

## Behandelen artsen vrouwen minder goed dan mannen?

# Komt een vrouw bij de dokter

Depressies, hartinfarcten en sommige types reuma worden bij vrouwen minder goed herkend dan bij mannen. Dat is geen wonder: medisch onderzoek wordt vaker op mannen dan op vrouwen gedaan. Hoe erg is dat?

■ TEKST: FRANK BEIJEN

## Lang gold het mannenlichaam als de standaard in

**H**et hart van de vrouw werd zeven keer gekatheteriseerd om te kijken waar de klachten vandaan kwamen. Zeven keer was er niets bijzonders te zien, en toch kreeg ze een bypassoperatie. Een andere vrouw was moe en benauwd, had vreemde hartkloppingen en pijn op de borst. De klachten kwamen plotseling opzetten en een paar uur later voelde ze zich weer beter. Pas na een week mocht ze naar het ziekenhuis. En ook al bleef ze last houden, de bedrijfsarts vond dat ze wel weer aan het werk kon. Zaten de klachten niet toch tussen de oren? 'Absoluut niet', zegt Angela Maas. Ze had als hoogleraar cardiologie voor vrouwen in het Radboudumc beide patiënten in haar spreekkamer. 'Artsen onderzoeken bij hartproblemen nog te vaak alleen de vaten. Bij mannen die een hartinfarct krijgen, zijn de vaten meestal dichtgeslibd. Maar bij vrouwen onder de 55 jaar wordt een derde van de hartinfarcten veroorzaakt door spasmen in de kransvaten. Daar moet je dus ook naar kijken. Zeker met een vrouw voor je neus.' De eerste patiënte bleek voor niets al die keren gekatheteriseerd te zijn. De bypass was eveneens onnodig en de oorspronkelijke klachten bleven bestaan. Na de operatie kreeg ze alleen maar meer last van haar hart. De tweede vrouw bleek een hartinfarct te hebben gehad, waarbij de helft van de hartspiercellen was afgestorven. Niet alleen in het hart, maar ook in de rest van het lichaam zijn steeds meer verschillen bekend tussen hem en haar. Kunnen artsen meer levens redden door beter te letten op de verschillen tussen mannen en vrouwen?

### Maandelijks probleem geen excuus

**D**e menstruatie is een veelgehoord excuus om vrouwen uit te sluiten van medicijnonderzoek. Volgens veel onderzoekers zouden de maandelijkse hormoonstommelingen van vruchtbare vrouwen testresultaten vertroebelen. 'Dat slaat nergens op', zegt directeur Adam Cohen van medicijntestinstituut CHDR. 'De menstruatiecyclus heeft

vrijwel geen invloed op geneesmiddelen. En als dat wel zo is, dan is het toch juist een reden om net zo veel vrouwen als mannen te onderzoeken. Medicijnen moeten namelijk ook werken bij vruchtbare vrouwen.' Ook het CHDR doet fase 1 van het medicijnonderzoek overwegend op mannen. 'Dat zou ik wel anders willen doen, maar

we beslissen dat niet alleen Bedrijven waarmee we samenwerken kunnen hun eigen redenen hebben om onderzoeksgroepen op een bepaalde manier samen te stellen. In latere fases doen voldoende vrouwen mee. Een medicijn wordt niet op de markt gebracht voordat het effect is bewezen voor de mensen die het moeten gebruiken.'

### Man is norm

Volgens artsen zoals Maas lijdt de medische wetenschap aan een 'bikini-visie': het idee dat mannen- en vrouwenlichamen hetzelfde zijn, alleen verschillen de delen onder hun zwemkleding. In de tijd van de Brusselse anatoom Vesalius (1514-1564) was dat al zo. Hij haalde mannelijke lijken uit elkaar om te achterhalen hoe het menselijk lichaam in elkaar zat. Weliswaar ontleedde Vesalius ook dode vrouwen, vooral vrouwen die zwanger waren op het moment dat ze stierven, maar dat deed hij om hun geslachtsorganen te onderzoeken. Het lijf van de man was de standaard. Dat werd het in de farmaceutische industrie ook. Tot diep in de twintigste eeuw werden de meeste geneesmiddelen alleen op mannen

Als mannen en vrouwen een geneesmiddel gaan gebruiken, dan zul je dat middel ook op mannen en vrouwen moeten testen.

### Stap voor stap

**H**oe wordt een nieuw medicijn getest?

■ **Preklinische fase:** Het middel wordt getest op proefdieren. Muizen en ratten zijn de meest gebruikte beesten in het lab.

