

MEDICINA E FARMACOLOGIA DI GENERE

Evoluzione,
traguardi, sfide

Libro bianco 2025





Il presente volume è pubblicato in open access, ossia il file dell'intero lavoro è liberamente scaricabile dalla piattaforma **FrancoAngeli Open Access** (<http://bit.ly/francoangeli-oa>).

FrancoAngeli Open Access è la piattaforma per pubblicare articoli e monografie, rispettando gli standard etici e qualitativi e la messa a disposizione dei contenuti ad accesso aperto. Oltre a garantire il deposito nei maggiori archivi e repository internazionali OA, la sua integrazione con tutto il ricco catalogo di riviste e collane FrancoAngeli massimizza la visibilità, favorisce facilità di ricerca per l'utente e possibilità di impatto per l'autore.

Per saperne di più: [Pubblica con noi](#)

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella home page al servizio "[Informatemi](#)" per ricevere via e-mail le segnalazioni delle novità.

MEDICINA E FARMACOLOGIA DI GENERE

**Evoluzione,
traguardi, sfide**

Libro bianco 2025

FrancoAngeli 

Si ringrazia



per aver reso possibile la realizzazione del Libro bianco.

Per Fondazione Onda hanno curato il volume **Nicoletta Orthmann**, Direttrice medico-scientifica, e **Marco Brugora**, Coordinatore progetti editoriali ed eventi.

Note sulle condizioni di utilizzo e divulgazione dei dati provenienti dal gruppo di lavoro di Fondazione Onda ETS:

- 1) *Inserimento di tale dicitura: “Fonte: Fondazione Onda ETS”;*
- 2) *Inserimento del logo di Fondazione Onda ETS.*

Copyright © 2025 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

Pubblicato con licenza *Creative Commons*
Attribuzione-Non Commerciale-Non opere derivate 4.0 Internazionale
(CC-BY-NC-ND 4.0).

Sono riservati i diritti per Text and Data Mining (TDM), AI training e tutte le tecnologie simili.

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore.
L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Indice

Premessa. L'undicesima edizione del Libro bianco, a cura di *Francesca Merzagora, Nicoletta Orthmann* pag. 11

Interventi introduttivi, *Sen. Licia Ronzulli, Sen. Maria Cristina Cantù, Sen. Elena Murelli, On. Ilenia Malavasi, Marcello Cattani* » 15

Prefazione, a cura di *Marcello Gemmato* » 25

Parte I
Medicina di genere

1. Primi passi e cambio di paradigma. Dove siamo oggi, di *Giovannella Baggio* » 29

1.1. Introduzione » 29

1.2. Il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere » 30

1.3. Il Centro di Riferimento Italiano sulla Medicina di Genere dello Istituto Superiore di Sanità » 32

1.4. Il GISeG » 33

1.5. La rete italiana per la Medicina di Genere » 34

1.6. Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine » 35

1.7. Risvolti politico-legislativi » 35

Riferimenti bibliografici » 36

2. Il percorso istituzionale. Evoluzione normativa: dalla proposta di legge del 2016 alla Legge 3/2018, di Paola Boldrini	pag.	37
Riferimenti bibliografici	»	41
<i>Box. Misure per il potenziamento della Medicina di Genere nel Servizio sanitario nazionale: il disegno di legge</i>	»	42
3. Centro per la Medicina di Genere, Piano di applicazione e diffusione, Osservatorio dedicato: roadmap dei risultati raggiunti e dei prossimi obiettivi, di Elena Ortona, Massimo D'Archivio, Anna Ruggieri	»	43
3.1. Introduzione	»	43
3.2. Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS	»	43
3.3. Normativa italiana e iniziative istituzionali	»	44
3.4. Obiettivi futuri e prospettive di sviluppo	»	47
4. Genere e salute, una relazione complessa: ruolo degli indicatori di genere, di Anna Maria Moretti	»	49
4.1. Introduzione	»	49
4.2. Ruolo degli indicatori sesso/genere specifici	»	50
Riferimenti bibliografici	»	53
5. Dalla teoria alla pratica: evidenze emergenti e nuovi scenari di cura e ricerca	»	56
5.1. Salute cardiovascolare in ottica di genere, di Daniela Trabattoni	»	56
Riferimenti bibliografici	»	59
5.2. Salute mentale in ottica di genere, di Claudio Mencacci, Roberta Anniverno, Roberta de Filippis, Gabriella Fantini, Lucia Reina	»	62
5.2.1. Introduzione	»	62
5.2.2. Differenze di genere nei disturbi mentali	»	62
5.2.3. Disturbo disforico premestruale (DDP)	»	63
5.2.4. Salute mentale in epoca perinatale	»	64
5.2.5. Salute mentale e menopausa	»	64
5.2.6. La depressione perinatale paterna	»	65
5.2.7. Farmaci psicotropi in gravidanza e allattamento	»	67
5.2.8. Sicurezza dei farmaci in gravidanza e allattamento	»	67
5.2.9. Monitoraggio terapeutico dei farmaci	»	68
Riferimenti bibliografici	»	68

5.3. Oncologia in ottica di genere, di <i>Rossana Berardi</i>	pag.	70
5.3.1. Introduzione	»	70
5.3.2. Tumori, uomini e donne: non la stessa storia	»	71
5.3.3. Oncologia di genere: dalla teoria alla pratica	»	71
5.3.4. Il ruolo delle Istituzioni e delle politiche sanitarie	»	72
5.3.5. Conclusioni	»	72
Riferimenti bibliografici	»	73

Parte II

Farmacologia di genere

6. Gender bias nella ricerca preclinica e clinica: a che punto siamo , di <i>Katia Varani, Chiara Contri</i>	»	77
6.1. Introduzione	»	77
6.2. La sperimentazione preclinica	»	80
6.3. La sperimentazione clinica	»	83
6.4. Conclusioni	»	86
Riferimenti bibliografici	»	87
7. Evidenze sulle classi di farmaci “gender sensitive”: la necessità di un cambio di rotta nella ricerca , di <i>Luisia Trabace</i>	»	90
7.1. Introduzione: il farmaco “universale” e la sua inattualità	»	90
7.2. Le variabili biologiche del sesso che modulano l'azione dei farmaci: l'importanza della farmacocinetica e della farmacodinamica	»	91
7.3. L'importanza della prevenzione e del riconoscimento delle reazioni avverse	»	93
7.4. La ormai imprescindibile necessità di un cambio di rotta nella ricerca e nella pratica clinica	»	94
Riferimenti bibliografici	»	95
8. La Medicina di Genere: aspetti regolatori , di <i>Pierluigi Russo, Filomena Fortinguerra</i>	»	96
Riferimenti bibliografici	»	106
9. Farmacovigilanza: aspetti di genere , di <i>Annalisa Capuano</i>	»	107
Riferimenti bibliografici	»	112

Parte III

*Strumenti per il cambiamento:
rete, ricerca, formazione e informazione*

10. Il ruolo degli IRCCS, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico , di <i>Marialuisa Appetecchia</i>	pag.	117
Riferimenti bibliografici	»	119
11. Il ruolo delle Società scientifiche , di <i>Cecilia Politi</i>	»	120
11.1. Il contesto normativo	»	120
11.2. Ricerca clinica	»	121
11.3. Formazione	»	121
11.4. Politiche sanitarie	»	122
11.5. Sfide ancora aperte	»	123
11.6. Prospettive future e raccomandazioni	»	123
11.7. Conclusioni	»	124
Riferimenti bibliografici	»	124
12. L'Industria farmaceutica in Italia: l'impegno scientifico e gli investimenti per l'approccio genere-specifico , di <i>Enrica Giorgetti</i>	»	126
12.1. Premessa. Genere, salute e sistema sanitario: un paradigma in profonda evoluzione	»	126
12.2. La sfida della longevità femminile: tra salute e cronicità	»	127
12.3. L'evoluzione della ricerca farmaceutica: investimenti e sviluppo di farmaci per la salute delle donne	»	127
12.4. Studi clinici e inclusività di genere: la necessità di una ricerca rappresentativa	»	128
12.5. Il digitale al servizio della salute femminile: innovazione ed <i>empowerment</i> nel percorso di cura	»	129
12.6. Benessere, parità e inclusione: un modello di welfare innovativo	»	130
12.7. Conclusione	»	131
13. Formazione e aggiornamento dei professionisti: attuazione del Piano Nazionale e modelli di buona pratica , di <i>Teresita Mazzei</i>	»	132
Riferimenti bibliografici	»	136

14. L'impegno delle reti regionali: risultati raggiunti e nuovi obiettivi. Esperienze a confronto	pag.	137
14.1. Lombardia, di <i>Franca Di Nuovo, Monica Onorati</i>	»	137
14.1.1. La rete lombarda della Medicina di Genere	»	137
14.1.2. La Medicina di Genere in Regione Lombardia	»	140
14.1.3. Nuovi obiettivi per il futuro	»	145
14.1.4. Conclusioni	»	146
Riferimenti bibliografici	»	147
14.2. Toscana, di <i>Mojgan Azadegan, Michela Maielli</i>	»	149
14.2.1. Il Centro di Coordinamento Salute e Medicina di Genere in Toscana	»	149
14.2.2. Formazione, aggiornamento professionale e strategie di comunicazione	»	151
14.2.3. Obiettivi conseguiti e riconoscimenti	»	153
14.2.4. Prospettive future	»	153
Riferimenti bibliografici	»	154
14.3. Abruzzo, di <i>Lia Ginaldi, Ernesto Aitella, Massimo De Martinis</i>	»	155
14.3.1. Strategie di governance e obiettivi a livello regionale	»	155
14.3.2. La Rete della Regione Abruzzo per la Medicina di Genere	»	156
14.3.3. Orientamento del Piano Regionale della Prevenzione in ottica di Genere e Coordinamento Intersettoriale Prevenzione-Cronicità	»	157
14.3.4. Sanità Digitale e Medicina di Genere	»	158
14.3.5. Formazione Universitaria, Aggiornamento Professionale e Strategie di Comunicazione	»	159
14.3.6. Prospettive Future e Sinergie di Rete con l'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni per Progettualità Condivise	»	161
Riferimenti bibliografici	»	162
15. Comunicazione e informazione oltre gli stereotipi di genere , di <i>Chiara Bidoli</i>	»	164
Riferimenti bibliografici	»	169
Conclusioni: Medicina e Farmacologia di genere, l'urgenza della sfida dell'equità , di <i>Alessandro Nanni Costa</i>	»	171

Premessa. L'undicesima edizione del Libro bianco

a cura di *Francesca Merzagora**, *Nicoletta Orthmann***

Nell'anno in cui ricorrono vent'anni di attività, Fondazione Onda ETS ha voluto dedicare questa nuova edizione del Libro bianco alla Medicina e alla Farmacologia di genere con l'obiettivo di tracciarne il percorso evolutivo, raccontarne i traguardi raggiunti e volgere lo sguardo verso il prossimo futuro, tratteggiandone le nuove sfide.

