

Män och kvinnor reagerar olika på läkemedel

Hormonellt betingade farmakodynamiska skillnader föga studerade

Att läkemedel kan påverka män och kvinnor på olika sätt gör att resultatet av samma behandling kan utfalla olika hos de två könen. Sannolikt kan skillnader i effekt av ett visst läkemedel förklaras av skillnader i uppnådda koncentrationer av läkemedlet i kroppen, men ofta saknas belägg för ett direkt samband mellan koncentration och effekt för den aktuella substansen. In vitro-studier visar att det kan finnas hormonellt betingade farmakodynamiska skillnader, men området är föga studerat.

Det finns därför goda skäl för att vid utvecklingen av nya läkemedel systematiskt analysera eventuella könsbetingade skillnader i effekt och biverkningar.

På senare år har alltmer uppmärksamhet riktats mot data som talar för att samma sjukdom kan te sig olika hos män och kvinnor, att kvinnor och män behandlas olika intensivt för vissa sjukdomar, och att resultaten av samma behandling kan utfalla olika hos de två könen [1-6]. Det har ifrågasatts huruvida behandlingsresultat från studier där det ena könet varit dominerande utan vidare kan överföras till det andra [7].

The Food and Drug Administration (FDA) publicerade 1993 sina nya riktlinjer för studier av könsskillnader i kliniska läkemedelsstudier [8]; dessa skärps ytterligare i ett förslag från 1997 [9] (Faktaruta 1). I dessa riktlinjer betonas att patientgrupper som inkluderas i kliniska studier bör spegla hela den patientpopulation för vilken läkemedlet kommer att marknadsföras.

I Faktaruta 2 ges exempel på att lä-

kemedel kan ge olika effekter hos män och kvinnor. Jag vill diskutera några möjliga förklaringar till sådana könsskillnader.

Farmakokinetiska skillnader

För mer än ett halvsekel sedan upptäcktes att honråttor sov längre än hanråttor efter att ha fått samma dos av amobarbital [18]. Detta kunde senare relateras till stora skillnader i amobarbitals farmakokinetik hos hanar respektive honor. Man har sedermera funnit liknande könsskillnader hos djur avseende flera andra substanser [19, 20]. Även hos människa finns en rad exempel på könsskillnader i farmakokinetiska parametrar – t ex absorption, förstapassageeffekt, plasmaproteinbindning, distributionsvolym eller eliminationsförmåga – vilka sammanfattats i flera översiktsartiklar [21-24].

I Tabell I redovisas jämförelser mellan könen av systemisk clearance, justerad för kroppsstorlek.

Resultaten från olika studier är dock inte alltid entydiga. En orsak kan vara att olika åldersgrupper har studerats utan hänsyn till att könsskillnaderna i behandlingsresultaten kan vara åldersberoende. En annan orsak är att många studier är små och av otillräcklig statistisk styrka för att påvisa annat än stora skillnader mellan grupper [50]. En tredje orsak är att olika metoder för storleksnormalisering kan ge olika resultat [51].

Det kan för övrigt diskuteras om värdena skall jämföras i form av rådata eller efter storleksnormalisering.

Vissa läkemedelsmetaboliserande enzymer uppvisar könsskillnader i aktivitet (Tabell II). Inom gruppen cytokroma P450-enzymen förefaller det vara så, att kvinnor vanligen har lägre aktivitet av CYP1A2 och CYP2C19 (mefenytin-hydroxylas) än män, men högre aktivitet av CYP3A4. Däremot tycks CYP2D6 (debrisoquin-hydroxylas) inte uppvisa några könsskillnader [24].

Kinetiska data för oxazepam och propranolol visar att även glukuronideringsförmågan kan vara olika hos män och kvinnor [40, 44, 56]. Båda dessa medel har lägre totalclearance

hos kvinnor än hos män, vilket till stor del beror på sämre glukuronideringsförmåga hos kvinnorna. Intressant är att för propranolol är könsskillnaden i clearance stereospecifik; den ses för R-propranolol men inte för S-propranolol [56].

Eftersom det finns många olika glukuroniderande enzymer kan man inte a priori förvänta sig att glukuronideringen av läkemedel alltid uppvisar könsskillnad, vilket illustreras av att lorazepam's farmakokinetik inte tycks skilja mellan könen [57].

Är skillnad i kinetik detsamma som skillnad i effekt?

