



# Gjelder resultater fra store legemiddelstudier både for kvinner og menn?

**Begrensninger for kvinners deltakelse i kliniske legemiddelutprøvinger ble innført i kjølvannet av thalidomid-skandalen. Bestemmelsen om eksklusjon av fertile kvinner fra fase I- og fase II-studier ble opphevet i 1990-årene etter kritikk og dokumentasjon på at kvinner ble utelukket fra medikamentforsøk langt utover intensjonen. I dag krever amerikanske legemiddelmyndigheter at kvinner skal inkluderes i fase III-forsøk, slik at valide analyser for kjønnsforskjeller i intervensjonseffekt kan gjennomføres dersom slike mangler. Likevel påstår mange fremdeles at kvinner blir systematisk ekskludert fra legemiddelstudier og at resultatene gjelder bare for menn.**

Vår kunnskap om betydningen av kjønnsforskjeller i metabolismen av legemidler er begrenset. Velkjent er kjønnsforskjellen i kroppsvekt og fettvev, som gir ulike serumkonsentrasjoner av alkohol og visse legemidler ved lik dose til menn og kvinner. Innen cytokrom P-450-systemet er det viktige isozymet CYP3A4 rapportert å være mer aktivt hos kvinner (1). Enkelte andre CYP-isozymer har muligens høyere aktivitet hos menn (1). Forskningsresultatene er imidlertid få og sprikende, og statistisk signifikante kjønnsforskjeller i farmakokinetikk er ikke nødvendigvis klinisk viktige. På den annen side kan hormonelle forhold så vel som kulturelt betingede kjønnsforskjeller i atferd når det gjelder røyking og inntak av alkohol og koffein medføre at legemiddeleffekter blir forskjellige hos kvinner og menn. Det kan være umulig å oppdage klinisk viktige kjønnsforskjeller i farmakodynamikk dersom man ikke undersøker om slike finnes.

## Deltar kvinner og menn i samme grad i legemiddelstudier?

Nyere artikler (2, 3) bekrefter ikke påstanden om at kvinner er underrepresentert i kliniske forsøk. Andelen randomiserte forsøk som bare omfatter menn, er omtrent identisk med andelen forsøk som bare omfatter kvinner og var omkring 12% i perioden 1976–98 (2). Kvinner var inkludert i 91% av forsøkene som ble publisert i fire ledende medisins-

### Inger Njølstad

inger.njolstad@ism.uit.no  
 Institutt for samfunnsmedisin  
 Universitetet i Tromsø  
 9037 Tromsø

### Maja-Lisa Løchen

Medisinsk avdeling  
 Universitetssykehuset Nord-Norge  
 9038 Tromsø  
 og  
 Institutt for samfunnsmedisin  
 Universitetet i Tromsø

### Hovedbudskap

- Både kvinner og menn deltar i store legemiddelforsøk
- Legemiddelstudier og andre forsøk er som regel for små til at valide kjønns-spesifikke analyser kan utføres
- Kjønnsforskjeller i farmakokinetikk, farmakodynamikk og alder ved sykdom nødvendiggjør kjønns-spesifikke analyser

### Klinisk legemiddelutprøving

Fase I: Human farmakologi. De første utprøvinger av et nytt legemiddel på lite antall friske mennesker

Fase II: Terapeutisk eksplorativ. Åpen utprøving på et mindre antall pasienter med den sykdom legemidlet er beregnet for, for å bedømme effekt, sikkerhet og dosering

Fase III: Terapeutisk bekreftende. Utvidede forsøk på variert pasientmateriale for å vurdere effekt, bivirkningsprofil og interaksjoner

Fase IV: Terapeutisk bruk. Utprøvinger på godkjente indikasjoner og markedsføringsbetingelser etter registrering

ke tidsskrifter i 1998 og var finansiert av National Institute of Health (3). Disse analysene omfatter både legemiddelstudier og andre typer behandlingsintervensjon. Data fra amerikanske legemiddelmyndigheter viser at andelen kvinner og menn i legemiddelstudier vanligvis reflekterer pasientsammensetningen for den aktuelle sykdom og aldersgruppe. Kvinner er i flertall (60–65%) i forsøk med antidepressiver, anxiolytika og anti-inflammatoriske midler, mens menn er i flertall (60–65%) i studier av kardiovaskulære medikamenter (4). Derimot var kvinner underrepresentert i medikamentforsøk som ble publisert i to farmakologiske tidsskrifter i årene 1969–91, etter at forsøk som gjaldt kjønns-spesifikke sykdomstilstander var utelukket (5).