■ **Fase 1:** Gezonde proefpersonen krijgen het medicijn toegediend. Belangrijke vragen: hoe snel wordt het middel opgenomen en hoe snel verdwijnt het middel weer uit je lijf?

■ **Fase 2:** De eerste patiënten krijgen het geneesmiddel. Zo wordt getest of mensen er inderdaad beter van worden.

■ **Fase 3:** Het medicijn wordt nu op grote groepen patiënten getest en vergeleken met al bestaande behandelingen. Dit gebeurt in meerdere onderzoekscentra tegelijk.

■ **Fase 4:** Terwijl het medicijn al op de markt is, worden de effecten en bijwerkingen nog steeds in de gaten gehouden.





# medische wetenschap

Vanaf 1977 was geneesmiddelenonderzoek op vruchtbare vrouwen in de Verenigde Staten zelfs verboden. Het verbod was een gevolg van de Softenon-affaire. Dit middel met een ochtendmisselijkheid had wereldwijd geleid tot tienduizend misvormde baby's met korte armpjes en beentjes. Onderzoekers ontdekten dat vrouwelijke proefkonijnen baby's met geboorteafwijkingen zouden baren. Pas in 1988 kwam er een einde aan het testverbod. Vrouwen gebruiken nu eenmaal medicijnen, dus moet je dus ook op vrouwen testen.