Skillnader i effekt kan förklaras av skillnader i uppnådda koncentrationer endast om det finns tydliga koncentration-responssamband. Studier av sådana samband har i allmänhet endast omfattat män [8, 9, 63]. Ett skäl till detta är de tidigare rekommendationerna från FDA, som i princip utestängde fertila kvinnor från studier i Fas I och tidig Fas II [8, 9]. Vår kunskap om eventuella variationer mellan män och kvinnor i koncentration-responssamband är därför mycket begränsad.

I en studie av etanols farmakokinetik hos män respektive kvinnor mättes graden av sedering med hjälp av en visuell analog skala. Man fann att kvinnorna hade en brantare koncentration-effekt-kurva än männen, vilket indikerar en större känslighet för etanol vid en given koncentration i blod [36].

Kvinnor befanns vara signifikant känsligare än män för den muskelrelaxerande substansen vekuron, mätt som elektromyografisk aktivitet, när man jämförde effekt i förhållande till dos per kg kroppsvidt. Det är dock oklart om detta skulle kunna förklaras av skillnader i farmakokinetik, eller om det finns en farmakodynamisk bakgrund [64]. I en studie av ett liknande medel, atracurium, undersöktes på ett motsvarande sätt såväl effekten hos både män och kvinnor som läkemedlets farmakokinetik. Man fann farmakokinetiska skillnader mellan könen, men inga skillnader avseende koncentration-effektsambandet [28, 65].

I en studie fann man att hos natt-

Författare

ELLEN VINGE

docent i klinisk farmakologi, farmakologiska kliniken, Universitets-sjukhuset i Lund.

FAKTARUTA 1

FDAs riktlinjer från 1993

FDAs riktlinjer från 1993 för studier och värdering av könsskillnader i kliniska studier av läkemedel sammanfattas sålunda [8]:

Läkemedel bör före marknadsgodkännande normalt studeras på patienter som representerar hela den population som avses bli behandlad med läkemedlet. Även om läkemedel i de flesta fall fungerar kvalitativt likartat i olika demografiska (ålder, kön, ras) och andra (pågående sjukdom, samtidigt intagna läkemedel) subgrupper av populationen, så föreligger många kvantitativa skillnader, till exempel avseende dos-respons samband, maximal effekt eller risk för att ge biverkningar. Kunskap om och erkännande av sådana skillnader kan leda till säkrare och mer effektiv användning av läkemedel. I sällsynta fall kan det även finnas kvalitativa skillnader.

Det är mycket svårt att utvärdera resultat i subgrupper lika noggrant som resultat i hela populationen, men den som utvecklar läkemedel förväntas inkludera hela spektrum av patienter i sina studier, utföra lämpliga analyser för att värdera potentiella subgruppsskillnader bland de patienter som studerats, undersöka möjliga farmakokinetiska skillnader i subgrupper, samt utföra riktade studier för att leta efter farmakodynamiska skillnader som kan anses vara särskilt troliga, som antyds av föreliggande data, eller som skulle ha särskilt stor betydelse om de föreligger.

Studieprotokoll förutsätts även innehålla lämpliga försiktighetsåtgärder för att undvika att foster exponeras för potentiellt farliga substanser. I fall där djurdata talar för möjliga effekter på fruktsamheten, såsom minskad spermieproduktion, kan särskilda studier på människor bli nödvändiga för att värdera sådan potentiell toxicitet.

Förslag till ändring 1997

Huvuddragen i FDAs förslag från 1997 till ändring av bestämmelser för kliniska prövningar av nya läkemedel för livshotande sjukdomar [9] lyder:

FDA vill införa möjligheten att stoppa kliniska prövningar av nya läkemedel för behandling av livshotande sjukdomar (t ex HIV/aids) om fertila män eller kvinnor hindras att delta enbart på grund av potentiell risk för negativa effekter på fertilitet eller fosterutveckling. Syftet är att få fram meningsfull information om läkemedlens effekt även hos yngre kvinnor, vilket har saknats i tidigare studier.

Den föreslagna regeln är inte avsedd att innebära krav på inklusion av ett specifikt antal fertila män eller kvinnor. Den innebär inte heller några förändringar angående inklusion av fertila kvinnor i studier som utförs enbart på friska försökspersoner, eller i studier som rör könsspecifika sjukdomar. Gravid kvinnor kan fortfarande särbehandlas.

vakande män som fått koffein minskade den subjektivt upplevda ansträngningen att utföra ett psykologiskt test på morgonen, medan den ökade hos kvinnor i samma situation [66]. Huruvida de rapporterade skillnaderna i koffeineffekter hos män och kvinnor kan bero på skillnader i koffeinnivåer går inte att avgöra, eftersom koffeinnivåerna i serum uppenbarligen inte uppmättes i studien.

