

LA FARMACOLOGIA DI GENERE QUALE STRUMENTO OTTIMALE NELLA RICERCA E NELLA CURA



Dott.ssa Elisa Sangiorgi

Dirigente Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi Medici

Regione Emilia-Romagna

CAMBIARE PROSPETTIVA

Men and women have completely different biologies, and yet doctors prescribe the same drugs and doses to everyone, regardless of sex.

The results can be damaging, even deadly.

Is it time that medicine treated men and women differently?



DEFINIZIONE DI GENERE

“Genere”: il risultato di criteri costruiti su parametri sociali circa il comportamento, le azioni e i ruoli attribuiti ad un sesso e come elemento portante per la promozione della salute. (OMS)

Le diversità nei generi si manifestano:

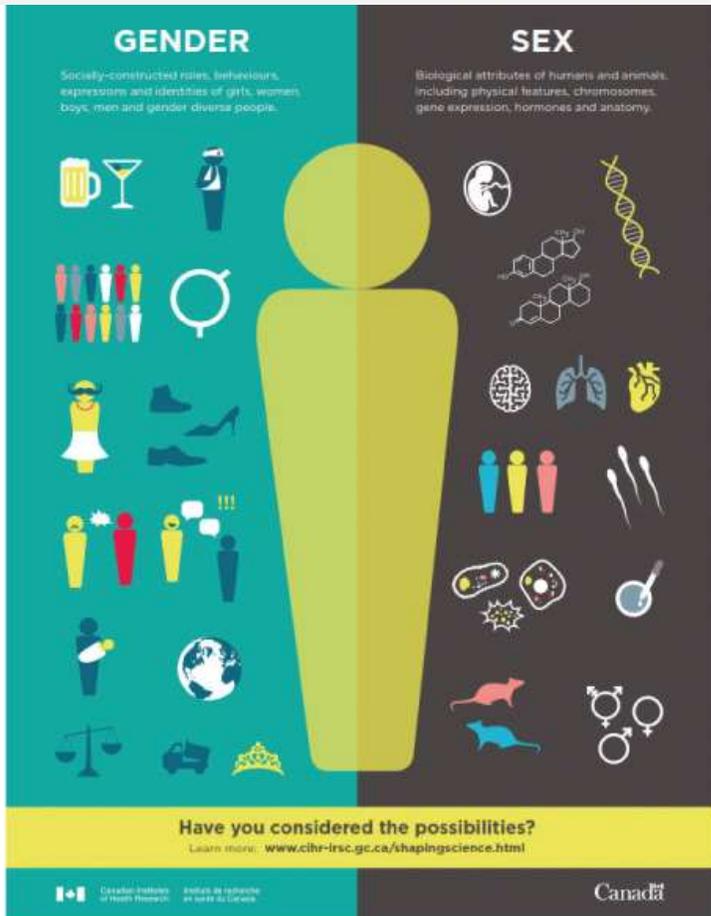
· **nei comportamenti**, negli stili di vita così come nel vissuto individuale e nel diverso ruolo sociale

· **nello stato di salute**, nell'incidenza di molteplici patologie, croniche o infettive, nella tossicità ambientale e farmacologica, nelle patologie lavoro correlate, salute mentale e disabilità, in tutte le fasce di età (infanzia, adolescenza, anziani) e in sottogruppi di popolazione svantaggiati

· **nel ricorso ai servizi sanitari** per prevenzione (screening e vaccinazioni), diagnosi, ricovero, medicina d'urgenza, uso di farmaci e dispositivi medici

· **nel vissuto di salute**, atteggiamento nei confronti della malattia, percezione del dolore, etc.

MEDICINA DI GENERE



Definizione OMS:

Lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona

Differenze biologiche (sesso)



Differenze socio-economiche e culturali (genere)

Medicina di genere

Figure 1: Sex vs. Gender
Image Source: Canadian Institutes of Health Research

PIANO PER L'APPLICAZIONE E LA DIFFUSIONE DELLA MEDICINA DI GENERE

Il presente Piano, predisposto ai sensi dell'articolo 3, comma 1 della Legge 11 gennaio 2018 n. 3, si propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per la diffusione della Medicina di Genere mediante **divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie** che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di **garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in modo omogeneo sul territorio nazionale.**

COSA FA LA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Legge quadro regionale per la parità e contro le discriminazioni di genere della Regione Emilia-Romagna (L.R. 27 giugno 2014, n.6)

Piano regionale sociale e sanitario 2017-2019 in cui si riconosce la necessità di *«un profondo cambiamento di prospettiva da parte della comunità scientifica per **colmare** quel **gap** di conoscenze, certamente avanzate, ma **non derivate da solidi studi di genere**».*

- *« concretizzare **un'appropriatezza della cura rispettosa del diritto di equità di trattamento sia per uomini che per donne** e ... nell'incidere maggiormente sulle prassi organizzative e professionali superando stereotipi culturali e pregiudizi che le orientano».*
- Le Aziende Sanitarie Locali sono tenute ad adottare la medicina di genere quale obiettivo da realizzare presente anche nelle **Linee di programmazione**

LEGGE QUADRO PER LA PARITÀ E CONTRO LE DISCRIMINAZIONI DI GENERE (L.R. 27 GIUGNO 2014, N.6)

- Parità di trattamento e formazione degli operatori sanitari che tenga conto delle differenze di genere
- Promozione della ricerca e della prevenzione, diagnosi e cura secondo l'ottica di genere
- Creazione di campagne specifiche sulla salute di genere
- Adeguamento dei documenti della sanità regionale per fornire prestazioni appropriate e cure personalizzate

Legge regionale 27 giugno 2014, n. 6 - Legge quadro per la parità e contro le discriminazioni di genere.

TITOLO IV

Salute e benessere femminile

Art. 10

Medicina di genere e cura personalizzata

1. La Regione Emilia-Romagna tutela il diritto alla salute come sancito dall'articolo 32 della Costituzione, garantendo parità di trattamento e di accesso alle cure con particolare riguardo alle differenze di genere e relative specificità; favorendo la formazione dei professionisti della sanità e dei rappresentanti dei lavoratori per la sicurezza per garantire nell'ambito dell'assistenza un approccio che tenga conto della medicina di genere.
2. Le aziende pubbliche sanitarie, le aziende ospedaliere e le strutture socio-sanitarie della Regione Emilia-Romagna valorizzano l'approccio di genere nella cura e nell'assistenza di donne e bambine, di uomini e bambini; offrono un'informazione corretta ed equa sulle problematiche di salute e sulle differenze di genere; promuovono l'attività scientifica e di ricerca secondo l'ottica di genere, implementando percorsi di ricerca, prevenzione, diagnosi, cura farmacologica e riabilitazione orientate all'equità di genere; realizzano un'attività formativa professionale permanente con l'obiettivo di fornire la conoscenza di problematiche specifiche connesse alla diversità di genere e alla sicurezza sul lavoro.
3. La Regione Emilia-Romagna, anche in collaborazione con lo Stato, università, enti pubblici e privati, mass media e associazioni, promuove mediante appositi accordi campagne di comunicazione, informazione e sensibilizzazione sulla salute di genere, sulle patologie genere-specifiche, sulle differenze nella prevenzione e trattamento.
4. Agli obiettivi del presente Titolo sono adeguati tutti i documenti programmatici della sanità regionale, in particolare il Piano sociale e sanitario regionale, al fine di contribuire alla individuazione, promozione e monitoraggio dei determinanti di genere nell'organizzazione del lavoro, nella ricerca interdisciplinare, nei *curricula studiorum*, nei percorsi diagnostico-terapeutici, nell'uso dei farmaci, nei valutatori dei dati di efficacia e produttività del sistema sanitario, per fornire prestazioni appropriate e cure personalizzate coinvolgendo tutti gli operatori della sanità, in primo luogo i medici di famiglia.
5. L'Agenzia sanitaria e sociale regionale, nell'ambito delle proprie competenze, in forza degli indirizzi approvati dalla Giunta e nel rispetto della presente legge, adotta, nella formulazione dei propri programmi e delle proprie rendicontazioni l'approccio *equity oriented*, con particolare attenzione alle differenze di genere.

