

Sned könsfördelning i hjärt-kärl-studierna – ett överdrivet problem



HANS MELANDER, senior expert,
Läkemedelsverket, Uppsala
hans.melander@mpa.se

JANE AHLQVIST
RASTAD, senior expert,
Läkemedelsverket, Uppsala

I olika officiella [1] och andra publika sammanhang framförs uppfattningen att effekt och säkerhet av nya läkemedel studeras endast på män och att läkemedelsbehandling därmed är ojämlig. Vidare har det hävdats att skillnaderna mellan hur män och kvinnor omsätter läkemedel är så stora att doseringsrekommendationerna borde vara könsspecifika. Detta har lett till såväl riksdagsmotioner som utredningsuppdrag från regeringen.

I en genomgång av ett stort antal ansökningar för godkännande har Läkemedelsverket visat att läkemedel som godkänts för användning av båda könen också har studerats för båda könen [2]. Genomgången visar att sjukdomens könsspecifika prevalens är den faktor som mest avgör könsfördelningen i kliniska studier. Kvinnor dominerar i studier av till exempel reumatoid artrit och depression, män i studier av hjärt- och kärlsjukdomar. I dokumentationen från 1980-talets början för de första SSRI-läkemedlen liksom för de antidepressiva läkemedel som godkänts i början av 2000-talet är kvinnorna cirka dubbelt så många som männen. Sjukdomens prevalens var således även för 25 år sedan avgörande för könsfördelningen.

Stora individuella skillnader

Skillnaderna mellan könen beträffande läkemedelsomsättning i kroppen är i regel små och om de förekommer oftast relaterade till kroppsvikt. Oftast är det mycket större skillnader i hur läkemedel omsätts i kroppen mellan »extremerna» inom samma kön än mellan könen. Skillnaderna kan till exempel vara större mellan unga och äldre, mellan friska och patienter med nedsatt njurfunktion, normal- och överviktiga, rökare och icke rökare än mellan män och kvinnor på gruppnivå. Annat som påverkar är genetiska faktorer och samtidigt annan läkemedelsbehandling [3, 4].

Trots detta har debatten fortsatt med fokus på hjärt-kärlområdet för vilket det hävdas att kvinnor är underrepresenterade i de kliniska studierna, särskilt om man går tillbaka något eller några årtionden. Kvinnor skulle således vara utsatta för osäker läkemedelsbehandling inom detta område. Frågan har även uppmärksamats internationellt med en diskussion av betydelsen av könsskillnader i fysiologi, farmakokinetik och farmakodynamik för läkemedelsbehandling av kroniska kardiovaskulära sjukdomar [5]. Mot denna bakgrund fann vi det angeläget med en fördjupad retrospektiv analys av hjärt-kärlstudier vilka till stor del utgör grunden för dagens läkemedelsbehandling inom området. Hur ser könsfördelningen ut i relation till den könsspecifika prevalensen? Har den förändrats över tid? Hur säkra är slutsatserna som kan dras för de olika könen?

MATERIAL OCH METOD

Valet av indikationer – prevention vid hypertoni med eller

utan samtidig komplikation, akut hjärtinfarkt och hjärtsvikt – har delvis styrts av den pågående debatten, delvis av materialets tillgänglighet.

Genomgången av preventionsstudier vid hypertoni utgår från SBU:s systematiska översikt i vilken 52 studier, publicerade mellan 1970 och 2004, identifierades [6]. Analysen baseras på SBU:s detaljerade tabellariska redovisning av studierna. Studierna vid akut hjärtinfarkt och hjärtsvikt har identifierats med hjälp av AstraZenecas omfattande förteckning av akronymer för kardiovaskulära studier [7].

Uppgifter om könsfördelning, ålder, inklusionskriterier och i förekommande fall könsspecifika resultat har sedan hämtats från originalartiklarna, varvid ytterligare ett antal studier har identifierats. Hjärtinfarktmaterialet omfattar totalt 57 studier publicerade mellan 1985 och 2003, och hjärtsviktsmaterialet 30 studier publicerade mellan 1986 och 2001. Eftersom det i många fall rör sig om stora studier med lång rekryteringstid är tiden från 1970 för prevention vid hypertoni och från 1980 för akut hjärtinfarkt och hjärtsvikt väl representerad i det totala materialet. Könsspecifika prevalenssiffror har uppskattats från Socialstyrelsens statistik över slutenvårdstillfällen 1998 [8].

