

חוקרות מישראל פיתחו אלגוריתם שמתקן הטיה מגדרית בטיפולים רפואיים

בקבוצות הנבדקים בניסויים שבוחנים תרופות וטיפולים חדשים, לעתים קרובות לא נכללות די נשים. אלגוריתם שפיתחו חוקרות בטכניון מקטין את ההטיה ומאפשר ניבוי טוב יותר של השפעת הטיפול המוצע על נשים

גדעון לב 28.01.2022 05:56

שניים מהמחדלים הגדולים בתולדות הרפואה המודרנית נגעו לטיפול בנשים. אבל לאחר שהופקו לקחים בעקבות האסונות שנגרמו, הפגיעה בהן דווקא גברה.

בשנות השישים נשים הרות נטלו את התרופה תלידומיד כטיפול נגד בחילות. התרופה הפחיתה את עוצמת הבחילות, אבל לאחר שכמה רופאי ילדים בגרמניה תיארו – כל אחד בנפרד – פגיעות חמורות במטופלים שלהם, התגלה שהתרופה הביאה ללידת תינוקות שסבלו ממומים קשים בגפיים. כמה שנים מאוחר יותר תרופה בשם DES, שהכילה פרוגסטרון סינתטי וניתנה לנשים שסבלו מדימומים בהריון, הביאה ללידת תינוקות עם עיוותים ממאירים באיברי המין (באותה תקופה השפעת התרופות על העובר לא הובאה בחשבון בשלב הפיתוח, אך מצב זה השתנה מאז).

שני המחדלים האלה הביאו לשינוי במדיניות של המכונים הלאומיים לבריאות בארה"ב (NIH), שקבעו שאין לשלב נשים בגיל הפוריות במחקר קליני לפיתוח תרופות. פרופ' מרק גלזרמן, ראש תחום רפואה מודעת מין ומגדר באוניברסיטת תל אביב ובעבר מנהל מחלקות נשים ויולדות בשלושה בתי חולים – סורוקה, וולפסון ובילינסון – אומר שחברות התרופות קיבלו את ההנחיה בברכה.

"הרבה יותר קשה לעשות מחקר קליני על נשים, בין היתר בגלל המערכת ההורמונלית שלהן, שמאוד משפיעה על תרופות", אומר גלזרמן. לדבריו, גם בניסויים בבעלי חיים הנבדקים הם בעיקר זכרים ולא נקבות, אפילו במקרים שבהם חוקרים מחלות ששכיחותן בקרב נקבות גבוהה יותר. "יותר זול ויותר פשוט לעשות מחקר על גברים, ובעקבות ההנחיה להוציא נשים פוריות משני השלבים הראשונים של מחקר קליני הוציאו נשים בכלל ממחקר כזה, כולל נשים אחרי גיל המעבר", מוסיף גלזרמן.

כך הוצאה מחצית מאוכלוסיית האנושות מהמחקר הקליני למשך עשרות שנים, צעד שפוגע מאוד בטיפול המוענק לנשים. בשנים האחרונות מנסים גופים רגולטוריים לתקן את העיוות הזה, אולם בהצלחה חלקית בלבד. רק לפני חצי שנה התפרסם בכתב העת Nature Communication מחקר שלפיו למרות הבדלים רבים בין ההשפעה של נגיף הקורונה על גברים להשפעתו על נשים, רק ב-4% מתוך 4,420 מחקרים קליניים שונים שהוצעו כדי לבחון טיפולים בחולי קוביד החוקרים התכוונו לכלול את המגדר כמשתנה בניסוי.

ד"ר קירה רדינסקי והדוקטורנטית שונית אגמון מהפקולטה למדעי המחשב על שם טאוב בטכניון, בשיתוף עם ד"ר אריק הורביץ מ-Microsoft Research, מציעים כעת תיקון מסוים של ההטיה נגד נשים באמצעות למידת מכונה. אלגוריתם שפיתחו משתמש בהרכב המשתתפים בכל ניסוי קליני

מדווח כדי לתת לניסוי משקל תואם בעת יצירת תחזיות לטיפולים המוצעים לנשים. לפי מחקר שמתאר את השימוש באלגוריתם החדש, הוא הביא לשיפור בתחזיות אלה.

"זה מחקר חשוב מאוד", אומר גלזרמן. "הוא מפנה את החוקרים לשאלות שבארץ קל יותר לשאול, בגלל הנגישות לביג דאטה שמאפשרות קופות החולים. המחקר מספק כלי לשיפור האכיות ברפואה". ממצאי המחקר התפרסמו לאחרונה בכתב העת של האגודה האמריקאית לאינפורמטיקה רפואית (JAMIA).