Hjerte- og karsykdommer brukes ofte som eksempel på et forskningsfelt der nesten alle data er hentet fra menn. I en oversiktsartikkel beskrives 214 randomiserte medikamentforsøk ved akutt hjerteinfarkt (6). Disse inkluderte i alt mer enn 150 000 deltakere, herav færre enn 20% kvinner. Mens kun ti studier (4,7%) ekskluderte kvinner og ytterligere 16 (7,5%) ekskluderte kvinner i fertil alder, ble personer over 75 år utelukket fra mer enn 60% av studiene. Aldersbetingede eksklusjonskriterier i legemiddelstudier ved hjerteinfarkt fører til at forholdsvist flere kvinner enn menn blir utelukket. Kvinner er gjennomsnittlig 10–15 år eldre enn menn ved akutt infarkt og har derfor høyere komorbiditet. Men kvinner med hjerteinfarkt har også oftere diabetes og hjertesvikt og er mer utsatt for polyfarmasi sammenliknet med like gamle menn. Ved hjerte- og karsykdom kan legemiddelinteraksjoner og aldersrelaterte endringer i farmakokinetikk og farmakodynamikk dermed få ulik betydning for kvinner og menn på grunn av ulik aldersfordeling og komorbiditet hos de to kjønn.

## Mangel på kjønns-spesifikke resultater

Til tross for at både kvinner og menn deltar i kliniske forsøk, presenterer få studier kjønns-spesifikke resultater (3) (I. Njølstad, foredrag ved 9. norske epidemiologikonferanse, Tromsø 2001). Vi har gjennomgått alle randomiserte kliniske forsøk som ble publisert i seksjonen «Articles» i *The Lancet* i 1996 og 2000. Av 151 artikler gjaldt 92 re-

sultater fra randomiserte legemiddelforsøk. Figur 1 viser kvinneandelen i forsøk som inkluderte mer enn 500 deltakere (n = 41). Kjønnsspesifikke resultater ble oppgitt for fem av 35 studier (14 %) som inkluderte både kvinner og menn. Bortsett fra én stor studie (n = 11 693) med uspesifisert kjønnsfordeling, utgjorde kvinner henholdsvis 28 % (n = 19 185), 79 % (n = 13 356) og 51 % (n = 10 881) av deltakerne i de tre største legemiddelstudiene. Ingen av dem presenterte kjønnsspesifikke resultater.

I en samleanalyse (7) av ni store kontrollerte forsøk med fibrinolytisk behandling ved hjerteinfarkt var kvinneandelen 24 %. Fibrinolytika reduserte mortaliteten signifikant hos både kvinner og menn (7), men bare tre av primærpublikasjonene inneholdt kjønnsspesifikke resultater (tab 1). Mangel på kjønnsspesifikke resultater i primærpublikasjonen gjelder også andre medikamentelle behandlingsområder (8, 9).