RESULTAT

Kvinnorepresentationen över tid. För samtliga indikationer uppvisar andelen kvinnor i studierna stor spridning (Figur 1 a–c). Någon uppenbar trend över tid kan inte observeras, beträffande vare sig nivå eller spridning. För preventionsstudier vid hypertoni ligger kvinnorepresentationen i genomsnitt strax under 50 procent. Motsvarande siffra för akut hjärtinfarkt och hjärtsvikt är cirka 25 respektive 20 procent. Av de studier som helt eller nästan helt saknar kvinnor är fyra utförda av Veterans Administration, som ansvarar för sjukvården för amerikanska krigsveteraner, en grupp som nästan uteslutande då bestod av män.

Kvinnorepresentationen i relation till könsspecifik prevalens. Av Figur 2 a, som relaterar andelen kvinnor till medelålder vid inklusion och kvinnors andel av antalet slutenvårdstillfällen för akut hjärtinfarkt, framgår att könsfördelningen i studierna väl återspeglar den könsspecifika prevalensen. För hjärtsvikt däremot kan en viss underrepresentation konstateras.

SAMMANFATTAT

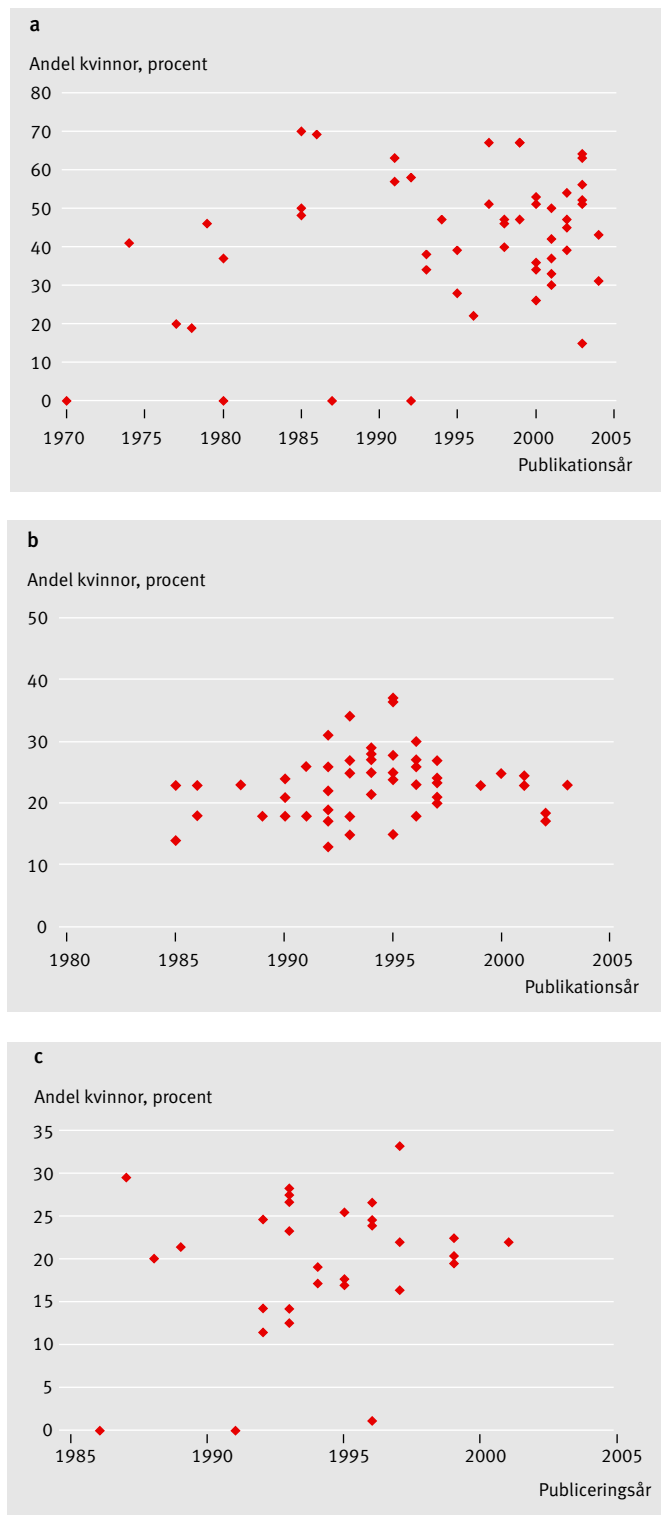
De olika könen representation i hjärt-kärlstudier speglar i stora drag den könsspecifika prevalensen.

