

Tab. 1. Významné historické události ovlivňující zařazování žen do klinických studií v USA a EU (26, 29)

1977	FDA (U.S. Food and Drug Administration) vydává směrnici „Obecné úvahy pro klinické hodnocení léčiv“, která vylučuje ženy v reprodukčním věku z účasti na klinickém výzkumu v raných fázích, s výjimkou případů ohrožení života.
1986	Poradní výbor NIH (National Institute of Health) doporučuje, aby ženy byly zahrnuty do lékařských výzkumných studií.
1990	NIH zakládá Úřad pro výzkum zdraví žen, který vede řadu programů zaměřených na pokrok ve výzkumu zdraví žen a zvýšení zastoupení žen jako účastnic i výzkumnic v klinických studiích.
1993	FDA ruší své pokyny z roku 1977 a oficiálně nařizuje zahrnutí žen do výzkumu, pokud neexistuje odůvodnění pro jejich vyloučení (např. pokud se onemocnění týká pouze mužů).
1993	Kongres USA schvaluje zákon, který vyžaduje zahrnutí žen do klinických studií financovaných NIH.
1994	FDA zakládá Úřad pro zdraví žen, který má za úkol podporovat zahrnutí žen do klinických studií a rozvoj zdravotní péče zaměřené na ženy.
1998	FDA stanovuje předpisem, že žádosti o registraci nových léčiv musí obsahovat údaje o bezpečnosti a účinnosti rozdělené podle pohlaví. FDA má pravomoc odmítnout žádost o registraci, která tyto údaje řádně neanalyzuje.
2005	Evropská léková agentura (EMA) zveřejnila zprávu s názvem „Genderové aspekty při provádění klinických studií“. Dle zprávy by pacienti zařazení do klinické studie měli přiměřeně reprezentovat populaci, která bude daným lékem následně léčena.
2015	European Gender Medicine Network vydává report podporující genderovou rovnost ve zdravotnictví. Prosazuje lepší zastoupení žen v klinických studiích a integraci aspektů pohlaví a genderu do výzkumu a politiky.

Z demografického hlediska je podstatné, že ženy žijí déle než muži (28). Tento rozdíl je zvláště relevantní při návrhu studií zaměřených na hodnocení léčiv pro geriatrickou populaci. Z epidemiologického hlediska je nezbytné brát v úvahu odlišnou prevalenci onemocnění: v úvodu zmíněné srdeční selhání, autoimunitní onemocnění (až čtyřikrát vyšší riziko revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, nebo systémového lupus erythematoses u žen) (32) nebo depresivní poruchy (prevalence u žen je 1,7x vyšší než u mužů) (33). Rozdílná prevalence mezi pohlavími se u některých onemocnění navíc může měnit s věkem (34). Zapojení žen do klinických studií by dále mělo reflektovat rozdíly v klinických projevech onemocnění u mužů a žen a jejich rozdílný dopad na kvalitu života. Například u osteoporózy čelí ženy nejen vyšší prevalenci, ale i větší zátěži v podobě ztracených let života v důsledku nemoci Disability Adjusted Life Years (DALY) (35).

Současný stav zapojení žen do klinických studií

V posledních desetiletích se výrazně zvýšila účast žen v klinických studiích. Regulační autority uvádí, že v recentních klinických hodnoceních je poměr žen a mužů přibližně stejný (29, 36). Přesto však přetrvávají významné rozdíly mezi fázemi klinického výzkumu, typem financování studií a terapeutickými skupinami.

- Obecně je účast žen nižší v raných fázích klinického hodnocení, které jsou nejčastěji prováděny na malé populaci zdravých dobrovolníků. To však nemá zásadní význam, pokud studie pozdějších fází zahrnou adekvátní počet žen pro analýzu rozdílů mezi pohlavími (29, 37).
- Neodpovídající zastoupení žen bylo častěji pozorováno u akademických studií ve srovnání s komerčními (38), což může být mimo jiné ovlivněno snahou průmyslu vyhovět požadavkům regulačních autorit pro registraci léčivých přípravků (29, 39).
- Co se týče terapeutických skupin, bližší představu nám může poskytnout analýza klinických studií, které vedly k registraci léčivých přípravků v EU v letech 2007 až 2019. Použití metriky PPR odhalilo, že v téměř třetině případů byly ženy nedostatečně zastoupeny. Nejproblematičtějšími skupinami byla antiinfektiva a psychiatrická léčiva, z dalších můžeme zmínit léčiva kardiovaskulárních a onkologických onemocnění (40). Při podrobnějším pohledu na kardiovaskulární systém se nedostatečné zastoupení žen týká především terapie srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, akutního koronárního syndromu a dyslipidemie; naopak vyšší zastoupení žen bylo zaznamenáno ve studiích na léčbu plicní arteriální hypertenze (31, 41, 42). V onkologii byly ženy nedostatečně zastoupeny ve studiích tý-

kajících se karcinomů močového měchýře, hlavy a krku, žaludku a jícnu; adekvátní zastoupení bylo ve studiích zabývajících se nádory slinivky břišní a hematologickými malignitami (38). V kontextu antiinfektiv stojí za zmínku oblast antiretrovirové léčby, profylaktických vakcín a léčebných postupů u HIV (43).

Podpora zapojení žen do klinických studií

Jak bylo popsáno výše, otázka pohlaví by v rámci plánování kvalitní klinické studie neměla být opomíjena. Zároveň se ale neomezujeme pouze na úvahu správného nastavení inkluzních a exkluzních kritérií a prevalenci daného onemocnění v populaci. Na paměti musíme mít širší roli žen v rodině a společnosti. Ženy jsou typicky primárním pečujícím subjektem. Požadavky kladené na účastníky klinických studií jsou zároveň dnes ale nejvyšší v historii (44). K obavám z individuální reakce na terapeutickou intervenci se přičítají i praktické překážky, jako je zajištění dopravy, logistiky nebo péče o rodinné příslušníky. Na rozhodnutí zúčastnit se klinické studie má tak mnohdy vliv i rodina a přátelé (45, 46).

Účast žen v klinické studii může být podpořena lépe nastavenou strategií náboru (recruitment) a udržení již zapojených účastníků (retention), a to napříč celou její realizací (tj. od prvotní myšlenky a designu až po její ukončení). Konkrétním příkladem může být možnost asynchronního získání informovaného souhlasu, decentralizace klinických studií, podpora využití digitálních technologií, zajištění dostupnosti péče o děti nebo dopravy do centra klinické studie (45). Více než žádoucí může být spolupráce s patientskými organizacemi, a to nejen z pohledu odhadované zátěže pro jednotlivce a její optimalizace (propisující se do vyšší retence účastníků ve studii), ale i z pohledu pomoci při šíření povědomí o konkrétní studii a podpory náboru. Patientské organizace se mohou stát i užitečným zprostředkovatelem výsledků studie.

Dalším aspektem, vedle strategií náboru a udržení žen v klinických studiích, je i plán analýzy dat umožňující vyhodnocení rozdílů v bezpečnosti či účinnosti intervence u jednotlivých pohlaví. S tím úzce souvisí výpočet veli-