

Geschlechtersensible Medizin: Bedeutung für die Uro-Onkologie

Ute Seeland

Die Veranstaltung eines Satellitensymposiums durch die Deutsche Gesellschaft für Immun- und Targettherapie (DGFIT) im Rahmen des alljährlichen Urologischen Winterworkshops in Leogang, Österreich, hat schon lange Tradition. Auch in diesem Jahr präsentierten hochkarätige Referentinnen und Referenten therapeutische und diagnostische Innovationen. Das Symposium fand unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Siebels (München) und Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Jena) statt.

Sex vs. gender in der Uro-Onkologie

Die geschlechtersensible Medizin unter Berücksichtigung weiterer Diversitätsfaktoren (GSM+) beschäftigt sich mit den biologischen (*sex*) und soziokulturellen (*gender*) Unterschieden zwischen den Geschlechtern und erforscht den Einfluss auf Gesundheit und Krankheit. Das biologische Geschlecht wird gewöhnlich als binäres Geschlecht kategorisiert und das Gendergeschlecht ist ein Konstrukt, das von einer theoretisch unendlichen Mischung aus weiblichen und männlichen Charakterzuschreibungen ausgeht und damit als kontinuierlich oder vielfältig beschrieben wird. Die beiden Extremata sind definiert als 100 % männliches Verhalten und als 100 % weibliches Verhalten. Diese Definitionen basieren auf stereotypen Annahmen angepasst an die Region der Erhebung.

Welchen Mehrwert könnte dieser Ansatz in der Medizin mit Blick auf die onkologischen Erkrankungen bringen? Männer haben eine höhere Krebsinzidenz und auch eine höhere Mortalität, doch bleibt die Frage, welche Ursachen dazu beitragen. Sich allein auf die biologischen Unterschiede zu fokussieren, hat bisher noch nicht den Durchbruch in der Tumorthherapie gebracht. Daher lohnt es sich, ei-

nen systembiologischen Ansatz zu verfolgen, der über die personalisierte Medizin hinausgeht. Die passgenaue Entwicklung der Chemotherapeutika ist das Ziel. Eine geschlechtergerechte individuelle Versorgung, die u. a. die krankheitsfördernden Umgebungsfaktoren berücksichtigt, könnte eine wichtige Ergänzung sein, um sowohl präventive Ansätze zu entwickeln als auch die Tumorthapien in der Wirksamkeit zu unterstützen.

Die Geschlechterunterschiede beginnen in der Zelle bei den Geschlechtschromosomen. Die weibliche Zelle mit zwei X-Chromosomen bietet einen Erklärungsansatz für den zu beobachtenden Geschlechtsdimorphismus, sichtbar in einer geringeren Krebsinzidenz bei Frauen im Vergleich zu Männern. Um die Imbalance des Genoms zur männlichen Zelle (XY) auszugleichen, wird ein X-Chromosom inaktiviert. Allerdings entgehen ca. 25 % der X-Chromosomengebundenen Gene dieser Inaktivierung, sodass diese Genorte auf zwei Allelen aktiv sind. Liegen hier Tumorsuppressorgene, werden diese höher exprimiert bzw. bei Vorliegen einer Mutation auf dem einen Allel kann die Funktion durch das andere Allel ausgeglichen werden. Diese EXITS – *escape from X-inactivation tumorsuppres-*

sor – bieten für Frauen einen gewissen Schutz [1].

Krebserkrankungen in Deutschland

Krebserkrankungen sind nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (RKI 2021: 237.160 Tote aufgrund von Krebs und anderen Neubildungen). Die Anzahl der Neuerkrankungen der häufigsten Krebsarten sind getrennt für das binäre biologische Geschlecht Frau und Mann für die Jahre 2008, 2014 und 2018 in ► Tabelle 1 dargestellt. Der Anstieg der Fallzahlen für alle Krebsarten gesamt ist u. a. durch die Zunahme älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland zu erklären.