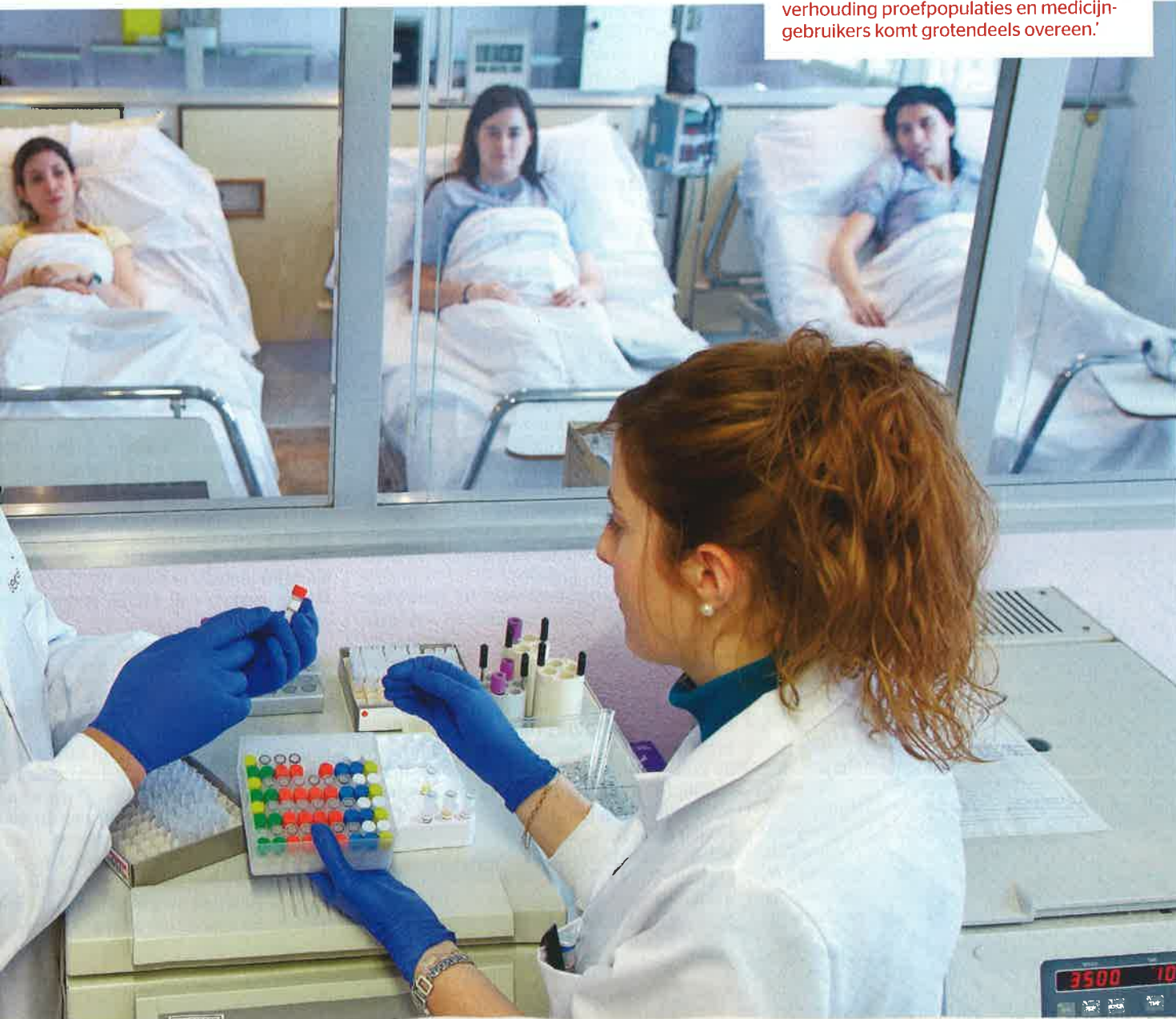
## verschillen zijn eindelijk

verschillen tussen mannen en vrouwen vind je bij allerlei ziektes. Bij de ziekte van Parkinson gebruiken vrouwen minder vaak de kloos. 'Ze hebben een lagere kans om de ziekte te krijgen. Om het te krijgen, zijn ze gemiddeld iets ouder. Ze hebben ook nog iets vaker de trilvorm dan mannen. Dat is een iets gunstiger vorm van de ziekte', zegt hoogleraar neurologie Bas Bloem

van het Radboudumc. Maar de man-vrouwverschillen zitten niet alleen in de ziekteverschijnselen. Die kunnen ook in het effect van medicijnen zitten. Bloem: 'Dat zie je bij parkinsonmiddelen die een tekort aan het hormoon dopamine tegengaan. Deze pillen kunnen je verslavingsgevoelig maken. Die bijwerking zie je vooral bij mannen, ze kunnen dan niet meer stoppen met seks, gokken of internetten. Als vrouwen er al verslaafd van raken, dan gaan ze vooral veel winkelen.' Ook andere behandelmethoden kunnen bij man en vrouw anders uitpakken. 'Mannelijke patiënten kunnen beter uit de voeten met draagbare sensoren en smartwatches, zo blijkt uit onderzoek naar e-health', vertelt Bloem. Ook praten mannen anders met hun arts over hun klachten dan vrouwen. 'Mannen vertellen waar ze last van hebben, vrouwen vertellen er ook bij wat ze denken dat de oorzaak is', zegt Maas. 'Dat kan een arts op een verkeerd spoor zetten.'

## Geen vrouwen? Broodje aap!

Wie bepaalt of een medicijn in Nederland wordt toegelaten? Daarvoor is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) verantwoordelijk. Volgens het CBG is het een broodje aap dat medicijnen alleen op mannen getest worden. 'De medicijnen die de laatste twintig jaar in Nederland zijn toegelaten, zijn ook op vrouwen getest. Dat garanderen wij', zegt Christine Gispén beslist, programmamanager wetenschap van het CBG. De organisatie wil de komende jaren beter bekendmaken welke kennis er al is over man-vrouwverschillen in geneesmiddelen. Verder onderzoekt het CBG testrapporten opnieuw om te checken of de man-vrouwverhouding in de proeven voldoende lijkt op de verhouding bij patiënten. 'Het ziet er behoorlijk goed uit', zegt Gispén. 'De verhouding proefpopulaties en medicijngebruikers komt grotendeels overeen.'





# Vrouwen hebben meer last van bijwerkingen dan mannen, dat moet ergens door komen

## ► Vrouw heeft tijd zat

Waar de medische verschillen tussen mannen en vrouwen vandaan komen, moet nog beter onderzocht worden, aldus minister Schippers van Volksgezondheid. Begin dit jaar trok ze twaalf miljoen euro uit voor onderzoek. Adam Cohen, directeur van het medicijntestinstituut CHDR (Centre for Human Drug Research) in Leiden verbaast zich over deze miljoenen-investering van de minister. 'Ik vind het in hoge mate overdreven. Natuurlijk zouden ziekte-verschijnselen bij mannen en vrouwen kunnen verschillen. Maar mannen en vrouwen lijken vreselijk op elkaar. Je kunt heel gemakkelijk een nier transplanteren van een vrouw naar

