

Fokusrapport

Jämställdhet i hjärt- och kärlstudier.

Karin Schenck-Gustafsson

Inledning

I dagens samhälle debatteras mycket om jämställdhet i det professionella och i det sociala livet. Lite sägs om patienternas jämställdhet trots rapporterna från SOS och HSN utredningarna 1996. Av de intentioner och rekommendationer som kom ut från dessa utredningar ser jag att många inte blivit verklighet.

Här kommer nu en genomgång av forskningsläget inom ett av de prioriterade områdena, hjärt-kärlsjukdomar.

Kartläggning

Genus aspekter i epidemiologi

2 miljoner kvinnor dör varje år i Europa i hjärt-kärlsjukdom, det utgör den främsta dödsorsaken för både män och kvinnor. För kvinnor i Europa utgör det 47 % av alla dödsfall, bröstcancer utgör endast 5%.

I Sverige dör cirka 30000 personer årligen i koronar sjukdom varav drygt en tredjedel (39 %) är kvinnor. Dödsfallen i bröstcancer är också av betydligt mindre dignitet än hjärt-kärlsjukdomarna hos kvinnor.

I USA ökar mortaliteten i hjärt-kärlsjukdom för kvinnor medan man ser en minskning hos män.(Mosca L et al 1997). En kvinna dör varje min i USA och ungefär 2/3 av dessa kvinnor dör plötsligt utan föregående varnings symptom.(AHA-2003 update).

Mortaliteten i hjärtinfarkt ökar även bland kvinnor i Östeuropa.(Sans S et al 1997).

I USA har kvinnliga hjärtinfarkt patienter under 65 år högre mortalitet under sjukhus tiden och två år efteråt.(Vaccarino et al 1999; Vaccarino et al 2001). Anledningen till detta är oklart.

Man har angivit följande förklaringar:

1. Samexisterande sjukdomar och riskfaktorer hos kvinnor
 2. Behandlingsskillnader.
 3. Olika symtompresentation hos män och kvinnor
 4. Fördröjd diagnostik och transport till sjukhus för kvinnor
 5. Högre prehospital mortalitet hos män
 6. Större betydelse av psykosociala faktorer inklusive depression hos kvinnor
 7. Könskillnader i patofysiologi med mera VTE och mikrovaskulär sjukdom hos kvinnorna.
- En kommentar till denna studie är att insamlingen pågick mellan 1975 och 1995 och att äldre

behandlingsprinciper då gällde medförande allmänt höga mortalitetssiffror (Schenck-

Gustafsson, K 2001).

KSG-03

Enligt statistik från SOS (2003) föreligger stora skillnader mellan män och kvinnor vad gäller incidens, mortalitet och letalitet i hjärtinfarkt i Sverige. Jämfört med t.ex. USA skiljer sig statistiken betydligt. Mellan 1987 och 2000 var 61% män och 39 % kvinnor av de 556.000 fallen på 444.000 personer och av de 39.700 fallen per år eller de 109 fallen per dag . Det betyder att omkring 40 kvinnor och 60 män dagligen dör i hjärtinfarkt. Antalet inträffade fall har sjunkit totalt under perioden men de senaste åren ses en viss ökning hos kvinnorna. Andelen män är störst i åldrarna under 60 år, 3,5 ggr så stor som kvinnornas och i åldrarna över 75 år var siffran 1,5 ggr högre hos männen.

Incidensen stiger kraftigt med åldern. År 2000 var denna ökning 9 ggr hos kvinnorna och 6 ggr hos männen. *Incidensen* har minskat senaste 10 åren men ej lika mycket hos kvinnor som män, i vissa kvinnoåldrar framför allt yngre har ingen minskning alls skett. Under 1990 till 2000 har den ålders standardiserade *incidensen* minskat med 15 % bland männen och 9 % bland kvinnorna . När det gäller genomsnittliga antal fall per år och person ligger denna siffra konstant på omkring 1.07 per år. Totalt har *mortaliteten* i hjärtinfarkt minskat mellan 1987 till 2000 med 18 400 till 13 300 personer, minskningen är dock ej så uttalad hos kvinnorna som hos männen. *Beträffande mortalitet* i hjärtinfarkt ses också stora köns skillnader. År 2000 var männens mortalitet 10 ggr högre i åldersgruppen 70-74 jämfört med 50-54 år, dvs. en 10 ggr ökning i de högre åldrarna. För kvinnorna var denna ökning 12 ggr. dvs. högre ökning än för männen. Under perioden 1990 till 2000 minskade den ålders standardiserade mortaliteten med 28 % hos kvinnor och 32 % för kvinnorna. När det gäller *letaliteten* är könskillnaderna mindre uttalade än för incidens och mortalitet och den har minskat märkbart för bägge könen de senaste 10 åren. 28 dagars letaliteten är högre för yngre kvinnor än män. Av de cirka 9000 personer som dör inom samma dygn som hjärtinfarkten registreras avlider cirka 90% utan att skrivas in på sjukhus. Från svensk statistik anges att det är mest män som avlider utanför sjukhus liksom att männen har högre dödlighet i alla åldersgrupper., detta är i motsats till amerikansk statistik.