EQUITÀ IN TUTTE LE POLITICHE E MEDICINA DI GENERE

- **Medicina di genere come azione pervasiva a tutti i livelli del sistema**, allo stadio attuale e nella prospettiva del recepimento del Piano nazionale per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, **si prevede che le aziende proseguano nel 2021 l'azione di diffusione dell'approccio e di sensibilizzazione degli operatori al riguardo.**
- ➤ Indicatori e target: Tutte le aziende dovranno:
 - o Individuare **un referente aziendale per l'equità** e assicurarne la partecipazione ad almeno due incontri del coordinamento regionale Equità & Diversità.
 - o Attivare un percorso, in collaborazione con l'ASSR, per la **definizione del piano aziendale delle azioni sull'equità** e della struttura del board aziendale equità, quali strumenti di raccordo delle attività assunte ed implementate ai diversi livelli di programmazione, pianificazione e gestione;
 - o Utilizzare almeno uno **strumento di equity assessment sulle principali vulnerabilità sociali della popolazione di riferimento del proprio territorio** aziendale, anche in riferimento a quanto menzionato negli obiettivi relativi al Piano Regionale della Prevenzione e alla Legge Regionale n. 19/2018
 - o Attivazione di **almeno una iniziativa formativa in tema di medicina di genere ed equità** con la partecipazione degli operatori compresi i medici convenzionati, inserendo tali attività nel programma aziendale sull'equità.

DIFFERENZE DI GENERE E CAREGIVING

- In Italia il 71% dei care giver è donna. Quasi 3 volte su 4 il familiare che si occupa di un anziano che ha bisogno di cure in Italia è donna. I caregiver possono essere, prevalentemente, badanti (67,2%), coniugi o compagni (7,5%), figli e figlie (18,8%).
- in Italia sono più di 3 milioni i Caregiver familiari (CF), ovvero le persone che in maniera gratuita e continuativa si prendono cura di familiari non autosufficienti o con patologie croniche invalidanti
- Sei volte su dieci (60,9%) questi caregiver familiari, in prevalenza donne, sottraggono tempo alle proprie attività per provvedere alle cure del malato.



Quotidiano sanità 7 marzo 2022

DIFFERENZE TRA GENERI



- Molte malattie comuni a uomini e donne presentano molto spesso **differente incidenza, sintomatologia e gravità** (es: Alzheimer, ansia, depressione, malattie autoimmuni)
- Uomini e donne possono presentare inoltre una **diversa risposta** alle terapie e **reazioni avverse** ai farmaci. L'accesso alle cure presenta rilevanti diseguglianze legate al genere.
- **Le donne si ammalano di più, consumano più farmaci e sono più soggette a reazioni avverse**

INCIDENZA MALATTIE NEI DUE GENERI



INCIDENZA (%)	DONNE	UOMINI
Ipertensione	79,6	72,4
Dislipidemia	16,6	11,8
Depressione	9	4,4
Asma	2,8	2,0
Osteoporosi	9,6	2,2

- Rapporto OsMed 2021

PREVALENZA D'USO FARMACI 2021

Rapporto OsMed 2021



Prevalenza d'uso (%)	Donne	Uomini
Sedativo-ipnotici e ansiolitici	8,4	3,9
Ipolipemizzanti (dislipidemia familiare)	59,6	52,8
Antidepressivi	33,5	25,6
Antiasmatici	23,3	20,3
Farmaci per osteoporosi	56,0	23,2
Antipertensivi	79,6	72,4

CONSUMO FARMACI

- Differenza di esposizione ai farmaci con una prevalenza media che raggiunge il **58% negli uomini** e il **67% nelle donne**
- Consumo e spesa: **1.107 DDD** negli uomini e **1.257 DDD nelle donne**, nonché **197 euro pro capite** negli uomini e **204** nelle donne

Figura 1.4.1 Andamento della prevalenza d'uso per età e genere dei farmaci territoriali 2021

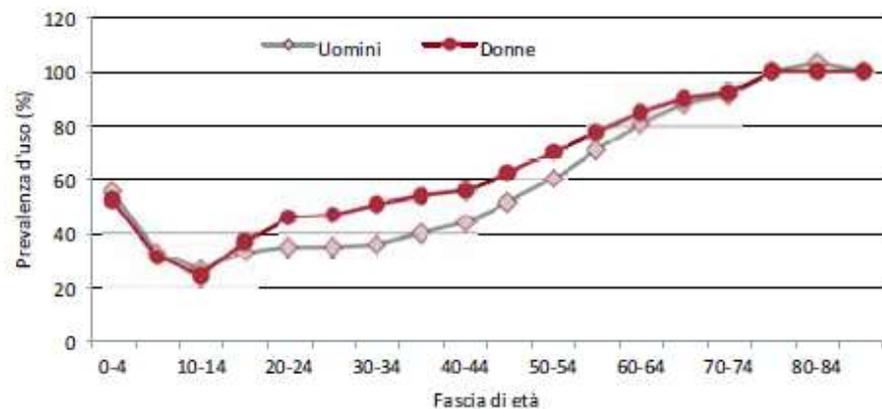
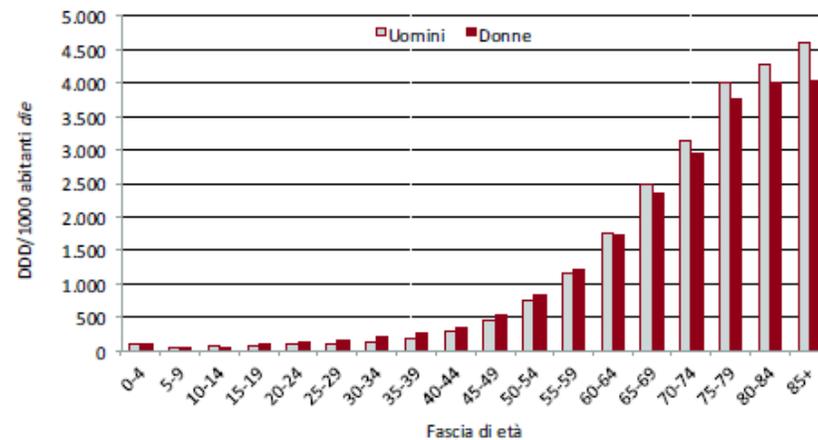


Figura 1.4.2 Andamento delle DDD/1000 abitanti die territoriali 2021 per età e genere



FARMACOLOGIA DI GENERE

- E' la branca della Farmacologia che evidenzia e definisce differenze di **efficacia** e **sicurezza** dei farmaci in funzione del **genere**
- ▶ La Farmacologia di genere intende indagare e definire queste differenze, dove presenti, allo scopo di superare il bias di genere che ha caratterizzato in passato la ricerca farmacologica, sia clinica che pre-clinica



I FARMACI POSSONO AGIRE IN MANIERA DIVERSA

The sleeping tablet Ambien, one of the most commonly used in the world, a decade after its approval in 1992, **worrying reports began to emerge.**

Women were behaving bizarrely after taking the sedative, then having no recollection of what they'd done. There were accounts of people being involved in driving accidents the morning after taking the tablets.

