkste aspecten van atherosclerose en in welke opzichten dit verschilt tussen mannen en vrouwen;
- kent u een aantal ziektebeelden die duidelijke verschillen laten zien tussen mannen en vrouwen en weet u in hoeverre de oorzaken van deze verschillen bekend zijn;
- weet u welke hiaten er nog zijn in de kennis over de invloed van sekse op hart- en vaatziekten en welk onderzoek nodig is om deze hiaten te minimaliseren.

Literatuur

1. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999;99(18):2480-84.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
4. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of internal medicine* 1992;117(12):1016-37.
5. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(12):1404-23.
6. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010;3(2):120-27.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.focusvasculair.nl.

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.