

# Kjønnsforskjeller og kardiovaskulære legemidler

I den vestlige verden er kardiovaskulær sykdom den ledende dødsårsak for begge kjønn. Manifestasjonen av disse sykdommene viser betydelige kjønnsforskjeller både epidemiologisk, biologisk og klinisk. I den senere tid er oppmerksomheten blitt rettet mot kjønnsforskjeller også i behandlingseffekt av disse lidelsene. Selv om begge kjønn deltar i de fleste legemiddelforsøk, er ofte andelen kvinner for lav til at kjønns spesifikke analyser kan utføres.

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

## Maja-Lisa Løchen

*maja-lisa.lochen@uit.no*  
 Institutt for samfunnsmedisin  
 Universitetet i Tromsø  
 9037 Tromsø  
 og

Hjertemedisinsk avdeling  
 Universitetssykehuset Nord-Norge

## Elena Kvan

Avdeling for klinisk farmakologi  
 Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Fertile kvinner ble lenge aktivt ekskludert fra behandlingsstudier for å beskytte dem mot mulige skadelige effekter av klinisk forskning (1). Det er godt dokumentert at både risikofaktorer, klinisk presentasjon og behandlingseffekt kan variere mellom kjønnene (2). I USA innførte man i 1993 en lov som skulle sikre inklusjon av et tilstrekkelig antall av begge kjønn i studier, slik at valide subgruppeanalyser kunne utføres. I årene 1995–2000 mottok amerikanske legemiddelmmyndigheter 300 søknader om nye legemidler. Bare for 163 av disse var det utført kjønns spesifikke analyser, og for 11 legemidler viste det seg å være ulik farmakokinetikk hos kvinner og menn (3). I en gjennomgang av 30 Cochrane metaanalyser av kliniske forsøk innen kardiovaskulære sykdommer beskrives 258 behandlingsstudier (4). I de 196 (76%) studiene der begge kjønn var inkludert, var bare 27% av pasientene kvinner. Videre ble det i bare 33% (65 studier) av disse 196 studiene presentert kjønns spesifikke analyser, og i så mange som 20% (13 studier) av disse 65 studiene ble det rapportert signifikante forskjeller mellom kjønnene. Det har vært en klar, men ikke dramatisk økning av kvinneandelen i studier. En analyse av 593 kliniske studier med hjerteinfarktpasienter fra 1966 til 2000

(5) viste at andelen kvinnelige deltakere økte fra 20% i perioden 1966–90 til 25% i perioden 1991–2000.

Demografiske faktorer og nedgang i risikofaktorer har medført at den typiske hjertepasienten ikke lenger er en middelaldrende mann, men pasienter av begge kjønn over 70 år. I en norsk studie med uselekterte pasienter med akutt hjerteinfarkt utgjorde kvinner 36% (6). Andelen kvinner var 22% i gruppen under 70 år, mens den var 45% i gruppen over 70 år. Mange randomiserte, kliniske studier har ekskludert eldre pasienter. Det medfører at studiene kan få en relativt liten andel kvinner sammenliknet med menn pga. aldersforskjellen ved sykdomsdebut. Det er derfor viktig å inkludere eldre pasienter i legemiddellutprøvinger og forhåndsbelegne hvor mange av hvert kjønn som må inkluderes i studiene for å kunne vise kjønns spesifikke effekter. Etter hvert har både tidsskriftredaksjoner, legemiddelmmyndigheter, etiske komiteer og finansieringsorganisasjoner begynt å stille krav om inklusjon av begge kjønn og eldre pasienter i legemiddellstudier.

## Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på forfatternes erfaring innen feltet. Vi har gått gjennom relevante legemiddelforsøk (tab 1), oversiktsartikler, metaanalyser samt referanselistene i en del aktuelle artikler.