Il volume segue a sette anni di distanza il primo dedicato alla Medicina di genere, pubblicato nel 2019, anno in cui venne emanato il “Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere” in attuazione della Legge 3/2018, specificamente al comma 1 dell'articolo 3, che mirava a integrare la prospettiva di genere in medicina a livello nazionale a garanzia di una maggiore equità e appropriatezza delle cure.

Da allora, sono stati compiuti significativi passi in avanti: per citarne solo alcuni, la creazione di un Osservatorio sulla Medicina di Genere presso l'Istituto Superiore di Sanità nel 2020, l'approvazione di un Piano nazionale formativo sottoscritto dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca e l'inserimento delle variabili di sesso e genere negli standard metodologici del Sistema Nazionale Linee Guida nel 2023, la presentazione nel marzo 2024 del disegno di legge, su iniziativa dei Sen. Zaffini e Zullo, volto a introdurre misure specifiche e concrete per potenziare la Medicina di Genere nell'ambito del Servizio sanitario nazionale. I Gruppi di lavoro costituitisi all'interno dell'Osservatorio hanno prodotto numerosi documenti di analisi e indirizzo, oltre a quello citato relativamente alle Linee Guida Nazionali, che spaziano dai percorsi

* Presidente Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere ETS.

** Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere ETS.

diagnostico-terapeutici in ottica di genere per le malattie cardiovascolari all'applicazione della Medicina di Genere negli studi preclinici e clinici nonché nella ricerca psico-sociale, dalle raccomandazioni per il personale sanitario nella relazione con i pazienti LGBT+ e nella presa in carico delle persone migranti alla proposta di indicatori per le disuguaglianze di salute legate al genere.

Nel corso degli anni la rete nazionale per la Medicina di Genere si è sempre più estesa e rafforzata, favorendo la disseminazione di un approccio sesso e genere-specifico in tutte le aree specialistiche – non solo cliniche, ma anche chirurgiche e riabilitative – di cui le stesse Società scientifiche di riferimento si sono fatte promotrici attraverso la costituzione di gruppi di lavoro, la realizzazione di progetti di ricerca e la produzione di documenti dedicati.

Fondazione Onda ETS ha preso parte al percorso di sviluppo e diffusione della Medicina di Genere, collaborando con tutti gli attori del sistema salute e promuovendo attività non solo di formazione rivolte agli operatori sanitari – tra cui l'appuntamento annuale del suo Congresso nazionale che da sempre si connota per un approccio multidisciplinare – ma anche di informazione e comunicazione per la popolazione. Attraverso alcuni progetti, in particolare con i “Bollini”, l'ottica di genere è stata portata in contesti e target specifici, quello ospedaliero (con il Bollino Rosa e Azzurro), quello aziendale (Bollino HFC – Health Friendly Company) e delle farmacie (Bollino RosaVerde).

Il libro raccoglie le firme di tante personalità autorevoli, appartenenti alla comunità scientifica e rappresentanti delle Istituzioni, che hanno fatto la storia nel nostro Paese della Medicina e della Farmacologia di genere, contribuendo a un cambio di paradigma nell'ambito clinico e della ricerca per promuovere una medicina sempre più a misura della singola persona, dunque equa e anche sostenibile.

La prima parte del volume è dedicata alla Medicina di Genere: ne viene descritto il percorso evolutivo in ambito scientifico-accademico e legislativo, passando attraverso il ruolo degli organi di riferimento istituiti presso l'Istituto Superiore di Sanità per approdare alla necessità di utilizzare indicatori genere-specifici e presentare le evidenze emergenti nonché i nuovi scenari di cura e ricerca in ottica di genere, nel campo della salute cardiovascolare, della salute mentale e dell'oncologia.

La Farmacologia di genere è protagonista della seconda parte, in cui vengono analizzati i *gender bias* ancora oggi presenti nella ricerca preclinica e clinica, evidenziando come un approccio *gender sensitive* contribuisca a un uso più appropriato dei farmaci; l'ottica di genere viene poi approfondita in ambito regolatorio e di farmacovigilanza.

La terza parte del libro valorizza il ruolo della rete, della ricerca, della formazione e dell'informazione, sottolineando la necessità di un approccio multistakeholder e interdisciplinare che metta a sistema tutte le esperienze e le competenze.

Le considerazioni conclusive, secondo una lettura in chiave bioetica, forniscono molti spunti di riflessione in termini di prospettive per il futuro prossimo, in cui si profila l'urgente sfida dell'equità. Una sfida che richiede di accelerare un processo culturale che è certamente in essere, ma che fatica a tenere il passo dell'innovazione e della sempre maggiore iperspecializzazione.

A Farindustria e a tutti gli autori, il nostro “grazie”, non solo per avere preso parte a questo progetto editoriale, ma anche per la costante vicinanza a Fondazione Onda e la proficua collaborazione nella condivisione della consapevolezza che è necessario lavorare insieme, “fare rete”, per contribuire al cambiamento.

Interventi introduttivi

1.

Ci sono momenti nella storia di un Paese in cui la scienza e le Istituzioni si incontrano, riconoscendo insieme che il progresso non si misura solo con le scoperte, ma con la capacità di trasformarle in diritti concreti per ogni cittadino. Ed è la sfida che siamo chiamati ad affrontare e vincere nel campo della Medicina e della Farmacologia di Genere.

Questa edizione 2025 del Libro Bianco di Fondazione Onda ETS ha il merito di mostrarci con chiarezza dove siamo arrivati e quanto ancora dobbiamo camminare.

Oggi sappiamo che la salute non è uguale per tutti: differenze biologiche, ormonali, genetiche e perfino ambientali e sociali, incidono profondamente sul modo in cui una malattia si manifesta, su come viene diagnosticata e su come risponde alle terapie.

Per troppo tempo, però, la ricerca medica e farmaceutica ha adottato un modello unico, spesso maschile, come misura universale.

La conseguenza si è tradotta in diagnosi tardive, cure meno efficaci, reazioni avverse non previste. Colmare questo vuoto non è soltanto un'esigenza scientifica, è un atto di giustizia, una sfida che noi delle Istituzioni cogliamo con favore, un investimento nella qualità e nella sostenibilità del nostro Servizio sanitario nazionale.

Negli ultimi anni, si è registrata una maggiore attenzione, sia con la legge 3 del 2018, che ha posto le basi per un approccio sistemico al problema, sia con il PNRR, che prevede interventi per rafforzare e innovare il SSN, tenendo conto proprio delle differenze di genere.

Fatta la cornice, è però necessario il quadro: il salto di qualità richiede oggi una strategia più ampia, coordinata e capillare. Ma soprattutto concreta ed efficace.

Le linee guida devono essere vincolanti e aggiornate, tenendo conto della variabile di genere nei protocolli diagnostici e terapeutici.

È cruciale la formazione obbligatoria per medici, ricercatori e operatori sanitari, così come la raccolta e l'analisi di dati disaggregati per sesso e genere.

Vanno studiati e introdotti incentivi alla ricerca clinica inclusiva, con criteri di finanziamento che premino progetti capaci di considerare in modo rigoroso le differenze di genere.

Infine, c'è bisogno di campagne di informazione pubblica sempre più diffuse, per far crescere la consapevolezza tra i cittadini e ridurre stereotipi che ancora influenzano prevenzione, diagnosi e terapie.

Il campo della farmacologia di genere, in particolare, richiede visione. Sappiamo che l'assorbimento, il metabolismo, la distribuzione e l'eliminazione dei farmaci possono variare sensibilmente tra uomini e donne. Ciò significa che, per essere veramente sicure ed efficaci, le terapie devono nascere da studi che rispettino queste differenze.

Questo rapporto può indicarci la via per il futuro. Perché la conoscenza, quando è condivisa e resa accessibile, può diventare motore di riforma. È anche un invito alle Istituzioni, alla comunità scientifica e al mondo produttivo a unirsi in un'alleanza stabile e operativa.

Dobbiamo tutti avere chiaro in mente che la Medicina di Genere non è una nicchia da coltivare, ma un diritto da garantire. E un diritto, in un Paese civile, non è mai un'opzione: è un impegno. Un impegno che, sono certa, l'Italia saprà onorare con determinazione, competenza e lungimiranza, ponendosi come modello in Europa e nel mondo.

Sen. Licia Ronzulli

Vicepresidente del Senato

Membro della quarta Commissione permanente

(Politiche dell'Unione europea)

Senato della Repubblica

2.

Siamo entrati nel secondo decennio della pubblicazione del Libro Bianco. L'“Onda Lunga” ci consente di tirare le somme di un percorso ormai consolidato ma necessitante di meticolose analisi delle relative dinamiche, che richiedono “nuovi capisaldi” di valutazione dei dati raccolti anche di carattere tassonomico.