Research confirmed that **women were more likely than men to have bad side effects** after taking Ambien. Then, in 2013, US drug regulators confirmed there was a problem: the manufacturer's recommended dose was double what it should be for women.

The research leading up to the drug's launch had not separated out men and women, so it had taken two decades of public use to recognise that women metabolised Ambien at a significantly slower rate than men. The result was that when they woke up, they still had the drug in their system, leaving them drowsy, confused and liable to have a car crash.

SEX MATTERS

Medicine has long worked on the assumption that **women are essentially men with boobs and tubes** – and so ‘women’s health’ became a term associated with the reproductive organs.

It was only at the dawn of the 21st Century, with the emergence of evidence that **women were experiencing heart attacks entirely differently from men**, that the old ‘bikini medicine’ outlook began to be seriously challenged.

Heart researchers found that all those supposedly ‘classic’ symptoms – a tight pain in the chest, shooting pains down the arm, dizziness – were actually male symptoms.

Women experience other signs such as *shortness of breath, fatigue, nausea, and pain in the jaw or back.* Yet these symptoms, which may be down to different patterns of obstruction in women’s coronary arteries, were not in the research literature, and were not being recognised by doctors. Women were dying of heart attacks as a result.

Heart Attack Warning Signs

Men

- Cold Sweats
- Crushing Chest Pain
- Pain in Left Arm

Women

- Dizziness, Lightheadedness and/or a Sense of Dread
- Extreme Jaw and/or Back Pain
- Chest Pain and Discomfort
- Sudden Shortness of Breath
- Nausea and/or Sweating

Fast Action Saves Lives

Whether you're a man or a woman, don't wait more than five minutes to call 911 if you suspect you are having a heart attack.

Lahey Health

FARMACOCINETICA DI GENERE

- ▶ Nelle donne il **peso corporeo** è minore, ma la percentuale di **tessuto adiposo** è maggiore rispetto agli uomini
- ▶ Il **pH gastrico** più acido negli uomini (1,92) rispetto alle donne (2,59); secrezione gastrica minore nelle donne e più lento svuotamento gastrico
- ▶ Minore attività dei **CYP450** nelle donne
- ▶ Filtrazione glomerulare ridotta nelle femmine
- ▶ Influenza degli **ormoni sessuali** nelle donne che si comportano come fattori di trascrizione su diversi organi influenzando la farmacocinetica

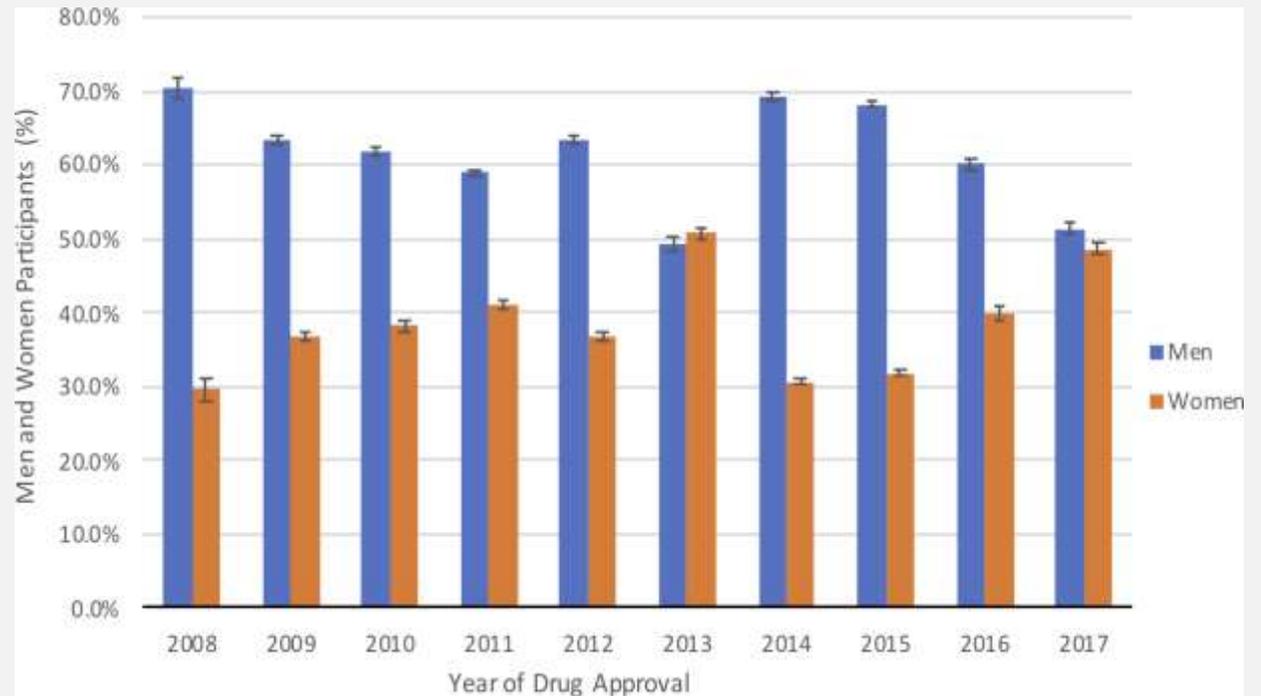
Tabella 1 Alcune differenze fisiologiche e biochimiche che influenzano la farmacocinetica di alcuni farmaci

Parametri fisiologici	Uomo adulto	Donna adulta	Parametri farmacocinetici
Peso (kg)	++	-	Distribuzione
Altezza (m)	++	-	Distribuzione
Acqua totale (L)	++	-	Distribuzione
Acqua intracellulare (L)	+	-	Distribuzione
Acqua extracellulare (L)	++	-	Distribuzione
Plasma (L)	-	+	Distribuzione
Tessuto adiposo	-	+	Distribuzione
Tessuto muscolare	++	-	Distribuzione
pH gastrico *	+	-	Assorbimento orale
Svuotamento gastrico *	+	-	Assorbimento orale
Motilità intestinale *	+	-	Assorbimento orale
Flusso ematico gastrico	+	-	Assorbimento orale
Flusso d'organo medio **	-	+	Distribuzione
Funzionalità renale ***	++	-	Eliminazione
Funzione polmonare	+	-	Assorbimento ed eliminazione
Gittata cardiaca corretta per l'indice di massa corporea	+	-	
Acetilcolinesterasi e butilcolinoesterasi	+	-	Metabolismo: acetilcolina, succinilcolina, cocaina
Alcol deidrogenasi 1	-	+	Metabolismo: ciclofosfamide
Aldeide deidrogenasi	+	-	Metabolismo: ciclofosfamide
Catecol-O-Metil transferasi	+	-	Metabolismo: dopamina, norepinefrina, epinefrina, levodopa, azatioprina
CYP1A2	+	-	Metabolismo: caffeina, clozapina, steroidi, lidocaina, mexiletina
CYP2A6	-	+	Metabolismo: nicotina
CYP2B6	+	-	Metabolismo: ciclofosfamide, tiotepa, procarbazine
CYP2C19	=	=	
CYP2D6	+	-	Metabolismo: cisplatino, etoposide, propranololo, metoprololo, tamoxifen, ondasentron, nortriptilina, ecc.
CYP2E1	+	-	Metabolismo: cisplatino, etoposide
CYP3A4 (fegato)	-	+	Metabolismo: verapamil, midazolam, triazolam, alprazolam, nifedipina, zolpidem, imatinib, sunitinib, budesonide, ecc.
Diidropirimidina deidrogenasi	+	-	Metabolismo: 6-mercaptopurina, 5-fluorouracile
P-glicoproteina	+	-	
Trasportatore dell'acido urico di tipo 1	+	-	Eliminazione: salicilati, fenilbutazone, indometacina, losartan, prazosartan, telmisartan, furosemide, benzilpenicillina

*in funzione dei livelli ormonali; **il flusso non presenta differenze significative tra uomo e donna nell'osso, nelle surrenali, nel cervello, nel polmone, nella tiroide, nella cute, quello muscolare ed epatico è maggiore nell'uomo mentre quello cardiaco, renale ed a livello del tessuto adiposo è maggiore nelle femmine; ***maggiore negli uomini, ma la differenza tende a sparire in funzione dell'età; a 70 anni le differenze sembrano essere annullate. [6, 16, 17, 30].

INCLUSIVITÀ STUDI PRE-CLINICI E CLINICI

- A livello cellulare numerosi determinanti (genetici, epigenetici, ormonali e ambientali) sono alla base delle **differenze tra cellule maschili e femminili**
- Per molto tempo **negli studi clinici i soggetti arruolati sono stati prevalentemente di sesso maschile**, negli studi **preclinici *in vitro*** (su linee cellulari o cellule isolate) non è stato riportato il sesso di origine dell'organismo da cui derivano le cellule e per quelli ***in vivo*** (su animali da esperimento) sono stati usati animali di sesso maschile

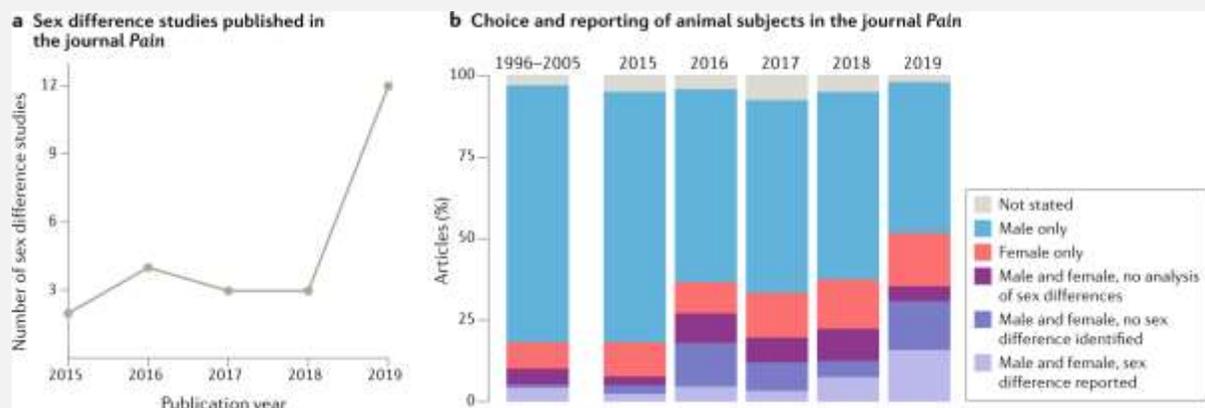


Percentage of men and women participating overall in cardiovascular and diabetes mellitus pivotal drug trials according to year of drug approval.

GENDER RESEARCH GAP NEGLI STUDI SPERIMENTALI

- ▶ Riferimento principale negli studi è ancora oggi **il maschio bianco caucasico 70 Kg**
- ▶ L'inserimento delle **donne negli studi clinici** pone la necessità di **implementare l'analisi dei dati in maniera genere-mirata**, includendo le fasi mestruali, l'uso di contraccettivi, la menopausa
- ▶ La media delle donne arruolate per gli studi in ambito cardiovascolare è del 33%
- ▶ **Solo il 50% dei trial completati dal 2006 riporta i risultati in una prospettiva di genere**
- ▶ Maggior arruolamento delle donne si è avuto soprattutto nella fase 3, sebbene ancora sottorappresentate nell'area cardiovascolare e nell'oncologia non genere-specifica
- ▶ Leggero trend positivo si osserva anche negli studi di fase 1 e 2, dove l'arruolamento delle donne rimane molto scarso

LA DIVERSA PERCEZIONE DEL DOLORE



Meta-Analysis > Pharmacol Res. 2019 Oct;148:104447. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104447.

Epub 2019 Sep 6.

Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis

Claudia Pisanu ¹, Flavia Franconi ², Gian Luigi Gessa ³, Sergio Mameli ⁴, Giovanni Maria Pisanu ⁵, Ilaria Campesi ⁶, Lorenzo Leggio ⁷, Roberta Agabio ⁸

Affiliations + expand

PMID: 31499196 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104447

Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature

• Jeffrey S. Mogil *Nature Reviews Neuroscience* (2020)

Le donne hanno maggiori probabilità di sviluppare condizioni che possono portare a stimoli nocicettivi e a dolore cronico. Emicrania, fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatoide hanno una prevalenza femminile

- Uomini e donne hanno risposte diverse agli oppioidi
- La conoscenza è ancora scarsa sulle differenze
- Pare che siano sufficienti dosi inferiori per le donne
- Necessità di condurre studi clinici e osservazionali

IMMUNITÀ NELLE DONNE

Gli ormoni sessuali femminili hanno come azione la **stimolazione ed il potenziamento** della **risposta immunitaria** responsabili del maggiore rischio di sviluppo di **malattie autoimmuni**. Nelle malattie autoimmuni le donne rappresentano 8 pazienti su 10

- sclerosi multipla (incidenza donne:uomini 2:1),
- epatite autoimmune (4:1),
- ipertiroidismo o malattia di Graves o morbo di Basedow (7:1),
- ipotiroidismo o tiroidite di Hashimoto (19:1)
- artrite reumatoide (3:1),
- sclerosi sistemica (12:1),
- sindrome di Sjögren (16:1)

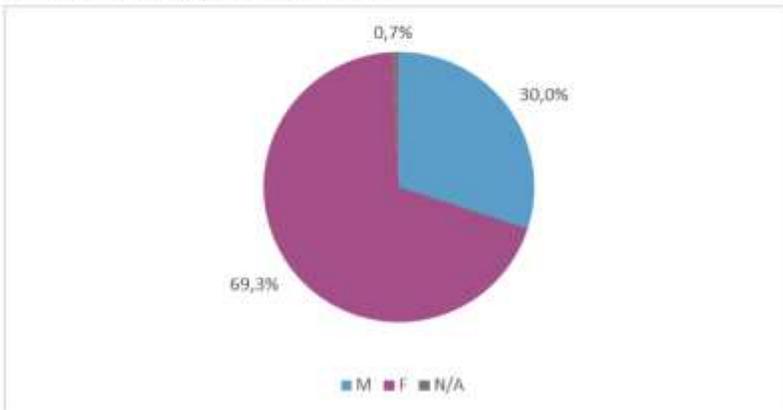
Gli ormoni tuttavia concorrono anche ad una **migliore protezione** delle donne in età fertile nei **confronti delle infezioni** rispetto agli uomini (in natura necessaria per la protezione del feto)

Nature Communications 2021; 12 : 4015
Biol Sex Differ 2015; 6 : 19
J Allergy Clin Immunol 2019; 143 : 1465-1473
Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10 : 265

COVID-19 E DIFFERENZE DI GENERE

Si conferma una distribuzione asimmetrica delle segnalazioni rispetto al sesso (Figura 5), con il 69,3% delle segnalazioni che riguarda le donne (133/100.000 dosi somministrate) e il 30% gli uomini (61/100.000 dosi somministrate) a fronte di una esposizione sovrapponibile fra i sessi (51% delle dosi somministrate nel sesso femminile e 49% nel sesso maschile). Tale andamento si mantiene per tutte le classi di età ed è osservabile anche negli altri Paesi europei e nei principali studi condotti, in linea con quanto osservato in generale per tutti i vaccini, soprattutto negli adulti, e in relazione a vari fattori (attitudine alla segnalazione, possibili determinanti biologici genetici o ormonali, ecc.).

Figura 5 - Distribuzione del tasso di segnalazione per sesso



13° Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19

27/12/2020 - 26/09/2022

- Osservate differenze nelle risposte del sistema immunitario maschile e femminile a COVID-19 che si presenta in forma **più aggressiva nel sesso maschile** (nel mondo, il rapporto donne:uomini ricoverati in terapia intensiva è di 10:18).
- Gli studi del **Long Covid** evidenziano rischio di sviluppo 2 volte maggiore **nelle donne** rispetto agli uomini.
- Gli effetti collaterali riportati in riferimento ai vaccini COVID-19 sono attribuibili per il 79.1% a donne in USA, per l'83% in Norvegia, per il 73% in Italia (dati giugno 2021)
- Dati a conferma dello studio pubblicato nel 2019 che ha dimostrato che negli adulti **l'80% dei casi di anafilassi da vaccinazione** si verifica in donne.

Gender differences in COVID-19. Maturitas. 2022 Jul;161:72-73.
J Allergy Clin Immunol 2019; 143 : 1465-1473

LE REAZIONI AVVERSE NELLA DONNA

La carenza di indagini pre-marketing rivolte alle donne rende **difficile la valutazione di differenze di genere in termini di efficacia e sicurezza dei farmaci** che possono emergere solo nella fase post-marketing in un contesto di *real life*.

Dati epidemiologici che provengono dalla pratica clinica evidenziano una **maggiore incidenza e gravità delle reazioni avverse** a farmaci nelle donne.

- Suscettibilità femminile a **problematiche cardiologiche** (torsades de point, aritmia ventricolare indotta da farmaci, sviluppo della sindrome del prolungamento del QT)
- **Politerapia** più frequente nelle donne (associazioni estro-progestiniche in età fertile, TOS)
- Il dosaggio individuato per soggetti di sesso maschile di 70 kg
- Fluttuazioni ormonali nell'arco della vita (menopausa, ciclo mestruale)

Fattori predisponenti a **MAGGIORE GRAVITA'** e **FREQUENZA** delle ADR: le donne hanno un **rischio maggiore (1,5-1,7 volte) di sviluppare ADR**
Il 59% dei ricoveri dovuto a ADRs è a carico dalle donne

Ital J Gender-Specific Med 2019;5(3):114-122

Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95.

LE REAZIONI AVVERSE NELLA DONNA

- Studio di segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco inserite in RNF
 - Emerse differenze di genere in termini di numero di segnalazioni e gravità delle reazioni avverse nella fascia di età compresa tra i 18 e i 64 anni
 - Questa fascia di età risulta soggetta la maggior parte dei casi a politerapia, che aumenta rischio di sviluppo di ADR
- ▶ Il maggior numero di sospette ADR riguarda donne (57,2% VS 41,8%)
 - ▶ Implementazione delle attività di farmacovigilanza genere-specifiche permetterebbe migliore caratterizzazione del profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati nella pratica clinica

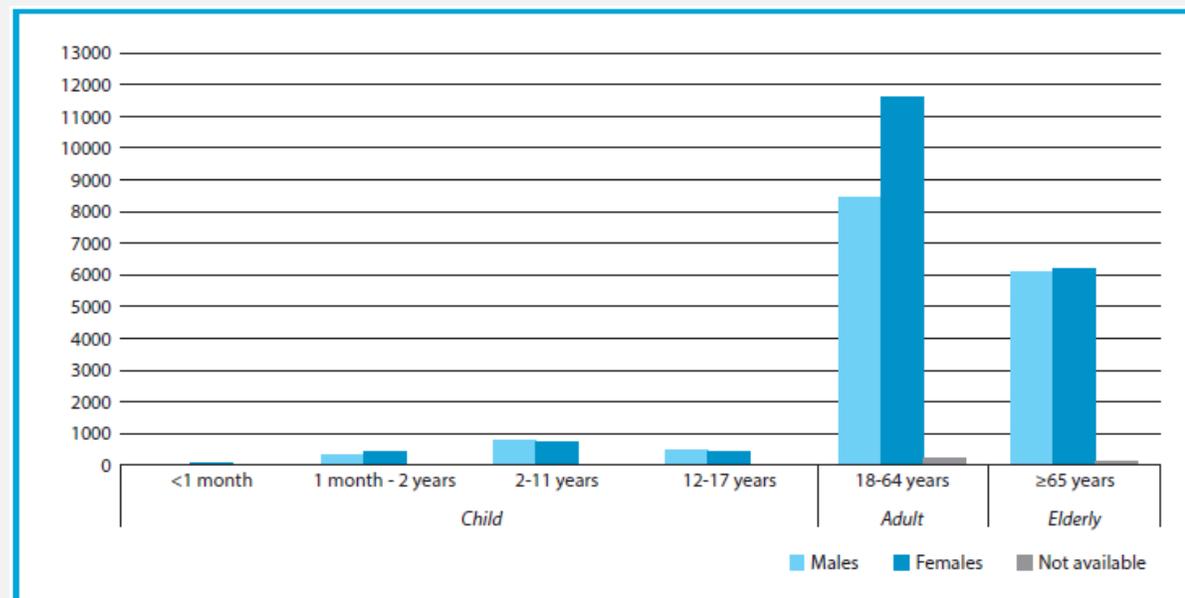
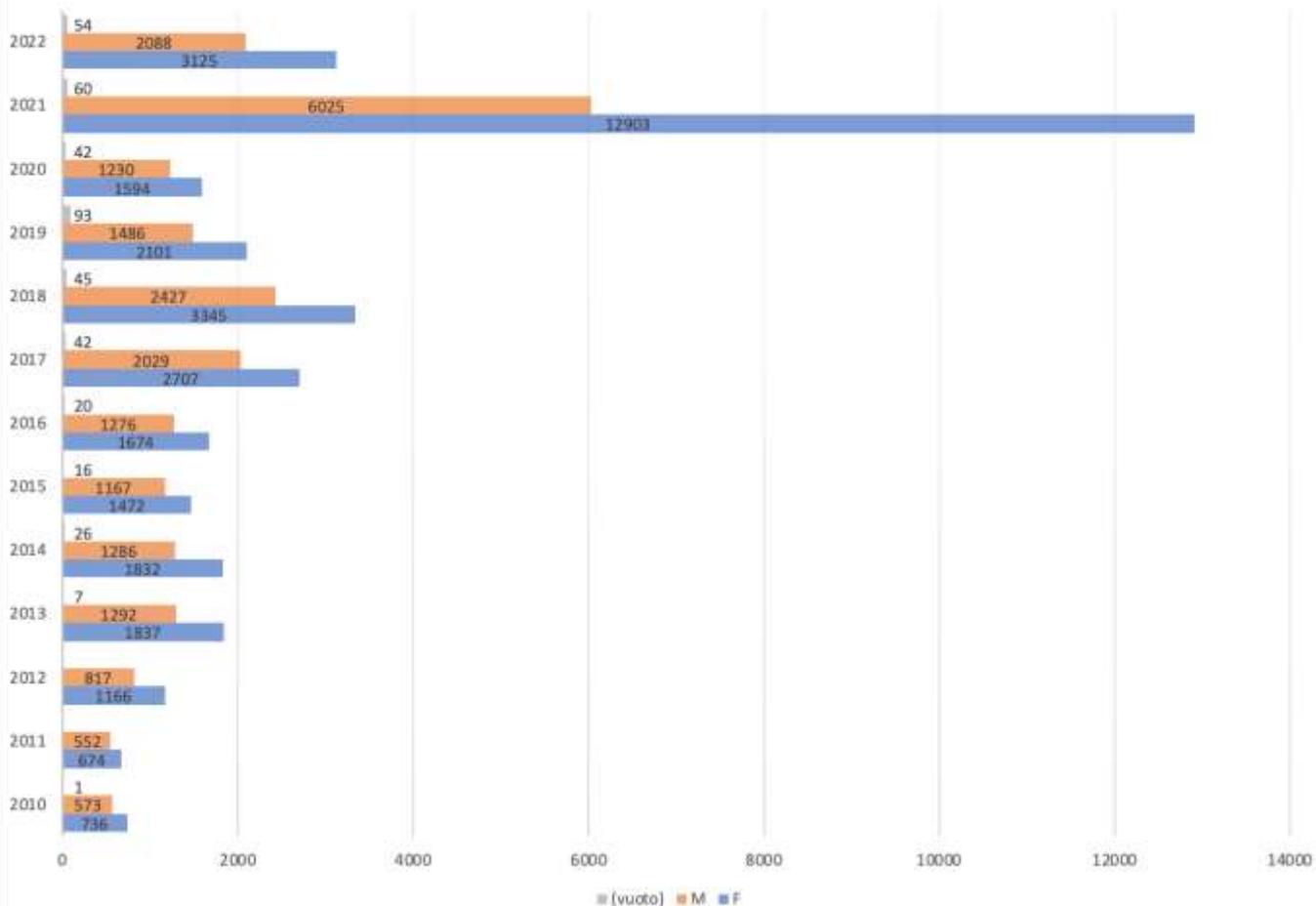


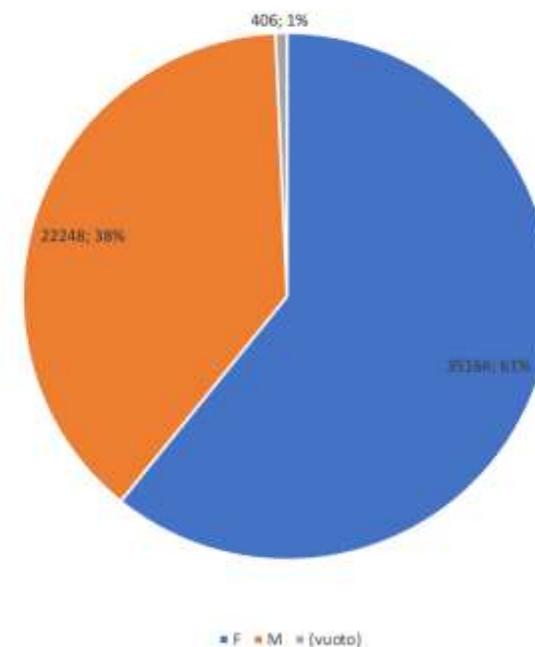
Figure 2. Adverse drug reactions report trend broken down by age range in the Campania Region for the period 2001-2018.

LE REAZIONI AVVERSE SEGNALATE IN REGIONE

REAZIONI AVVERSE DA FARMACO PER GENERE IN RER

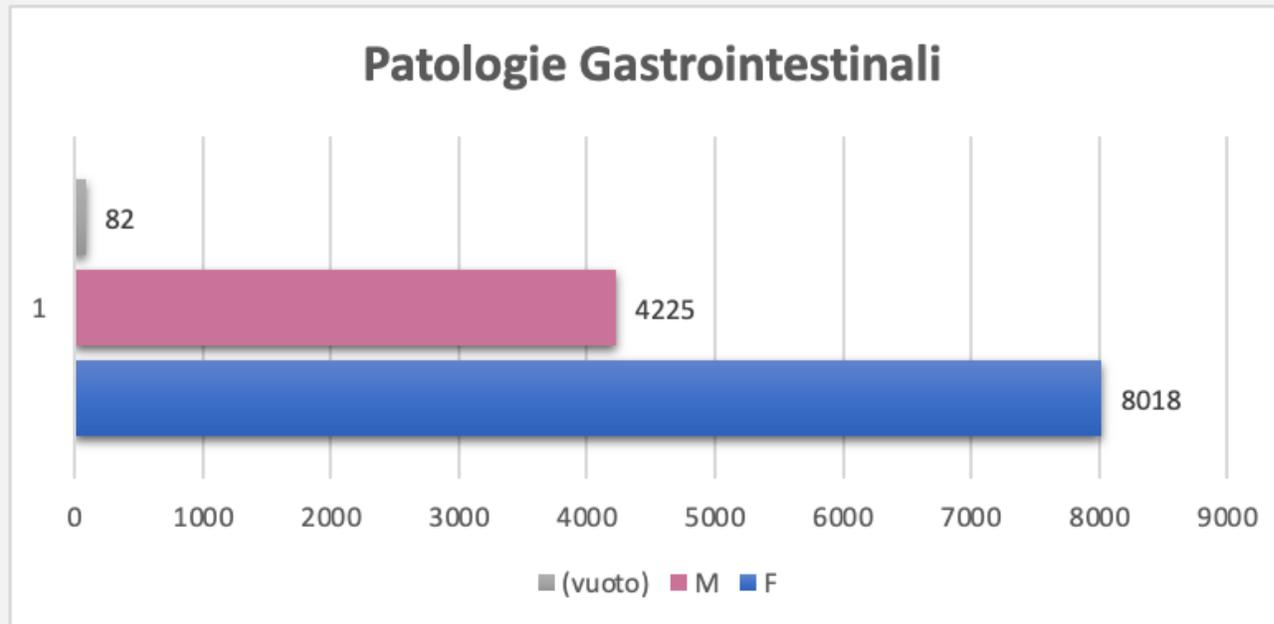


Numerosità segnalazioni di farmacovigilanza per sesso 2010 -2022 RER



Dal 2010 al 2022, su 57820 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci in commercio il 61% proveniva da donne e il 38% da maschi.