een man of andersom. Die nier heeft daar echt geen enkel probleem mee.' Cohen wijst op de medicijnregistratie van de Amerikaanse Food and Drug Administration. Van alle toegelaten medicijnen is alleen bij het slaapmiddel zolpidem een andere dosering voor mannen dan voor vrouwen vastgelegd. Vrouwen kunnen af met de halve dosis. 'Dat is het enige medicijn op de hele lijst', zegt Cohen. 'Dat kan dus twee dingen betekenen: of het medicijnonderzoek zit er helemaal naast of het probleem is niet zo groot.' Cohen heeft alle vertrouwen in de farmaceutische industrie en gelooft dus dat het tweede het geval is. 'Bij medicijnonderzoek komt elke keer naar boven dat verschillen tussen mannen onderling of vrouwen onderling groter zijn dan het verschil tussen mannen en vrouwen. En medicijnen die door vrouwen worden gebruikt, worden alleen toegelaten als ze ook op vrouwen zijn getest.'

Toch reageren vrouwen anders op medicijnen dan mannen. Vrouwen hebben vijftig tot 75 procent meer kans dat een geneesmiddel een ongewenste bijwerking heeft. 'Het is lastig om vast te stellen wat er aan de hand is', reageert Cohen. 'Het zou kunnen komen omdat ze minder werken en dus meer tijd hebben om naar de dokter te gaan.'

## ● Discrimineren moet

Maas is het volstrekt niet eens met Cohen. 'Hij gelooft dat man-vrouwverschillen meevallen? Het heeft met geloof niets te maken. Mensen zijn geen eenheidsworst, zo moet je ze dus ook niet behandelen. Artsen moeten, waar relevant, discrimineren.' Toen Maas in de jaren tachtig begon als cardioloog kon ze zelf ook slecht met vrouwelijke patiënten uit de voeten. 'Je voelde je gefopt door die rare vrouwen. Symptomen klopten niet met onze kennis. Maar inmiddels weten we dat we vrouwen verkeerd bekeken. Als je naar typische mannenklachten zoekt bij een vrouwelijke patiënt, dan denk je al gauw dat de vrouw zich aanstelt.'

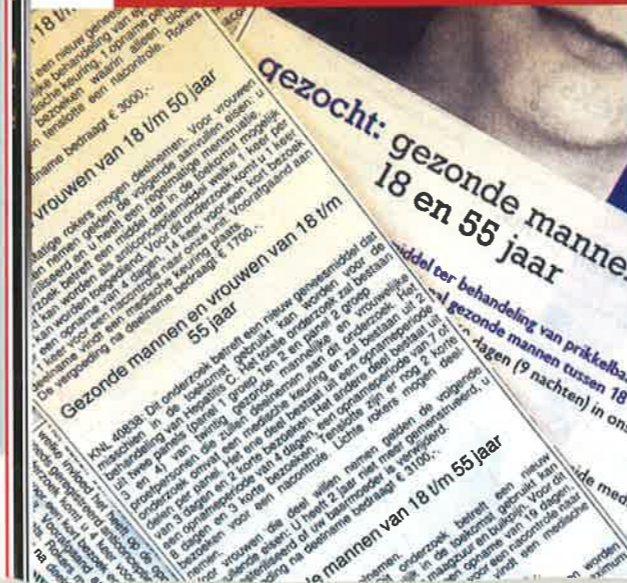
Inmiddels zijn er boekenkasten vol geschreven over verschillen tussen mannen en vrouwen. We weten steeds meer, ook over bijwerkingen. Maas: 'Artsen moeten van de minister simvastatine voorschrijven bij aderverkalking. Maar dat geeft zulke nare bijwerkingen bij vrouwen, dat ze de pillen in de prullenbak gooien. (Ze krijgen er spierproblemen van, zoals kramp in de kuiten, soms kunnen ze er zelfs niet meer van lopen, red.) Dat krijg je ervan als je alle patiënten op een hoop gooit.'

Cohen heeft meer vertrouwen in artsen. 'Die kijken altijd naar het individu. Hoe oud is iemand? Rookt hij? Wat zijn de klachten? Het maakt uit voor de dosering of er iemand van 54 of van 133 kilo binnenkomt.' Ook afkomst

## Man verliest terrein

Als proefpersoon voor medicijnen krijg je al gauw duizenden euro's voor een paar weken stilzitten. Niet dat ze je helemaal met rust laten, want je bloed wordt geprikt en je slikt pillen waarvan de werking nog niet helemaal bekend is. In elk geval zijn er meer mannen dan vrouwen die deze 'vrijwilligers-vergoedingen' opstrijken. In 2015 had PRA Health Sciences in Groningen 1550 deelnemers. Driekwart was man. Bij QPS, ook uit Groningen, was van de 600 vrijwilligers zestig procent man. De afgelopen tien jaar was bij CHDR in Leiden 75 procent man. Toch is de verhouding al veel minder scheef dan veertig jaar geleden. Volgens cijfers van het Radboudumc heeft zestig tot zeventig procent van de medische proefpersonen een penis. En andere onderzoeken tonen vergelijkbare verhoudingen. Vooral aan fase 1 van het medicijnonderzoek, als bij gezonde proefpersonen wordt gekeken of het middel veilig is, doen veel mannen mee.