פיתוח תרופות וטיפולים רפואיים אחרים מתחיל בדרך כלל במחקר בסיסי ונמשך בניסויי מעבדה, בניסויים פרה-קליניים ובמחקר קליני המאשר את בטיחות הטיפול בבני אדם ואת יעילותו. מחקר קליני הוא הליך ממושך ויקר, שקובע אם הטיפול יקבל את אישור הרשויות המוסמכות, דוגמת מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA).

תת-הייצוג הנשי במחקרים אלה פוגע בטיפול המוצע לנשים, שכן אוכלוסיות שונות מגיבות אחרת לטיפול נתון. כדוגמה להבדלים בהשפעה של תרופות שונות על נשים ועל גברים אגמון מספרת על זולפידם, תרופה המיועדת לטיפול בהפרעות שינה: "תרופה זו משפיעה אחרת על נשים. לכן חשוב להקצות להן אותה במינון אחר מהמינון שבו היא ניתנת לגברים – עובדה שהתגלתה רק יותר מעשרים שנים לאחר שהתרופה שוחררה לשוק". גלזרמן מספר על מחקר מ-2019, שבו נבחנו תופעות לוואי בעקבות נטילת מגוון רחב של תרופות. נמצא שב-363 תרופות (15% מכלל התרופות שנבדקו) כ-90% מתופעות הלוואי הקשות הופיעו אצל נשים. לדבריו, ככל הנראה נשים מקבלות מספר רב של תרופות במינון יתר.

רדינסקי, פרופסור מבקרת בטכניון ומנכ"לית חברת הרפואה דיאגנוסטיק רובוטיקס, מציינת שמעבר לתת-הייצוג של נשים במחקרים קליניים, הנבדקים הגברים במחקרים הקליניים הם לרוב לבנים בגיל 35 עד 45. "כך היה ב-95% מהניסויים שהתקיימו במשך שנים רבות", היא אומרת.

הרשויות בארצות הברית קבעו כבר ב-1993 שיש לשתף נשים במחקרים קליניים. אבל לדברי רדינסקי, תת-הייצוג לא חלף מהעולם. "גם ב-10-15 השנים האחרונות עדיין נעשים מחקרים ששיעור הנשים שמשתתפות בהם הוא פחות משיעורן באוכלוסייה. לפעמים קשה להשיג 200 פציינטים לניסוי קליני, אז אתה לוקח את כל מי שמוכן לבוא". במחקרים מסוימים יש במחקר תת-ייצוג דווקא של גברים. למשל, במחקרים על מחלות שנחשבות "נשיות" כמו פיברומיאלגיה.

בשנים האחרונות נעשה בעולם הרפואה שימוש במודלים ממוחשבים, שכוללים מידע רפואי רב. קופות חולים בישראל ותוכניות בריאות שונות בעולם מסתמכות על המודלים האלה לצרכים שונים, כמו זיהוי מוקדם של סרטן או התאמה של סוג האנטיביוטיקה למטופל. אלא שהמודלים עושים שימוש במחקרים הקיימים, שרובם כאמור מוטים. "חוקרים מכניסים אלגוריתמים של בינה מלאכותית שלומדים את המידע", אומרת רדינסקי. "אלא שאם המידע מוטה הם משמרים את ההטיה ואף מחמירים אותה".

במחקר החדש מציגות החוקרות דרך להקטנת ההטיה. הן השתמשו בכלים של למידה חישובית ובהם עיבוד שפה טבעית (NLP) ובפרט ייצוג של מילים (Word embeddings), כדי לגרום למחשב "להבין" את הטקסטים שמוזנים לתוכו. החוקרות הפעילו כלים אלה על 16,772 מאמרים ממאגר PubMed והקצו לכל אחד מהם משקל על סמך מספר המשתתפים בניסוי ושיעור הנשים במחקר הקליני המתואר בו. כך הן יצרו כלי אלגוריתמי לשימוש מותאם-מגדר בספרות המחקרית.

בשלב הבא אספו החוקרות מידע מבתי חולים על עשרות אלפי נשים. "זה החלק הקשה של העבודה, לא התכנות", מחייכת רדינסקי. "עד לעשור האחרון כל בית חולים שמר על המידע הזה לעצמו, ורק בשנים האחרונות מוסדות משחררים מידע ועוזרים לחוקרים".