Ökad känslighet hos kvinnor för vissa neuroleptika och antidepressiva preparat kan hänga samman med farmakokinetiska skillnader, men har även föreslagits ha samband med effekter av östrogen och/eller progesteron på receptornivå [14]. I några studier har man funnit högre nivåer av tricykliska antidepressiva hos kvinnor, men det kan inte uteslutas att samtidigt intag av interagerande läkemedel kan ha bidragit till detta [14, 67]. Trots uppgifter om könsskillnader i kinetiken för flera bensodiazepiner tycks könsberoende skillnader i effekt inte ha rapporterats hos människa, förutom i en studie där man fann att diazepam gav större psykomotorisk påverkan hos kvinnor som tog kombinerade p-piller än hos män [68].

Könsskillnader på receptornivå

Om skillnader i respons inte kan förklaras av skillnader i kinetik talar detta för att könsskillnader i farmakologiskt svar kan föreligga på receptor- eller effektornivå. Från experimentella studier finns belägg för att sådana skillnader kan finnas. Det finns förhållandevis mycket information om skillnader mellan han- och hondjur (framför allt hos råttor och möss) avseende receptorförekomst och receptortäthet. Det finns även enstaka studier på människa, t ex en studie som med PET-teknik (positronemissionstomografi) fann fler 5HT₂-receptorer i hjärnan hos friska män än hos friska kvinnor [69]. Däremot har könsskillnader avseende de farmakologiska effekterna av receptorstimulering vanligtvis inte studerats systematiskt.

En svårighet vid bedömning av resultat från olika forskargrupper är att varierande försöksmodeller används, vilket gör att resultaten kan skifta och inte kan jämföras direkt. En förutsättning för att kunna jämföra farmakologiska resultat för olika kön är därför att båda undersökts i samma modell och i samma studie.

Farmakodynamiska studier

Jag har valt att här redovisa resultat från det kardiiovaskulära området, där effekterna är förhållandevis lätta att

FAKTARUTA 2

- Ett i Sverige godkänt läkemedel avsett att användas vid subaraknoidalblödning minskade mortaliteten och förbättrade det funktionella resultatet hos män, men liknande effekt kunde inte påvisas hos kvinnor som fick samma dos (aktiv substans tirilazad, enligt Upjohns produktresumé för Freedow 1995-03-22). I den underliggande studien utgjorde kvinnor drygt 60 procent av patienterna [10].
- Amlodipin sänkte blodtrycket mer hos kvinnor i ickebarnafödande åldrar än hos män med lindrig-måttlig hypertoni [11]; kvinnor fick oftare ödem som biverkning [12]. I en annan studie fann man att amlodipin reducerade mortaliteten hos kvinnor med svår hjärtsvikt (NYHA IIIB-IV), men inte hos män [13]. Kvinnor utgjorde 26 procent av de behandlade [13].
- Kvinnor tycks vara känsligare än män för flera neuroleptika, avseende såväl effekter som biverkningar. Andra data talar för att yngre kvinnor svarar mindre väl på antidepressiv behandling med imipramin än män

och äldre kvinnor. Å andra sidan tycks yngre kvinnor med depression med panikattacker svara bättre än män på monoaminoxidashämmare [14].

- I en analys av publicerade data angående fall av torsade de pointes associerade med läkemedel som kan förlänga hjärtmuskulens repolarisationstid fann man att 70 procent av de 332 identifierade fallen var kvinnor [15].

Även med hänsyn tagen till underliggande sjukdom, vänsterkammarmfunktion, elektrolytstatus, samtidig digoxinbehandling samt utgångsvärde för QT_c, befanns kvinnor löpa större risk för torsade de pointes med alla undersökta substanser förutom prokainamid [15]. En retrospektiv genomgång av data från 3 135 patienter i kliniska studier av sotalol talar för att kvinnor löper tre gånger större risk för att utveckla torsade de pointes [16].

- Kvinnligt kön tycks innebära en ökad risk för sena kardiotoxiska biverkningar efter doxorubicinbehandling av malignitet i barndomen [17].

Tabell I. Jämförelser mellan könen av systemisk läkemedelsclearance, justerad för kroppsstorlek. K = kvinnor, M = män.