REAZIONI AVVERSE A LIVELLO GASTROINTESTINALE



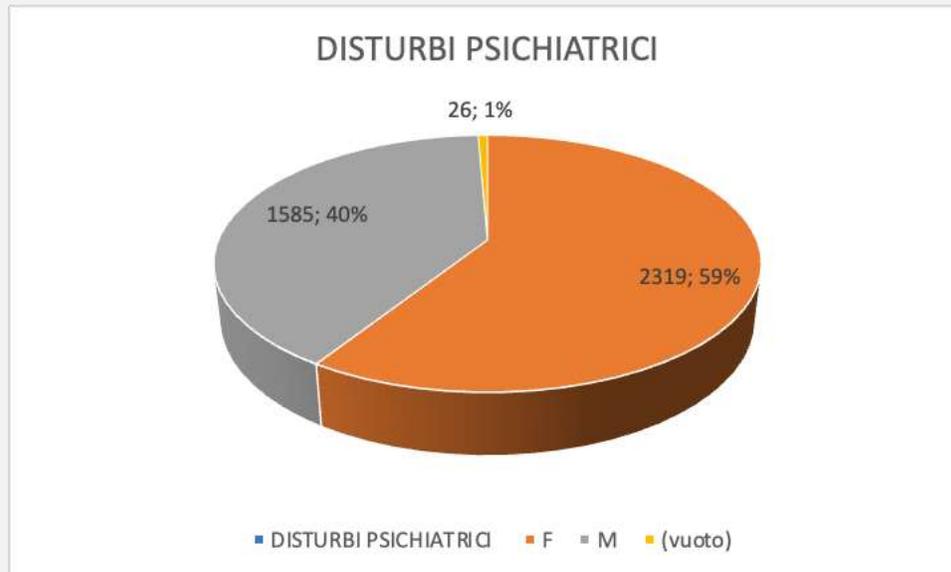
REAZIONI AVVERSE A CARICO DEL SISTEMA NERVOSO

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO



Recettori del dolore diversi e necessità di aggiustare la dose per farmaci oppioidi, antiepilettici

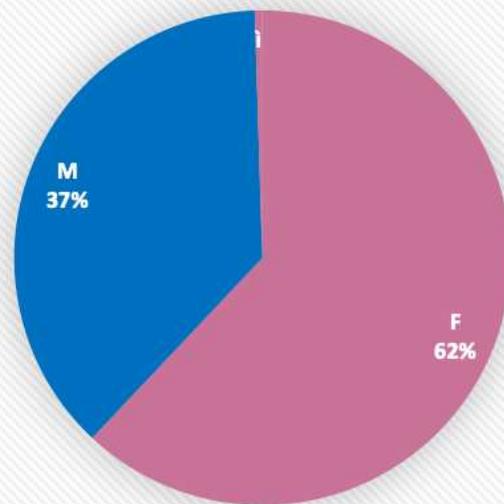
REAZIONI AVVERSE DI TIPO PSICHIATRICO



Alcuni farmaci hanno un effetto potenziato sulla donna: benzodiazepine, barbiturici, antipsicotici

REAZIONI AVVERSE DI TIPO CARDIACO

Patologie Cardiache



Maggiore rischio di prolungamento del tratto QT con insorgenza di torsioni di punta

PROSPETTIVE FUTURE

- Inclusione delle donne negli **studi clinici** anche di fase I e II che dovrebbero anche prevedere un'**analisi stratificata per genere**
- Intraprendere **attività genere-specifiche nel contesto della farmacovigilanza**, atte a ridurre i rischi associati all'uso dei prodotti medicinali e analizzare i relativi rischi-benefici
- “**Personalizzazione delle terapie**”: valutando e gestendo le patologie, considerando non solo sesso biologico ma anche parametri quali identità di genere, età, etnia, livello culturale, confessione religiosa, orientamento sessuale, condizioni sociali ed economiche.

Nuovi approcci verso la Medicina di Genere

- La rivista Nature ha comunicato che, tutti i ricercatori e le ricercatrici che intendono inviare i loro articoli alle riviste del gruppo Nature dovranno **dichiarare le modalità con le quali il sesso e il genere sono stati considerati nel disegno dello studio** o specificare il motivo della mancanza della distinzione. Inoltre dovranno essere **forniti i dati disaggregati per sesso e genere**.
- La variazione al codice etico della politica editoriale di Nature, che si basa sulle **linee guida SAGER (Sex and Gender Equity in Research)**, verrà quindi applicata a tutti gli studi che prevedono la partecipazione di esseri umani o altri vertebrati e a quelli che si svolgono su linee cellulari

Nuovi approcci verso la Medicina di Genere

Nel 2017 è stato istituito il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con l'obiettivo:

- Sviluppo attività formative e divulgative per la diffusione della Medicina di Genere
- Sviluppo di una Rete di centri italiani e ampliamento a livello europeo
- Promuovere la ricerca per identificare come le differenze di genere si manifestano sia nelle patologie che nella risposta alle terapie

OBIETTIVI DEL PIANO PER L'APPLICAZIONE E LA DIFFUSIONE DELLA MEDICINA DI GENERE

- a) previsione di un **approccio interdisciplinare** tra le diverse aree mediche e le scienze umane che tenga conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire l'appropriatezza della ricerca, della prevenzione, della diagnosi e della cura
- b) **promozione e sostegno della ricerca** biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere
- c) **promozione e sostegno dell'insegnamento** della Medicina di Genere, garantendo adeguati livelli di formazione e di aggiornamento di tutto il personale medico e sanitario
- d) **promozione e sostegno dell'informazione pubblica** sulla salute e sulla gestione delle malattie, in un'ottica di differenza di genere