Molte cose sono avvenute nel frattempo e sono certa che il “pungolo” di Onda possa considerarsi a ragion veduta costruttivo per ottenere risultati sempre più ambiziosi, coniugando innovazione, appropriatezza e ricerca nella presa in carico dei bisogni tipizzanti la Medicina di Genere.

Non che Onda sia stata dirimente ma, come molti lettori sapranno, si stanno sperimentando per esempio inibitori del cancro: impensabile dieci anni fa e, quindi, mi piace pensare che grazie anche alla sua virtuosa azione sono stati fatti passi da gigante!

Così come la crescente attenzione programmatico strategica alla prevenzione, non dimenticando le differenze di genere vede senz'altro Onda “coprotagonista” nell'agire in sensibilizzazione e divulgazione informativa di ciò che effettivamente promuove la Salute in tutte le sue dimensioni e, per ciò stesso, parte di un sistema interistituzionale più ampio che contribuisce in concreto a intercettare precocemente vulnerabilità e patologie e a investire in pratiche utili al benessere e alla longevità con minore necessità di cure.

Bene, dunque, fa Onda a sottolineare la priorità di sviluppare modelli di prevenzione e cura orientati sui differenziali di genere. Il prossimo passo sarà quello di sistematizzare la medicina predittiva e personalizzata di precisione. È di questi giorni la notizia che un'importante casa farmaceutica ha acquistato i diritti world wide per un promettente inibitore delle mutazioni genetiche alla base di molte neoplasie. Ricordo spesso che in Italia ogni anno sono circa 400.000 le nuove diagnosi di tumore e quasi la metà potrebbero essere evitate, sol che si seguissero sani stili di vita. Quindi ben “oltre” il genere, perché pratiche consolidate foriere di egritudine (per esempio il fumo) non sono “esclusive” di genere, ma combatterlo in tutte le sue forme è ormai una questione di civiltà. Così come salute e sport e grandi eventi pubblici sportivi come i Giochi olimpici e paralimpici invernali Milano Cortina del prossimo febbraio rappresentano un'occasione per divulgare un messaggio di prevenzione ed educazione sanitaria, soprattutto per promuovere adesione ai sani stili di vita e alle buone pratiche salutari nei giovani.

Ecco perché e qui lancio una suggestione anche in vista della caratterizzazione dell'edizione del 2026, proprio lo svolgimento delle Olimpiadi potrebbe suggerire a Onda di attenzionare progetti sperimentali di comunicazione integrata, volti alla promozione del binomio sport e salute per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, agendo in modo coinvolgente e attrattivo su corretti stili di vita e di benessere psicofisico in età adolescenziale, con un approccio *One Health* integrale e positivo, costruendo messaggi orientati a coniugare sana alimentazione, sport ed equilibrio emotivo, attraverso l'impiego di strumenti digitali, format innovativi

e linguaggi nativi dei target giovanili. Perché gli strumenti digitali possono essere di grande aiuto sol che se ne abbia la consapevolezza di come appropriatamente utilizzarli e questo oggi è un compito meta educativo, per il cui svolgimento non basterà un'intera generazione e, se chi è alla guida delle Istituzioni spesso guarda a traguardi di breve periodo, Onda ha dimostrato di saper guardare molto in avanti e passare alla storia come promotrice di un nuovo paradigma: più Salute meno bisogno di Cura!

Sen. Maria Cristina Cantù

Vicepresidente decima Commissione permanente

(Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale)

Senato della Repubblica

3.

Capire le differenze significa garantire equità. È questa la chiave di volta della medicina moderna – una medicina che riconosce il valore della persona nella sua unicità. In questa prospettiva si inserisce l'undicesima edizione di questo Libro Bianco di Fondazione Onda ETS, in collaborazione con Farmindustria, dedicata a “Medicina e Farmacologia di Genere. Evoluzione, traguardi, sfide”.

Questo volume rappresenta non solo una sintesi autorevole del percorso compiuto dal nostro Paese, ma anche una bussola per le politiche future in materia di salute pubblica, ricerca e innovazione terapeutica in ottica di genere. È la dimostrazione concreta di come il lavoro di rete – tra Istituzioni, mondo scientifico, università, industria e associazioni – possa produrre risultati duraturi, incidendo sulla qualità della cura e sulla sostenibilità del nostro Servizio Sanitario Nazionale.

La Medicina e la Farmacologia di Genere non sono più ambiti specialistici, ma pilastri di un nuovo paradigma sanitario.

Riconoscere le differenze biologiche e socioculturali tra uomini e donne significa migliorare l'appropriatezza delle cure, ottimizzare l'uso dei farmaci e ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi. È un approccio che parla di equità, ma anche di efficienza, perché una medicina più personalizzata è anche una medicina più sostenibile.

In questi anni, grazie all'impegno congiunto di Parlamento, Governo e Istituzioni sanitarie, abbiamo posto solide basi normative e operative: dalla Legge 3 del 2018 al Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, fino all'attività dell'Osservatorio presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Ora la sfida è dare piena attuazione a quanto costruito, assicurando omogeneità di applicazione nelle Regioni, continuità nella formazione del personale sanitario e maggiore integrazione tra ricerca, sperimentazione e pratica clinica.

In questo contesto, un ruolo centrale spetta alle malattie cardiovascolari, prima causa di mortalità in Italia e nel mondo. Come presidente dell'Intergruppo parlamentare sulle malattie cardio, cerebro e vascolari, considero fondamentale che la medicina di genere diventi parte integrante delle strategie di prevenzione e cura cardiovascolare.

Le evidenze scientifiche ci dicono che le donne presentano sintomi diversi, rispondono in modo differente ai trattamenti e spesso arrivano tardi alla diagnosi. Ciò impone un cambio di paradigma: protocolli più sensibili alle differenze di genere, percorsi diagnostici e terapeutici dedicati, maggiore formazione dei professionisti e campagne di prevenzione mirate.

Investire in questa prospettiva non è solo un atto di equità, ma una scelta di efficacia clinica e di sostenibilità economica per il sistema salute.

Accanto a questo, la genetica e la genomica rappresentano la nuova frontiera della medicina personalizzata, e il loro intreccio con la medicina di genere apre scenari straordinari.

Come presidente dell'Intergruppo parlamentare dedicato, credo fortemente che la conoscenza dei meccanismi genetici e delle interazioni tra geni, ambiente e differenze di sesso possa cambiare radicalmente la prevenzione, la diagnosi e la terapia di molte patologie, comprese quelle cardiovascolari, oncologiche e neurologiche.

La genomica di genere, in particolare, ci permette di comprendere come le varianti genetiche influenzino in modo diverso la risposta ai farmaci o la suscettibilità alle malattie.

Sostenere la ricerca in questo campo significa rendere concreta la promessa della medicina di precisione, trasformando le informazioni genetiche in strumenti di cura e di prevenzione più efficaci e più giusti.

Parlando di salute femminile, non possiamo dimenticare un passaggio cruciale come la menopausa, una fase fisiologica che tuttavia può trasformarsi in un momento di vulnerabilità se non accompagnata da un approccio medico e sociale appropriato.

La medicina di genere ci insegna che la menopausa non è solo una questione ormonale: influisce sul metabolismo, sull'apparato cardiovascolare, sulla salute ossea, sulla sfera cognitiva e sul benessere psicologico.

È il momento in cui la prevenzione deve farsi più mirata, in cui la farmacologia deve essere più attenta alla risposta individuale, e in cui la comunicazione sanitaria deve aiutare le donne a vivere questa transizione con consapevolezza, senza stigma e senza solitudine.

Investire in ricerca e formazione anche su questo fronte significa promuovere una salute femminile completa e duratura, capace di garantire qualità della vita e ridurre i costi sociali legati alle patologie croniche.

Fondamentale, in questa prospettiva, è il ruolo dell'industria farmaceutica. Farindustria, con i suoi investimenti in ricerca e sviluppo, è un partner strategico nel promuovere un approccio sempre più gender sensitive sin dalle fasi precliniche, contribuendo a superare bias ancora presenti nei protocolli sperimentali e a garantire farmaci realmente efficaci e sicuri per tutti.

Il dialogo pubblico-privato su questi temi è una delle migliori espressioni di un modello di sanità che innova e si responsabilizza.

Il Libro Bianco 2025 arriva in un momento cruciale, in cui la medicina di genere incontra la medicina di precisione, la digitalizzazione, le biotecnologie e l'intelligenza artificiale. Queste convergenze aprono scenari nuovi, ma richiedono visione e responsabilità per assicurare che l'innovazione resti al servizio della persona, e non viceversa.

Guardare al futuro della medicina di genere significa, quindi, guardare al futuro del Paese.

Significa investire in conoscenza, educazione sanitaria, prevenzione e cultura scientifica. Significa fare in modo che le differenze diventino valore, e non disparità.

Per questo, desidero ringraziare Fondazione Onda ETS e Farindustria per aver continuato, con rigore e passione, a mantenere viva l'attenzione su un tema che unisce scienza, etica e politiche sociali.

Il loro lavoro è un patrimonio prezioso, e come Istituzioni abbiamo il dovere di valorizzarlo e di farne strumento di azione concreta.

Solo così potremo garantire, a donne e uomini, cure sempre più appropriate, e costruire una sanità davvero equa, inclusiva e moderna.

Sen. Elena Murelli

Commissione Sanità, Affari Sociali e Lavoro – Commissione Politiche Europee

Presidente Intergruppo Parlamentare per le Malattie Cardio, Cerebro e Vascolari

Presidente Intergruppo Parlamentare Genetica e la Genomica
Senato della Repubblica

4.

