

Empfehlungen zur Gender-gerechten Forschung

Einführung

Bei Studien zur Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakokinetik sowie zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Arzneimitteln ist potentiell mit geschlechtsbezogenen Unterschieden zu rechnen. In der Fachliteratur finden sich zahlreiche Beispiele für deren klinische Relevanz¹²³⁴. Es sollte daher selbstverständlich sein, dass das Geschlecht bei der Planung und Auswertung von Studien berücksichtigt wird. Dennoch sind Frauen in Studien nach wie vor unterrepräsentiert, insbesondere im Bereich der kardiovaskulären Medizin.

Seit 1993 verlangt das National Institute of Health in den USA den adäquaten Einschluss von Frauen in allen Studien, die mit öffentlichen Geldern unterstützt werden⁵. Seit dem gleichen Jahr schreibt die FDA den adäquaten Studieneinschluss von Frauen zur Untersuchung potentieller geschlechtsbezogener Unterschiede in der Wirkung und Sicherheit neuer Arzneimittel verbindlich vor⁶. Gemäss der deutschen GCP-Verordnung ist dem Antrag zur Begutachtung einer Studie eine Begründung beizufügen, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist⁷.

In der Schweiz bestehen diesbezüglich keine gesetzlichen oder behördlichen Regelungen. Daher kommt den kantonalen Ethikkommissionen eine wichtige regulative Funktion zu. Diese Empfehlungen sollen die Beurteilung von bewilligungspflichtigen Forschungsprojekten unterstützen und dazu beitragen, dass Frauen in Studien ausreichend repräsentiert sind und die erhobenen Daten einer geschlechtsbezogenen Auswertung unterliegen.

Empfehlungen der kantonalen Ethikkommissionen

Bei der Beurteilung eines Forschungsgesuchs stellt sich grundsätzlich die Frage, ob Genderaspekte bedeutsam sein können und daher bei der Planung, Durchführung und Auswertung zu berücksichtigen sind. Die Frage ist nicht auf klinische Studien beschränkt, sondern betrifft auch die Erhebung bzw. Weiterverwendung von Gesundheitsdaten sowie die Entnahme bzw. Weiterverwendung biologischen Materials (*Schritt 1*).

Falls Genderaspekte eine Rolle spielen können, ist in einem nächsten Schritt auf die Ein- bzw. Ausschlusskriterien zu achten. Werden beide Geschlechter genannt? Werden Frauen ggf. explizit ausgeschlossen? Selektionskriterien stellen jedoch nur Eckpunkte für das Studienkollektiv dar; sie garantieren per se jedoch keine ausgewogene Verteilung (*Schritt 2*).

¹ Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *NEJM* 2002; 347: 1403-11.

² Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *NEJM* 2005; 352: 1293-304.

³ Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2019; 394: 1254-63.

⁴ Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women. *JACC: Heart Failure* 2019; 7: 258-66.

⁵ National Institutes of Health Revitalization Act. Public Law 103-43; 1993.

⁶ US Department of Health and Human Services. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs. *Federal Register* 58, 39406-16; 22 July 1993.

⁷ Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung in Deutschland. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. *Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 42; 9. August 2004*.

Daher stellt sich im Anschluss die Frage, ob ein bestimmter Frauenanteil angestrebt wird und ob dieser bzw. das vorgesehene Geschlechterverhältnis auch adäquat ist (*Schritt 3*). Letztlich geht es darum, geschlechtsbezogene Unterschiede aufdecken zu können. (s. auch → Auswertung)

In einem weiteren Schritt ist zu beurteilen, inwieweit Massnahmen vorgesehen sind, um einen relevanten Frauenanteil tatsächlich zu gewährleisten. Werden Angaben zum angestrebten Verhältnis „Frauen: Männer“ gemacht? Und wie soll dieses erreicht werden? Mögliche Massnahmen sind eine Zielvorgabe im Protokoll oder von vornherein eine stratifizierte Randomisierung

Nach Beendigung der Studie sind die erhobenen Daten geschlechtsbezogen auszuwerten. Unter „statistischer Methodik“ im Protokoll bzw. in einem separaten Analyseplan ist daher eine geschlechtsbezogene Auswertung explizit zu nennen (*Schritt 4*).

Im Zusammenhang mit der Auswertung stellt sich die Frage, ob die Stichprobe genügend gross und der Frauenanteil ausreichend ist, um geschlechtsbezogene Unterschiede aufzudecken, d.h. letztlich die Frage nach der statistischen Power.

Oftmals sind Subgruppen in klinischen Studien nicht gross genug, um für beide Geschlechter getrennt definitive Aussagen machen zu können. In solchen Fällen bieten sich andere Verfahren an wie z.B. geschlechtsbezogene Trendanalysen oder zweifaktorielle Varianzanalysen (2-way ANOVA), die sich ohne markante Fallzahl- und Kostenzunahmen realisieren lassen⁸ (*Schritt 5*).

Flankierende Massnahmen können zu einem relevanten Frauenanteil beitragen. Beispiele hierfür sind die Sorgfalt und geforderte Sensibilität bei der Aufklärung potentieller Studienteilnehmerinnen und die Kostenübernahme z.B. einer Kinderbetreuung während der Studienvisiten (*Schritt 6*).

In der Publikation sind die Ergebnisse stratifiziert nach Geschlecht zu publizieren. Im Abstract der Studie sollte eine Aussage gemacht werden, ob geschlechtsbezogene Unterschiede beobachtet wurden oder nicht (*Schritt 7*).

⁸ Maric-Bilkan C, Arnold AP, Taylor DA, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Sex Differences Research in Cardiovascular Disease: Scientific Questions and Challenges. Hypertension. 2016 May ; 67(5): 802–807.

Checkliste für die Beurteilung

- Schritt 1: Sind Genderaspekte potentiell bedeutsam und im Protokoll zu berücksichtigen? Falls ja →
- Schritt 2: Sind die Ein- bzw. Ausschlusskriterien adäquat?
Sind Nachbesserungen erforderlich?
- Schritt 3: Wie hoch soll der Frauenanteil sein?
Ist das angestrebte Geschlechterverhältnis adäquat? (s. auch Schritt 5)
- Schritt 4: Mit welchen Massnahmen soll ein relevanter Frauenanteil erzielt werden?
- Schritt 5: Ist eine geschlechtsbezogene Auswertung vorgesehen?
Ist die statistische Power ausreichend zur Aufdeckung von Unterschieden?
- Schritt 6: Werden flankierende Massnahmen ausgeschöpft? z.B. Sorgfalt bei der Aufklärung, Kostenübernahme einer Kinderbetreuung.
- Schritt 7: Sieht die Publikation geschlechtsbezogene Ergebnisdarstellungen vor?
Ist im Abstract eine Aussage zu evtl. Gender-Unterschieden vorgesehen?

Der Leitfaden wurde von Dr. med. Peter Kleist, Geschäftsführer der kantonalen Ethikkommission Zürich, ausgearbeitet. Er enthält Anregungen von verschiedenen Mitgliedern des swissethics-Ausschusses.