## Biologiske kjønnsforskjeller og legemiddeleffekt

Kvinner er biologisk forskjellige fra menn, og vi mangler fortsatt mye kunnskap om alle kliniske konsekvenser av kjønnsforskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk (7). Kvinners lavere kroppsvekt og større prosentandel fett kan påvirke både distribusjons-

volum og serumkonsentrasjon av legemidler (fig 1). Kvinner har mindre hjerte og koronarkar, lengre QT-intervall og høyere ejectivesfraksjon enn menn. Innen cytokrom P-450-systemet har flere CYP- isozymer ulik aktivitet hos kjønnene. Kvinner har lavere aktivitet enn menn av CYP2D6 som metaboliserer metoprolol, og kan derved få høyere serumkonsentrasjon av dette legemidlet. Det er også påvist kjønnsforskjeller ved ekskresjon av legemidler fordi den glomerulære filtrasjonsraten er lavere for kvinner. Påvirkning fra hormoner har betydning for sykdomsutvikling og antakelig også med tanke på legemiddeleffekt. Siden kvinner med kardiovaskulær sykdom gjennomsnittlig er flere år eldre enn menn, har de ofte høyere komorbiditet, polyfarmasi og derved risiko for andre effekter og legemiddelinteraksjoner enn middelaldrende, tidligere friske menn.

Det er vist at kvinner i større grad enn menn får alvorlige bivirkninger av legemidler (8). Ett eksempel er DIG-studien der kvinner med hjertesvikt i behandlingsgruppen som fikk digoksin, hadde høyere dødelighet enn placebo gruppen. Denne forskjellen ble ikke påvist hos menn, og man antok at den langsommere elimineringen gjennom nyrene av digoksin hos kvinner kunne forklare noe av forskjellen i dødelighet. Den praktiske kliniske konsekvensen er at man muligens bør legge kvinner i laveste serumkonsentrasjonsområde. Et annet eksempel er sotalol som kan gi livstruende arytmier (torsades des pointes) som bivirkning. Kvinner har større risiko for disse arytmiene enn menn, muligens pga. deres lengre QT-intervall.

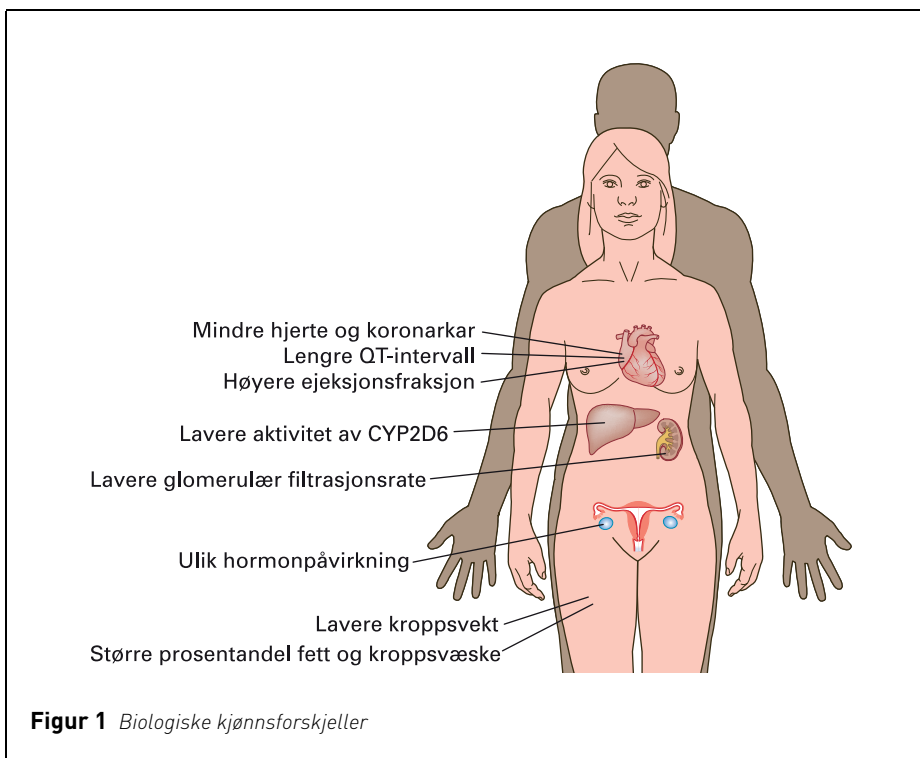
## Hovedbudskap

- Det foreligger klare kjønnsforskjeller når det gjelder farmakologisk behandling av hjerte- og karsykdommer
- Acetylsalisylsyre bør brukes i primærforebygging av hjerte- og karsykdom til kvinner med høy risiko, men bare hvis de er over 65 år
- Kvinner som bruker digitalispreparater, bør kontrolleres nøye og antakelig ligge nederst i serumkonsentrasjonsområdet
- Flere kvinner og flere eldre bør inkluderes i kardiovaskulære legemiddellstudier

**Legemidler**

*Acetylsalisylsyre*

Kvinner var ikke inkludert i to store primærprofylaktiske forsøk med acetylsalisylsyre blant engelske og amerikanske leger i 1980-årene som viste at behandlingen reduserte risikoen for hjerteinfarkt hos personer med høy risiko. Man antok at effekten var den samme for begge kjønn. Det var overraskende da en stor primærprofylaktisk studie med lavdosert acetylsalisylsyre i 2005 viste andre effekter hos kvinner enn man hadde forventet. Etter ti års bruk ble risikoen for iskemisk hjerneslag redusert med 24 %, men ikke risikoen for hjerteinfarkt eller dødelighet. Bare hos kvinner over 65 år virket legemidlet forebyggende på hjerteinfarkt. Hos pasienter med manifest kardiovaskulær sykdom er det høy risiko for nye, alvorlige hendelser resten av livet, og det anbefales derfor livslang platehemmende behandling med acetylsalisylsyre. Ingen studier eller subanalyser har vist effekten separat for kvinner. Men en stor metaanalyse av 287 randomiserte studier viser at acetylsalisylsyre reduserer risikoen for alvorlige vaskulære hendelser med ca. 23 % hos begge kjønn samlet (9).



**Figur 1** Biologiske kjønnsforskjeller

**Tabell 1** Oversikt over effekt og studier av fire sentrale legemiddelgrupper ved kardiovaskulær sykdom hos kvinner og menn

Legemiddelgruppe	Indikasjon	Effekt	Studier <sup>1</sup>
Acetylsalisylsyre	Primærprofylakse for hjerteinfarkt og slag	Kvinner: effekt på slag, ikke hjerteinfarkt (effekt på hjerteinfarkt kun hos kvinner over 65 år) Menn: effekt på hjerteinfarkt, ikke slag	WHS, HOT, PPP BDT, PHS, TPT, HOT, PPP
	Sekundærprofylakse (høyriskopasienter med akutt eller tidligere vaskulær sykdom eller andre predisponerende faktorer)	Kvinner og menn: effekt på kardiovaskulære hendelser, hjerteinfarkt og iskemisk slag	ATC
Betablokkere	Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt	Kvinner og menn: effekt på mortalitet	BHAT, NMSG, GMT, SMT, AMT, BMT, LIT
	Hjertesvikt	Kvinner og menn: effekt på mortalitet	CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS
ACE-hemmere	Kardiovaskulære høyriskopasienter	Kvinner og menn: effekt kombinert endepunkt hjerteinfarkt, slag og kardiovaskulær død	HOPE
	Hjertesvikt	Kvinner: usikker effekt på død Menn: effekt på død Effekt begge kjønn for kombinert endepunkt død, hjertesvikt og hjerteinfarkt	CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, TRACE, SAVE, AIRE
Statiner	Primærprofylakse eller sekundærprofylakse etter kardiovaskulær sykdom	Kvinner og menn: effekt på endepunkt større kardiovaskulære hendelser	4S, CARE, LIPID, PROSPER, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA

WHS: Women Health Study  
 HOT: Hypertension Optimal Treatment  
 PPP: Primary Prevention Project  
 BDT: British Doctors' Trial  
 PHS: Physicians Health Study  
 TPT: Thrombosis Prevention Trial  
 ATC: Antiplatelet Trialists' Collaboration  
 BHAT: Beta-blocker Heart Attack Trial  
 NMSG: Norwegian Multicenter Study Group  
 GMT: Göteborg Metoprolol Trial  
 SMT: Stockholm Metoprolol Trial  
 AMT: Amsterdam Metoprolol Trial  
 BMT: Belfast Metoprolol Trial  
 LIT: Lopressor Intervention Trial  
 CIBIS II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II  
 MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure  
 COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial  
 HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial  
 CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study  
 SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction Trial  
 ATLAS: Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Trial  
 TRACE: Trandolopril Cardiac Evaluation Trial  
 SAVE: Survival and Ventricular Enlargement Trial  
 AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy Study  
 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study  
 CARE: Cholesterol and Recurrent Events Trial  
 LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Trial  
 PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk  
 WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study  
 AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study  
 ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm

<sup>1</sup> I tabellen angis enkeltstudiene som har inngått i metaanalysene. Resultatene fra metaanalysene ligger til grunn for effektkolonnen i tabellen, med noen unntak der kun enkeltstudier inngår

### Statiner

Flere studier av statiner som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt inkluderte få eller ingen kvinner. I 4S-studien reduserte statinbehandling koronare hendelser med omtrent 30 % hos middelaldrende av begge kjønn, men primærendepunktet totaldødelighet ble redusert bare hos menn. En metaanalyse av sju statinstudier har bekreftet dette, men her ble større koronare hendelser signifikant redusert for begge kjønn i statingruppen (10). PROSPER-studien inkluderte like mange av hvert kjønn i alderen 70–82 år, og fant at også hos eldre var det 34 % reduksjon av alvorlige kardiovaskulære hendelser. Subgruppeanalysen viste ikke signifikant positiv effekt blant kvinnene.

### Betablokkere

Allerede i 1980-årene viste tre randomiserte, kontrollerte studier, blant annet den norske Timololstudien, at betablokker som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt reduserte totaldød og plutselig hjertedød med opp mot 40 % og reinfarkt med nesten 30 %. Studiene inkluderte fra 15 % til 24 % kvinner, men enten rapporterte de ikke effekt for kvinner i det hele tatt, eller effekten var ikke signifikant for kvinner. En samleanalyse med individuelle pasientdata fra fem legemiddelforsøk med metoprolol fra 1992 og med en kvinneandel på 20 %, viste at effekten gjaldt for både kvinner (23 % reduksjon i totaldødelighet) og menn (16 % reduksjon) (11).

### ACE-hemmere

En rekke studier har vist at ACE-hemmere bedrer prognosen etter hjerteinfarkt hos pa-

sienter både med og uten redusert venstre ventrikkelfunksjon. Disse studiene inkluderte generelt få kvinner, og effekt hos kvinner ble sjelden referert. Det ble også antydning at ACE-hemmere var mindre effektive for kvinner enn for menn. I HOPE-studien med ramipril forsøkte man å inkludere et stort antall kvinner for å vurdere om det forelå kjønnsrelatert forskjell i effekt (12). Nesten 2 500 kvinner over 55 år med høy risiko (kardiovaskulær sykdom eller diabetes) og uten hjertesvikt ble fulgt i 4,5 år og sammenliknet med 6 800 menn. Ingen signifikante kjønnsforskjeller ble påvist. For kombinerte kardiovaskulære endepunkter var det en risikoreduksjon på 23 %, og for kardiovaskulær død var det en reduksjon på 38 % sammenliknet med placebo.

### Konklusjon

For at resultater fra legemiddelstudier skal være klinisk relevante, må de kunne generaliseres til den pasientpopulasjonen som skal bruke medikamentet. Derfor bør pasientgruppen inkludere representative andeler av begge kjønn og aktuelle aldersgrupper, og artiklene bør fremheve kjønnsrelaterte resultater om forskjeller og likheter. Når det gjelder kardiovaskulære legemidler, har oppmerksomhet på kjønnsforskjeller bidratt til flere overraskende funn.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

1. Njølstad I, Løchen ML. Gjelder resultater fra store legemiddelstudier både for kvinner og menn? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1210–2.

2. Løchen ML, Njølstad I. Myter og realiteter om kvinner og hjertesykdom. I: Schei B, Bakkevig L, red. *Kvinner lider – menn dør*. Oslo: Gyldendal, 2007: 146–62.
3. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? Eur Heart J 2005; 26: 1571–2.
4. Johnson SM, Karvonen CA, Phelps CL et al. Assessment of analysis by gender in the Cochrane Reviews as related to treatment of cardiovascular disease. J Womens Health 2003; 12: 449–57.
5. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286: 735.
6. Kvan E, Reikvam A. The problem of underdosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors is markedly overrated: results from a study of patients discharged from hospital after an acute myocardial infarction. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 205–10.
7. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005; 26: 1585–95.
8. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L et al. Gender differences in drug responses. Pharmacol Res 2007; 55: 81–95.
9. Grines C, Cho L. Atherothrombotic disease and the role of antiplatelet therapy in women. J Womens Health 2008; 17: 35–46.
10. Cheung BMY, Laufer IJ, Lau CP et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 640–51.
11. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J 1992; 13: 28–32.
12. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 693–702.

*Manuskriptet ble mottatt 25.5. 2009 og godkjent 7.1. 2010. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.*