

Merel Ritskes-Hoitinga
hoogleraar dierexperimenteel
onderzoek, Radboudumc

Olga de Bont
geneeskundestudent, Radboudumc

Toine Lagro-Janssen
emeritus hoogleraar vrouwenstudies
medische wetenschappen,
huisartsgeneeskunde, Radboudumc

WETENSCHAP HEEFT VROUWELIJKE PROEFDIEREN EN PROEFPERSONEN NODIG

Medicijnonderzoek blind voor vrouwen

Proefdieren zijn bijna altijd mannelijk. En proefpersonen in medisch onderzoek ook. Daardoor worden belangrijke wetenschappelijke en medische bevindingen van onderzoek naar medicijnen gemist.

Een vrouw krijgt per jaar gemiddeld 9,5 geneesmiddelen op recept, een man gemiddeld 6,6. Geneesmiddelen worden uitvoerig getest in preklinische en klinische trials. De wet verplicht ook dierproeven om effectiviteit en veiligheid van nieuwe behandelmethoden vast te stellen. Deze worden veelal uitgevoerd met knaagdieren zoals muizen en ratten. Maar wist u dat bij veel van deze proefdierstudies alleen mannelijke dieren worden gebruikt?

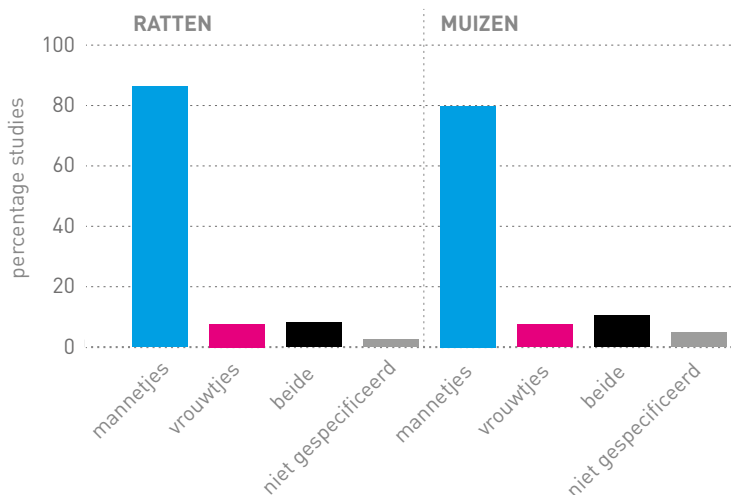
In een grote survey van proefdierstudies vond men in veel disciplines een zogenoemde mannelijke bias ('male bias'), waarbij zich in de farmacologie een van de meest uitgesproken verhoudingen voordeed: daar werden vijfmaal zo veel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. In sommige studies werd helemaal niet aangegeven van welk geslacht de gebruikte proefdieren waren. Soortgelijke bevindingen worden ook in andere reviews genoemd (zie *figuur*).

Muizen

Waarom worden er zo weinig vrouwelijke proefdieren gebruikt bij medicijnonderzoek? Vaak genoemde argumenten zijn dat vrouwtjes een grotere variatie in uitkomsten zouden vertonen vanwege hun oestrogeencyclus en dat het includeren van vrouwtjes hogere kosten met zich mee zou brengen. In een recente meta-analyse van studies met muizen werd echter aangetoond dat vrouwelijke dieren niet meer spreiding in de resultaten vertoonden dan mannelijke. Daar waar een grotere variatie gevonden werd, was dat juist bij mannelijke dieren het geval. Het monitoren van de oestrogeencyclus bleek onnodig en het gebruik van vrouwelijke muizen hoefde niet te leiden tot hogere kosten van de experimenten. Voor andere diersoorten moet dit nog worden aangetoond, maar het is aannemelijk dat daar soortgelijke principes gelden. Er lijken dus geen experimentele bezwaren te zijn om proefdieren van beide geslachten te gebruiken.

De huidige, scheve sekseverdeling van proefdieren en proefpersonen is onwenselijk. Al langer is bekend dat mannen en vrouwen verschillend op geneesmiddelen kunnen reageren: er zijn sekseverschillen bekend in onder andere farmacokinetiek, farmacodynamiek en geneesmiddeleninteracties. Deze verschillen hebben onder andere te maken met verschillen in de vocht- en vetverdeling, genexpressie en de hormoonhuishouding. Dit kan leiden tot sekseverschillen in zowel effectiviteit als bijwerkingen van medicijnen. Zo hebben vrouwen bijvoorbeeld een verhoogd risico op een verlengd

Proefdieren naar sekse



Sekse van de proefdieren in studies uit vijf farmacologische tijdschriften in 2005-6.
bron: Behavioural pharmacology. 2007; 18(7): 583-9



Het gebrek aan vrouwelijke proefpersonen draagt bij aan beperkte kennis over sekseverschillen in effecten en bijwerkingen van medicijnen.