Per molto tempo, come sappiamo, la medicina si è basata su un modello di riferimento maschile, considerando il corpo dell'uomo come standard

e relegando quello della donna in secondo piano. Un'impostazione che ha influenzato molti aspetti della ricerca – dalla farmacologia alle diagnosi – con conseguenze dirette e spesso sottovalutate sulla salute delle donne e, in maniera più sottile, anche degli uomini. Fortunatamente, negli ultimi anni l'emergere di un approccio più specifico alla Medicina di Genere ha rappresentato un passo significativo verso una visione più equa, più giusta, più appropriata e scientificamente più rigorosa della salute.

Con “Medicina di Genere”, infatti, non si parla del semplice studio delle differenze biologiche tra uomo e donna, ma di un'analisi il più completa possibile del genere, inteso sia come sesso biologico che come costruito socioculturale e di come queste differenze influenzino prevenzione, diagnosi, terapie e, ovviamente, anche il follow-up delle malattie: dalle patologie cardiovascolari – che nelle donne si manifestano con sintomi spesso atipici e meno evidenti – alle malattie autoimmuni, che colpiscono prevalentemente il sesso femminile, la specificità di genere è dunque una chiave di lettura indispensabile per una cura sempre più personalizzata ed efficace.

Ne abbiamo esempi specifici e molto evidenti nel settore della farmacologia, dove studi clinici, storicamente condotti quasi esclusivamente su maschi adulti, hanno portato alla commercializzazione di farmaci le cui dosi e reazioni avverse non sono state testate adeguatamente sulle donne. Non è raro, infatti, che le donne necessitino di dosaggi differenti, assorbano i farmaci in modo diverso o presentino effetti collaterali non riscontrati negli uomini. Riconoscere queste differenze significa non solo garantire la massima efficacia terapeutica, ma anche minimizzare i rischi per la salute e promuovere un percorso di cura più sostenibile anche sul piano economico.

Eppure, credo che l'evoluzione della Medicina di Genere non possa riguardare solo la ricerca e la pratica clinica. Un aspetto cruciale – e troppo spesso ancora trascurato – è quello relativo alla comunicazione, su cui vorrei soffermarmi. La modalità con cui si veicolano messaggi di salute pubblica – in particolare quelli relativi agli screening e alle diagnosi – ha infatti un impatto diretto sulla prevenzione e sull'accesso alle cure, per cui il linguaggio, le immagini, i canali utilizzati, devono essere calibrati per raggiungere in modo efficace e rispettoso il pubblico a cui sono destinati, superando stereotipi e barriere culturali.

È proprio su questo terreno che si inseriscono alcune tra le sfide più attuali, legate anche alla necessità di una comunicazione di genere più consapevole e mirata. Penso soprattutto all'ambito oncologico: gli screening, come la mammografia per la prevenzione del tumore al seno o il pap-test per il tumore della cervice uterina, sono infatti veri e propri “strumenti di salvezza”, ma la loro efficacia dipende anche dalla capacità delle campagne informative nel motivare il maggior numero di donne possibile ad aderire.

Lo stesso vale anche per gli uomini. Spesso, invece, i messaggi di prevenzione sono troppo generici o, al contrario, troppo tecnici, e non considerano paure, timori o anche quelle barriere culturali che possono allontanare le donne da un percorso di screening. Una buona comunicazione sanitaria di genere per parlare di screening, invece, non deve solo elencare i benefici medici, ma deve anche affrontare il tema in modo empatico, rassicurante e accessibile, costruendo un ponte di fiducia tra l'istituzione sanitaria e le persone. La comunicazione efficace per gli screening femminili non può essere un atto burocratico, ma deve diventare un processo mirato che tiene conto delle motivazioni e delle barriere specifiche che le donne affrontano. Per esempio, una delle principali difficoltà da superare è legata al ruolo sociale che le donne rivestono nell'ambito familiare, dove la loro salute è spesso vista come un bene da sacrificare in funzione di quella dei figli, del partner o dei genitori anziani. È il caso della funzione dei caregiver, un ruolo che coinvolge circa 7 milioni di persone, la gran parte delle quali sono donne, in età lavorativa, con difficoltà di conciliazione vita-lavoro che comportano rinunce anche nella prevenzione, minando così il diritto alla salute delle donne stesse. Il tempo e le energie dedicate a se stesse diventano dunque talmente limitati che anche il semplice invito a un esame può essere percepito come un'ulteriore, gravosa incombenza. Al contrario, una comunicazione sensibile al genere può riconoscere e valorizzare questi ruoli, mostrando che prendersi cura di sé è un atto fondamentale sia per la propria salute, che per il benessere dei propri affetti. Il messaggio deve dunque spostare il focus dal “dovere” di sottoporsi a un esame al “diritto” e all'importanza di prendersi cura di sé.

Un'altra barriera cruciale è la percezione del rischio e l'ansia che accompagna la possibilità di una diagnosi. Come è stato rilevato, molte donne sono condizionate dalla paura e dall'angoscia legate alla parola “cancro” e preferiscono evitare i controlli per non affrontare una potenziale notizia negativa. La comunicazione, in questo caso, deve saper bilanciare l'informazione scientifica con un tono che sottolinei come uno screening non è un test per “trovare” la malattia, ma uno strumento per “mantenersi in salute”, individuando eventuali problemi in una fase precoce, quando le probabilità di guarigione sono altissime. È necessario presentare l'esame o un accertamento come un'opportunità di semplice controllo sulla propria salute.

Per questo, ritengo fondamentale investire non solo nella ricerca scientifica, ma anche nella formazione degli operatori sanitari e dei comunicatori, affinché acquisiscano le competenze necessarie per una comunicazione di genere efficace: non si tratta semplicemente di usare un linguaggio inclusivo, ma di comprendere le specificità culturali, sociali e psicologiche che influenzano le scelte di salute. Parlare di prevenzione, per esempio,

significa anche promuovere l'idea che la salute sia una responsabilità individuale, ma inserita in una visione collettiva e di comunità.

In un'ottica più ampia, tra l'altro, l'impegno per una Medicina di Genere va oltre la tutela delle donne. Riconoscere le specificità significa anche comprendere l'universo maschile, in cui storicamente ci sono persone meno propense a chiedere aiuto: la ritrosia, per esempio, a sottoporsi a controlli o a parlare di sintomi può essere una barriera che la Medicina di Genere, con la sua attenzione alle variabili sociali, può aiutare a superare.

La strada da percorrere è ancora lunga. È necessario, per esempio, che la Medicina di Genere venga pienamente integrata nei piani di studio universitari, nelle linee guida cliniche e nei percorsi di ricerca. In quest'ottica, come ho avuto modo di ricordare anche in altre occasioni, la politica deve servire come strumento di indirizzo, stabilendo percorsi e norme a salvaguardia dell'idea che ogni persona deve essere vista nella propria unicità e che le nuove opportunità, che sempre più si stanno presentando nel settore medico e scientifico, siano rese disponibili a tutti, perché i traguardi da raggiungere verso una sanità più equa e scientificamente avanzata concorrano realmente nel garantire il benessere di ogni persona.

Ringrazio perciò Fondazione Onda ETS per aver promosso questa nuova edizione del Libro Bianco, che, ancora una volta, ci porta ad approfondire questi temi, sempre da nuovi, inediti e stimolanti punti di vista. Si tratta di uno strumento che riesce a mettere in luce argomenti di stringente attualità, alimentando un confronto vitale e uno scambio di idee e competenze, per il confronto e la crescita di tutte e tutti noi.

On. Ilenia Malavasi

Componente dodicesima Commissione Affari Sociali
Camera dei deputati

5.

L'innovazione farmaceutica valorizza le differenze nei processi di ricerca e cura e si sviluppa portando a cure personalizzate che tengono conto delle specificità dell'individuo per essere sempre più efficaci. Anche per questo la Medicina genere-specifica è una priorità di tutta la comunità medica, scientifica e industriale che ha documentato come le differenze di genere incidano su epidemiologia, diagnosi, terapia e prognosi di molte patologie.

Un paradigma che si afferma in sinergia con l'evoluzione del Sistema Salute nel suo complesso, che è a sua volta in una fase di necessario

cambiamento innescato dalle maggiori conoscenze sulle caratteristiche genetiche degli individui, e dalla possibilità di trattare ingenti quantità di dati utili a prevenire malattie, migliorare la diagnostica, sviluppare nuove terapie.

In Italia, l'impegno dell'industria farmaceutica per la Medicina di Genere è testimoniato da una molteplicità di attività, dalle esperienze e dalle buone pratiche delle nostre aziende, dall'organizzazione di eventi, per esempio quello che Farindustria organizza da 10 anni in occasione della Festa della Donna, dedicato a temi della salute, a dinamiche sociali e del lavoro e, per due volte, alla Medicina di Genere come valorizzazione delle differenze per i processi di ricerca e cura.

Le aziende farmaceutiche hanno accresciuto sensibilmente il lavoro volto a equilibrare sempre più la rappresentatività di genere, a superare le barriere alla partecipazione femminile agli studi clinici, ad adottare protocolli più inclusivi e a condurre analisi disaggregate per sesso. Mantenendo sempre prioritaria la formazione mirata dei ricercatori, la collaborazione con gli enti regolatori e l'imprescindibile coinvolgimento attivo delle associazioni di pazienti. Molte aziende hanno introdotto servizi innovativi per facilitare e incrementare l'arruolamento negli studi clinici e per ridurre il drop-out, ovvero l'abbandono anticipato degli studi da parte dei partecipanti. Studi clinici decentralizzati, protocolli più flessibili e misure di supporto come home therapy, home nursing e televisite, ottimizzazione dei disegni degli studi clinici e rigorosa accuratezza delle analisi statistiche, per generare dati che riflettano con sempre maggiore precisione le specificità biologiche e le esigenze mediche differenziate per sesso.

Questi e altri elementi di riflessione bene illustrati da Enrica Giorgetti, Direttore Generale di Farindustria, nel suo contributo confermano il profondo senso di responsabilità sociale delle imprese farmaceutiche, e il loro ruolo che, oltre a essere centrale per la salute e la qualità della vita dei cittadini, contribuisce a un più ampio progresso sociale, culturale ed economico.

