

# Medicijnen voor het vrouwenhart

**Medicijnen voor hart- en vaatziekten zijn vooral getest op mannelijke proefdieren en -personen. De **fysiologie** van mannen en vrouwen is hetzelfde toch? Onjuist zo blijkt. Hoog tijd voor meer vrouwen in de proefpopulaties.**

ASTRID SMIT

**S**tatines, hartglycosiden, plaspillen, bloedverduunners, al deze middelen tegen hart- en vaatziekten zijn vooral getest op proefdieren en mensen van het mannelijke geslacht. Tot voor kort nam de geneeskunde namelijk aan dat de fysiologie van mannen en vrouwen nagenoeg gelijk is, zeker voor hart- en vaatziekten. Medicijnonderzoekers experimenteren liever bij mannen, omdat bij vrouwen de cyclus roet in het eten gooit. De maandelijkse hormoonverandering verandert de fysiologie drastisch, waardoor de precieze medicijnwerking lastiger te meten is.

Maar langzaam aan keert de geneeskunde terug op haar schreden. Uit steeds meer onderzoek blijkt namelijk

dat het vrouwenlichaam anders functioneert dan het mannenlichaam. De Alliantie Gender & Gezondheid, een initiatief van Women Inc en het ministerie van OCW, startte dit jaar zelfs een campagne om meer erkenning te

**‘De vrouw is tot op iedere cel anders dan de man’**

vragen voor het man-vrouw-verschil en daarmee bij te dragen aan een verbetering van de gezondheidszorg.

Zo is niet breed bekend dat arteriosclerose bij vrouwen anders verloopt dan bij mannen. “Vrouwen zijn tot en met de menopauze min of meer beschermd tegen de veroudering van de

bloedvaten, door de vaatverwijdende effecten van oestrogenen”, zegt Angela Maas, hoogleraar cardiologie voor vrouwen aan het Radboudumc. “Daarna neemt de arteriosclerose toe. Eerst in de miljoenen kleinere haarvaten van het hartspierweefsel en later ook in de kransslagaderen.”

Bij mannen treden vernauwingen door arteriosclerose juist op in de grote kransslagaders, doorgaans vanaf het vijftigste levensjaar. Zij worden helemaal niet beschermd door oestrogenen. Dit leidt tot andere klachten. Mannen ervaren bij een hartinfarct hevige pijn op de borst. Vrouwen ook, maar ernstige vermoeidheid, duizeligheid, kortademigheid en nachtelijk zweten staan meer op de voorgrond. Klachten die vaak niet als een hartinfarct worden herkend.

“De vrouw is tot op iedere cel anders dan de man”, zegt Maas. “Vooral door die geslachtshormonen, die metabole processen anders laten verlopen in organen en orgaansystemen, zoals het hart en de bloedvaten.”

### MEER BIJWERKINGEN

Voor bij inname van medicijnen tegen hart- en vaatziekten maken vrouwen een grotere kans op bijwerkingen van medicijnen dan mannen, zo blijkt uit epidemiologisch onderzoek van het Erasmus MC. De kans dat plaspillen tegen hoge bloeddruk bijwerkingen hebben is bijvoorbeeld drie tot vier keer hoger bij vrouwen dan bij mannen, ontdekte promovenda Eline Rodenburg. “Ze kunnen een natrium- en kaliumtekort in het bloed oplopen met mogelijk hartritmestoornissen tot gevolg. Of in het ergste geval verliezen ze het bewustzijn en raken in coma.” De reden voor hogere kans op bijwerkingen is onbekend. Rodenburg: “Een theorie is dat de oorzaak ligt in een verschil in expressie tussen transporteurs. Dat zijn eiwitten die zorgen voor opname en uitscheiding van zouten in de nierbuis.” De promovenda ontdekte verder dat bij inname van hartglycosiden, medicijnen tegen hartritmestoornissen, vrouwen een twee maal hogere kans op vergiftiging lopen als mannen.

Ook statines tegen een te hoog cholesterolgehalte veroorzaken meer klachten bij vrouwen dan bij mannen zo blijkt uit diverse studies. Vrouwen krijgen eerder spierpijn en voelen zich meer vermoeid dan mannen. Maas: “We dachten dat het aan de lagere spiermassa van vrouwen lag. Maar zo simpel was het niet. Onlangs bleek dat mensen met een bepaalde genetische mutatie meer last hebben van bijwerkingen en dat die mutatie vaker voorkomt bij vrouwen.”