QT-syndroom als bijwerking van medicatie en is dit effect waarschijnlijk deels afhankelijk van oestrogenen.

Lagere dosering

Het is belangrijk om op te merken dat vrouwen over het algemeen kwetsbaarder zijn dan mannen als het gaat om bijwerkingen van medicijnen. De genoemde hartritmestoornis is daarvan een voorbeeld. Uit een analyse van de gegevens uit het meldpunt voor bijwerkingen van de Food and Drug Administration (FDA) in de VS en andere gegevens, blijkt dat vrouwen meer bijwerkingen ervaren dan mannen en dat deze bijwerkingen over het algemeen ook ernstiger zijn. Voor het geneesmiddel zolpidem heeft de FDA in 2013 een speciale richtlijn uitgegeven, omdat bleek dat vrouwen een significant lagere dosering behoeven in verband met effectiviteit en bijwerkingen. Nog een sprekend voorbeeld vinden we in een verslag van de United States General Accounting Office over tien medicijnen die in de VS tussen 1997 en 2000 van de markt zijn gehaald. Acht van deze tien middelen werden teruggetrokken vanwege gezondheidsrisico's door bijwerkingen bij vrouwen. Ook in Nederland is er bewijs voor de relatief grotere kwetsbaarheid van vrouwen. In een landelijke studie van alle ziekenhuisopnames ten gevolge van

medicatiegebruik tussen 2000 en 2005 werden significante sekseverschillen gevonden in alle medicijn groepen. In deze studie werd op basis van het totale aantal ziekenhuisopnames vastgesteld dat vrouwen een 50 tot 70 procent hoger risico hebben op opnames door medicijngebruik.

Sekseverschillen

Al deze bevindingen illustreren dat om goede zorg te bieden mannen en vrouwen niet over één kam mogen worden geschoren. De huidige aanbevelingen van de autoriteiten voor geneesmiddelenregistratie schrijven voor om de populatie waarvoor het geneesmiddel bedoeld is, dus ook vrouwen, te includeren in klinische studies. Voor fase-III-trials worden vrouwen veelal wel gerekruteerd, maar dit is nog maar op kleine schaal het geval in fase-I- en fase-II-trials. Uiteraard kan een fase-I-trial pas starten als met dierproeven voldoende bewijs is gevonden voor een redelijk veilig medicijnprofiel en een waarschijnlijk therapeutisch effect. Het is daarom ook nodig om dierproeven te hebben die eventuele sekseverschillen bij mensen kunnen voorspellen. Middels systematische reviews kan het bewijs van dierproeven rond effectiviteit en veiligheid transparant in kaart worden gebracht, zodat klinische studies opti-

maal worden voorbereid. Systematische reviews van dierstudies maken ook duidelijk of er op basis van het tot dusver gepubliceerde een sekseverschil te constateren is, of dat er (te) weinig studies bij vrouwen zijn uitgevoerd om hier valide conclusies aan te verbinden. Het gebrek aan vrouwelijke proefpersonen en proefpersonen in studies draagt bij aan beperkte kennis en weinig bewustzijn van sekseverschillen in zowel therapeutische effecten als bijwerkingen van medicijnen.

Signaal

De National Institutes of Health (NIH) in de VS hebben aangegeven dat ze subsidieaanvragen voor preklinisch onderzoek vanaf 2016 alleen zullen honoreren als sekseverschillen worden meegenomen in het onderzoek. Alleen als onderbouwd kan worden waarom slechts bij één geslacht gemeten hoeft te worden (bijvoorbeeld bij onderzoek naar ovariumkanker), kunnen uitzonderingen worden gemaakt. Hopelijk nemen andere instanties en onderzoekers dit signaal over. In deze tijd van personalized medicine is sekse één van de fundamentele variabelen die verschillen in ziekte-uitkomst kunnen beïnvloeden, en is bovendien ook nog relatief simpel te onderzoeken. Het excluderen van één sekse in het onderzoek kan ontdekkingen over de etiologie en behandeling van ziekten tegengaan of vertraaggen. Voor de individuele patiënt kan het leiden tot een behandeling die voor hem of – in dit verband meestal – haar niet effectief of zelfs gevaarlijk is. Dus onderzoekers, subsidieverstrekkers, tijdschriftredacteurs, neem uw verantwoordelijkheid en streef naar gelijke vertegenwoordiging van de seksen, ook in preklinische trials. ■

contact

toine.lagro@radboudumc.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld

web

Eerdere MC-artikelen over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.