Progresso che richiede però continuità e corallità di impegno da parte di tutti gli attori del complesso mondo della salute – Istituzioni, Associazioni, comunità scientifica e industria – per generare anche un mutamento culturale essenziale alla messa a sistema dei benefici dell'innovazione. Sono fiero di poter dire che Farindustria e Onda sono ormai da oltre dieci anni un esempio di questo fondamentale gioco di squadra, nel quale ogni nuovo Libro bianco descrive un'ulteriore fase di sviluppo.

Marcello Cattani
Presidente Farindustria

Prefazione

a cura di *Marcello Gemmato**

Parlare di Medicina di Genere significa parlare di equità, appropriatezza e sostenibilità. Significa trasformare il diritto universale alla salute in realtà concreta, riconoscendo e rispettando le differenze.

Negli ultimi anni l'Italia ha compiuto passi importanti: l'inclusione della variabile di genere nella ricerca, nelle linee guida e nei percorsi di cura; strumenti normativi e istituzionali che ci permettono di guardare con fiducia a un futuro più inclusivo.

Il Libro Bianco di Fondazione Onda ETS, alla sua undicesima edizione, non solo fotografa lo stato dell'arte, ma stimola una riflessione più ampia. Ci invita a confrontarci con sfide cruciali – dall'invecchiamento della popolazione alla denatalità, dalla prevenzione delle patologie croniche all'accesso equo alle terapie innovative – coniugando innovazione, accesso e sostenibilità.

Un ruolo decisivo è affidato alla formazione. Nessuna riforma produrrà effetti duraturi senza una cultura condivisa tra i professionisti sanitari. Formare significa preparare i medici e gli operatori a leggere i bisogni nella loro complessità e a interpretare le differenze come valore.

È questo il vero investimento sul futuro.

Accanto alla formazione, l'innovazione tecnologica è la seconda grande leva di cambiamento. Digitalizzazione e Intelligenza Artificiale ci consentono di anticipare le malattie, personalizzare i trattamenti, migliorare l'aderenza terapeutica e ridurre le disuguaglianze di accesso.

Non è solo progresso tecnologico: è la possibilità di costruire un sistema più giusto ed efficace.

La prospettiva di genere non si limita al piano biologico. Riguarda anche le dimensioni sociali, culturali e ambientali della salute: dalla pre-

* Sottosegretario di Stato alla Salute.

venzione oncologica ai percorsi dedicati, alle malattie che colpiscono prevalentemente le donne, fino al superamento delle disuguaglianze territoriali nell'accesso ai servizi. È un mosaico che richiede una visione integrata.

Mai come oggi dobbiamo prenderci cura della salute con uno sguardo ampio, capace di andare oltre la contingenza e di pensare in termini di lungo periodo. La vera sfida della sanità del futuro è un modello interdisciplinare, predittivo e personalizzato, che sappia integrare ricerca e clinica, prevenzione e cura, innovazione e umanità.

Per questo desidero esprimere il mio apprezzamento a Fondazione Onda ETS. Con la capacità di unire rigore scientifico e sensibilizzazione culturale, si conferma un interlocutore autorevole per le Istituzioni e per la sanità. Un esempio concreto è l'iniziativa del Bollino RosaVerde, che valorizza le farmacie impegnate a garantire servizi attenti ai bisogni delle donne e orientati alla sostenibilità: un segnale importante di come prossimità, equità e innovazione possano tradursi in pratica quotidiana.

La salute è un bene comune: richiede impegno, visione e responsabilità condivisa. Il Libro Bianco 2025 è un invito a guardare avanti, consolidando quanto è stato fatto e ponendo le basi per nuove sfide.

Con contributi come questo, possiamo rafforzare il percorso verso una medicina più giusta, inclusiva e capace di rispondere ai bisogni di tutti.

Parte I

Medicina di genere

1. Primi passi e cambio di paradigma. Dove siamo oggi

di Giovannella Baggio*

1.1. Introduzione

Erano appena iniziati gli anni '90, per l'esattezza il 1991, quando un Editoriale pubblicato dal *New England Journal of Medicine* attrasse fortemente l'attenzione sul fatto che in Cardiologia le donne erano meno studiate, meno trattate e che la ricerca scientifica cardiologica evolveva su sperimentazioni condotte prevalentemente nel genere maschile! La firma era di Bernardine Patricia Healy, Direttrice dei National Institutes of Health. Tale pubblicazione suscitò molte reazioni contrarie tanto che spesso quando la Healy teneva delle relazioni ai Congressi numerosi colleghi uscivano dall'Aula!

Questo editoriale può considerarsi l'inizio della Medicina di Genere, che tuttavia impiegò parecchio a diffondersi. Ci volle l'importante Conferenza mondiale sulle donne di Pechino (1995) che sottolineò che la ricerca medica era basata solo sugli uomini e l'importante lavoro del OMS con il Gender Mainstreaming e la sottolineatura dell'importanza anche in Medicina del Gender Equality e del Gender Equity.

In Italia a iniziare dal 1999 i Ministeri della Salute e delle Pari Opportunità hanno costituito gruppi di lavoro e prodotto documenti sulla salute delle donne, ma solo nel 2008 si iniziò a parlare delle differenze di genere in farmacologia. Il Comitato Nazionale di Bioetica in quell'anno approva il testo "La sperimentazione farmacologica sulle donne", nel 2011 nasce un intergruppo parlamentare "sostenitori della Medicina di Genere" e tra il 2009 e 2011 escono bandi per la ricerca finalizzata che contengono anche

* Presidente del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere; Professore Ordinario, Studioso Senior, Università di Padova.

la Medicina di Genere. Si arrivò quindi al 2012 quando una mozione sulla Medicina di Genere venne votata all'unanimità dal Parlamento cui seguirono alcune proposte di legge che rimasero nel cassetto per qualche anno. Se nei precedenti documenti si identificava spesso la Medicina di Genere con le patologie della donna, nella mozione del 2012 per la prima volta si parlava correttamente della necessità di approfondire le differenze nella prevenzione, nella clinica e nella farmacologia tra uomo e donna in medicina.

Si dovette arrivare al 2018 per avere una Legge sulla Medicina di Genere su cui si parlerà in seguito.

A livello periferico in Italia che cosa succedeva?

A **Padova** nel 2007 su stimolo di una illuminata Ginecologa (Professoressa Daria Minucci) la sottoscritta fu chiamata all'interesse sulla Medicina di Genere ("Io tratto solo un genere mi disse!! Ma qui c'è da rivedere tutta la medicina e le differenze uomo-donna"!).

Fu così che nel 2008 partimmo per Stoccolma dove si teneva il Congresso Internazionale della neonata *International Gender Medicine Society*. Fummo folgorate, per la prima volta sentimmo parlare delle importanti differenze di genere in Nefrologia, in Cardiologia, in Oncologia, in tutte le specialità mediche. Erano i primi passi anche per la società internazionale, e l'entusiasmo e il senso di responsabilità erano fortissimi. Tornate a Padova non potevamo che iniziare subito a dedicarci all'approfondimento, stimolo, diffusione di questa dimensione della Medicina. Fu così che anche grazie allo stimolo di un illuminato Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova (Dr. Gianpaolo Braga) fondammo nel 2009 il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere con sede a Padova.

In quell'anno nasceva anche il GISeG (Gruppo Italiano Salute e Genere) e nell'Istituto Superiore di Sanità si conducevano protocolli di ricerca di base sulle differenze di genere, come verrà descritto di seguito.

1.2. Il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

La fondazione del Centro Studi nel 2009 fu a opera di 9 Professionisti padovani e milanesi insieme all'Azienda Ospedaliera Università di Padova e alla Fondazione Giovanni Lorenzini di Milano.

Il Centro Studi sin dall'inizio scelse 4 obiettivi fondamentali: informazione, formazione, ricerca e creazione di una rete.

Per attuare tali obiettivi ha organizzato importanti Congressi Nazionali che hanno segnato il passo della fondazione e della diffusione della Medi-

cina di Genere in Italia. Desidero sottolineare che il 1° Congresso tenutosi nel 2009 ha lanciato per la prima volta il concetto di Medicina di Genere e attirò molto medici, ricercatori, sociologi incuriositi e interessati, ma, come espresso da loro stessi, ben lungi dal conoscere il significato vero della Medicina di Genere. Oso dire che questo Congresso fu il primo lancio in Italia della Medicina di Genere. Fu come lanciare un sasso in uno stagno poiché da quel momento numerosi centri in Italia iniziarono ad approfondire tale tematica.

Il Centro Studi, come anticipato, a partire da questo Congresso scelse 4 campi di azione prioritari: informazione, formazione, ricerca e creazione di una rete.

- Informazione: il Centro Studi ha organizzato numerosi Congressi Nazionali e Internazionali di aggiornamento sulle tematiche più attuali declinate in base alle differenze di genere.
- Formazione: membri del Centro Studi e in primis del Consiglio Direttivo hanno partecipato in qualità di organizzatori e/o relatori a numerosissimi eventi Nazionali di studio e formazione (quasi 100 all'anno).
- Ricerca: il Centro Studi ha elargito una volta all'anno Borse di Studio per giovani ricercatori/trici per progetti di ricerca su tematiche di specialità mediche (ogni anno differenti). Un motto del Centro Studi infatti è quello di **puntare sui giovani!**
- Creazione di una rete: questo è stato un impegno molto importante per la capillarizzazione della Medicina di Genere. Siamo riusciti in collegamento con l'Istituto Superiore di Sanità e il GISEG a costituire un "trio portante" che si è fatto carico della formazione e sostegno di una rete nazionale di società, centri, OMCeO interessati alla Medicina di Genere.

Tale attività del Centro Studi ha indotto l'Università degli Studi di Padova, in particolare il Dipartimento di Medicina Molecolare, a fondare nel 2012 la prima Cattedra in Italia di Medicina di Genere intitolata a Elena Lucrezia Cornaro Piscopia (1646-1684), la prima donna laureata nel mondo. Questa Cattedra tenuta dalla sottoscritta è stata attiva sino al 2017 quando a livello nazionale la Conferenza dei Presidenti dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia ha deciso di invitare tutti i Presidenti dei Corsi di Laurea a inserire le differenze di genere in tutte le materie della Scuola di Medicina.

Il Centro Studi fa parte dal 2009 della International Gender Medicine Society e la sottoscritta da allora è membro del Board Scientifico Organizzativo e ha partecipato a tutti i congressi internazionali organizzati in questi 15 anni nel mondo.

L'attività Congressuale promossa dal Centro Studi si è allargata a livello internazionale anche durante il Covid con un Webinar nel 2021 che ha visto collegati 47 Paesi da 4 Continenti.

Nel 2022 si è tenuto a Padova il *10th International Congress on Gender Medicine* che ha visto la partecipazione di 320 relatori provenienti da numerosi Paesi e tutti i continenti!

Da ricordare che all'Università di **Sassari** in quegli anni era iniziata una grande attenzione alle differenze di genere in Farmacologia a opera della Professoressa Flavia Franconi. Sin dal 2007 la Professoressa Franconi iniziò protocolli di ricerca e organizzò importanti congressi internazionali sulla Farmacologia di Genere. Ella ha fondato a Sassari un Dottorato di Ricerca in Farmacologia e Genere, ha coordinato per anni il gruppo di studio sulla Farmacologia di Genere della Società Italiana di Farmacologia, ha fondato nel 2009 il Gruppo Italiano su Salute e Genere e ha organizzato nel 2011 la Summer School on Gender Medicine. La Prof. Franconi da allora è molto attiva, ha pubblicato libri a livello nazionale e internazionale.

1.3. Il Centro di Riferimento Italiano sulla Medica di Genere dello Istituto Superiore di Sanità

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) aveva sin dal 2011 un reparto dedicato all'Invecchiamento e Medicina di Genere all'interno del Dipartimento del Farmaco. In tale struttura il Prof. Walter Malorni iniziò sin dal 2006 a condurre ricerche e pubblicare numerosi lavori di *basic science* su riviste internazionali sulle differenze di genere.

Nel gennaio 2017 è stato quindi istituito il Centro di riferimento per la Medicina di Genere dello ISS con l'obiettivo di promuovere, condurre e coordinare attività che tengano conto dei differenti bisogni di salute della popolazione dovuti a differenze di sesso e di genere. Il Centro, attualmente diretto dalla Dr.ssa Elena Ortona, svolge attività di ricerca, informazione e formazione oltre alle attività istituzionali che in questa fase si sono concentrate nel coordinare e indirizzare i lavori dell'Osservatorio, richiesto dalla Legge del 11 gennaio 2018 n. 3.

Per quanto riguarda l'area della Ricerca, il Centro è costituito da due reparti, il *Reparto Prevenzione e salute di genere* che si occupa degli aspetti legati alla prevenzione, come la dieta e gli stili di vita in un'ottica di genere, e il *Reparto Fisiopatologia di genere* impegnato nello studio della fisiopatologia genere-specifica.

In particolare, il *Reparto Prevenzione e salute di genere* svolge attività sia di ricerca di base e traslazionale su aspetti nutrizionali e tossicologici, che di comunicazione, divulgazione e formazione volte alla promozione di sani stili di vita e al superamento delle differenze di genere nell'accesso alle cure.

Il *Reparto Fisiopatologia di genere* è impegnato nell'individuazione delle basi fisiopatologiche responsabili delle differenze biologiche legate al sesso e socio-culturali legate al genere delle varie malattie umane.

Per quel che riguarda le attività di formazione, il Centro è impegnato nella definizione di percorsi di sensibilizzazione, formazione e aggiornamento degli operatori sanitari, degli studenti e dei giovani ricercatori. Il Centro inoltre svolge attività di comunicazione e informazione attraverso la pubblicazione trimestrale della Newsletter in collaborazione col Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e il GISeG a diffusione nazionale sulla Medicina di Genere; attiva percorsi formativi, innovativi e multidisciplinari, al fine di rendere applicativi i concetti della Medicina di Genere in ambito sanitario; svolge attività di divulgazione scientifica sulle differenze di genere sia nella prevenzione che nella diagnostica e terapia tramite schede informative pubblicate sul portale ISSalute, opuscoli didattici e produzioni video diffusi sia in modo tradizionale che attraverso i social media.

1.4. Il GISeG

Nel 2009 viene costituito a Bari il “Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG)” che oggi è una Società Scientifica che ha l’obiettivo di attuare strategie di promozione di una cultura della salute e della Medicina di Genere mediante programmi di prevenzione e assistenza, ricerca, formazione, comunicazione e informazione condivisi anche con Istituzioni, Università, Strutture Sanitarie Ospedaliere e del Territorio, Medici di Medicina Generale, Medici Libero Professionisti, Odontoiatri, Ordini Professionali, Specialità Sanitarie non mediche e Associazioni di Pazienti. Dal 23 settembre 2021 è iscritta nell’Elenco delle Società Scientifiche del Ministero della Salute e nel 2024 ha partecipato alla stesura di una nuova proposta di Legge “Misure per il Potenziamiento della Medicina di Genere nel SSN”. Collabora con alcune Università Italiane (Bari, Firenze, Salerno) per implementare progetti di formazione professionale con l’obiettivo di formare competenze in ambito di Salute e Medicina di Genere.

Dal 2015 GISeG partecipa all’attività del progetto ministeriale GARD-Italia (alleanza contro le malattie respiratorie croniche) con l’obiettivo di inserire l’indicatore “sesso/genere” nella definizione dei percorsi e nella valutazione degli esiti delle patologie respiratorie croniche. GISeG ha formalizzato protocolli di intesa intersocietari con numerose Società Scientifiche Nazionali per sollecitare nei vari ambiti specialistici la conoscenza della Medicina di Genere e la produzione di documenti scientifici specifici.

Partecipa inoltre al progetto europeo TEHA che, sotto l'alto patrocinio del Parlamento Europeo, si occupa della salute femminile e della promozione della Medicina di Genere attraverso l'implementazione e il potenziamento di programmi di prevenzione di genere, con il supporto di strumenti digitali.

La Presidente del GISeG è la Dr.ssa Anna Maria Moretti.

1.5. La rete italiana per la Medicina di Genere

Nel 2015 si creò una stretta alleanza tra il Centro Studi Nazionale sulla Medicina di Genere, l'Istituto Superiore di Sanità e il Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG). Questo "trio portante" si impegnò a creare collegamenti con numerose società scientifiche italiane, Centri sulla Medicina di Genere, Ordini dei Medici e Odontoiatri di molte Città, Società Scientifiche, Università e Regioni.

Questa rete ha creato alleanze, approfondimenti, eventi, collaborazioni, coinvolgimento di ricercatori di vari settori e di numerose società scientifiche.

Espressione della rete è la **Newsletter** sulla Medicina di Genere trimestrale che dal 2017 costituisce un aggiornamento sulle novità scientifiche e sugli eventi sulla Medicina di Genere nazionali e internazionali. La Newsletter è prodotta dalla collaborazione tra Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, GISeG e Centro di Riferimento sulla Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, e viene realizzata dall'Istituto Superiore di Sanità.

La Rete si avvale della collaborazione di una serie di attori, tra cui:

- FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri), che ha costituito un gruppo di lavoro specifico con l'obiettivo di sensibilizzare tutti gli Ordini dei medici italiani all'approfondimento e formazione della Medicina di Genere;
- FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Internisti) che ha istituito una Sezione di Medicina di Genere;
- SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie), che ha un'area "Salute della Donna" che si occupa di Medicina di Genere;
- Università e Regioni Italiane;
- Numerose Società Scientifiche, Fondazioni e Ordini dei Medici e Odontoiatri.

1.6. Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine

Nel 2015 la sottoscritta ha avuto la richiesta dal Pensiero Scientifico Editore di fondare una rivista che all'inizio si chiamava *Italian Journal of Gender Specific Medicine* e che dal 2023 è diventata *Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine*, diffusa a livello internazionale e diventata l'organo ufficiale della *International Gender Medicine Society*. Per tale impresa sono stati coinvolti nel Board editoriale i maggiori rappresentanti della rete della Medicina di Genere italiana e in particolare il Prof. Walter Malorni che insieme alla sottoscritta è *Scientific Editor*. Nel Board Editoriale molto vasto sono rappresentati numerosi cultori e ricercatori italiani e internazionali di Medicina di Genere.

1.7. Risvolti politico-legislativi

Tutto questo lavoro, che si è sviluppato a livello Nazionale, ha fatto sì che nel 2018 venisse approvata una Legge (11 gennaio 2018 n. 3) sulla Medicina di Genere preparata dalla Dr.ssa Paola Boldrini e presentata in Parlamento dall'allora Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin.

A tale legge ha fatto seguito un Piano Attuativo (Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere) ampio e ben formulato per indicare le macroaree dove intervenire: percorsi clinici, ricerca e innovazione, formazione universitaria e aggiornamento del personale medico, comunicazione e formazione, e le azioni più urgenti da attuare.

Come richiesto dalla Legge è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità un Osservatorio sulla Medicina di Genere quale organismo per monitorare e promuovere l'applicazione della Medicina di Genere, per garantire che le azioni previste dal Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere fossero avviate, mantenute e monitorate.

Nel 2024 è stato firmato dai Ministri della Salute e dell'Istruzione il Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere che richiama le Istituzioni ad agire, in particolare la Università, le Regioni, le Aziende Ospedaliere Universitarie e non Universitarie, le Società Scientifiche, le Associazioni Professionali, gli Ordini delle Professioni Sanitarie, le Fondazioni Scientifiche.