En annan statistikälla är RikshIA- rapporten från 2002 (huvudansvariga prof. Lars Vallentin och dr Ulf Stenstrand). RikshIA omfattar numera 70 av 78 svenska sjukhus som tar emot akut hjärtsjuka patienter på intensivvårdsavdelning. Det kan vara så att RikshIA ej fångar upp de kvinnliga patienterna lika bra som de manliga främst beroende på att kvinnliga hjärtpatienter inte lika ofta hamnar på intensivvårdsavdelning utan snarare på vanlig medicinavdelning. Årsrapporten består av en genomgång av hjärtinfarktbehandling mellan 1995 och 2002 med särskilda analyser av kön, ålder, landsting och region. Man konstaterar en absolut minskning av 3-4% i dödlighet under första månaden av akut hjärtinfarkt, denna minskning kvarstår efter lång tid för patienter under 75 år. Man tillskriver denna minskning de förbättrade behandlingsstrategierna. De förbättringar som skett under denna tidsperiod är bland annat bättre fibrinolyt-medel, kortare tid mellan symptom till behandling genom prehospital och akutmottagningsbehandling, fler direkt-PCI, mer lågmolekylärt heparin vid nonSTEMI, GP-IIb/IIIa blockerare och clopidogrel vid PCI vid akut infarkt, tidig koronarangiografi och medföljande intervention vid infarkt, lipidsänkande och ACE-hämmare behandling efter infarkt.

Dessa förbättringar i behandling och resultat i RIKSHIA gäller bägge könen och totalt vid all sorts hjärtinfarkt. Totalt vid analysen av hjärtinfarkter i RIKS-HIA skedde en underbehandling av äldre i allmänhet samt en underbehandling av äldre med vänstergrenblock. Kvinnliga patienter underbehandlades när det gäller reperfusion och kranskärlsinsgrepp. Vid analys av prognos och behandling vid enbart STEMI (ST-höjningsinfarkt) (Lawesson C et al,2003) ingick 29.651 patienter varav 10.464 kvinnor.KSG-03

Medelålder för kvinnor var 73 år och för män 67 år. Fler kvinnor än män hade diabetes mellitus och hypertoni. Kvinnor fick mindre antal koronarangiografier med mindre antal efterföljande interventioner av typ PCI och CABG. De kvinnliga patienterna gavs även trombolys-behandling i mindre grad än männen. Kvinnorna hade även längre tider än männen från symptomdebut till sjukhus (40 min) och från sjukhusankomst till intervention (36 min). Som en följd av detta iaktogs även en högre 30 dagars mortalitet men ingen mortalitetsskillnad sågs efter 1 år mellan kvinnliga och manliga patienter. Dessa fynd gäller alltså ST-höjningsinfarkt och de är justerade för ett antal faktorer bland annan ålder.

I en annan pågående analys (Stenstrand U et al) skall även icke ST-höjningsinfarkterna analyseras på likartat sätt.

I en doktorsavhandling från Umeå (Lundberg V, 2000) fann man att mortaliteten är högre hos den kvinnliga infarktpopulationen i den Norrländska delen av *Monikastudien*.

I Socialstyrelsens lägesrapport som kom ut i febr 2003 konstateras att då det är dags att spara och prioritera inom vården är det framförallt de äldre kvinnorna som drabbas. Ordentliga skillnader konstateras i behandlingspraxis mellan könen. Även öppenvården är sämre för kvinnorna, kvinnor har svårare att komma fram på telefon till vårdcentraler och privatläkare. De får också vänta längre på att få tid hos läkare.

En ambulansstudie på nästan 1000 personer från Göteborg visar att kvinnor (50%) nedprioriterades vid kontakt med ambulans centralen till prioritetsgrad 2-3 medan fler män fick högsta prioritet (Herlitz et al 2002.)