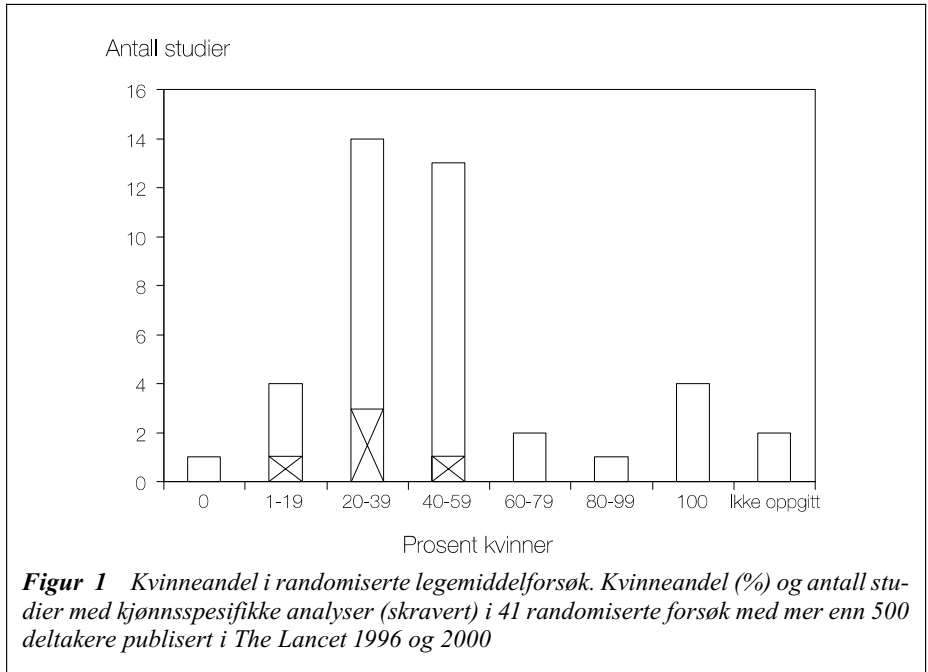
### Styrkeberegning og subgruppeanalyser

God forskningsetikk tilsier at randomiserte kliniske forsøk dimensjoneres ut fra forhåndsbestemte hypoteser om behandlingseffekt i forhold til et primært endepunkt. Vanligvis gjelder styrkeberegningen hele deltakergruppen under ett. Subgruppeanalyser vil dermed mangle statistisk styrke og blir vanskelige å tolke (10). Blant de 827 kvinnene i 4S-studien hadde simvastatin ingen effekt på totalmortalitet, som var det primære endepunkt. For kvinner var relativ risiko 1,12 (95 % KI 0,65–1,93); for menn 0,66 (95 % KI 0,53–0,80). Derimot hadde statinbehandling lik effekt på alvorlige koronare hendelser for de to kjønn (relativ risiko for kvinner 0,65; 95 % KI 0,47–0,91) (11). Er kjønnsforskjellen i totalmortalitet reell eller et resultat av for få kvinnelige deltakere i studien?

Ingen hittil publiserte studier har hatt statistisk styrke til å fastslå om kolesterol-senkende behandling reduserer totalmortaliteten hos kvinner. Noen samleanalyser konkluderer på utilstrekkelig grunnlag at statinbehandling reduserer hjerteinfarkt blant kvinner (12). Andre metaanalyser og oversiktsartikler inneholder ingen opplysninger om kjønns sammensetning i studiene (13). Dette gjelder også andre medikamentelle behandlingsområder.

### Hva kan forskeren og klinikerne gjøre?

Det anbefales å la studiepopulasjonen gjenspeile pasientgruppen som skal bruke legemidlet når man ikke har ressurser til å gjennomføre studier som tillater valide subgruppeanalyser, såfremt det ikke eksisterer noen biologisk plausibel grunn til å forvente ulike resultater for kvinner og menn (14). Samtidig må både klinikere og forskere være åpne for at kjønnsforskjeller kan være til stede også der man i utgangspunktet ikke forventer



Figur 1 Kvinneandel i randomiserte legemiddelforsøk. Kvinneandel (%) og antall studier med kjønnsspesifikke analyser (skravert) i 41 randomiserte forsøk med mer enn 500 deltakere publisert i The Lancet 1996 og 2000

Tabell 1 Store kontrollerte forsøk med fibrinolytika ved hjerteinfarkt (7)