Könsfördelningen i hjärt-kärlstudierna som initierades i början av 1970- och 1980-talet var överlag densamma som i de studier som har publicerats under de första åren av

det nya seklet.

Slutsatser angående effekter hos kvinnor kan ofta dras även om det är färre kvinnor i studierna.

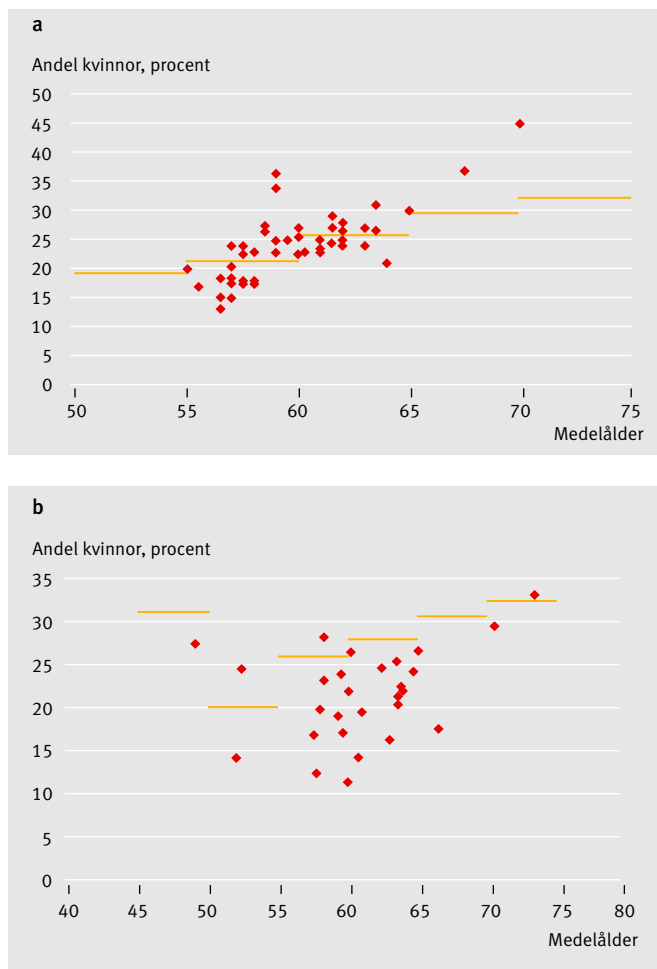
Ett läkemedel godkänns inte för användning av båda könen utan att nytta-risk-balansen har bedömts vara positiv för både kvinnor och män.



Figur 1 a–c. Könsfördelning över tid i kliniska studier på indikationerna prevention vid hypertoni (a), akut hjärtinfarkt (b) och hjärtsvikt (c).

ras (Figur 2 b). Den är i genomsnitt dock inte större än knappt fem procentenheter.