Substans	Studiens slutsats om clearance	Kvot av medelvärden för clearance; kvinnor/män ¹	Antal undersökta		Referens
			Kvinnor	Män	
Alfentanil	K > M	1,27 (<50 år); 0,90 (>50 år) (l/h)	21	15	[25]
	ns	ej redovisat	10	10	[26]
Amantadin	ns	0,96	10	10	[27]
Atracurium	K < M	ca 0,90	21	20	[28]
Ciprofloxacin	ns	1,0	10	14	[29]
Diazepam	K > M	1,49 (fritt); 1,29 (totalt) ²	13	10	[30]
	K > M	1,46 (fritt); 1,31 (totalt) unga	11	11	[31]
		1,88 (fritt); 2,0 (totalt) äldre	11	11	[31]
	K < M	0,55 (total koncentration)	10	9	[32]
Diltiazem	ns	1,70	6	6	[33]
Erytromycin	K > M	1,36	12	12	[34]
	K > M	1,37 (utandningstest)	13	34	[35]
Etanol	K > M; K < M	1,16–1,25 ³ ; 0,76 ⁴	6	6	[36]
Midazolam	K > M(?)	1,21 (unga); 1,70 (äldre)	20	20	[37]
	K > M(?)	1,17 (unga); 1,44 (äldre)	16	16	[38]
Nimodipin	K > M(?)	1,40 (unga); 1,90 (äldre)	23	24	[39]
Oxazepam	K < M	0,71 (fritt); 0,71 (totalt)	20	18	[40]
Paracetamol	ns	0,83	16	16	[41]
	K < M	0,82 (utan p-piller)	8	8	[42]
	K > M	1,22 (med p-piller)	8	8	[42]
Propranolol	K < M	0,74 (fritt); 0,69 (totalt) R-form	12	12	[43]
	ns	0,98 (fritt); 0,85 (totalt) S-form	12	12	[43]
	K < M	0,57 (racemiskt)	23	23	[44]
Prednisolon	K > M	1,21 (fritt); 1,18 (totalt)	4	4	[45]
Teofyllin	K > M	1,17	7	7	[46]
Tirilazad	K > M	1,77 (unga); 1,11 (äldre)	12	12	[47]
	ns	1,02	8	7	[48]
Verapamil	ns	2,63 (unga); 0,98 (äldre) S-form	6	6	[49]
	ns	1,74 (unga); 0,98 (äldre) R-form	6	6	[49]

¹ Clearance beräknad som l/kg/h eller l/kg/m² om ej annat anges.

² Totalt = bunden plus fri fraktion.

³ »Blood ethanol disappearance rate».

⁴ Maximal metabol hastighet (V_{max})

mäta, in vitro i organbad och, in vivo på djur eller människa.

In vitro-studier på vävnad från råtta.

Man har funnit att stimulering av alfa-adrenoceptorer med fenylefrin [70-72] eller prostaglandinreceptorer med PGF_{2α} [73] gav ett kraftigare kontraktilt svar på aorta från hanrättor än på aorta från honrättor. Vid stimulering med vasopressin var förhållandet omvänt, dvs aorta från honrättor gav ett kraftigare kontraktilt svar än det från hanrättor [70, 71]. Likaså var mesenterialkärlet från honrättor känsligare för vasopressin än motsvarande kärlet från hanrättor [74]. Vid stimulering med serotonin fann man däremot ingen könsskillnad i kontraktionssvaret i aorta från råttor [72, 73].

Man har även rapporterat större relaxerande effekt av acetylcolin i ringar från hanrättaorta som i förväg kontraherats med fenylefrin 10⁻⁶ M, än i motsvarande preparation från honrättor [72], men detta resultat kan ifrågasättas på metodologiska grunder.

De rapporterade könsskillnaderna i kontraktilt svar har visats vara beroende av ett intakt endotel [70-73, 75], men skillnader kunde kvarstå även sedan endotelet avlägsnats [75].

In vitro-studier på celler från människa. Agarwal [76] rapporterade att trombocyter från kvinnor är känsligare för stimulering med vasopressin än trombocyter från män. Däremot tycks en åldersberoende ökad känslighet för α₂-receptorstimulering på trombocyter gälla enbart män, inte kvinnor [77].

Dessa resultat bör dock tolkas med försiktighet, eftersom känsligheten hos trombocyterna kan tänkas påverkas även av andra faktorer, t ex olika nivåer av cirkulerande katekolaminer.

In vivo-studier på råttor. I en in vivo-modell där vasokonstriktorisk effekt studerades i mesenterialkärlet på sövd råttor befanns honrättor uppvisa högre känslighet än hanrättor för adrenalin, noradrenalin, lysin-vasopressin och oxytocin. Däremot sågs ingen könsskillnad i svaret på serotonin respektive angiotensin [78, 79]. Det är oklart varför denna modell uppvisar omvänd könsskillnad för adrenerg stimulering än den som iakttagits vid in vitro-försöken på råttor [70-72].