Il 25 ottobre del 2024 infine Il Comitato Nazionale di Bioetica ha risposto alla richiesta di parere da parte del Ministero della Salute e del Ministero dell'Università e della Ricerca in merito al Piano Formativo Nazionale sulla Medicina di Genere con un documento molto importante di

approvazione e di stimolo. Nella parte conclusiva ribadisce l'importanza di implementare l'approccio della Medicina di Genere nei vari corsi di Laurea di Medicina e delle Professioni Sanitarie, nonché nei piani formativi delle Aziende Sanitarie con requisiti per l'accreditamento nell'Educazione Continua in Medicina, ponendo allo stesso tempo particolare attenzione a una solida formazione di tipo bioetico.

Da ricordare infine che il Presidente Sergio Mattarella il 22 aprile 2025 ha ribadito la necessità di “spingere sull’acceleratore della Medicina di Genere”.

Riferimenti bibliografici

Healy B., “The Yentl syndrome”, *N Engl J Med*, 1991 Jul 25, 325(4): 274-276. doi: 10.1056/NEJM199107253250408. PMID: 2057027

Legato M., Glezerman M., *The International Society for Gender Medicine: History and Highlights*, Academic Press, Elsevier.

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/31/18G00019/sg>

<https://www.centrostudinazionalesalutemedicinadigenere.it/>

<https://www.intgsm.org/>

<https://portale.fnomceo.it/flavia-franconi-storia-e-prospettive-nella-farmacologia-di-genere/>

<https://www.giseg.it/>

<https://www.iss.it/centro-di-riferimento-per-la-medicina-di-genere>

https://promisalute.it/wp-content/uploads/2023/08/Quaderno-MdS_-2016_genere-determinante-di-salute.pdf

<https://www.centrostudinazionalesalutemedicinadigenere.it/category/newsletter/>

<https://www.gendermedjournal.it/>

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf

<https://www.iss.it/en/osmg-l-osservatorio>

https://www.anaao.it/public/aaa_2148641_mur_decretomedicinadigenere.pdf

<https://bioetica.governo.it/media/bhlcxlbl/comunicato-medicina-di-genere-11-dicembre-2024.pdf>

2. Il percorso istituzionale. Evoluzione normativa: dalla proposta di legge del 2016 alla Legge 3/2018

di *Paola Boldrini**

Dalla proposta di legge 3603 del marzo 2016 “Disposizioni per favorire l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere” alla Legge 3 del gennaio 2018 sono passati solo due anni. Due anni in cui si è lavorato per porre le basi di un cambiamento culturale, anche all’interno delle sedi legislative, dove per molto tempo si è pensato alla Medicina di Genere (MDG) come alla medicina delle donne, quasi fosse la coda di una campagna femminista. Per questo nel testo di cui sono stata prima firmataria, come membro della Commissione Affari Sociali della Camera, molto si insisteva sulla sensibilizzazione, sulla divulgazione, sul coinvolgimento delle Università come luoghi di ricerca e formazione di professionisti adeguati. Perché la Medicina di Genere è strettamente connessa alla relazione medico-paziente e al grande obiettivo, che dovrebbe essere universale, dell’umanizzazione delle cure.

Il testo recepiva tutta la letteratura scientifica internazionale e nazionale prodotta fino a quel momento. Affermava il valore della MDG come equo approccio nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura. In nove articoli proponeva il suo stesso inserimento nel Patto della Salute; istituiva un Osservatorio Nazionale in seno all’ISS; prevedeva l’attivazione di corsi universitari interdisciplinari che tenessero conto delle differenze di genere e di sesso – che non sono la stessa cosa – nella presa in cura e nell’applicazione dei percorsi terapeutici; promuoveva progetti di ricerca biomedica, farmacologica e socio-psicologica, con l’adozione di linee guida per le differenti patologie; sollecitava il Ministero della Salute, previo parere dell’Istituto Superiore di Sanità e in collaborazione con l’AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), con le aziende sanitarie e con le associa-

* Onorevole 12^a Commissione Affari sociali, XVII Legislatura e Senatrice 12^a Commissione igiene e sanità, XVIII Legislatura.

zioni e fondazioni attive nel settore della MDG, a promuovere azioni informative e di divulgazione scientifica sulla MDG a livello locale, regionale e nazionale; contemplava una revisione delle norme vigenti in materia di sicurezza sul lavoro; chiedeva l'istituzione di registri sulla violenza di genere, strettamente connessa alla MDG, per le conseguenze, anche psicologiche, che le donne vittime di violenza possono manifestare a livello fisico e psicologico (il tema meriterebbe un approfondimento a parte, *ndr*).

Subito l'attenzione si è levata. Nello stesso 2016, a dicembre, la Conferenza Nazionale Permanente dei Presidi del Corso di Laurea ha approvato una mozione con raccomandazione per l'inserimento della medicina orientata al genere in tutti gli insegnamenti, con progetto pilota guidato dalle Università di Ferrara e La Sapienza di Roma. Non si inseriva una disciplina medica aggiuntiva, ma un nuovo orientamento, appunto, con l'obiettivo di sensibilizzare le nuove generazioni di medici, che si stavano formando, meno inclini dunque ai vecchi paradigmi. Nel 2017, il testo è stato presentato al Parlamento Europeo di Bruxelles, in un momento di confronto sulle politiche sanitarie degli Stati membri. Il terreno era maturo e nel gennaio 2018 la proposta è diventata legge. Mancavano i decreti attuativi, senza i quali le leggi sono lettera morta. Partirono anche questi.

Nel 2019 è stato approvato il Piano per l'applicazione e la diffusione della MDG sul territorio nazionale tramite l'attuazione di pratiche sanitarie che tengano conto di quanto di cui sopra. Nel 2020 è stato istituito l'Osservatorio sulla Medicina di Genere. La conclusione è nel 2023, quando Ministero della Salute e Miur hanno predisposto un piano formativo nazionale per la conoscenza e l'applicazione di orientamenti basati sulle differenze nella prevenzione, diagnosi e cura; la promozione di indicatori nei corsi di laurea e nei piani formativi delle aziende sanitarie. La MDG non diventa materia universitaria, rimane un orientamento ma le Università e le facoltà di Medicina devono impegnarsi a inserirla in forma interdisciplinare. Nelle strutture sanitarie, va attivata una formazione mirata con aggiornamento continuo del personale, che deve tenere conto delle differenze di sesso e genere con percorsi terapeutici mirati e personalizzati.

La MDG è oggi a tutti gli effetti parte integrante del Sistema Sanitario Nazionale. L'Italia è stato il primo Paese a formalizzare l'inserimento del concetto di genere in Medicina. È l'unico Paese al mondo che dispone di una legge specifica, di un protocollo applicativo per ricerca, formazione, assistenza. L'unico Paese con un Osservatorio Nazionale. Nulla è rimasto allo scetticismo, tutto è rientrato nella scienza.

Dal 2017, sono state attuate 16 linee guida, legate alla salute femminile, con riferimento a oncologia, ginecologia, senologia, salute riproduttiva,

gravidanza. Sono i numeri a confermare che sensibilizzazione e divulgazione hanno fatto passi da gigante. La produzione scientifica è in continuo aumento. A livello internazionale, dal 2015 al 2024 si è passati da oltre 35 mila a oltre 62 mila articoli. In Italia, più specificamente, da 1.312 a 3.491.

La velocità di approvazione della legge non è significativa di assenza di ostacoli, soprattutto culturali. Nel 2016, a proposta depositata, vi era ancora chi fraintendeva il significato di Medicina di Genere, intesa come Medicina delle Donne. Non è stato semplice. È servito un cambio di sguardo, come riportato da chi mi ha preceduto, per superare ambiguità e sottovalutazioni che ancora resistono. C'è per esempio chi, chiamando in causa il sesso e il genere, accosta genere e gender, senza comprendere che il cuore della legge è la salute di tutti, compresi quanti non hanno una identità binaria. C'è ancora chi non vuole comprendere che l'obiettivo è raggiungere l'equità e l'appropriatezza di cure e assistenza nel rispetto dell'articolo 32 della Costituzione, che garantisce a tutti il diritto di cura. Per questo ancora bisogna ripetere, per esempio, che il tumore alla mammella colpisce anche gli uomini e l'infarto anche le donne. Che l'osteoporosi non è prerogativa femminile e il femore cadendo lo rompono anche i maschi. Che chi cambia sesso ha maggiori probabilità di essere colpito da tumore per la mole di ormoni che assume. Che deve esservi l'impegno delle agenzie e case farmaceutiche a cambiare i monitoraggi, perché i medicinali sono sempre stati tarati su uomini che hanno peso, altezza, struttura ossea e muscolare diversa dalle donne. E lo stesso dosaggio di un farmaco ottiene effetti diversi su una persona di 60 e una di 80 chilogrammi di peso. In questa ottica il genere diventa un indicatore clinico e organizzativo da adottare nelle aziende sanitarie e ospedaliere.

Un passo indietro. Se veloce è stata l'approvazione, impegnativa è stata la spinta culturale pregressa, che ha consentito di arrivare a traguardo. In Italia si parlava di MDG dalla fine del secolo scorso. A livello ministeriale, è del 1998 il progetto *Una salute a misura di donna*, cui hanno fatto seguito nel 2005 l'istituzione di un tavolo tecnico e nel 2007 di una apposita Commissione. E del 2009 il primo congresso nazionale dedicato, organizzato a Padova. Del 2011 l'introduzione, da parte di AIFA, dell'equità di genere tra i criteri di valutazione e l'invito alle aziende farmaceutiche a elaborare dati disaggregati per sesso. Del 2012 la nascita dell'Intergruppo Parlamentare Sostenitori della Medicina di Genere. Del 2005 la nascita dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute della donna, oggi dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute della donna e di genere, che, come ente di terzo settore, ha dato impulso agli studi orientati al genere. Del febbraio 2016 la Proposta di Legge depositata alla Camera dei Deputati con il

n. 3603 “Disposizioni per favorire l’applicazione e diffusione della Medicina di Genere”.