QR-Code für
► Tabelle 1

Sexualhormonabhängige Tumoren

Sexualhormonabhängige Tumoren, wie Brust- und Prostatakrebs, kommen naturgemäß häufiger bei Frauen bzw. Männern vor. Die Inzidenz, der nicht sexualhormonabhängigen Tumoren variiert zwischen den Geschlechtern, obwohl Kolorektale Karzinome und Lungenkrebs die Liste bei beiden Geschlechtern anführen. Die Inzidenz von Darmkrebs sinkt kontinuierlich bei Frauen. Dagegen steigt die Anzahl bei Männern wieder leicht an, nachdem diese 2014 im Vergleich zu 2008 abgefallen war. Ob die Ursache in einem verbesserten Vorsorgeverhalten von Männern liegt, kann nur vermutet werden. Es ist bekannt, dass bei Männern bei der Vorsorge-Koloskopie doppelt so häufig Darmkrebs bzw. fortgeschrittene Adenome gefunden wurden wie bei Frauen (altersstandardisiert) [3].

Im Vordergrund der Forschung steht hier, die biologischen Mechanismen zu verstehen, die zur Karzi-

nogenese führen. Sowohl lokale Faktoren, wie die direkte Tumorumgebung, als auch systemische Faktoren, wie der Stoffwechsel und die Reaktion des Immunsystems (immunmetabolische Mechanismen), spielen hier basierend auf der genetischen Disposition und dem Einfluss der Sexualhormone eine Rolle. Das Ziel ist es, protektive Mechanismen getrennt für die Geschlechter zu identifizieren und die geschlechterspezifischen Unterschiede für die Pharmakokinetik und Immuntherapien zu nutzen.

Die bisher erhobenen Daten zum Kolorektalen Karzinom reichen noch nicht aus, um die Geschlechterunterschiede aufgrund von bekannten Risiko- und Schutzfaktoren zu erklären. Daten zu Schwangerschaften, zum Stillen, zum Beginn und Ende der Monatsblutungen, der Einnahme exogener Sexualhormone zur oralen Kontrazeption oder postmenopausalen Therapie sowie weitere Lebensstil- und Ernährungsfaktoren müssen viel häufiger erhoben werden.

Geschlechtersensible Prävention

Ein breiteres Interventionsspektrum bieten Tumore, die durch bestimmte Verhaltensweisen und Umweltbedingungen ausgelöst werden wie z. B. das Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht u. s. w. Der geschlechtersensible präventive Ansatz spielt hier eine große Rolle. Die Identifikation des individuellen soziokulturellen (Gender-)Geschlechts über eine systematische Fragebogenerhebung hat das Potenzial, Verhaltensweisen zu identifizieren, die individuellen gesundheitspräventiven Maßnahmen zugänglich sind. Geschlechtersensible Aufklärungsmaßnahmen sind daher geeignet, das Outcome für alle Geschlechter zu verbessern.

Ein Kern dieser Methodenentwicklung in der geschlechtersensiblen

Medizin ist die Intersektionalität, d. h. das Überschneiden unterschiedlicher negativer sozialer Faktoren. Die fünf Bereiche der sozialen Determinanten – SDOH (*Social Dimension of Health*) – wie sie von *Healthy People 2030* definiert werden, sind:

- wirtschaftliche Stabilität,
- Zugang zu Bildung und Qualität,
- Zugang und Qualität zur Gesundheitsversorgung,
- familiäre sowie soziale Einbindung.

Um den Erfolg geschlechtersensibler Aufklärungsmaßnahmen und therapeutischer Ansätze beurteilen zu können, müssen die Daten zu Neuerkrankungen, Sterblichkeitsraten und Lebensqualität so geschlechtergerecht wie möglich erhoben werden. Im Jahr 2014 z. B. wurde vom RKI für die Krebsneuerkrankungen altersstandardisiert ein Rückgang um 10 % bei Männern, bei Frauen aber ein Anstieg um 3 % berechnet.