Studie	Publisert (år)	Tidsskrift	Antall deltakere	Andel kvinner (%)	Alder (år)	Subgruppeanalyse mht. kjønn
ISAM	1986	N Engl J Med	1 741	18	≤ 75	nei
GISSI-1	1986	Lancet	11 802	20	alle	ja
AIMS	1988	Lancet	1 254	18	≤ 70	nei
ISIS-2	1988	Lancet	17 187	23	alle	ja
ASSET	1988	Lancet	5 011	23	18–75	ja
USIM	1991	Am J Cardiol	2 201	18	alle	nei
ISIS-3	1992	Lancet	9 158	31	alle	nei
LATE	1993	Lancet	5 711	28	> 18	nei
EMERAS	1993	Lancet	4 534	23	alle	nei

det, og rapportere uventede eller manglende effekter i subgrupper. Dette kan inspirere til nye formelle studier. Dernest bør man i alle legemiddelstudier utføre subgruppeanalyser ut fra kjønn, vel vitende om at disse må betraktes som hypotesegenererende og ikke-konklusive. Metaanalyser kan siden bidra til å belyse eventuelle kjønnsforskjeller i behandlingseffekt.

Klinikerne må forholde seg til de forskningsresultater som foreligger, selv om de gjelder for en «hybrid» av kvinner og menn. Så lenge kjønnsspesifikke data mangler, er man nødt til å ekstrapolere resultatene til grupper som ennå ikke er tilstrekkelig undersøkt. Leger bør etterlyse kjønnsspesifikke resultater fra legemiddelstudier der dette mangler.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Litteratur

- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50: 222–39.
- Meinert CL, Gilpin AK, Únalp A, Dawson C. Gender representation in trials. *Controlled Clin Trials* 2000; 21: 462–75.
- Vidaver RM, Lafleur B, Tong C, Bradshaw R, Marts SA. Women subjects in NIH-funded clinical research literature: lack of progress in both representation and analysis by sex. *J Women's Health* 2000; 9: 495–504.
- Sherman LA, Temple R, Merkatz RB. Women in clinical trials: an FDA perspective. *Science* 1995; 269: 793–5.
- Schmucker DL, Vesell ES. Underrepresentation of women in clinical drug trials. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 11–5.
- Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 1417–22.

## Proteinfolding

Berry A, Radford SE, red

### From protein folding to new enzymes

Biochemical society symposium 68. 156 s, tab, ill. London: Portland Press, 2001.

Pris NOK 913

ISBN 1-85578-143-3

Boken inneholder en samling av godt illustrerte artikler fra et symposium om proteinfolding. Den er for spesialisert til å egne seg som en introduksjon i proteinfolding, men vil være av interesse for biokjemikere og laboratoriemedisinere. Det første kapitlet om humane sykdommer forbundet med misfolding, vil kunne leses med interesse av mange.

Det er blitt klart, men lite berørt i boken, at deler av proteiner, kanskje opptil 30 %, kan være ustrukturerte, men ha distinkte strukturer i kompleks med andre proteiner. Spongiform encefalopati, Creutzfeldt-Jakobs sykdom, er ikke den eneste eller mest vanlige sykdommen der proteinmisfolding har betydning. Listen av slike «konforma-

sjonssykdommer» vokser raskt og omfatter ifølge C. M. Dobson i første kapittel bl.a. hyperkolesterolemi, cystisk fibrose, fenylketonuri, Huntingtons sykdom, Marfans syndrom, osteogenesis imperfecta, sigdcelle anemi, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, familiær amyloidose, retinitis pigmentosa, katarakt og noen kreftformer. Det er nærliggende å anta at misfolding ikke er like sentralt ved alle disse sykdommene.

Folding av proteiner i membraner innebærer komplekse interaksjoner mellom protein og lipider som beskrevet i andre kapittel. Proteiner kan utfoldes og refoldes ved cellulær transport, f.eks. inn i mitokondrier. I tredje kapittel beskrives et «gjærprion» der ulike fenotyper er forbundet med ulike selv-induserte konformasjonsendringer av proteinet. Proteinfolding avhenger av såkalte «chaperoner», en fellesbetegnelse for et stort antall proteiner som er involvert i proteinfolding, f.eks. «heat shock protein 70» (Hsp70). Uten chaperoner skjer folding meget langsomt, med chaperoner økes foldingshastigheten flere størrelsesordner, ned mot ett eller få sekunder. Egenskaper til chaperoner og forekomst i prokaryote og eukaryote celler beskrives i fjerde og femte kapittel. Det finnes en rekke ulike familier av chaperoner i ulike organeller, samt cytoplasma. Noen av disse finnes i store mengder i cellene. De øvrige kapitlene omfatter bl.a. biofysiske forhold ved foldingen av spesielle strukturer.