ROEL BURGLER/HOLLANDE HOOGTE



Osteoporose is een vrouwenkwaal. Het treft een op de drie vrouwen van boven zestig, maar ook een op de zeven mannen

kan een rol spelen. Afro-Amerikanen hebben vaker hoge bloeddruk en hartfalen. Suikerziekte treft Hindoestanen vaker. 'Artsen zullen een Hindoestaanse patiënt eerder op diabetes testen omdat daar reden toe is. Ze letten ook op verschillen tussen mannen en vrouwen. Het wil het onderscheid tussen man en vrouw niet kleiner maken dan het is, maar het is niet enorm.'

## ● Blijf testen

Wat moet er nu gebeuren? Volgens Cohen hoeven medicijnonderzoekers niet anders te gaan werken. Als er echt verschillen tussen mannen en vrouwen zijn, dan zal onderzoek dat uitwijzen. Maas wil wel extra aandacht voor man-vrouwverschillen. 'Dat moeten we in de artsenopleidingen opnemen en we moeten artsen bijscholen. Daarnaast is er veel meer wetenschappelijk onderzoek nodig.' Bloem denkt ook dat artsen alert moeten zijn op de verschillen tussen mannen en vrouwen. 'Het is niet genoeg om alleen te zeggen dat



## an ook het haasje

oordat medisch onderzoek eeuwenlang vooral op mannen is gedaan, bekijken artsen veel zlektes een mannelijke bril. Toch zijn ook mannen soms slachtoffer van 'seksisme'. 'Botontkalking komt er voor bij vrouwen', zegt hoogleraar cardiologie vrouwen Angela Maas van Radboudumc. 'Artsen n daar daarom bij mannen veel minder op. Tussen oude, schuifelende mannetjes op straat vind je verborgen gevallen van botontkalking.'



eter op gaat letten. Je moet ermee omgaan s we in de medische wetenschap gewend Je behandelt één groep patiënten volgens raditionele methode en een andere groep andel je met extra aandacht voor man- w-verschillen. Als blijkt dat de patiënten e tweede groep gezonder blijven, dan weet at die aanpak werkt.' ■

k.beijen@quest.nl

## Vrouw wordt oud

**V**rouwen bezoeken vaker een arts. Verder zijn ze kampioen medicijngebruik: ze gebruiken zestig procent van de geneesmiddelen in Nederland. Ze hebben ook meer last van bijwerkingen van medicijnen, vijftig tot 75 procent meer dan mannen. En toch worden ze ouder. De levensverwachting voor Nederlandse vrouwen is 83,5 jaar. Mannen leggen gemiddeld al met tachtig jaar het loodje.

Er is niet een land ter wereld waar vrouwen korter leven dan mannen. Waarin zit dat verschil? Wetenschappers krabben zich erover achter de oren. Eén verklaring ligt in het vrouwelijke hormoon oestrogeen. Dat zorgt ervoor dat bloedvaten bij vrouwen minder snel dichtslibben dan bij mannen. Dit biedt bescherming tegen hart- en vaatziekten. Na de overgang, als het oestrogeenniveau daalt, is dit voordeel voor vrouwen voorbij. Een ander voordeel voor vrouwen is dat ze minder testosteron aanmaken. Door stress kan de hoeveelheid van

dit hormoon door het dak schieten, dat verzwakt je afweersysteem. Een derde verklaring ligt in ons DNA. Vrouwen hebben langere telomeren dan mannen. Deze onderdelen van het DNA zorgen ervoor dat je erfelijk materiaal wordt beschermd en dat je celdeling goed werkt. En wie oud wil worden, moet daar tenslotte zijn gedrag op aanpassen. Mannen roken meer, drinken meer en zijn roekelozer in het verkeer. In Rusland, waar drankmisbruik een zeer groot probleem is, sterven mannen gemiddeld zelfs twaalf jaar jonger dan vrouwen.