In vivo på människa. Freedman och medarbetare [80] undersökte effekten på fingerblodflöde av alfa-adrenerga

agonister som infunderades via arteria brachialis på friska män och kvinnor. Hos män gav såväl fenylefrin (α₁) som klonidin (α₂) en dosberoende minskning av blodflödet; ingen effekt sågs hos kvinnor efter samma doser. Beta-receptoragonisten isoprenalin gav signifikanta dosberoende ökning av fingerblodflödet hos män, men inte hos kvinnor. Däremot gav nitroglycerin, liksom reaktiv hyperemi, vasodilatation i samma storleksordning hos båda könen. Ingen könsskillnad sågs heller avseende vasokonstriktion inducerad av digoxin, tyramin eller avkylning av halspartiet. Könsskillnader i respons kunde inte förklaras av vare sig skillnader i systemblodtryck eller i hjärtfrekvens [80]. Liknande iakttagelser av skillnader mellan friska män och kvinnor i graden av adrenalininducerad perifer vasokonstriktion gjordes av Duff [81].

I överensstämmelse med Freedman och medarbetare [80] fann Chowien-czyk och medarbetare [82] lika stor effekt av NO-donatorn nitroprussid på blodflödet i underarmen hos män som hos kvinnor vid infusion av substansen i arteria brachialis. Likaså gav acetylcolin ungefär lika stor ökning av underarmsblodflödet hos yngre normoko-

Tabell II. Jämförelser mellan män och kvinnor avseende aktiviteten i läkemedelsmetaboliserande enzymer och renal tubulär sekretion.

Isoenzym, funktion	Aktivitet Markör	K vs M	Metod	Referens	Kommentar
CYP1A2	koffein (N3-demetylering)	K < M	metabolitkvoter i urin	[52-54]	Rökning ökar, p-piller minskar enzymaktiviteten
CYP2C19	mefenytin	K < M?	sammanvägning av flera studier	[24]	Även genetisk polymorfism, ej könsbunden
CYP2D6	debrisokin m fl	K = M	sammanvägning av flera studier	[24]	Även genetisk polymorfism
CYP2E1	klorzoxazon	?			Aktiviteten kan induceras av etanol och antiepileptika
CYP3A4	erytromycin	K > M	systemisk clearance leverbiopsier	[34] [55]	
Glukuronidering	midazolam	K > M	systemisk clearance	[37, 38]	
	oxazepam	K < M	systemisk clearance	[40]	
	R-propranolol lorazepam	K < M K = M	metaboliter in vivo systemisk clearance	[56] [57]	
N-acetyltransferas	koffein	K = M	metabolitkvoter i urin	[52, 54]	Även genetisk polymorfism
Xantinoxidas	koffein	K > M	metabolitkvoter i urin	[52]	
		K = M	metabolitkvoter i urin	[54]	
		K > M	leverbiopsier	[58]	
Alkoholdehydrogenas	etanol	K < M	»blood ethanol disappearance rate»	[36]	
Tiopurinmetyltransferas (TPMP)	6-merkaptopurin	K < M K = M	leverbiopsier röda blodkroppar	[59] [59, 60]	Även genetisk polymorfism
Renal sekretion					
syror	kloxacillin	K = M	renal clearance	[61]	
baser	amantadin	K < M	renal clearance	[62]	

lesterolemiska individer av båda könen. Hos hyperkolesterolemiska män fann man ett sämre svar på acetylkolin än hos normokolesterolemiska män, medan premenopausala hyperkolesterolemiska kvinnor reagerade på samma sätt som sina jämnåriga kontroller.

Resultaten från denna studie indikerar att den endoteliala funktionen är bevarad hos premenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi, men skadad hos män med samma tillstånd [82]. Andra har rapporterat att blodflödes svaret på acetylkolin kan vara nedsatt hos postmenopausala hyperkolesterolemiska kvinnor, men att det förbättras efter åtta veckors lipidsänkande behandling [83]. Någon direkt jämförelse mellan pre- och postmenopausala kvinnor tycks dock inte vara gjord.

Flera studier har visat att mäns systoliska blodtryck reagerar mer uttalat på stress än kvinnors [84], medan andra inte har funnit någon könsskillnad i hemodynamiskt svar hos friska yngre individer som fick adrenerga medel eller nitroprussid intravenöst [85]. Det har även rapporterats att vita män har en högre beta-adrenoceptorkänslighet än svarta män, medan motsvarande skillnad mellan vita och svarta i kardiovaskulär reaktivitet inte förefaller finnas hos kvinnor [84].

Vidare tycks skillnaderna mellan könen i hemodynamisk respons på stress vara mindre uttalade hos svarta än hos vita [84].

Känsligheten för stimulering av receptorer kan även vara åldersberoende, t ex för beta-adrenerga farmaka [86]. Noteras bör emellertid att det hemodynamiska svaret på isoprenalin i vissa variabler kan uppvisa större skillnader mellan yngre män och yngre kvinnor än mellan kvinnor i olika åldrar [86]. Jämför även ålderseffekten avseende α_2 -adrenoceptorstimulering på trombocyter som nämnts ovan [77]!

I den i Faktaruta 2 refererade studien av amlodipins effekt på lätt-måttlig hypertoni fann man att den mer uttalade blodtryckssänkningen hos kvinnor inte kunde förklaras fullt ut vare sig med det faktum att de fick större dos per kg kroppsvikt än männen, eller med skillnad i ålder [11].

Den gravida kvinnan ett specialfall

Ett specialfall är den gravida kvinnan. Under graviditeten sker stora fysiologiska och biokemiska förändringar som kan leda till avsevärda förändringar i farmakokinetiken hos olika läkemedel [87, 88].

Även förutsättningarna för farmakologisk effekt kan förändras. Det är sedan länge känt att det vasokonstriktiska svaret på angiotensin minskar under normal graviditet. Det gäller även för vasopressin och adrenalin, men inte för noradrenalin. Den bakomliggande mekanismen är inte känd, men mycket talar för att effekten sammanhänger med

ökad endotelial produktion av prostacyclin eller kväveoxid (NO) [89].

Biverkningar vanligare hos kvinnor

Flera studier har funnit att kvinnor får fler läkemedelsbiverkningar än män [90]. Uppgifterna går isär huruvida arten av biverkningar också skiljer mellan könen. Den högre frekvensen av biverkningar hos kvinnor kan delvis, men inte fullständigt, förklaras av att kvinnor som grupp konsumerar mer läkemedel än män. Det är också möjligt att högre biverkningsfrekvens är ett utslag av att kvinnor tenderar att ligga högre upp på koncentration-effektkurvan på grund av att de får relativt sett högre doser, men en reellt ökad känslighet för läkemedels effekter kan inte uteslutas.

Ytterligare en möjlighet är att kvinnor har större tendens än män att rapportera symtom på biverkningar spontant eller vid utfrågning, och har fler tillfällen till detta eftersom de kommer i kontakt med sjukvården oftare.

I en analys av publicerade fall av torsade de pointes associerade med kardiovaskulära läkemedel (Faktaruta 2) diskuterades möjligheten av en farmakokinetisk förklaring. Tillgängliga uppgifter om plasmakoncentrationer för kinidin indikerade inte att kvinnor skulle ha högre plasmanivåer än män, men underlaget var begränsat [15]. Även i analysen av könsskillnader i risken för so-

talolinducerad torsade de pointes saknades uppgifter om läkemedlets koncentrationer i plasma. Eftersom sotalol nästan helt elimineras via njurarna tog man dock hänsyn till beräknad kreatininclearance och fettfri kroppsvikt, och även då framstod kvinnligt kön som en prediktiv faktor [16].

Det har tidigare varit känt att risken för akuta kardiotoxiska effekter av doxorubicin är korrelerad till den kumulativa dosen. På senare år har det blivit klart att hjärttoxiska effekter kan debutera flera år efter behandlingens slut, vilket ses hos bl a patienter som behandlats för malignitet i barndomen. Kvinnligt kön och kumulativ dos tycks vara oberoende riskfaktorer för denna allvarliga biverkning [17]. Orsaken till könsskillnaden är inte klarlagd. Möjligen kan flickors större andel kroppsfett i förhållande till kroppsvikten leda till olikheter i distributionen av doxorubicin, på så sätt att hjärtmuskeln hos flickor får relativt högre koncentrationer än hos pojkar [17].

Direkta och indirekta hormoneffekter

En stor del av de iaktagna könsskillnaderna kan förklaras av hormoneffekter, direkt eller indirekt [20]. Farmakokinetiska skillnader mellan kvinnor före och efter menopaus – t ex för verapamil [91], alfentanil, erytromycin och prednisolon [24] – indikerar att aktiviteten hos CYP3A4 är beroende av östrogennivån. Emellertid finns även motsägande data [24]. Samtidigt bör man hålla i minnet att p-piller kan minska clearance av flera läkemedel, t ex koffein [92], prednisolon, fenazon, vissa bensodiazepiner och tricykliska antidepressiva [24, 67]. Å andra sidan kan p-piller öka konjugeringen och därmed elimineringen av paracetamol, acetylsalicylsyra, oxazepam och temazepam [24, 67].

Flera studier har visat att könsskillnader i metabolism eller i farmakologiskt svar minskar eller försvinner efter gonadektomi, och saknas eller är reducerade hos könsomogna djur [20, 93-95]. Vidare har ett stort antal studier visat att behandling av försöksdjur med könshormon kan ge förändringar i antalet receptorer i olika vävnader. I få studier matchas dock sådana resultat med funktionella undersökningar. Larsson och medarbetare [95] fann att behandling av honkaniner med östradiol ökade antalet α_2 -adrenoceptorer i uretra, samtidigt som koncentration-responskurvan för noradrenalininducerad tension försköts till vänster, vilket innebär att vävnaden blev känsligare för lägre koncentrationer av noradrenalin. På motsvarande sätt fann St-Louis och medarbetare [74] att östradiolbehandling av

råttor av båda könen ökade antalet vasopressin-receptorer i arteria mesenterica, samtidigt som det maximala svaret (uttryckt som förändring i perfusionstryck) på vasopressinstimulering ökade.

Man såg dock inte någon statistiskt signifikant vänsterförskjutning i koncentration-responskurvan, dvs kärlet blev inte känsligare för lägre doser av vasopressin än tidigare.

Behandling med östradiol har även rapporterats inducera kalciumberoende NO-syntetas [96, 97] och PGI₂-syntas [98]. Dessa iakttagelser passar väl med rapporter om endotelets betydelse för könsskillnader i vaskulär reaktivitet [71-73, 75], men deras betydelse i det fysiologiska sammanhanget återstår att fastställa.

Möjligen kan ökad produktion av vasodilaterande substanser i endotelet vara en mekanism bakom de gynnsamma effekter på kärleaktivitet som man funnit hos kvinnor som behandlats med östradiol [99, 100].

Det har föreslagits att 17 β -östradiol kan ha direkta kalciumantagonistiska egenskaper som inte är endotelberoende och som inte skulle vara beroende av nysyntes av protein [101]. Denna hypotes bygger på iakttagelser av en snabbt insättande relaxerande effekt av östradiol i glatt muskulatur, vilken anses vara alltför snabb för att kunna förklaras av nysyntes av proteiner som svar på östrogenet. Den snabbt insättande effekten kräver dock östradiolkoncentrationer betydligt högre än de fysiologiska, och dess betydelse har därför ifrågasatts.

Även manligt könshormon kan påverka farmakologisk respons, receptorantal eller enzymaktivitet. Det har rapporterats bl a att testosteron ökar såväl känsligheten för PGF_{2 α} i aorta hos honråttor [73] som antalet α_2 -receptorer i njurarna hos råttor [93], liksom perifera bensodiazepin-receptorer i androgenkänsliga prostatakarcinom [94]. I en klinisk studie visades att män med brist på tillväxthormon får ett mer uttalat svar på substitutionsbehandling med hormonet än kvinnor med lika uttalad brist, även om dosen beräknas efter individens kroppsvolym [102]. Troligen beror detta på att androgener och tillväxthormon kan ha synergistiska effekter [102].

Effekter av rökning

Det är välkänt att rökning både kan påverka patofysiologiska processer och inducera metaboliserande enzym, särskilt cytokrom CYP 1A2. Olika rökvanor hos män och kvinnor kan därför resultera i könsskillnader avseende effekten av vissa läkemedel, eller sudda

ut normala fysiologiska skillnader. I en norsk studie noterades att frekvensen av hosta under lisinoprilbehandling var 8,5 procent jämfört med 3,1 procent under nifedipinbehandling. Inom lisinoprilgruppen fann man att frekvensen var betydligt högre hos kvinnor än hos män: 12,6 respektive 4,4 procent. Man fann också att icke-rökare rapporterade hosta i högre frekvens än rökare.

Även när man tog hänsyn till att kvinnorna rökte i mindre utsträckning än männen kvarstod dock den sneda könsfördelningen [103]. Kvinnlig dominans i frekvensen av hosta efter behandling med ACE(angiotensin-konverteras)-hämmare har även noterats i spontanrapporteringen av läkemedelsbiverkningar i Frankrike [104]. I en amerikansk undersökning kunde man dock inte finna någon könsskillnad i prevalensen av hosta orsakad av ACE-hämmare [105].