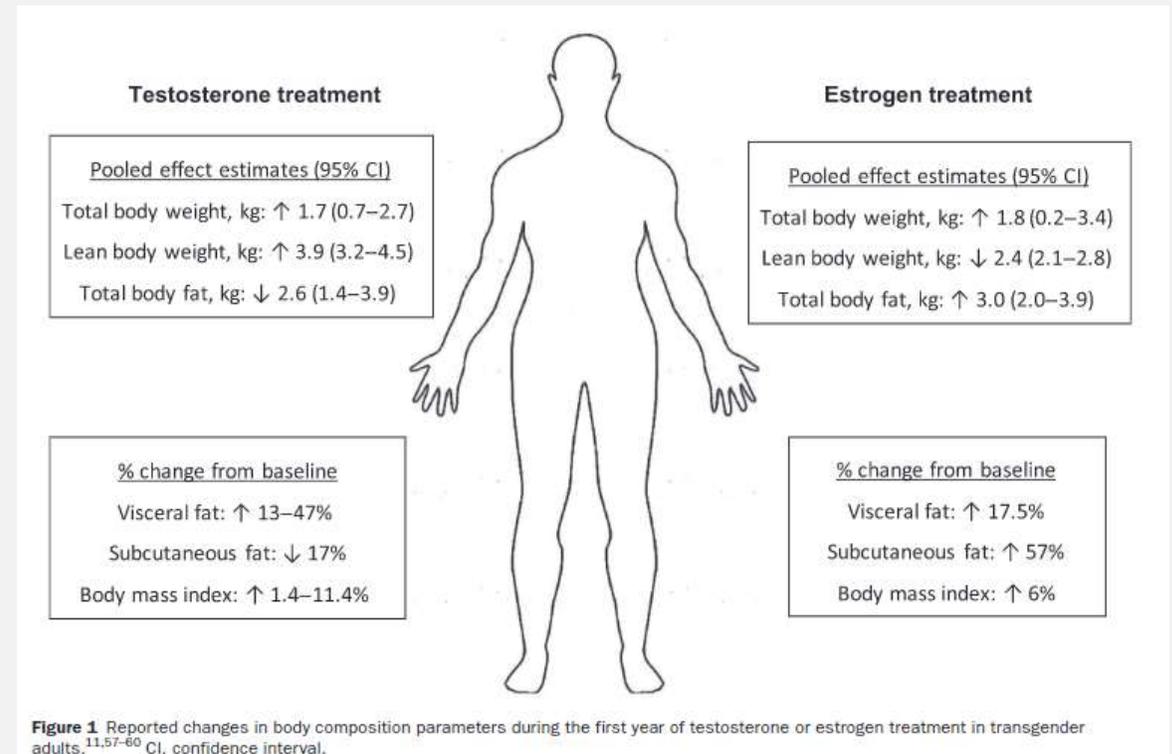
FARMACOLOGIA TRANSGENDER

- La popolazione transgender sta crescendo a livello globale
- La farmacologia clinica deve rimanere al passo con i cambiamenti in atto nel mondo LGBTQIA+
- Trattamento a lungo termine con testosterone o estrogeni può condizionare la composizione della massa del soggetto
- I dati sulle interazioni farmacologiche della popolazione globale possono non essere sufficienti per prevedere l'efficacia e la sicurezza dei farmaci

Table 4 Predicted changes in major drug-metabolizing / transport protein activities during hormone therapy

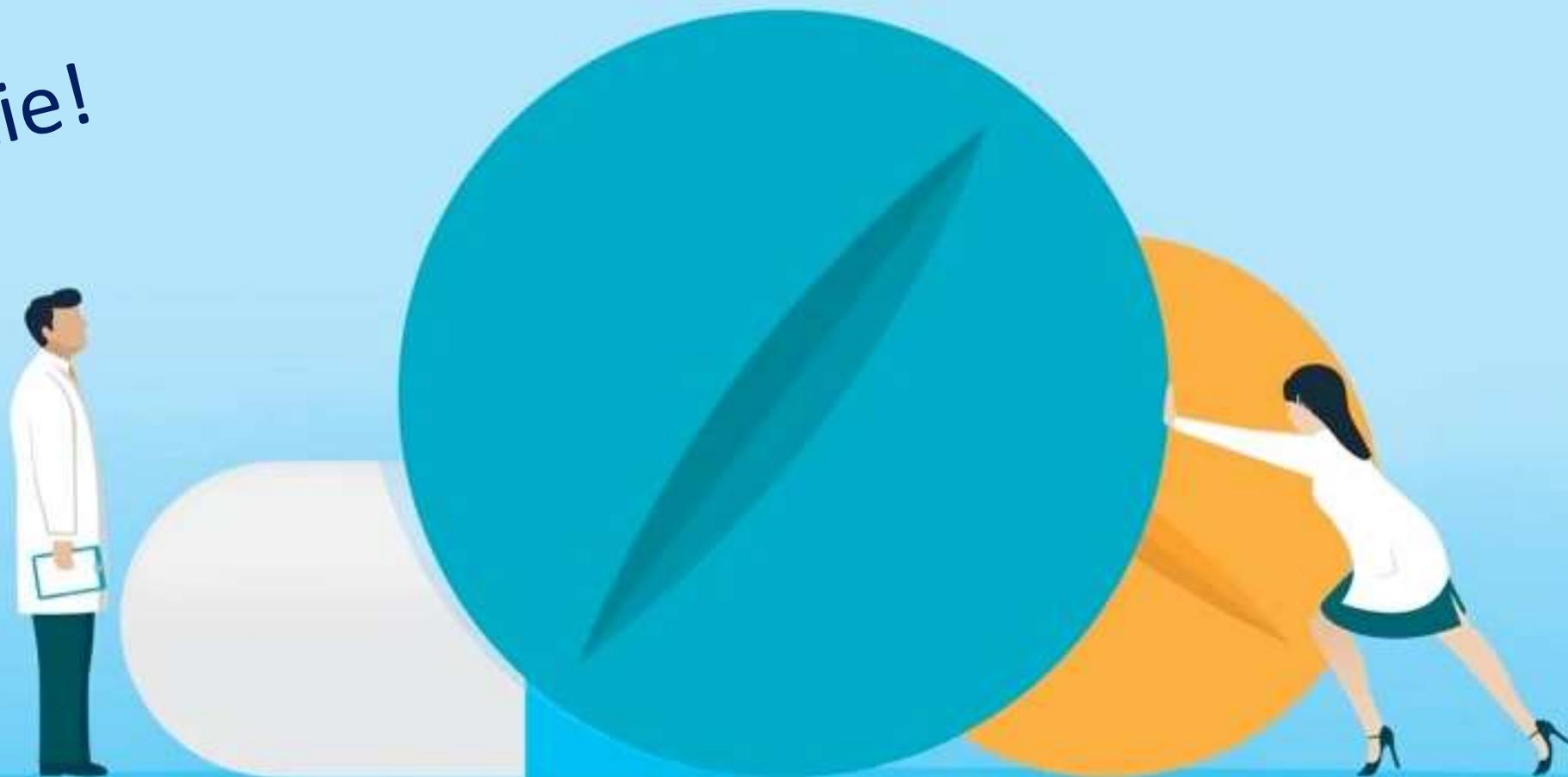
Enzyme / transporter protein	Testosterone treatment	Estrogen treatment	Substrates (examples of medications potentially taken by transgender adults)
CYP1A2	?	↓	Duloxetine, clozapine, mirtazapine, olanzapine, ondansetron, theophylline
CYP2B6	↔	↔	Bupropion, efavirenz
CYP2C9	↔	↔	Celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, glyburide, phenytoin, warfarin
CYP2C19	?	↓	Citalopram, escitalopram, sertraline, diazepam, omeprazole, pantoprazole
CYP2D6	?	↔	Citalopram, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, metoprolol, dextromethorphan
CYP3A4	?	↔/↑	Protease inhibitors, midazolam, repaglinide
UGT1A1	?	↑	Lorazepam, oxazepam, bicitegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir, raltegravir
UGT1A4	?	↑	Lamotrigine
P-glycoprotein	?	↑	Atazanavir, darunavir, ritonavir, bicitegravir, dolutegravir, verapamil, dabigatran etexilate

CYP, cytochrome P450; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; ↑, increase; ↓, decrease; ↔, no significant change; ?, unknown.



Cirrincione, L.R. and Huang, K.J. (2021), Sex and Gender Differences in Clinical Pharmacology: Implications for Transgender Medicine. Clin. Pharmacol. Ther., 110: 897-908.

Grazie!



Elisa.Sangiorgi@Regione.Emilia-Romagna.it