### OPNIEUW

Moet al het onderzoek naar medicijnen opnieuw? Maas meent van niet: “Ik denk dat we gericht moeten zoeken welke medicijnen meer klachten geven bij vrouwen en waarom. En we moeten bekijken hoe we zo goed mogelijk rekening kunnen houden met de vrouw. Dat onderzoek komt nu langzaam op gang.”

Zo bestudeert haar groep, met subsidie van ZonMw, een nieuwe generatie anti-stollingsmiddelen (NOACs) die sinds 2012 op de markt is. De richtlijn adviseert voorzichtig te zijn met medicatie bij oudere vrouwen omdat zij een hogere kans hebben op een herseninfarct. Maas: “Op zich is dat positief. Maar men heeft niet gedacht aan vrouwen die nog menstrueren terwijl die gebruikersgroep groeit. Bij hen kan dit medicijn leiden tot extreme bloedingen, tot bloedarmoede aan toe.” In het project wordt met alle belanghebbende partijen een nieuwe richtlijn geformuleerd voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen bij speciale doelgroepen. De hoofdvraag is hoe je zo goed mogelijk rekening met minderheidsgroeperingen houdt. De nieuwe bloedverdunners zijn een mooie case.

## ‘Er sterven anderhalf keer meer vrouwen aan hartfalen’

“Bij onderzoek naar nieuwe medicijnen verlangen de belangrijke tijdschriften al dat onderzoekers voldoende mannen en vrouwen in de populatie proefpersonen opnemen. Ook bij EU-projecten wordt die voorwaarde nu gesteld”, vervolgt Maas. Maar veel geneesmiddelenonderzoek zit nog in het voor stadium van de speurtocht naar nieuwe medicijnen.

Intussen sterven jaarlijks anderhalf keer zoveel vrouwen aan hartfalen dan mannen, terwijl er geen goede behandelrichtlijnen en medicijnen voor deze

chronische hartziekte bestaan. Een consortium van vijf universitair medische centra in Leiden, Utrecht, Groningen, Amsterdam en Maastricht onderzoekt nu, met financiële middelen van de Nederlandse Hartstichting, hartfalen op biomoleculair niveau. In dit ‘Queen of Heartproject’ zoeken ze manieren om vrouwelijk hartfalen vroeg te herkennen en mogelijkheden om het met medicijnen af te remmen. Hartfalen verloopt bij vrouwen namelijk anders dan bij mannen. Het mannenhart verliest pompkracht, bij vrouwen wordt het hart steeds stijver waardoor het niet meer goed ontspant. “Wij hopen in het bloed stoffen te vinden die wijzen op een beginnend hartfalen”, zegt projectleider Hester den Ruijter tevens onderzoeker bij het Julius Centrum van het UMC. “We isoleren exosomen, dit zijn kleine bolletjes in het bloed. De eiwitten en het microRNA hierin geven mogelijk aan of de vrouw in kwestie hartfalen heeft. We hopen dat deze stoffen niet alleen biomarkers zijn, maar ook veroorzakers van het hartfalen. Dan kunnen we misschien ook stoffen ontwikkelen die het proces van hartfalen vertragen.”

### SOORTEN HARTFALEN

“Ook voor microvasculaire angina pectoris, een veel voorkomende vorm van hartkramp bij vrouwen, is nog geen goed medicijn”, zegt Maas. “We weten niet goed hoe we deze ziekte moeten diagnosticeren en behandelen. We behelpen ons met bestaande medicijnen zoals bètablokkers, maar dat is verre van ideaal.”

Daarom heeft zij samen met andere Europese cardiologen een subsidie aangevraagd voor een diepgaand onderzoek. Eind dit jaar hoort ze of het project wordt gehonoreerd.

Heel langzaam komt het medicijnonderzoek naar hart- en vaatziekten dat meer rekening houdt met het vrouwenlichaam op gang. “Maar dat is begrijpelijk”, zegt Maas. “De cardiologie is nog een relatief jong vakgebied. In het begin dachten we bijvoorbeeld dat er maar één soort hartinfarct en hartfalen was. We onderscheiden nu meerdere soorten en zien dat de ene meer voorkomt bij mannen en de andere meer bij vrouwen. De tijd is er nu blijkbaar rijp voor.”