Boken er generelt av høy kvalitet og noen av kapitlene er skrevet av ledende forskere på området. Dette området er allerede blitt et sentralt tema i molekylærmedisinen og er modent for lærebøkene.

Hans E. Krokan

Institutt for kreftforskning og molekylærbiologi  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Trondheim

## Kvalitets- og effektmåling i helsetjenesten

Wolfe C, McKeivitt C, Rudd A, red

### Stroke services

Policy and practice across Europe. 144 s, tab, ill. Abingdon: Radcliffe Medical Press, 2001. Pris NOK 280

ISBN 1-85775-455-7

Med utgangspunkt i hjerneslag presenterer denne boken metoder for å evaluere og sammenlikne helsetjenester i ulike europeiske land. I tillegg til redaktørene er det bidrag fra 20 andre forfattere. Alle bidragsyttere har

vært med i prosjekter om hjerneslag som har vært støttet av EUs biomedisinske fond.

Resultater som er fremkommet ved sammenlikning av tilbudet til slagpasienter ved 13 ulike sykehus i 11 EU-land, danner hovedbasis for boken. Her presenteres blant annet tall som viser at aldersjustert dødelighet av hjerneslag varierer med en faktor på åtte (fra 30 til 250 slagdødsfall per 100 000 innbyggere per år). Det er behov for å finne ut noe om årsakene til slike store variasjoner. Forfatterne presenterer derfor generelle metoder for:

- å måle kvalitet av helsetjenester
- å organisere sykdomsregistre
- å registrere og tolke effekter av helsetjenestens tilbud
- å vurdere feilkilder i helsetjenesteforskning
- å vurdere kostnader av helsetjenester

I de senere årene har det vært økende fokus på kvalitet og effekter av ulike helsetjenestetilbud. Boken er en praktisk rettet introduksjonsbok for dem som ønsker å skaffe seg mer innsikt når det gjelder muligheter og problemer ved slike kvalitets- og effektvurderinger. Den bør studeres av alle som driver klinisk og epidemiologisk forskning om hjerneslag. I og med at boken vektlegger praktisk bruk av generelle prinsipper og metoder i helsetjenesteforskning, vil klinikere som er interessert i mer systematiske metoder for å måle kvaliteten på sitt behandlingstilbud finne nyttig lesestoff. I Norge er det nå en stigende interesse for å etablere nasjonale kvalitetsregistre, og boken bør derfor leses av dem som ønsker å lage slike registre. Den vil også være nyttig for helsemyndigheter som skal føre tilsyn med kvaliteten på våre helsetjenester. De faglige og administrative myndighetene i våre fem nye helseforetak ville også ha godt av å lese en bok som denne, for å sikre at adekvate metoder for kvalitets- og effektvurdering blir tatt i bruk ved nyorganiseringen av helsevesenet. Boken er oversiktlig redigert, og har gode og informative tabeller og oppsummerende konklusjoner i avslutningen av hvert av de ni kapitlene som gjør boken leservennlig. Det er gode referanselister og et nyttig tillegg om definisjoner av ulike begreper innen helsetjenesteforskning.

Bent Indredavik  
Medisinsk avdeling  
St. Olavs Hospital  
Trondheim

→

7. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–22.

8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Emfeldt D, Menard J et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.

9. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Emfeldt D et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT Study. *J Hypertens* 2000; 18: 629–42.

10. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 93–8.

11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.

12. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995; 92: 2419–25.

13. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187–95.

14. Bennett JC. Inclusion of women in clinical trials – policies for population subgroups. *N Engl J Med* 1993; 329: 288–92. ○