Grundlage für diese oder ähnliche Berechnungen ist die Datenqualität. Das Gender Data Gap ist eine Ursache für die Unschärfe veröffentlichter Daten. Hier fehlt ein Standard, der für eine ausreichende Datenmenge sorgt, die an allen Geschlechtern erhoben und getrennt ausgewertet wird. Nur so ist eine geschlechterspezifische statistisch signifikante Aussage möglich. Insbesondere wenn Ergebnisse zu epidemiologischen Kennzahlen zwischen Ländern weltweit verglichen werden, stellt der unterschiedliche und unzureichende Einschluss von allen Geschlechtern ein Problem dar. Das gilt auch für weitere Diversitätsfaktoren wie Alter, Bildung etc., die mindestens den SDOH entsprechen sollten. Durch die Möglichkeit der Anwendung digitaler Methoden ist das Ziel der systemati-

schon Erfassung in Registern etwas realistischer geworden.

Um die Datenqualität von Krebsregistern bereits jetzt beurteilen zu können, schlagen Raza et al. zum Thema Gender bias in Krebsregistern vor, den *Gender Inequality Index* des Entwicklungsprogramms der Vereinten Nationen (UNDP) zu nutzen, um die Datenqualität einzelner Länder weltweit beurteilen zu können und damit vergleichbarer zu machen [4].

Der Gender Inequality Index (GII) ist ein Maß für die Ungleichheit zwischen Frauen und Männern und beurteilt die drei Dimensionen: Reproduktive Gesundheit, Selbstbestimmung und Arbeitsmarkt. Die Gesundheitsdimension wird anhand der Müttersterblichkeitsrate und der Fruchtbarkeitsrate bei Jugendlichen gemessen. Die Selbstbestimmung wird nach dem Anteil der Parlamentssitze, die von jedem Geschlecht besetzt werden, und anhand des Sekundar- und Hochschulabschlussniveaus beurteilt. Die Beurteilung der Arbeitsdimension erfolgt anhand der Erwerbsbeteiligung von Frauen. Der GII variiert zwischen 0 (wenn Frauen und Männer gleichgestellt sind) und 1 (wenn Männer oder Frauen in allen Dimensionen im Vergleich schlechter abschneiden). Der Index für Deutschland betrug 2021 0,07 (Rang 19) [5].

Harnblasenkarzinom: Unterschiede vernachlässigt

Frauen erkranken seltener an einem Harnblasenkarzinom, sind jedoch häufiger von fortgeschrittenen Tumorstadien und ungünstigeren Krankheitsverläufen betroffen. Es ist bis heute unklar, welche Ursachen für den aggressiveren Verlauf des Harnblasenkarzinoms bei der Frau verantwortlich sind.

Henning A et al. erhoben bereits 2013 Daten bei Patientinnen und

Patienten mit neu diagnostiziertem Urothelkarzinom der Blase zum Zeitpunkt der Aufnahme zur elektiven transurethralen Resektion des Harnblasenkarzinoms (TURBT) [6]. Gefragt wurde nach der Symptomatik und der Anzahl von Konsultationen und Behandlungen vor der urologischen Abklärung. Die Auswertung ergab keine geschlechterspezifischen Unterschiede in der Symptomatik wie Hämaturie, Dysurie, Harndrang und Blasenschmerzen. Die Unterschiede waren signifikant beim Überweisungsverhalten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Frauen wurden mit höherer Wahrscheinlichkeit auf Miktionsbeschwerden und Harnwegsinfekt behandelt ohne eine Überweisung zur fachärztlichen urologischen Abklärung. Die Diagnosestellung wurde somit verzögert.

Im Jahr 2016 veröffentlichten Burge und Kockelbergh aus dem Vereinigten Königreich ein systematisches Review mit ähnlicher Fragestellung: Können wir das Gender-Data-Gap schließen und das Überleben von Frauen mit Blasenkrebs verbessern [7]? Trotz der Fortschritte in der Grundlagenforschung zum Einfluss der Genetik und von Hormonen auf die Entwicklung von Urothelkarzinomen stellten sie keine Verbesserung der Kenntnis und der Aufmerksamkeit bezüglich der Symptome beim Harnblasenkarzinom fest. Frauen werden weiterhin mit den gleichen Symptomen wie bei Männern später in die Urologie überwiesen. Im Dezember 2017 wurde die NICE-Leitlinie veröffentlicht, die klare Handlungsempfehlungen gibt, wann eine Untersuchung auf Blasenkrebs bei Patientinnen empfohlen wird. Vorbild war eine öffentliche Kampagne zu den Symptomen bei der Frau mit Harnblasenkarzinom in England, die zu einem Anstieg der Diagnose bei Frauen um 8,2 % führte.

NICE-Leitlinie

Eine Untersuchung auf Blasenkrebs wird bei folgenden Patientinnen empfohlen:

- > 45 Jahre mit anhaltender sichtbarer Hämaturie nach erfolgreicher Behandlung von Harnwegsinfekten (dringende Überweisung),
- > 60 Jahre mit ungeklärter Hämaturie mit Dysurie und oder Leukozytose im Bluttest (dringende Überweisung),
- > 60 Jahre mit wiederkehrenden oder anhaltenden unerklärlichen Beschwerden aufgrund von Infektionen (nicht dringende Überweisung).

Eine systematische PubMed Recherche 2022 zu geschlechterassoziierten Unterschieden beim Harnblasenkarzinom von Gakis und Weckermann [8] ergab keine Änderung im Überweisungsverhalten. Frauen sind weiterhin von fortgeschritteneren Tumorstadien und ungünstigeren Krankheitsverläufen betroffen.

Durch die geschlechtersensible Forschung soll das Thema mehr Sichtbarkeit bekommen und die Kenntnisse zu den Symptomen besser in die Versorgungsstruktur integriert werden. Man geht heute davon aus, dass das Harnblasenkarzinom initial Androgen-abhängig wächst und später – ähnlich wie beim Prostatakarzinom – in ein Androgen-unabhängiges Stadium übergeht. Bei Frauen wird der Östrogenrezeptor- α im Harnblasenkarzinom herunterreguliert, während der Östrogenrezeptor- β bei High-grade- und lokal fortgeschrittenen Tumoren überexprimiert wird. Östrogene scheinen primär der Entstehung von Harnblasenkarzinomen entgegenzuwirken, während sie Wachstum und Metastasierung bereits existenter Tumoren fördern [9]. Post-

menopausale Frauen erkranken häufiger am Harnblasenkarzinom, während höheres Alter bei der Menarche, die Anzahl der Geburten und eine Hormonsubstitution mit Östrogenen und Gestagenen die Karzinominzidenz senken [10]. Zunehmend wird der Einfluss des Mikrobioms und die Untersuchung des Urobioms in die Forschung mit einbezogen, um den Einfluss von Keimen und Erregern für die geschlechterspezifische Entwicklung und Progression des Harnblasenkarzinoms zu verstehen.

Geschlechterunterschiede zeigen sich auch bei der operativen Therapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC). Hier fordern die Autorinnen und Autoren eine Verbesserung der OP-Techniken zur Reduktion des Blutverlusts und der damit verbundenen Bluttransfusionen und Minimierung der perioperativen Komplikationen bei Frauen. Der onkologisch ungünstigere Verlauf bei Frauen nach radikalchirurgischer Behandlung und neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie eröffnet die Diskussion zur Modifikation dieses Ansatzes bei Frauen. Die Ursachen der fehlenden Wirksamkeit der Chemotherapie aus molekularbiologischer Sicht zu erforschen, ist wichtig, um für zukünftige Therapieansätze zu lernen [8].