Tillförlitligheten i könsspecifika resultat. Det är i regel endast i de större hjärtinfarktstudierna som resultaten har redovisats uppdelade på kön. I Figur 3 a och b redovisas relativ risk

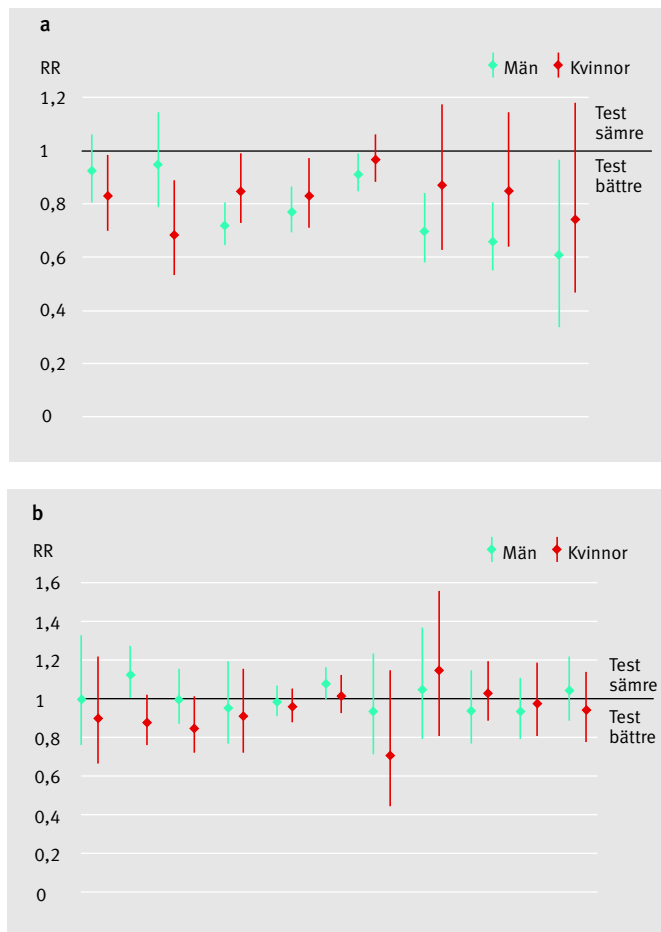


Figur 2 a och b. Könsfördelning i relation till medelålder och kvinnors andel av slutenvårdstillfällen (i femårsintervall) för akut hjärtinfarkt (a) och hjärtsvikt (b).

för död inom 28–35 dagar med 95 procents konfidensintervall för de båda könen. Av punktskattningarna framgår att den observerade effektstorleken ofta inte skiljer sig mycket mellan könen. Vidare är konfidensintervallens längd påfallande lika trots att antalet kvinnor i studierna är lägre, vilket beror på att mortaliteten bland kvinnor i de studerade åldersgrupperna som får en hjärtinfarkt är högre än hos män. Med fler förväntade dödsfall kan man dra säkra slutsatser på färre individer. I studier som påvisat en skillnad för hela studiepopulationen (Figur 3 a) är den slutsatsen statistiskt säkerställd (övre konfidensintervallsgränsen ligger under 1) för kvinnor i fyra studier av åtta, medan motsvarande gäller för män i sex studier av åtta. Studier som inte påvisat en skillnad i hela studiepopulationen (Figur 3 b), ofta så kallade non-inferiority-studier med syfte att visa att testbehandlingen är minst lika bra som kontrollbehandlingen, är den slutsatsen minst lika säker eller säkrare för kvinnor än för män i åtta studier av elva (övre konfidensintervallsgränsen lägre för kvinnor än för män).

DISKUSSION

Vi har visat att kardiovaskulära sjukdomar inte skiljer sig från andra sjukdomsområden när det gäller könsfördelningen i de kliniska studierna. Den könsspecifika prevalensen är den faktor som betyder mest för de olika könen representation i studierna. Vi har också visat att detta inte är något nytt förhållan-



Figur 3 a och b. Könspecifika resultat vid akut hjärtinfarkt. Relativ risk för död inom 28–35 dagar med 95 procents konfidensintervall i studier som påvisat en skillnad för hela studiepopulationen (a) och studier som inte påvisat skillnad för hela studiepopulationen (b).

de. Könsfördelningen i studierna som initierades i början av 1970- och 1980-talet var överlag densamma som i de studier som har publicerats under de första åren av det nya seklet. Slutligen har vi sett att ett lägre antal kvinnor i studierna inte behöver betyda att vi har osäkrare kunskaper om effekterna hos kvinnor. Vid akut hjärtinfarkt ser man i det allmänna mönstret inget som tyder på betydande skillnader mellan könen vare sig när det gäller säkerheten i slutsatserna eller i fråga om storleken på effekterna.