אחרי שאספו את המידע, החוקרות בדקו איך מנתח אותו אלגוריתם שלא כולל את תיקון ההטיה, והשוו את התוצאות לניתוח באמצעות האלגוריתם החדש שפיתחו. "ראינו שהאלגוריתם שמשקלל את מספר הנשים בניסויים הקפיץ את היכולת לנבא השפעה של טיפול על נשים", אומרת רדינסקי. בין היתר, האלגוריתם שיפר בכעשרה אחוזים משימות לחיזוי לפי כמה פרמטרים כמו משך האשפוז של המטופלת, אשפוז-מחדש בתוך חודש וקורלציה בין מחלות שונות. אף שהמודל התמקד בשיפור הניבוי בנוגע לנשים, הוא שיפר במידה רבה את הניבוי הקליני בכלל, כולל הניבוי לגבי גברים.

המחקר עושה צעד נוסף לעבר רפואה שמתייחסת לכל חולה באופן שמוותאם לצרכים הספציפיים שלו או שלה (רפואה מותאמת אישית). "הראינו שאם נתייחס למידע לא בצורה שווה, אפשר לשפר ביצועים של מודלי חיזוי קליניים", אומרת רדינסקי. היא מוסיפה שלהפתעתה גילתה שזהו המאמר המקיף הראשון בתחום. "יש מאמרים שהראו שיש הבדל בהשפעה של תרופה ספציפית על גברים ועל נשים, אבל לא מחקר נרחב הכולל מגוון של מחלות, תרופות וכדומה".

אגמון מוסיפה שגם תת-קבוצות אחרות סובלות מתת-ייצוג, למשל בהקשרים של גיל ומוצא. בשלב הבא מתכוונות החוקרות לפתח אלגוריתם דומה, שיבצע תיקון גם לפרמטרים אלה. "יש תרופות לטיפול בלחץ דם, שהניסוי הקליני שבו הן נבדקו נערך בקרב נבדקים צעירים", אומרת רדינסקי. "לצד זה יש גם הרבה מידע על האופן שבו גזע משפיע על היחס לתרופות. בארץ, למשל, ידוע שאנשים מהעדה האתיופית מתלוננים פחות על כאב. אם בניסוי תשאל כמה כואב להם, הנתונים שלהם יהיו שונים מאוד מהנתונים של יתר האוכלוסייה".

התיקון שמציעות החוקרות מביא לשיפור מרשים ביכולת ללמוד מנתונים קיימים ולתכנן על פיהם מדיניות רפואית מדויקת יותר, אולם אינו פותר את שורש הבעיה. גם אם נשים הן 50% מהמשתתפים בניסוי קליני, התוצאות הן רק ממוצע, והן לא בהכרח רלוונטיות לנשים, או לגברים. לדברי גלזרמן, "כאשר הרגולטורים באירופה ובארה"ב הוציאו הנחיות שצריך להכניס בחזרה נשים למחקר באופן לא מפלה, הם לא דרשו שהחוקרים גם יציגו פילוח של התוצאות לפי מגדר. אלא שבלי פילוח, המחקר לא שווה את הנייר שהוא כתוב עליו. אם לטיפול מסוים יש השפעה משמעותית על גברים ולא על נשים, למשל, למה להסיק מסקנות מהממוצע? זו בעיה אמיתית. מחקר מלפני כמה שנים, שבו נבדקו 29 כתבי עת מובילים בעולם הרפואה, מצא שהם חייבו הכללה של נשים וגברים כדי לפרסם מחקר, אבל שאלת פענוח הנתונים לפי אוכלוסייה היתה מעורפלת בחלק גדול מהם". לדברי גלזרמן, המצב הזה משתנה, אבל בקצב אטי מדי.

"אנחנו מנסות לקחת את המחקר הקיים, שהוא בעייתי, ולראות איך אפשר להוציא ממנו נתונים טובים יותר", אומרת רדינסקי. לדבריה, המחקר החדש ועבודות דומות עשויים לחולל שינוי בקהילה הרפואית. "למשל, אולי בעתיד לא יקבלו מאמרים שלא יצינו את התוצאות בקרב גברים, בקרב נשים, בקרב גזעים שונים. אפילו יצינו נתונים לכל נבדק בודד. העבודה שלנו היא רק הניצן הראשון בעבודות שמתייחסות לבעיה של הטיה רפואית". בשלב זה, מספרת החוקרת, כבר נעשה שימוש באלגוריתמים למניעת הטיה לטובת 30 מיליון מטופלים שמשתייכים לתוכניות בריאות בארה"ב שעמן עובדת החברה שלה.