Dessa fakta gör att man frågar sig vad mekanismerna är. Det är förstås inte så att rör sig om någon medveten konspiration mot det kvinnliga könet. Däremot tolkar jag det som tecken på att vi fortfarande har otillräckliga kunskaper om könsdifferenser i symptom och symptomrapportering vid koronarsjukdom. Män och kvinnor har olika sätt att kommunicera, sjukvårdspersonalen är mest van vid det manliga perspektivet och den manliga normen. Olikheter i hur man bemöter manliga och kvinnliga patienter kan förekomma med skillnad i bemötandet från manlig och kvinnlig sjukvårdspersonal. Män och kvinnor i vården behandlar manliga och kvinnliga patienter olika beroende på kön, sociala, etniska och kulturella faktorer. Könskillnader finns i smärtrösklar. Den traditionella uppfattningen är att kvinnor rapporterar mera smärta, gnäller mera och är smärtekänsligare. Detta stämmer inte i den kliniska vardags situationen inom hjärtsjukvården. Här tiger kvinnorna, de undertrycker gärna sina besvär hellre än tvärtom. De kanske inte har samma självförtroende som männen när de är sjuka och vill inte stå på sig och bråka om de blir avvisade. Detta gäller kanske främst äldre kvinnor uppvuxna i ett annat samhälle än dagens (Det kvinnliga hjärta:Hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor Studentlitteratur 2003, Red:K.Schenck-Gustafsson)

Att manliga och kvinnliga Stockholmspatienter oroade sig för helt olika saker vid utskrivningen från sjukhus konstaterades i en undersökning av patienter på sjukhus som analyserades ur ett genusperspektiv (Schenck-Gustafsson K.1996)
De kvinnliga hjärtinfarktpatienterna i Stockholm oroade sig för hur de skulle klara av att sköta hemmet då de kom hem, medan de manliga var oroliga för jobb situationen. De kvinnliga patienterna kom inte ens ihåg att de blivit utskrivna, vilket de manliga inte klagade över. Sannolikt berodde detta på kvinnors större behov av att få tala om sin sjukdom, vilket de nog inte fick vid det korta utskrivningssamtalet.

En del forskning pågår i landet när de gäller symptom hos och bemötande av hjärtpatienter. Exempel på detta är sjuksköterskans Vivan Lundbergs avhandling från Monikastudien (Umeå 2000) där det klart framgick att kvinnor med hjärtinfarkt har mer atypiska symptom än män med hjärtinfarkt.

Ett flertal doktorsavhandlingar har behandlat psykosociala faktorer som kvinnlig riskfaktor och som har betydelse för den kvinnliga upplevelsen av kranskärlssjukdom. (Beteendevetare Sara Wamala 1999 , Beteendevetare Mirjam Horsten 1999, Psykolog Jenny Koertge 2003, beteendevetare Tina Hallman , 2003).

En symptomstudie på 158 hjärt patienter pågår av sjuksköterskorna Inger Ekman och Harshida Patel på Östra Sjukhuset i Göteborg.
Ett flertal 20 poängs magisteruppsatser i omvårdnad har skrivits i Sverige inom området.

Trots detta är fortfarande bemötandet av kvinnliga hjärtpatienter inte optimalt.

Ett indirekt bevis på detta är det enorma gensvar som bildandet av 1.6 miljoner klubben för kvinnors hälsa har fått. Man ordnar ett flertal föreläsningar, bland annat kommer 1500 kvinnor till Oscarsteatern i Stockholm varje år.
Här framkommer ett stort sug efter mera kunskap om kvinnors sjukdom och hälsa och ett enormt behov att berätta om negativa erfarenheter från bemötandet i vården. Klubben har omkring 30.000 medlemmar.

s

Genus aspekter i kliniska studier

Sedan 1990 har en allmän policy funnits på National Institutes of Health (NIH) i USA om adekvat representation av kvinnor och minoriteter i studier. I lagstiftning sedan juni 1993 förpliktigas NIH att etablera riktlinjer för inklusion av kvinnor och etniska minoriteter i klinisk forskning. 1994 kom riktlinjerna med rekommendationer angående adekvat representation av kvinnor i studier. År 1997 uppgaderades rekommendationerna till att även omfatta friska kvinnors deltagande i studier, framför allt i läkemedelsstudier.
I Europa har det inte funnits några dylika regler, endast politiska rekommendationer. Från år 2004 kommer dock Europeiska läkemedelsverket att ha krav på genusaspekten vid kliniska läkemedelsprövningar, vilket alltså inte har funnits tidigare.

En uppföljning av NIH rekommendationerna gjordes 2001 inkluderande studier med bidrag från NHLBI/NIH (Harris DJ et al 2000) Alla kardiiovaskulära studier nagelfors som KSG-03

finansierats av NHLB mellan 1965 t.o.m. 1998. Dessa inkluderade 398 801 personer varav 38 % kvinnor (alla enkönade studier exkluderades).

Undersökningen visade att NIH misslyckats med intentionen att studier skall ha en adekvat representation av kvinnor i förhållande till sjukdomsprevalens.

En annan stor genomgång publicerades nyligen (Lee et al2001).