Vår genomgång omfattar tre indikationer inom hjärt-kärlområdet. Det finns dock ingen anledning att tro att situationen är radikalt annorlunda för andra indikationer inom området. Beträffande urvalet av studier är det möjligt att en eller annan studie saknas. En eventuell selektion i utgångsmaterialet torde dock inte ha skett utifrån några könspreferenser. Att i det här sammanhanget använda könsfördelningen för antalet slutenvårdstillfällen som mått på den könspecifika prevalensen kan ifrågasättas. För hjärtinfarkt torde det inte vara något problem eftersom akutsstudier på indikationen genomförs i slutenvården. Vidare stöds våra prevalenssiffror av Riks-HIA [9], som rapporterar att andelen kvinnor bland hjärtinfarktpatienter under 60 år uppgår till 20 procent. Hjärtsviktsstudier görs till största delen i öppenvården, varför relevansen av våra prevalensuppskattningar för denna indikation kan vara mer osäker.

Liksom inom andra områden är redovisningen av könspecifi-

■ APPENDIX. Studier som ingår i Figur 3 a och b

Hänvisning inom parentes anger studie respektive figur, numererade från vänster.

- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22. (Figur a studie 1, Figur b studie 3)
- ISIS-1 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57-66. (a2)
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-60. (a3, a4)
- ISIS-4 Collaborative Group. A randomised trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85. (a5, b5, b6)
- The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13. (a6, a7)
- Ambrosione E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1995;332(2):80-5. (a8)
- European study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344:91-7. (b1)
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336:65-71. (b2)
- International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346:329-36. (b4)
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226. (b7)
- Antman EM; for the TIMI 9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94: 911-21. (b8)
- The Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1189-96. (b9)
- The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14. (b10)
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22. (b11)

fik information bristfällig i de publicerade artiklarna från kliniska studier inom hjärt-kärlområdet. Med undantag av de större studierna redovisas sällan effekt- och säkerhetsdata uppdelade på kön. I ett fåtal fall saknas även könsfördelningen. Myndighetsgodkännande av läkemedel sker dock utifrån fullständiga studierapporter med tillgång till könspecifika resultat. Ett läkemedel godkänns inte för användning av båda könen utan att nytta-risk-balansen har bedömts vara positiv för både kvinnor och män.

Vår roll är inte att diskutera jämställdhetsproblem inom sjukvården i allmänhet, och vi vill inte på något sätt förneka att sådana finns. Att hävda att mannen utgör norm inom läkemedelsutveckling, att många läkemedel studeras endast på män och att kunskap således saknas om läkemedels effekter hos

kvinnor är dock felaktigt och inger inte förtroende. Det kan snarare vara kontraproduktivt för trovärdigheten när det gäller argumentationen för angelägna jämställdhetsprojekt inom sjukvården. När det gäller patienter i kliniska studier är det andra faktorer än könsfördelningen som det är angeläget att komma till rätta med. Vi behöver fler studier på såväl barn som äldre och på patienter med samtidiga sjukdomar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Näringsdepartementet. Märk – värdig jämställdhet. SOU 2002:30.
2. Inte bara brandmän – Könsfördelning och könsskillnader i kliniska läkemedelsprövningar. Information från Läke-medelsverket 2004;15(3):9-10. <http://www.lakemedelsverket.se>
3. Evelyn B, Toigo T, Banks D, Pohl D, Gray K, Robins B, et al. Women's participation in clinical trials and gender-related labelling: A review of new molecular entities approved 1995-1999. <http://www.fda.gov>
4. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? Clin Pharmacokinet 2002;41(5):329-42.
5. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005;26:1585-95.
6. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004.
7. What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 4th ed. Mölndal: Astra Hässle AB; 1997.
8. Socialstyrelsens statistikdatabas. Diagnoser i slutenvård. <http://www.sos.se>
9. Riks-HIA. Årsrapport 2004. <http://www.ucr.uu.se/rikshia/>

**Dela med dig av dina
erfarenheter**

**Kommentera
artiklarna
i Läkartidningen
direkt på**

www.lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen