



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI SALERNO

LA REGIONE CAMPANIA E LA MEDICINA DI GENERE

LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E L'IMPATTO SUL GENERE

Amelia Filippelli MD, PhD

Dip. di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Salerno

Direttore UOC di Farmacologia Clinica - AOU S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

amelia.filippelli@sangioannieruggi.it; afilippelli@unisa.it







SPERIMENTAZIONE CLINICA E DIFFERENZE DI GENERE

- Numero esiguo di protocolli per valutare l'efficacia e/o la sicurezza di un farmaco nelle donne: il dose finding è basato su individui maschili
- Pochissimi studi sui farmaci in relazione alle diverse fasi del ciclo riproduttivo femminile, con particolare attenzione alla gravidanza
- Sottorappresentazione delle donne nelle sperimentazioni precliniche e cliniche



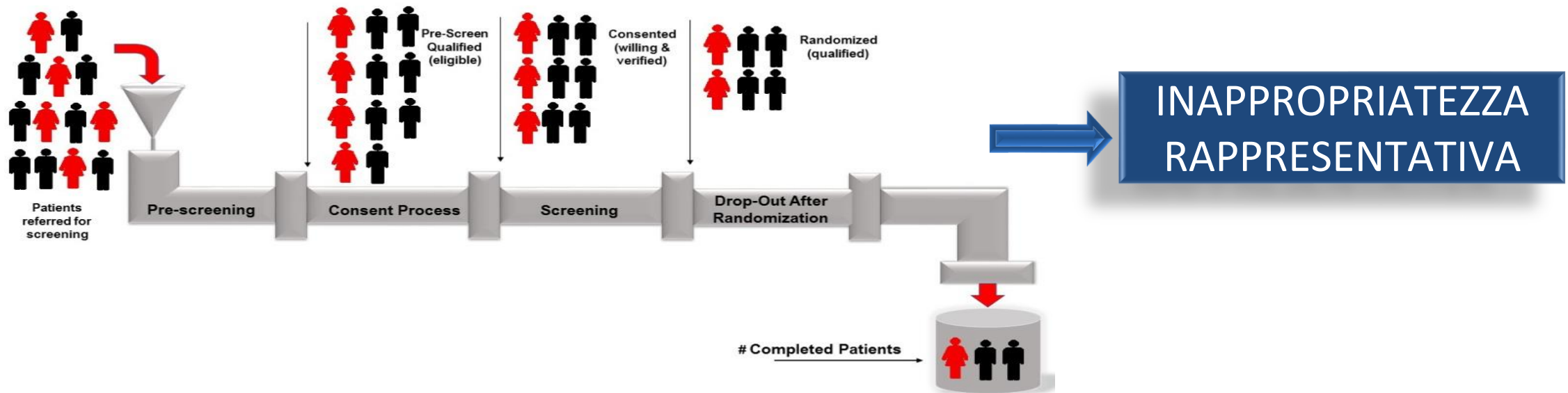


SPERIMENTAZIONE CLINICA

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	77	15,5	163	32,7	219	44,0	37	7,4	2	0,4	498	88,3
Femmine	2	6,5	11	35,5	13	41,9	5	16,1	0	0,0	31	5,5
Maschi	0	0,0	18	51,4	14	40,0	3	8,6	0	0,0	35	6,2
Totale	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564	100,0



PREGIUDIZIO DI GENERE E SOTTORAPPRESENTAZIONE NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA





SPERIMENTAZIONE CLINICA

Categoria terapeutica	% degli studi che includono le donne	% delle donne arruolate
Anestetici, analgesici e antireumatici	88	33,8
Antivirali	50	27,5
Sistema cardiovascolare e renale	54,5	27,8
Apparato gastrointestinale	60	43,8
Metabolismo e sistema endocrino	65,5	36,4
Sistema nervoso	36,4	33,2
Psichiatria	67,9	26,0
Oncologia	76,9	34,2
Sistema respiratorio e allergie	41,7	24,9
Riproduzione e urologia	100	37,2

“Farmacologia di genere” F. Franconi, S. Montilla, S. Vella- Seed Ed Sci



LE RAGIONI DELLA SOTTORAPPRESENTAZIONE FEMMINILE

- **Ragioni sociali**: mancanza di tempo (cura familiare o duplice impegno lavorativo e domestico)
- **Ragioni ambientali esterne**: stile di vita, abitudini alimentari, alto ricorso a rimedi naturali
- **Ragioni economiche**: inevitabile aumento dei costi e dei tempi dovuti ad analisi stratificate per uomini e per donne
- **Ragioni biologiche**: diversità biologica e fisiologica, enzimatica e ormonale, variazioni in età fertile e non fertile (ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa), assunzione di anticoncezionali a scopo contraccettivo o terapeutico
- **Possibilità di gravidanza**: contraccezione regolamentata dal promotore della ricerca e problematiche assicurative vs convinzioni etiche e religiose



L'arruolamento delle donne nei protocolli sperimentali è, comunque, una condizione necessaria ma non sufficiente per arrivare all'equità della cura, è infatti necessario anche che il disegno degli studi clinici:

- ✓ Preveda un'analisi di genere
- ✓ Consideri le varie categorie di donne
- ✓ Consideri l'interazione età-genere poiché le differenze di genere possono essere età-dipendenti

Risulta inoltre opportuno che, quando le differenze emergono, siano prodotte raccomandazioni genere-specifiche. Attualmente, infatti, molte delle linee-guida sono basate su studi condotti prevalentemente negli uomini adulti e si traduce nella *real life* in una minore appropriatezza della cura nelle donne rispetto agli uomini.



GENDER BLINDNESS

**FENOMENO «GENDER
BLINDNESS»**
Inadeguatezza delle cure rispetto
al genere



Patologie studiate prevalentemente nell'uomo:
malattie cardiovascolari, malattie renali, AIDS,
morbo di Parkinson, psoriasi



Patologie studiate prevalentemente nelle donne:
depressione, emicrania, osteoporosi, lombalgia





Ministero della Salute

**Piano per l'applicazione e la diffusione della
Medicina di Genere**

(in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)



OBIETTIVO SPECIFICO A1:

Ottenere un quadro completo dal punto di vista strutturale, organizzativo e delle risorse (umane, strumentali, dei servizi) della Medicina di Genere in Italia.

AZIONI PREVISTE:

- 1.1** Individuare i percorsi integrati di assistenza, dichiaratamente attenti alle differenze di sesso e di genere;
- 1.3** Produrre in modo sistematico e diffuso le analisi dei ricoveri ospedalieri, della riabilitazione post-acuzie e del consumo di farmaci e dell'utilizzo di dispositivi medici, con dati sesso-stratificati.



Ministero della Salute

**Piano per l'applicazione e la diffusione della
Medicina di Genere**

(in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018)



OBIETTIVO SPECIFICO A3:

Sviluppare soluzioni innovative di accesso ai servizi, anche valorizzando le esperienze già presenti su territorio nazionale, attuando percorsi di presa in carico della persona in un'ottica di genere, al fine di favorire una maggiore appropriatezza e personalizzazione di tali percorsi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione.

AZIONI PREVISTE:

- 3.1** Proporre raccomandazioni e documenti utili nella definizione di PDTA e definire piani sanitari inclusivi di indicatori di processo e di esito stratificati per sesso e genere (livello di istruzione, nazionalità, ecc.) e per tutte le categorie professionali operanti nel settore sanitario;
- 3.2** Predisporre e implementare PDTA in un'ottica di genere nell'ambito dell'U.O. esistenti.



Il primo passo per comprendere l'impatto del genere è stratificare per sesso





Valutazione dell'impatto epidemiologico ed economico della popolazione con infezioni virali in Regione Campania





Anni 2007-2016

Algoritmo di identificazione



~125500 ricoveri
per HIV e/o HCV



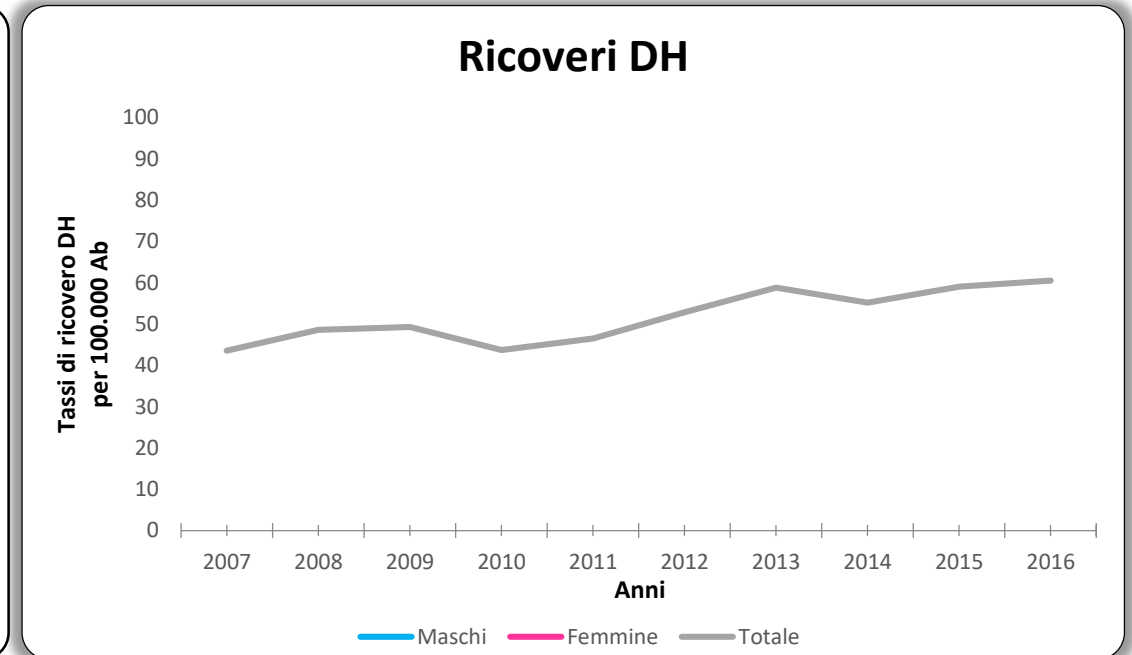
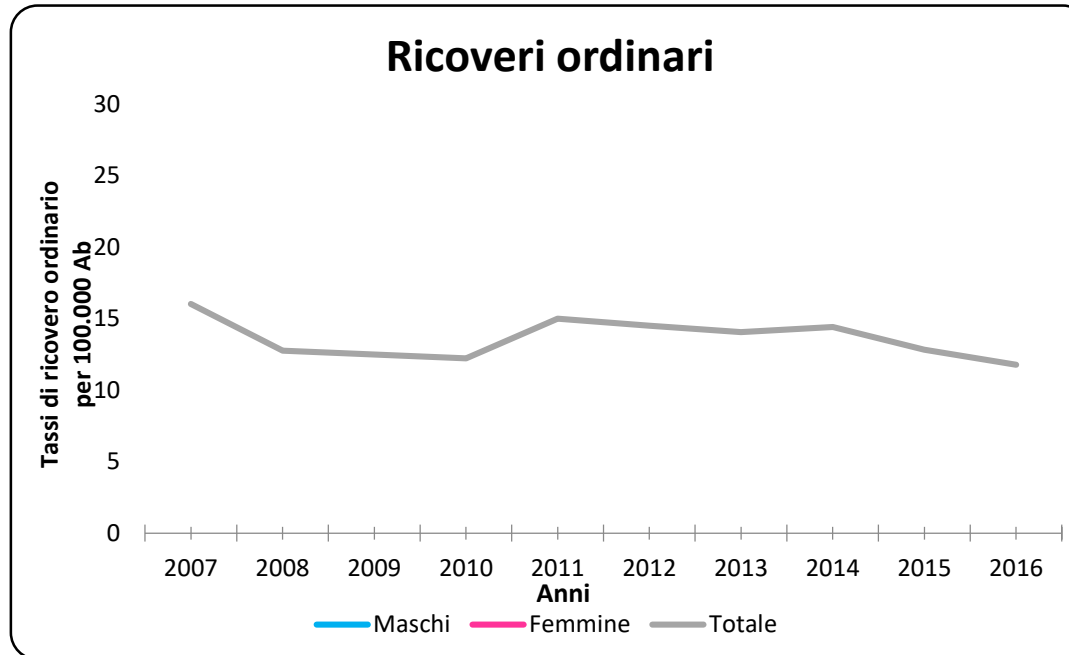
~10 MLN giornate di
degenza



~300 MLN di €



TREND DEI RICOVERI PER HIV IN REGIONE CAMPANIA



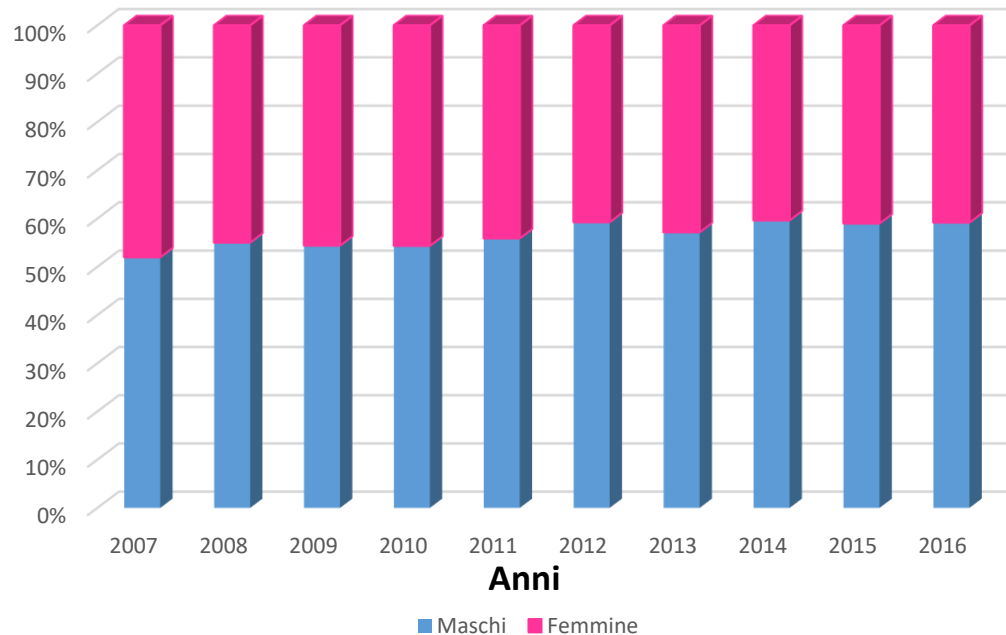
- Il tasso di ricovero per HIV è in aumento soprattutto nel sesso maschile ed è per lo più attribuibile all'aumento della presa in carico da parte dell'ospedale.
- La riduzione dei tassi di ricoveri ordinari si osserva solo nel sesso maschile, ascrivibile alla riduzione dei ricoveri inappropriati (DRG 490) che comunque continuano a costituire circa il 50% dei ricoveri ordinari totali.



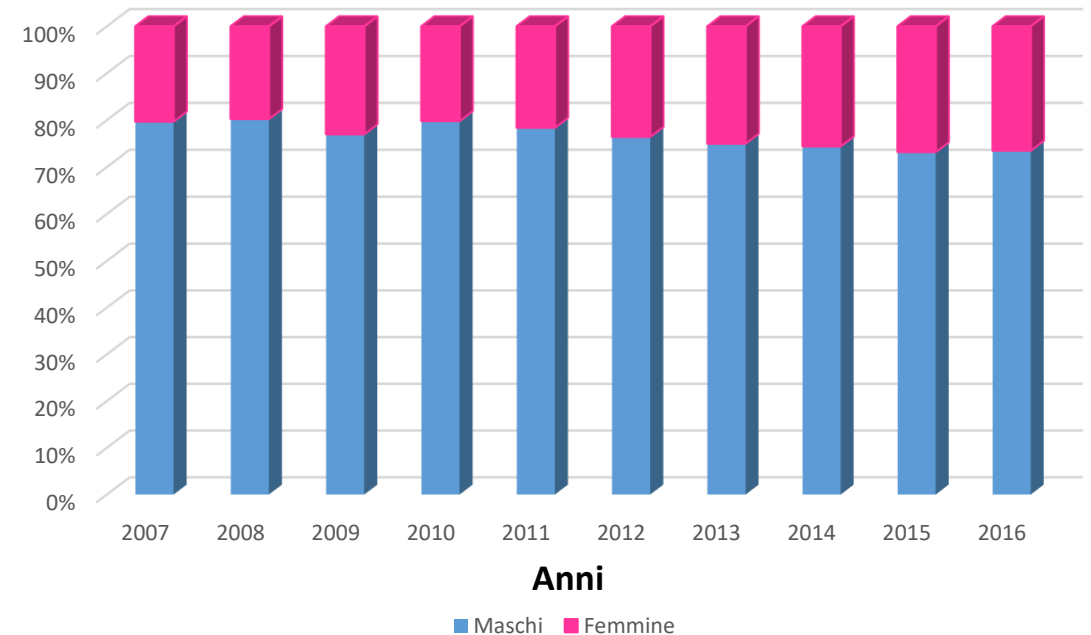
TREND DEI RICOVERI PER HIV IN REGIONE CAMPANIA PER FASCE DI ETA'



Percentuale di ricoveri per genere nei soggetti
con eta <=25 anni

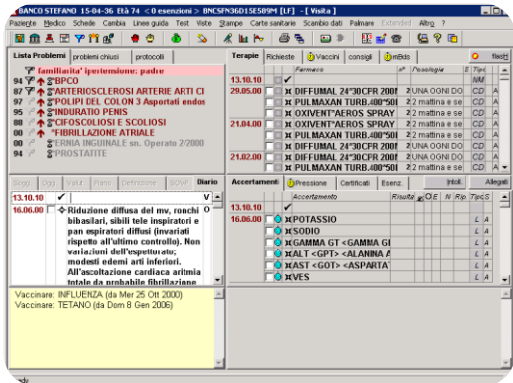


Percentuale di ricoveri per genere nei soggetti
con eta >45 anni



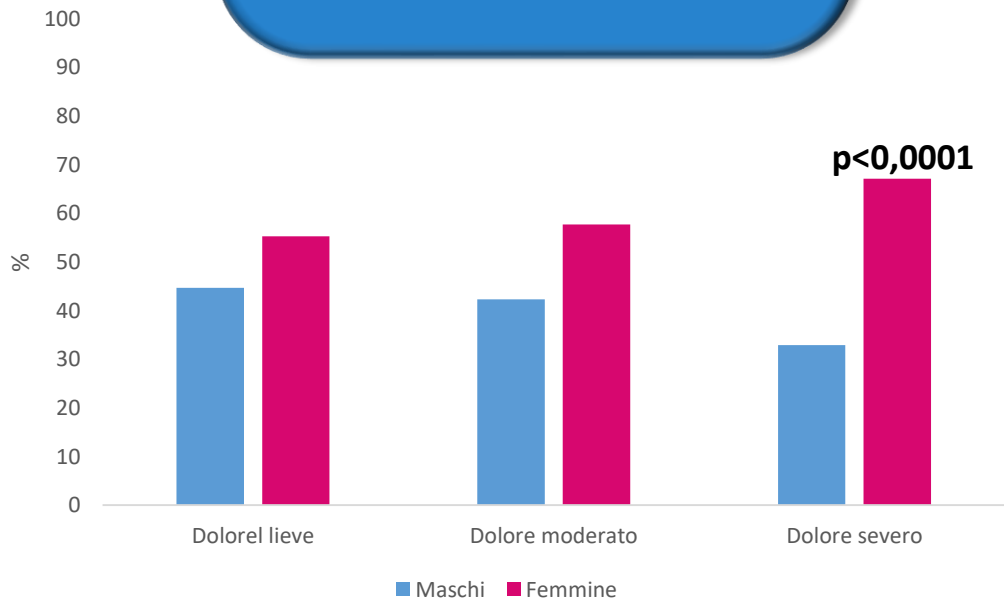
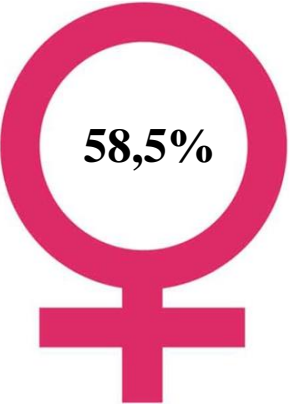


Therapeutic management of low back pain in general practice



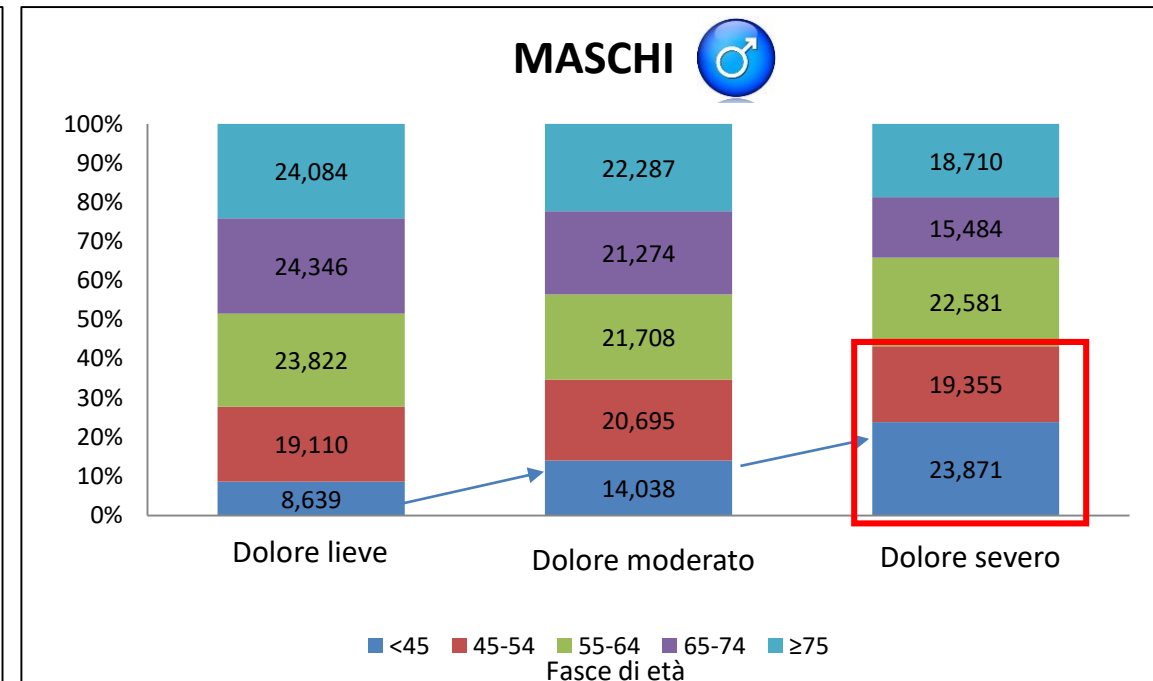
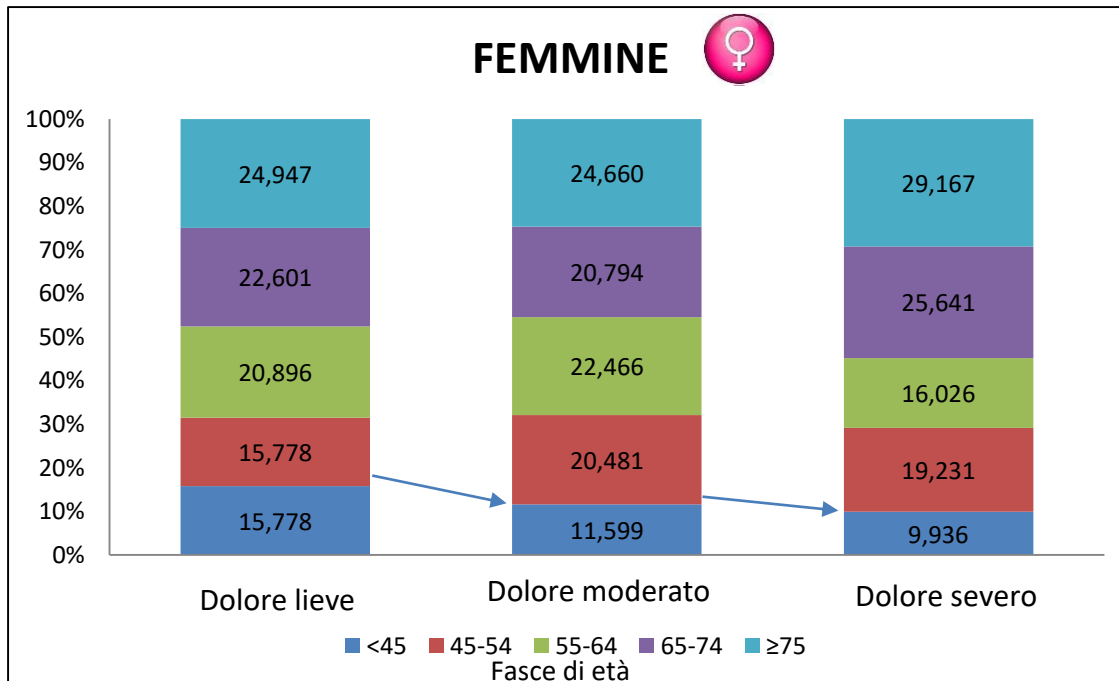
Analisi dati di 65 MMG (Provincia di Salerno) ~80.000 soggetti assistiti

Coorte di pazienti con dolore lombalgico non oncologico con misurazione dell'intensità del dolore in 1 anno di osservazione (N=2555)





Distribuzione dei soggetti per fascia d'età e intensità del dolore suddivisi per sesso



Nell'ambito dei maschi con dolore severo circa il 45% ha un'età inferiore ai 55 anni.

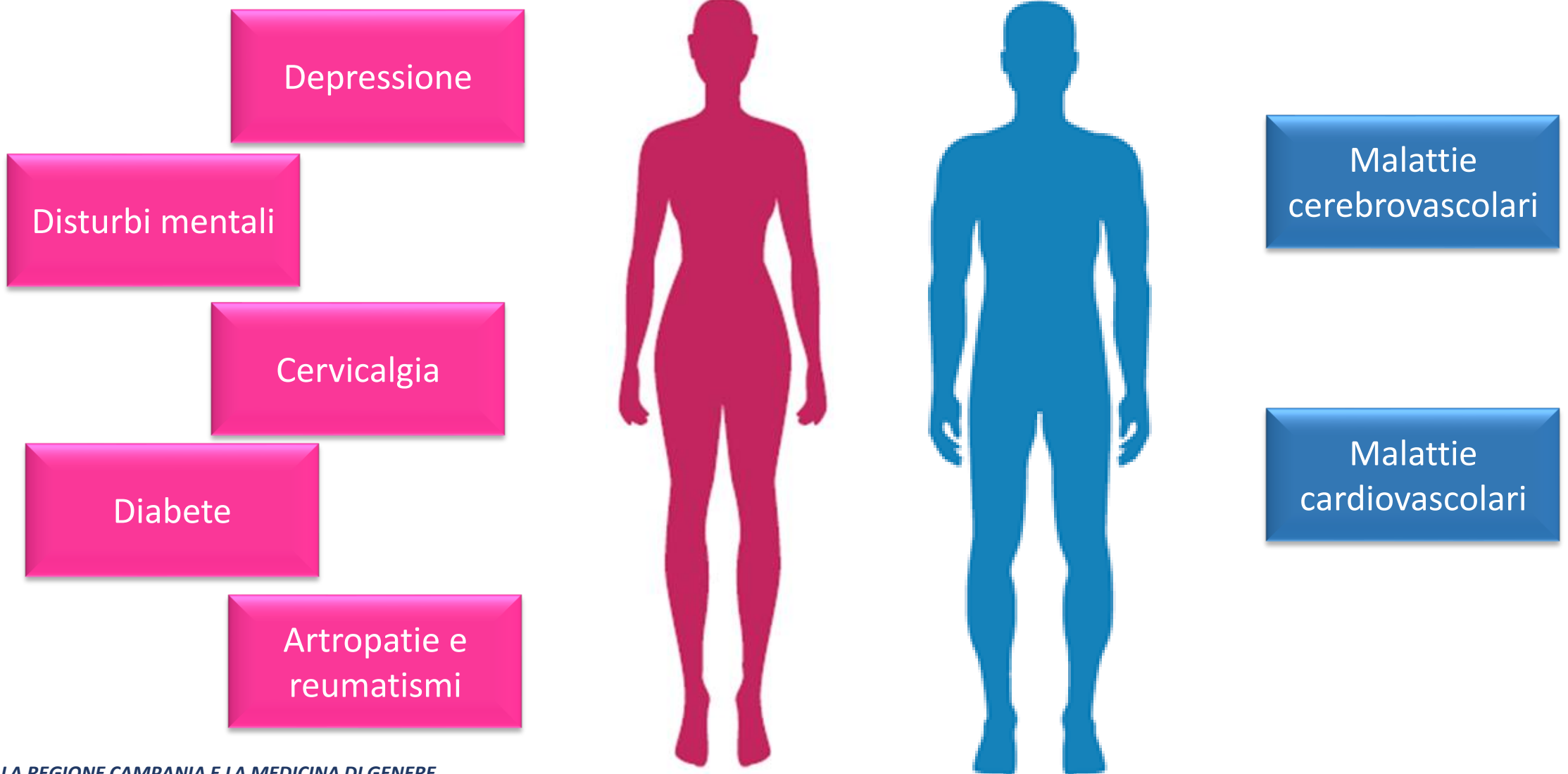


Caratterizzazione della coorte per intensità e per sesso

	Dolore lieve (N=734)			Dolore moderato (N=1420)			Dolore severo (N=401)		
	Maschi (N=328)	Femmine (N=406)	P value	Maschi (N=600)	Femmine (N=820)	P value	Maschi (N=132)	Femmine (N=269)	P value
Età ≥65 anni	47,9%	48,0%	0,97	42,8%	46,1%	0,22	34,8%	56,1%	<0,0001*
Comorbidità									
Diabete	24,7%	17,5%	0,02*	20,5%	20,1%	0,86	12,1%	23,8%	<0,01*
Ipertensione	68,6%	64,0%	0,20	60,8%	62,0%	0,67	49,2%	63,9%	0,005*
Cardio- e cerebro-vascolare	19,2%	10,1%	<0,001*	18,0%	10,7%	<0,001*	9,8%	14,5%	0,19
Malattie gastrointestinali	14,3%	21,2%	0,02*	14,3%	15,9%	0,43	9,1%	15,2%	0,09
Insufficienza renale cronica	1,8%	0,7%	0,18	2,5%	2,2%	0,71	1,5%	3,0%	0,38
Cervicalgia	12,5%	16,5%	0,13	12,8%	15,9%	0,11	12,1%	21,6%	0,02*
Artropatie e reumatismi	51,2%	61,3%	<0,01*	48,0%	59,0%	<0,0001*	34,1%	71,0%	<0,0001*
Asma	13,1%	13,1%	0,98	7,3%	10,1%	0,07	8,3%	13,0%	0,18
Broncopneumatia cronica ostruttiva (BPCO)	19,5%	13,1%	0,02*	17,5%	13,2%	0,02*	14,4%	12,3%	0,6
Depressione	5,2%	10,8%	<0,01*	4,3%	10,6%	<0,0001*	3,8%	10,8%	0,02*
Disordini mentali	7,3%	11,8%	0,04*	5,3%	11,8%	<0,0001*	3,8%	11,2%	0,014*

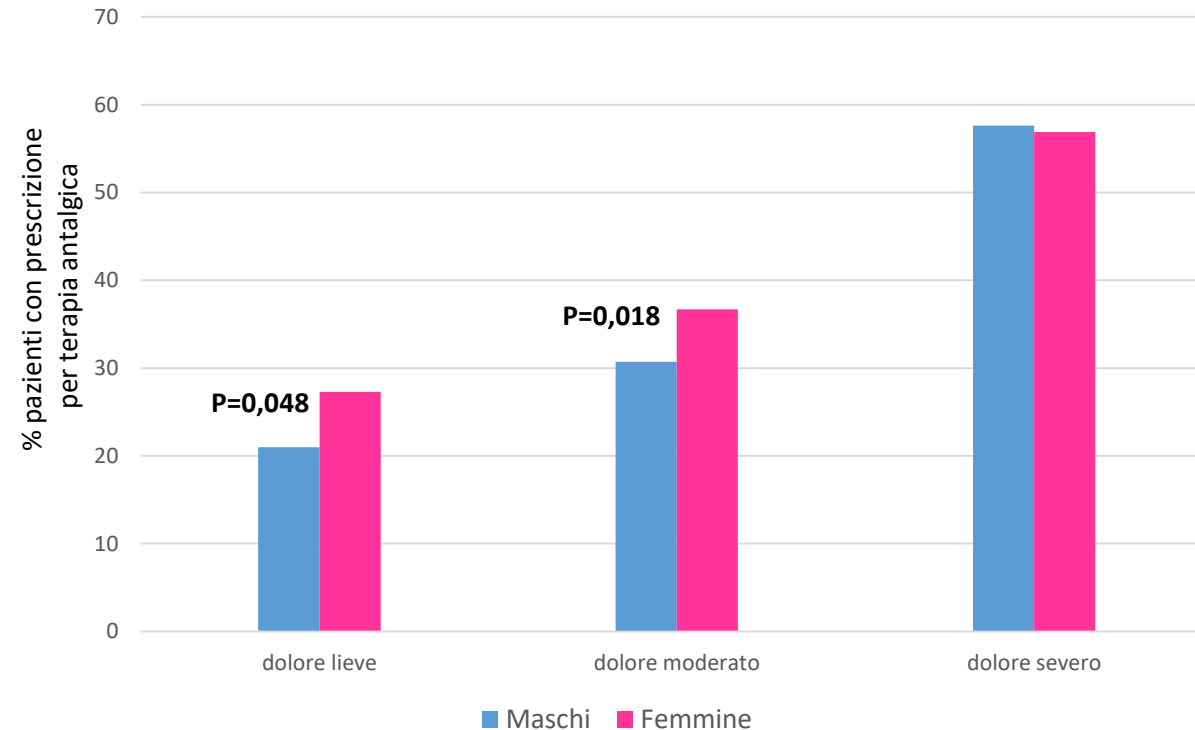


Caratteristiche cliniche della coorte per sesso





Gestione terapeutica dei soggetti suddivisi per sesso e intensità del dolore



Nelle donne si registrano percentuali significativamente più elevate di prescrizioni per farmaci analgesici sia nel gruppo con dolore lieve sia in quello con dolore moderato

Valutazione Qualità della vita

← VALUTAZIONE FUNZIONALE - TEST QoI

MOBILITÀ

- Non ho alcun problema nel cammino
- Ho qualche problema nel cammino
- Sono costretto a letto

CURA PERSONALE

- Non ho problemi nella mia cura personale
- Ho qualche problema nel lavarmi o vestirmi da solo
- Non sono capace di lavarmi e vestirmi da solo

ATTIVITÀ USUALI

- Non ho problemi nell'eseguire le mie attività usuali (per es. lavoro, studio, faccende di casa, attività familiari o del tempo libero)
- Ho qualche problema nell'eseguire le mie attività usuali
- Non sono capace di eseguire le mie attività usuali

DOLORE/DISAGIO

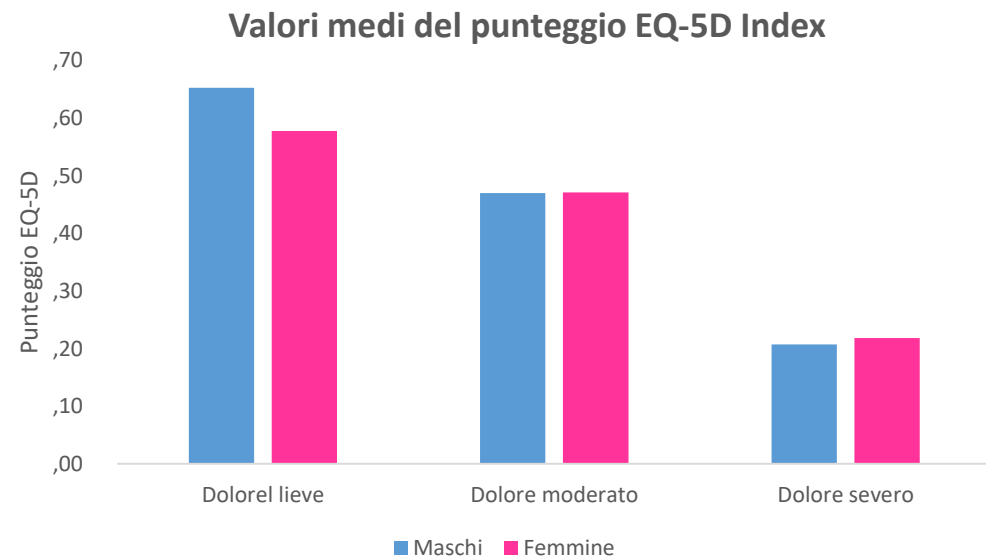
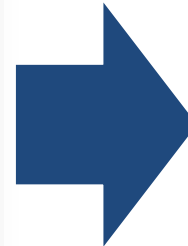
- Non avverto dolore o disagio
- Avverto dolore o disagio moderato
- Avverto dolore o disagio estremo

ANSIETÀ/DEPRESSIONE

- Non sono ansioso o depresso
- Sono moderatamente ansioso o depresso
- Sono estremamente ansioso o depresso

Paziente in condizioni normali
Imposta questionario su valori di default: imposta valori

Misura la qualità della vita
(Inserisci un numero da 0 a 100)





Tavolo tecnico Regione Campania



Obiettivi:

- ❖ assicurare l'avvio delle **azioni di promozione, sulla base dei dati epidemiologici, della prevenzione e della diagnosi precoce** delle patologie in un'ottica di genere;
- ❖ promuovere la **formazione** in Medicina di Genere;
- ❖ **informare e sensibilizzare sulla Medicina di Genere** attraverso campagne ed iniziative di comunicazione.



CAMERA DEI DEPUTATI N. 1572

PROPOSTA DI LEGGE

Istituzione sperimentale dei centri operativi e gestionali del farmaco presso le strutture sanitarie pubbliche, per promuovere la sicurezza, l'efficacia e l'appropriatezza nell'uso dei farmaci



STUDI DI FARMACOLOGIA DI GENERE IN REGIONE CAMPANIA: IL NOSTRO CONTRIBUTO

GENDER-RELATED PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF FLUCTUATIONS AND DYSKINESIA IN PARKINSON'S DISEASE: A 2-YEAR OBSERVATIONAL LONGITUDINAL STUDY





AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona
Università degli Studi di Salerno

UOC FARMACOLOGIA CLINICA

DIRETTORE: Prof.ssa Amelia Filippelli
Laboratorio di Farmacogenetica
Laboratorio di Farmacocinetica

MONITORAGGIO DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DELLA LEVODOPA

PAZIENTE A DIGIUNO E DEVE AVER INTERROTTO TUTTI I FARMACI ANTIPARKINSON ALMENO 12 ORE PRIMA. FIRMA DEL CONSENSO INFORMATO PREPARATO AD HOC PER QUESTO SOTTOSTUDIO.

SI PREPARA IL PAZIENTE PER PRELIEVO CON CATETERINO VENOSO PER PERMETTERE I PRELIEVI SERIATI. ALLE 9 CIRCA VIENE SOMMINISTRATA LA PRIMA COMPRESSA DI LEVODOPA.

PAZIENTE DEVE RIMANERE IN REPARTO DALLE 9 ALLE 14.20. LA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI LEVODOPA DOPO SOMMINISTRAZIONE ORALE RIMANE RILEVABILE PER CIRCA 4-6 ORE.

I CAMPIONI DEVONO ESSERE PRELEVATI OGNI 20 MINUTI DURANTE LE PRIME 2 ORE IN CUI SI RAGGIUNGE IL PICCO PLASMATICO. POI OGNI 45 MINUTI PER UN TOTALE DI NOVE PRELIEVI SERIATI.

ANALISI CON CROMATOGRAFIA LIQUIDA AD ALTA PRESTAZIONE E SPETTROMETRIA DI MASSA (HPLC MS)

DA MARZO E' INIZIATO L' ARRUOLAMENTO





AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona
Università degli Studi di Salerno

UOC FARMACOLOGIA CLINICA

DIRETTORE: Prof.ssa Amelia Filippelli
Laboratorio di Farmacogenetica
Laboratorio di Farmacocinetica

SOTTOSTUDIO DI FARMACOCINETICA

The primary objectives of this study are:

- 1) describe gender differences in the development of MNMF during the 2-year observation period since the start of LD as evaluated by the 19-item Wearing-Off Questionnaire (WOQ-19)
- 2) describe gender differences in the development of DYS and motor fluctuations during the 2-year observation period since the start of LD as evaluated with the Movement Disorders Society-Unified Parkinson's disease rating scale-motor complications section (MDS-UPDRS-IV)

The secondary objectives are:

- 1) describe the gender-related differences in LD pharmacokinetics at visit 1, 2 and 3 as predictors of MNMF and DYS
- 2) describe the gender-related changes of metabolism at visit 1, 2 and 3, as evaluated with bioimpedanzometry and calorimetry, as predictors of MNMF and DYS
- 3) describe the gender-related changes in miRNAs at visit 1, 2 and 3 as predictors of MNMF and DYS
- 4) describe the role of gender-related dopamine and opioid receptors polymorphisms as well as the role of the genes responsible for typical forms of PD as predictors of development of MNMF and DYS
- 5) describe gender-related differences in behavioral complications from dopaminergic treatment (as assessed with the Parkinson's Disease Impulsive-Compulsive Disorders Questionnaire [QUIP]) and in progression of disease as assessed with motor (MDS-UPDRS-motor section [part III]) and non motor evaluations (MDS-UPDRS-non motor part [I], Hamilton Depression and Anxiety rating scale [HAM-D, HAM-A], Apathy scale [AS], Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic [SCOPA-AUT], non motor symptoms severity scale [NMSS], Montreal Cognitive assessment battery [MoCA]) as well as in activities of daily living (as assessed with MDS-UPDRS-activities of daily living [part II] and Schwab&England activities of daily living [SEADL]) and quality of life (as assessed with the 39-item Parkinson's disease quality of life [PDQ-39]).

Il sesso risulta influenzare il profilo farmacocinetico della Levodopa. Nelle donne il picco di concentrazione (C_{max}) e l'AUC risultano, rispettivamente, più elevate del 30% e del 40% del corrispettivo valore misurato negli uomini. Sulla base di queste osservazioni si rileva una maggiore biodisponibilità della levodopa in pazienti di sesso femminile che le espone ad un maggiore rischio di complicanze motorie.



La rivoluzione silenziosa della medicina di genere
ha superato il primo grande ostacolo sul suo
cammino,
quello di essere accettato come un innegabile e
necessario cambiamento di paradigma.
Questo è solo l'inizio.
Ora è tempo di cominciare un vero e proprio
viaggio interdisciplinare ed investire risorse, sia
in ambito accademico che clinico affinché la medicina
di genere
diventi parte integrante del modo in
cui insegniamo e applichiamo la moderna medicina a
**beneficio di uomini e donne allo
stesso modo.**

Marek Glezerman



Gender Medicine

Marek Glezerman

Overlook Duckworth

New York – London, 2016

ISBN: 9780715651148

Pages: 320

Price: £ 20.00

Dr Marek Glezerman is the President of the International Society of Gender Medicine and Director of the Research Center of Gender Medicine at Rabin Medical Center in Israel. He is Professor Emeritus at Tel Aviv University and one of the most senior Obstetricians/Gynaecologists in Israel.