Alla studier undersöktes som var publicerade mellan 1996 t.o.m.2000 innefattande diagnoserna akut hjärtinfarkt, instabil angina pectoris och akut koronarsyndrom. Man fann totalt 7645 stycken studier, av dessa var 593 randomiserade och kontrollerade med över 50 patienter inkluderade och med adekvata kliniska effektvariabler och på engelska språket. Man exkluderade studier från Veterans Hospitals vilka alla är på gamla manliga krigsveteraner.

KSG-03

Resultatet av analysen var att i medeltal 20% kvinnor inkluderade i studierna varav vid hjärtinfarkt 21.5 % kvinnor, instabil angina 26.6% kvinnor och akut koronarsyndrom 28.5% kvinnor.

Kvinnor under 54 år utgjorde endast 15% och över 65 år 30% av studiepopulationen i förhållande till sjukdoms prevalens.

När det gällde läkemedel och PCI var kvinnor klart underrepresenterade, endast 24 % kvinnor erhöll trombolys vid infarkt (176 studier), 21 % betablockerare (70 studier), 24 % trombocythämmare (69 studier), 24% ACE-hämmare (49 studier), lipidsänkare 15% (8 studier).

Primär PCI vid akut infarkt erbjöds endast 21 % av kvinnorna (39 studier).

Konklusionen från denna undersökning var att kvinnor i studier av akut koronar sjukdom är underrepresenterade i förhållande till prevalensen av sjukdomen samt att kvinnliga patienter får sämre behandling.

Har dessa förhållanden förbättrats senaste åren?

Troligen inte.

Som exempel kan tas en s.k. "landmark" studier.

Den ena är CURE-studien (N.Engl J Med, 2001) där clopidogrel mot placebo undersöktes hos 12.562 patienter med *akut koronar syndrom*. Här framkommer från en tabell i artikeln att kvinnogruppen, vilken utgjorde 38% (4.836 kvinnor), hade högre mortalitet.

Detta påpekades överhuvudtaget inte någonstans i artikeln. Detta är speciellt anmärkningsvärt eftersom man har klinisk anledning att misstänka att kvinnor kan tåla trombocythämmare sämre än män med ökade blödningar som följd. Ingen sådan analys eller diskussion fanns med i artikeln.

Från en annan betydelsefull studie gällande akut koronarsyndrom, Frisc II-studien, har man gjort en könsanalys i en av artiklarna.(Lagerqvist et al JACC 2001) Man jämförde en patientgrupp som utfört koronarangiografi med efterföljande intervention med en grupp som fått konservativ behandling. Man såg efter ett år en signifikant mortalitetsminskning i den manliga gruppen som genomgått PCI eller koronar operation men ingen effekt i den kvinnliga patientgruppen. Detta kom senare att utgöra underlag för de nationella riktlinjerna där man rekommenderade att inte göra koronar angiografi på kvinnor med akut koronarsyndrom. Senare publicerades ett flertal studier som visade att det lönar sig med koronarangiografi och intervention även på kvinnliga patienter med *akut koronarsyndrom*.

KSG-03

Det har också senare framkommit att anledningen till att man inte erhöll några mortalitetsvinster hos kvinnorna som erhöll intervention i Frisc II studien berodde på att kvinnor hade högre mortalitet vid ksgkoronar operation. Hade man enbart analyserat PCI-fallen i denna studie hade vinster framkommit även i kvinnogruppen.

När det gäller *hjärtsvikt* skiljer sig patofysiologi, symptom presentation, diagnostik och prognos även här mellan män och kvinnor. Till exempel påverkar sjunkande östrogen nivåer postmenopausalt angiotensin receptorer.

Har detta betydelse för effekten av dessa läkemedel? Detta är fortfarande oklart.

Hjärtsvikt är det sämsta området inom kardiologin när det gäller representation av kvinnor. I genomsnitt är 0-15 % kvinnor representerade i de stora studierna. Se nedanstående tabell.

Antal och andel av kvinnor i randomiserade studier av kronisk hjärtinsufficiens.

<i>Studie</i>	<i>År</i>	<i>Antal kvinnor</i>	<i>% kvinnor</i>
V-HEFT I	1986	0	0
V-HEFT II	1991	0	0
CONSENSUS I	1987	75	30
SOLVD-T	1991	504	19,5
SOLVD-P	1992	482	11
ELITE II	2000	966	31
VAL-HEFT	2001	1.002	20
ANZ	1997	82	20
CIBIS I	1994	112	17,5
CIBIS II	1999	515	20
MERIT	1999	898	23
US-CARVEDILOL	1996	256	23,5
COPERNICUS	2001	469	21
DIGOXIN	1997	1.520	22,5
RALES	1999	446	27

När det gäller en del ACE-hämmarstudier, t.ex. HOPE med ramipril till hypertoniker har man gjort en speciell kvinnoanalys där man redan från början gjorde en poweranalys. Resultatet visade sig sedan vara detsamma för män och kvinnor.

När det gäller de färskaste stora studierna publicerade 2003 med angiotensinreceptorblockerarna t.ex. CHARM (candensartan) och VALIANT (valsartan) har inga speciella kvinnoanalyser utförts.

Ett annat exempel på vikten av analys av kvinnorna i en studie är efteranalysen av *hjärtsvikt* studien DIGIT, den enda prospektiva, kliniskt kontrollerade digitalis studien vid *hjärtsvikt* (Saif R et al 2003). Här framkom det att om man analyserade kvinnogruppen erhöles högre mortalitet i digitalis-armen jämfört med placebo-armen, något som man inte alls analyserade i den ursprungliga artikeln.

Trots att artikeln blev publicerad i New England J of Medicine kan man dock anmärka på att detta återigen är en post-hoc analys.

Dock finns här en biologisk trovärdighet. Digoxin- behandlade kvinnor har nämligen i genomsnitt högre serum nivåer av läkemedlet än män. Trots detta får kvinnor fyra gånger oftare än män doser som resulterar i serum nivåer som är högre än det rekommenderade terapeutiska intervallet. En teori har varit att digitalis, som ju är en steroid liksom östrogen, interfererar med östrogenreceptorer. Allvarliga biverkningar av digoxin behandling ses mer än dubbelt så ofta hos kvinnor (Svensk biverkningsstatistik)

Sammantaget tyder resultaten på att digoxin bör doseras med ännu större noggrannhet, framförallt till äldre kvinnor (Hallberg P et al. 2003)

Vid *blodfettsubbningar* kan det anses tämligen klarlagt att kvinnor och män bör ha liknande behandling i den sekundärpreventiva situationen. Detta är även underbyggt av biologisk trovärdighet trots att det endast är 20 % kvinnor i de stora studierna. Det grundar sig även på resultaten från världens största lipid studie, HPS studien (Lancet 2002) med 5082 kvinnor av totalt 20.536 personer. Efter den gick man ut med samma rekommendationer för kvinnor och för män eftersom man ansåg att kvinnorna i studien var ett så stort antal.

När det gäller den primärpreventiva situationen d.v.s. behandling av friska kvinnor med blodfettsubbning finns fortfarande mycket sparsamma data. Det finns bara 2 stora läkemedelsstudier, den ena med 0 % kvinnor, den andra med 16 % kvinnor. Se nedanstående tabell. Enligt de epidemiologiska och observationella studierna utgör lågt HDL och höga triglycerider en större hjärtrisk för kvinnorna än lågt LDL och högt kolesterol. Dock räknas i de stora läkemedelsstudierna bara totalkolesterol nivåer eller LDL-nivåer.

Troligen har blodfettsubbningar en större betydelse för män totalt sett under livscykeln än för kvinnor. Först peri- och postmenopausalt börjar dyslipidemi få betydelse för kvinnor för utveckling av sjukdomar i kranskärlen.

Procent kvinnor i de största lipidsänkarstudierna kan ses i nedanstående tabell:

Primärprevention

<i>Studienamn</i>	<i>Antal (M+K),</i>	<i>%</i>	<i>Ålder, år</i>
WOSCOPS	M 6595, Kv 0,	0%	45-64
AFCAPS/TeXCAPS	M 3583 , Kv 997,	16%	45-73

Sekundärprevention

<i>Studienamn</i>	<i>Antal, %</i>	<i>Ålder, år</i>
4S	M 3617, Kv 827, 18%	35-70
CARE	M 3583, Kv 576, 14%	21-75
LIPID	M 7498, Kv 1516, 17%	31-75
HPS	M 15454, Kv 5082, 30%	40-80
ASCOT-LLA	M 6889, Kv 2111, 19%	(medel) 63
PROSPER	M 5804, Kv 3000, 50%	70-82
ALLHAT-LLT	M 5000, Kv 5000, 50%	(medel) 66

Biverkningar av läkemedel och könsskillnader är inte ordentligt uppmärksammat. Detta trots att *läkemedelsbiverkningar* är den fjärde till sjätte vanligaste dödsorsaken .

Ett exempel är torsade de pointe-kammartakykardier utlöst av antiarytmika. QT-intervallet förlängs mera hos kvinnor jämfört med män när hjärtfrekvensen minskar. Detta fynd skulle kunna förklara varför kvinnor oftare får torsade-de pointe som reaktion på läkemedel som förlänger den ventrikulära repolarisationen .I stora studier har rapporterats att polymorfa kammartakykardier och torsade-de-pointe som biverkan till antiarytmisk medicinering uppträder i mycket större utsträckning hos kvinnor än hos män.

Att interaktioner, farmakokinetik, metabolism, farmakodynamik och eliminering av läkemedel skiljer sig mellan könen är känt men inte vad detta har för betydelse i praktiken. Gallan har olika sammansättning hos män och kvinnor vilket kan ha betydelse. Kvinnor har mera underhudsfett och mindre vatten i kroppen, har då fettlösliga eller vattenlösliga läkemedel olika förmåga att absorberas hos män o kvinnor? Tarmmotoriken är långsammare hos kvinnor jämfört med hos män, har detta betydelse för läkemedel? Kvinnor och män har olika uppsättning av lever enzymer vilket förstås påverkar läkemedlens nedbrytning.

Att kvinnor rapporterar fler biverkningar än män kan bero på att de får för höga doser i förhållande till vikten och därför för högre koncentrationer i blodet.

Sammanfattningsvis i dagens Sverige är totalt sätt hälften av de mediciner som skrivs ut till kvinnor inte utprovade på kvinnor. När det gäller hjärt-kärl läkemedel är det alltså ännu värre, 0-20 % av dessa läkemedel vi ger kvinnor är utprovade på kvinnor!

Vad gör läkemedelsindustrin?

Läkemedelsindustrin ha visserligen börjat inkludera kvinnor i studierna i större grad men det går väldigt trögt. Det är nämligen så att det blir det dyrare att inkludera kvinnor i studier. Kvinnor lever längre, varför man måste vänta längre på att effektvariablerna skall falla ut. Man måste därför inkludera fler studiepatienter om man skall ha med kvinnor. Kvinnor är dessutom krångligare att ha med i studier på grund av hormonsvängningar till exempel under mens. Detta kräver standardiserad blodprovstagning vid samma tidpunkt i mensfasen. Kvinnor tar olika sorters hormoner såsom hormonsubstitution eller p-piller, vilket försvårar tolkningen av resultaten och kan inducera potentiella interaktioner. Kvinnor kan dessutom bli gravida vilket alltid är ett bekymmer för försöksledarna. Det är dessutom svårare att ta blodprov på kvinnor p.g.a. större förekomst av kärlspasm .

Det berättas av en amerikansk anställd i ett stort internationellt läkemedelsbolag att studier som måste inkludera adekvat antal kvinnor eller analysera kvinnor separat inte värderas så högt, de kallas för "pink studies".

Dock har läkemedelsindustrin press på sig eftersom nu både FDA/NIH och Europeiska Läkemedelsverket (från 2004) kräver adekvat representation av kvinnor i studier i förhållande till sjukdomspresentation.

För de sjukdomsgrupper där kvinnorna har stor prevalens av sjukdomen t ex systolisk hypertension ingår för det mesta adekvat antal kvinnor i de kliniska läkemedelsstudierna. Vid kranskärlsjukdom där sjukdoms manifestationen kommer 10 år senare hos kvinnor, är det svårare att bestämma studie design.

Det har föreslagits att man inte gör som nu, jämför koronarsjuka män med koronarsjuka jämnåriga kvinnor utan jämför koronarsjuka kvinnor med icke koronarsjuka kvinnor eller jämför koronarsjuka kvinnor med 10 år yngre koronarsjuka män.
Man kan även göra studier bara på män eller bara på kvinnor.

Det vanligaste är att man gör en posthoc analys det vill säga analys i efterhand eller s.k. subgrupps analys. Väldigt få studier tar med kvinnorna i power analysen från början. Det är välkänt att subgrupps analyser aldrig ärs bevisande utan bara hypotesgenererande.

Ett försvar för det traditionella sättet är att om studiepopulationen är tillräckligt stor går det bra. En annan sak som är viktig är förstås att från början beräkna power på både män och kvinnor och inte använda subgruppsanalyser.

De förslag som lades fram vid SOS utredningen om jämställd vård 1996 har bara delvis genomförts. Bland annat föreslogs att alla forskningsorgan såsom Cancerfonden, Hjärt-Lungfonden, Vetenskapsrådet (VR), FAS, Winnova samt Sveriges etik kommittéer medvetet skulle nagelfara forskningsansökningar vad gäller könsaspekten. Huruvida detta har genomförts är svårt att säga. Dock har VR strävat efter en genusgranskning av studier och t.o.m inrättat en egen genuskommitté. Detta var en följd av rabaldret gällande tillsättning av forkarassistenttjänster där könsdiskriminering framkom i dåvarande MFR, (Wennerås C, Wold A, 1998).

Nyligen gjordes ett försök att inventera läget i etik kommittéerna. Man sände ut en förfrågan till alla ordföranden i Sverige. Tyvärr var svarsfrekvensen mycket låg men det framkom att läget var dåligt med mycket sned könsfördelning framförallt med få eller inga kvinnor i studierna (Söderberg M, 2001).

Det skulle vara av stort värde om Socialstyrelsen kunde genomföra en översyn av detta och då förhoppningsvis få en bättre svarsfrekvens från ansvariga myndigheter.

Förhoppningsvis kommer de nya reglerna om könsrepresentation i studier från år 2004 i det Europeiska Läkemedelsverket att påverka förhållningssättet även i etik kommittéer och forskningsråd.

Sannolikt kommer studier finansierade av läkemedelsindustrin att ha bättre kvinnorepresentation om det nu finns även en europeisk rekommendation.

De rent akademiska studierna kan bara kontrolleras via ansökningarna till forskningsråden.

Statistiska epidemiologiska diskussioner bör stimuleras om det bästa sättet att utföra studier på minoriteter, till exempel inom området hjärta och kärl.

I USA pågår för närvarande utarbetande av speciella riktlinjer för hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor, i samarbete med American Heart Association som utarbetat de generella amerikanska riktlinjerna. *Liknande initiativ bör tagas i Sverige (Svenska Cardiologföreningen) och i Europa (Society of European Cardiology).* KSG-03

Patientbemötande

I dessa tider som präglas av alltfler nedskärningar inom vården är det extra viktigt att tänka på kvalitetsaspekter. En del av kvaliteten i vården är att ta hänsyn till genus och etnicitet.

Allför många kvinnor berättar om dåligt bemötandet i vården som präglas av en manlig norm och ett manligt perspektiv på många nivåer. Det är alldeles klart att vården och dess personal måste ta hänsyn till könet på patienten och inte förutsätta att manliga och kvinnliga patienter kan behandlas lika.

Nyligen blev en medelålders spansk kvinna med akut bröstsmärta placerad i ett sjukhusrum med en manlig patient. Hon blev extremt upprörd över att förutom vara svårt sjuk behöva dela rum med en främmande man. Sköterskorna på avdelningen hade ingen förståelse för detta, de var bara bekymrade över platsläget. Fallet ledde förstås till en anmälan från patientens sida.

Könsaspekten bör alltså obligatoriskt ingå i ett sjukhus eller vårdcentrals kvalitetsarbete.

Hur manlig och kvinnlig personal bemöter kvinnliga och manliga patienter bör inventeras, forskas på och diskuteras

Institutioner för vårdvetenskap bör stimulera denna forskning.

Verksamhet med föreläsningar och möten i stiftelser som 1.6 miljonersklubben för kvinnors hälsa och patient organisationer kan bidra till bättre kunskapsläge hos patienterna själva.

Vi bör sträva efter en mera upplyst patient. Detta gynnar kvinnliga patienter.

Allmänheten bör stimuleras att gå in på nätet och läsa information från Socialstyrelsen, LÄKSAK, nätdoktorerna med mera för att höja kunskapsläget. Upplysta patienter kan ställa krav vilket på sikt kan leda till bättre vård.

Information

Att sprida information om könsskillnader på alla nivåer i vården är viktigt för att få ett bättre bemötande av patienterna. Dels kan denna information spridas genom speciell genusundervisning av vårdpersonal. Genusperspektivet kan även komma in inom den traditionella undervisningen. Tyvärr har detta inte skett i så stor utsträckning, därför behövs specialkurser på alla nivåer. I läkarutbildningen i Stockholm och Umeå har genusperspektivet beaktats. Inom sjuksköterskeutbildningen börjar genusperspektivet komma in alltmer. Som exempel kan nämnas att i Stockholm skall nästa år ordnas ett stort symposium (Genus i Vården) i Centrum för Genusmedicins regi och med stöd från högsta ledningen i SLL. *Flera liknande initiativ i landet bör stödas av SoS.*

Centrum för Genusmedicin

År 2002 bildades Centrum för Genusmedicin vid Karolinska Institutet i Stockholm som först i världen. Detta forskningscentrum skall stimulera forskning i genusmedicin där definitionen av genus innefattar både som det biologiska och det sociala. Ett flertal forskningstjänster och doktorandtjänster har inrättats och samarbete har initierats med Columbia University och Makerere University. Flera internationella symposier har hållits samt kurser och seminarier i genusmedicin. En inventering av kunskapsläget pågår och en kunskapsbank håller på att upprättas.

Centrets uppgift är förstås även att stimulera forskning kring patientbemötande i vården.

KSG-03

Avslutning

På 2000-talet borde det vara självklart att man inom området hjärt-kärlsjukdomar analyserar den kvinnliga populationen och inte tror att resultat kan extrapoleras från en manlig population.

Det borde vara självklart att man förstår att förekomst, patofysiologi, diagnostik, behandling och prognos kan skilja sig åt mellan könen. (Kvinnohjärtat: Hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor Student litteratur 2003, Red. Karin Schenck-Gustafsson).

Det borde vara självklart att ta hänsyn till att kvinnor insjuknar 10 år senare i koronar sjukdom när man planlägger studier så att man inte har så låga åldersgränser att för få kvinnor inkluderas.

Det borde vara självklart att undvika s.k. subgrupps analyser i efterhand , man bör i stället sikta mot att göra kvinnoanalyser redan i power beräkningen då studien planeras.

Trots att hjärtinfarkt är den främsta dödsorsaken hos kvinnor är det bröstcancer som den svenska kvinnan fruktar mest, hon är enligt flera undersökningar tämligen okunnig om att det är hjärtinfarkt hon kommer att dö av.

Nyligen genomfördes i Sverige en rosa band kampanj mot bröstcancer och Cancerfonden fick in mycket pengar.

I november 2003 genomfördes i USA en "GO RED" kampanj med "röd klänning nål" till förmån för forskning kring kvinnlig koronarsjukdom i USA och bl.a. i regi av American Heart Association.

I Sverige föreligger inga sådana kampanjer för kvinnlig hjärt-kärlsjukdom!

Stockholm i november 2003-11-25

Karin Schenck-Gustafsson
Docent, överläkare, Kardiologkliniken, Karolinska Sjukhuset
17176 Stockholm

Chef, Centrum för Cenusmedicin
Karolinska Institutet
17176 Stockholm

Referenser

American Heart Association, Heart Disease and stroke statistics-2003 update, Dallas USA
CURE-studien. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345, aug 16:494-502.

Herlitz et al. Characteristics and outcome among woman and men transported by ambulance due to symptoms arousing suspicion of acute coronary syndrome. *Med Sci Moni* 2002;2(4): 251-256).

HPS-studien. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

Hallberg P et al. Digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:661

Hallman T. Gender perspective on psychosocial risk factors. Conditions governing women's lives in relation to stress and coronary heart disease. *Dissertation*. Stockholm, Karolinska Institutet, 2003.

Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung and Blood Institute. *N Engl J Med* 2000;17:343(1): 475-480.

Horsten M. Social and emotional influences on cardiovascular vulnerability in women. *Dissertation*. Stockholm, Karolinska Institutet, 1999.

Koertge J. Vital exhaustion and coronary artery disease in women. *Dissertation*. Stockholm, Karolinska Institutet, 2003

Lawesson S, Alfredsson J, Stenstrand U, Wallentin L, Swahn E. Management of acute ST-elevation myocardial infarction differs between the sexes, which may impair the outcome for the female patient. *European Heart Journal* 2003;24(abstr):233.

Lundberg V. Women versus men with myocardial infarction. Sex differences in risk factors, management and outcome. *Dissertation*, Umeå Universitetet, Umeå, 2000.

Lee et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndrome. *JAMA* 2001;8.

Lagerqvist et al. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISCII Study Group Investigators. *Jam Coll Cardiol* 2001;38:41-8.

Mosca L. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997;46:2458-82.

Sans S. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997;18(8):1231-48.

Saif S. Rathore et al. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure *N Eng J Med* 2003;1403.

Schenck-Gustafsson K. Kvinnors hjärtinfarkt tas på mindre allvar än mäns. *Läkartidningen* 2001;26-27:314-315.

Schenck-Gustafsson K. "Likvärdig vård vid jämförbara sjukdomar Ischemisk hjärtsjukdom" sid 54-62 i *Likvärdig vård för kvinnor och män vid jämförbara sjukdomstillstånd*, red. Nina Rehnqvist. Utredning på uppdrag av riksdagen och HSN, 1996, ISBN 91-630-4456-0

Schenck-Gustafsson K. *Kvinnohjärtat: Hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor*. Studentlitteratur 2003, Red.

Schenck-Gustafsson K. *Kvinnohjärtat: Hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor*. (Red) Studentlitteratur ISBN 91-44-02787-7, 2003.

Stenström U, Wallentin L. RIKS-HIA rapport 2002. Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Söderström M. Why researchers excluded women from their trial populations. *Läkartidningen* 2001;98:1524-8.

Vaccarino et al. Sexbased differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 34:217-225.

Vaccarino et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001,134:173-181.

Wamala S. Socioeconomic status and cardiovascular vulnerability in women. *Dissertation*. Stockholm, Karolinska Institutet, 1999.

Wennerås C, Wold A. Nepotism and sexism in peer-review. *Nature* 1997;387:341-3.

Socialstyrelsens lägesrapport. Hälsa- och sjukvård, 2002.

Socialstyrelsens statistik. Hjärtinfarkter 1987-2000. 2003:4.

Jämställd vård. Olika vård på lika villkor. Socialdepartementet. Statens offentliga utredningar. 1996:133