Immunonkologische Therapieprinzipien

Das Immunsystem spielt bei der Tumorentstehung eine wichtige Rolle. Frauen haben eine stärkere angeborene Immunität als Männer als Hinweis auf einen genetisch veranlagten Geschlechtsdimorphismus. Bekannt ist eine höhere Zytokin- und Chemokinproduktion mit Ausnahme von IL-6 bei prämenopausalen Frauen. Die Interaktion von Sexualhormonen und dem Immunsystem erfolgt sowohl auf genetischer als auch auf zellulärer Ebene. An-

drogen- und Östrogen Response Elements (AREs und EREs) in den Promotoren verschiedener Gene, die für die angeborene Immunantwort kodieren, legen einen Zusammenhang der Sexualhormone mit der Expression dieser Gene nahe. Auch die adaptive Immunantwort unterscheidet sich. Eine stärker ausgeprägte Impfantwort, höhere basale Immunglobulin-Spiegel und eine höhere B-Zell-Zahl des weiblichen Immunsystems im Vergleich zum männlichen weisen darauf hin.

Diese Geschlechterunterschiede zu berücksichtigen, ist bei der Entwicklung von Arzneimitteln besonders wichtig. Diese Kenntnisse und weitere komplexe Wechselwirkungen legen nahe, dass eine differenzierte Immuntherapie sowohl bezogen auf die Art der Immuntherapie als auch auf die Dosierung in Zukunft zu einer individualisierten und effektiveren Therapie mit weniger Toxizität beitragen könnte. Um diese Geschlechterunterschiede zu erforschen, müssen beide Geschlechter in ausreichender Zahl in die präklinischen und klinischen Studien einbezogen und die Daten getrennt nach dem Geschlecht ausgewertet werden.

Neue immuno-onkologische Therapieprinzipien müssen die anthropometrischen Parameter berücksichtigen. Darüber hinaus sollte aus geschlechtersensibler Sicht die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) durch die Bestimmung der Körperzusammensetzung abgelöst werden. Das gilt sowohl für die Entwicklung der Arzneimittel als auch für die Berechnung der Dosierungsschemata vorhandener Immuntherapien. Bei einem Mann und einer Frau mit gleichem Gewicht und gleicher Größe macht die metabolisch aktive, fettfreie Körpermasse ca. 80 % des BMI beim Mann und nur 65 % des BMI bei der Frau aus.

Hintergrund ist, dass Frauen von der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht in gleichem Maß profitieren wie Männer und eine höhere Mortalität aufweisen. Ein wesentliches Problem ist, dass weder bei der Entwicklung von Immuntherapien noch bei den klinischen Studien eine ausreichende Anzahl von Frauen eingeschlossen wird. Dass dieses Problem anhält, zeigen die neueren Studien zur Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einem Frauenanteil von 25–30 % ohne geschlechterspezifische Auswertung.

Eine geschlechtersensible Onkologie geht davon aus, dass mehr weibliche und diverse Perspektiven in die Forschung eingebracht werden. Das gilt sowohl für Anstrengungen mehr Patientinnen in die klinischen Studien aufzunehmen als auch Wissenschaftlerinnen in höhere Positionen zu bringen, um Perspektiven aus vielfältigeren Lebenswelten in die Fragestellungen der Forschungsprojekte zu integrieren. ■



Literatur unter
www.uroforum.de

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Ute Seeland
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Ute.seeland@charite.de

PD Dr.
Ute Seeland



IHRE ANSCHRIFT HAT SICH GEÄNDERT?

Teilen Sie uns Ihre Änderungen mit!

Bitte senden Sie Ihre neue Bezugsadresse an kundenservice@mgo-fachverlage.de oder melden Sie sich telefonisch unter 09221/949-346.



UroForum
Urologie in Klinik und Praxis