Sammanfattning

Läkemedel kan ha olika effekter hos män och kvinnor. Det rör sig om kvantitativa skillnader, snarare än kvalitativa. Sannolikt kan effektskillnader i många fall förklaras av skillnader i uppnådda nivåer av läkemedlet i kroppen, men ofta saknas goda belegg för ett direkt koncentration-effektsamband för den aktuella substansen. I synnerhet saknas koncentration-effektstudier som analyserats med avseende på eventuella könsskillnader. In vitro-studier visar att det kan finnas farmakodynamiska skillnader som kan vara hormonellt betingade, men även detta område är föga studerat.

Det finns därför goda skäl att vid utvecklingen av nya läkemedel systematiskt analysera eventuella könsskillnader i effekter och biverkningar.

Referenser

8. Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; Notice. Federal Register 1993; 58: 39406-16.
10. Kassell NF, Haley EC, Aperson-Hansen C, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe/Australia/New Zealand. J Neurosurg 1996; 84: 221-8.
11. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol 1996; 77: 713-22.
13. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 1107-14.
14. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumen-

thal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 587-95.

15. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-7.
16. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsades de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2534-41.
17. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-43.
24. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50: 222-39.
67. Teichmann AT. Influence of oral contraceptives on drug therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 2208-13.
70. Stallone JN, Crofton JT, Share L. Sexual dimorphism in vasopressin-induced contraction of rat aorta. *Am J Physiol* 1991; 260: H 453-8.
71. Stallone JN. Role of endothelium in sexual dimorphism in vasopressin-induced contraction of rat aorta. *Am J Physiol* 1993; 265: H2073-80.
72. Kausar K, Rubanyi GM. Gender difference in bioassayable endothelium-derived nitric oxide from isolated rat aortae. *Am J Physiol* 1994; 267: H2311-7.
73. Maddox YT, Falcon JG, Ridinger M, Cunard CM, Ramwell PW. Endothelium-dependent gender differences in the response of the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 392-5.
74. St-Louis J, Parent A, Larivière R, Schriffirin EL. Vasopressin responses and receptors in the mesenteric vasculature of estrogen-treated rats. *Am J Physiol* 1986; 251: H885-9.
80. Freedman RR, Sabharwal SC, Desai N. Sex differences in peripheral vascular adrenergic receptors. *Circ Res* 1987; 61: 581-5.
82. Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM. Sex differences in endothelial function in normal and hypercholesterolaemic subjects. *Lancet* 1994; 344: 305-6.
90. Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 1995; 50: 1-6.
95. Larsson B, Andersson KE, Batra S, Mattiasson A, Sjögren C. Effects of estradiol on norepinephrine-induced contraction, alpha adrenoceptor number and norepinephrine content in the female rabbit urethra. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229: 557-63.
102. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 550-5.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Ellen Vinge, Farmakologiska kliniken, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund.

Summary

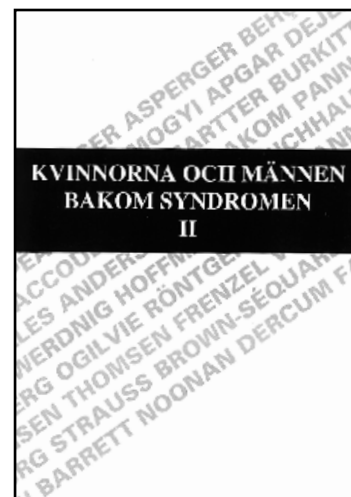
Gender-related differences in drug response; hormone-dependent pharmacodynamic differences rarely studied

Ellen Vinge

Läkartidningen 1998; 95: 3177-82

Findings in increasing numbers of clinical and epidemiological studies suggest gender-related differences to exist in the clinical efficacy and adverse effects of drug treatment. Pharmacokinetic studies have shown that the rate of systemic clearance adjusted for body mass may be significantly higher, or lower, in women than in men, which may partly be explained by sex differences in drug metabolism. However, sex differences have also been demonstrated in drug response at the receptor level, though few studies have been focused on this aspect. Many but not all, such gender-related differences can be explained by the effects of sex hormones. There is a need of more systematic analysis of gender-related differences in pharmacodynamics.

Correspondence: Dr Ellen Vinge, Dept of Clinical Pharmacology, Universitetssjukhuset, S-221 85 Lund.



Helt ny bok om syndrom!

- Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en helt ny efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

- Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm.
Telefax 08-20 76 19