Fatta la legge, attuati i protocolli, ormai superato lo stigma, è tutto compiuto? No, assolutamente. La MDG è infatti strettamente collegata alla condizione socio-economica del Paese e dei territori, quindi allo sviluppo o all’arretratezza, all’emancipazione e all’alfabetizzazione delle persone, prima che diventino pazienti. La MDG è condizionata dalle politiche sociali, dal contesto ambientale. Più basso è il contesto socio economico peggiore è il livello di salute e più alta è la mortalità per certe tipologie di malattie. Più si vive isolati, meno si fa prevenzione. È la stessa OMS a lanciare l’allarme e a indicare il genere come prioritario per la salute, imponendo per il 2030 l’eliminazione dei divari sanitari per raggiungere l’equità sociale, che si traduce in accesso – anche volontario – agli screening e alle cure. La salute femminile è un tema cruciale per la sostenibilità economica e sociale. Impatta sulla salute del SSN. Le donne vivono più a lungo, in condizioni peggiori, anche per l’insorgere di malattie croniche. In Italia le donne vivono un terzo della loro vita con una salute compromessa. Un quarto, nel caso degli uomini. Le donne sono ancora sottorappresentate negli studi clinici e hanno il doppio delle probabilità di sviluppare effetti avversi alle terapie. La salute femminile non è dunque paragonabile a quella maschile. Alcuni esempi: le patologie cardiovascolari e oncologiche costituiscono la prima cause di mortalità e di disabilità per le donne. In aumento, sempre per le donne, sono le patologie neurologiche e mentali. E questo lo sappiamo grazie ai dati, non recuperabili però ovunque.

Ecco perché è importante, oggi che le basi sono state poste, continuare con la disaggregazione dei dati, un processo che deve andare di pari passo con la tecnologia, con la digitalizzazione, con l’uso sapiente dell’Intelligenza Artificiale. La digitalizzazione sanitaria può recuperare lacune socio-economiche, quindi anche di genere. Va posta però molta attenzione all’IA, che – ricordiamo – lavora con algoritmi, che vanno sviluppati con un approccio neutrale e non pregiudiziale, per evitare l’insorgere di nuove discriminazioni.

A oggi, gli strumenti legislativi sono pronti, manca il completamento dell’emanazione del decreto sul Piano Nazionale Formazione Medicina di Genere. Il testo include già tutti gli indicatori per un aggiornamento e monitoraggio che tenga conto di una società in continua evoluzione.

Riferimenti bibliografici

Bellini T., “Necessità e metodo”, *Panorama sanità*, settembre 2025.

Gazzetta Ufficiale Legge 11 gennaio 2018.

Leggi delle Donne che hanno cambiato l'Italia, a cura della Fondazione Nilde Iotti, 2013.

Quaderni del Ministero della Salute, n. 26, 2016.

Salute delle Donne. Benessere presente, crescita futura, TEHA Group, 2025.

Misure per il potenziamento della Medicina di Genere nel Servizio sanitario nazionale: il disegno di legge

DISEGNO DI LEGGE

Atto Senato n. 989

XIX Legislatura

Su iniziativa dei senatori ZULLO, ZAFFINI, LEONARDI, MANCINI, SATTA, IANNONE, GUIDI, PETRENGA, MAFFONI, ROSA, RAPANI, SIGISMONDI, LIRIS, FAROLFI, TERZI DI SANT'AGATA, SALLEMI, FALLUCCHI, COSENZA, NOCCO e AMBROGIO.

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 22 GENNAIO 2024.

Il testo del DDL, gli emendamenti e i documenti acquisiti in Commissione sono consultabili al link:

<https://www.senato.it/leggi-e-documenti/disegni-di-legge/scheda-ddl?tab=datiGenerali&did=57872>

3. Centro per la Medicina di Genere, Piano di applicazione e diffusione, Osservatorio dedicato: roadmap dei risultati raggiunti e dei prossimi obiettivi

di Elena Ortona, Massimo D'Archivio*, Anna Ruggieri**

3.1. Introduzione

Negli ultimi decenni, è cresciuta a livello internazionale la consapevolezza che le differenze di sesso e genere influiscono profondamente sulla salute delle persone. Tali differenze non riguardano soltanto la sfera biologica, ma si estendono ai comportamenti, all'accesso ai servizi, alla risposta ai trattamenti e agli esiti di salute. In questo contesto, la Medicina di Genere si è affermata come approccio innovativo e trasversale, capace di promuovere una sanità più equa, personalizzata e sostenibile.

In Italia, un importante punto di svolta è stato rappresentato dalla nascita, il 1° gennaio 2017, del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere presso l'Istituto Superiore di Sanità, prima struttura pubblica nazionale dedicata specificamente a questo ambito.

Grazie all'istituzione di questo Centro, all'approvazione della Legge 3/2018, all'elaborazione del Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere e alla creazione dell'Osservatorio nazionale, l'Italia si conferma un Paese all'avanguardia a livello europeo e internazionale nell'adozione di un approccio sistemico e istituzionale alla salute di genere.

3.2. Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

Il 1° gennaio 2017 è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, con l'obiettivo di promuovere e coordinare attività che tengano conto delle differenze di sesso e

* Centro di riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma Italia.

genere nella salute della popolazione. L'obiettivo finale è contribuire a migliorare l'equità e l'appropriatezza delle cure.

Il Centro promuove progetti che mirano a migliorare le strategie preventive, diagnostiche, prognostiche e terapeutiche in ambito cardiovascolare, neurologico, autoimmunitario, metabolico, infettivo e oncologico. Inoltre, svolge attività di sensibilizzazione a livello nazionale e internazionale.

Il Centro è attualmente strutturato in due reparti: uno focalizzato sulla prevenzione, sulla dieta e gli stili di vita e sull'esposizione a fattori di rischio ambientali da una prospettiva di genere, e l'altro sulla fisiopatologia di genere. Il Reparto Prevenzione e Salute di Genere si concentra sulla ricerca nutrizionale e tossicologica, nonché sulla comunicazione per promuovere stili di vita sani e ridurre le disuguaglianze nell'accesso alle cure. Il Reparto di Fisiopatologia di Genere svolge attività di ricerca finalizzate a comprendere le basi biologiche e socio-culturali delle differenze tra i sessi nell'insorgenza, nella progressione e nella risposta terapeutica delle malattie. L'obiettivo è l'identificazione di biomarcatori diagnostici, prognostici e terapeutici sesso- e genere-specifici, al fine di supportare lo sviluppo di strategie cliniche più mirate e personalizzate.

Un aspetto fondamentale del lavoro del Centro è garantire l'accesso ai servizi sanitari per tutte le persone, indipendentemente da sesso, etnia, religione o altre caratteristiche socio-culturali. Il Centro collabora con le istituzioni sanitarie per integrare la Medicina di Genere nel sistema sanitario italiano.

Alcuni progetti trasversali riguardano la salute delle persone transgender, della popolazione intersex e le differenze di genere nei caregiver familiari.

Inoltre, il Centro promuove percorsi di sensibilizzazione e formazione per gli operatori sanitari, studenti e ricercatori, anche al fine di diffondere conoscenze sulla salute di genere.

3.3. Normativa italiana e iniziative istituzionali

Un passo fondamentale nel nostro Paese è stato, all'inizio del 2018, l'approvazione della Legge 3/2018 che, per la prima volta in Europa, ha stabilito l'inclusione del parametro "genere" nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici, nella ricerca scientifica, nella comunicazione verso i cittadini, nella formazione degli studenti e nell'aggiornamento dei professionisti della salute. La legge prevedeva la creazione di un Piano per l'implementazione e la diffusione della Medicina di Genere. Il Centro di riferimento per la Medicina di Genere ha contribuito alla redazione del Piano in collaborazione con il Ministero della Salute, supportato da un ta-

volo di lavoro che ha coinvolto rappresentanti delle Regioni, degli IRCCS, di AGENAS e AIFA. Il piano è stato approvato dalla Conferenza Stato Regioni nel giugno del 2019.

Nel Piano sono delineate le 4 principali aree di intervento per l'applicazione della Medicina di Genere: 1) i percorsi clinici, 2) la ricerca, 3) la formazione, 4) la comunicazione. Per ciascuna area sono stati definiti gli obiettivi strategici a breve, medio e lungo termine, le azioni necessarie per raggiungere tali obiettivi, i soggetti coinvolti e gli indicatori per il monitoraggio.

La Legge 3/2018 prevedeva inoltre la creazione di un Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere. L'ISS è stato designato come ente vigilato responsabile dell'Osservatorio e garante della correttezza e adeguatezza dei dati raccolti. L'obiettivo principale dell'Osservatorio è garantire l'avvio, la continuità nel tempo e il monitoraggio delle azioni previste dal Piano, aggiornando periodicamente gli obiettivi in base ai risultati ottenuti, al fine di fornire al Ministro della Salute gli elementi necessari per la Relazione annuale alle Camere. Gli obiettivi dell'Osservatorio includono: i) l'assicurare il contributo delle varie istituzioni centrali, il monitoraggio del Piano e il suo aggiornamento, anche attraverso la creazione di gruppi di lavoro con i rappresentanti degli enti istituzionali coinvolti; ii) garantire che tutte le Regioni italiane, in ogni contesto idoneo, abbiano attivato programmi di diffusione della Medicina di Genere secondo le linee guida del Piano; iii) promuovere l'interazione delle azioni di diffusione della Medicina di Genere tra gli assessorati regionali.

I componenti dell'Osservatorio appartengono alle principali Istituzioni e Ordini Professionali del settore sanitario, e includono anche i rappresentanti delle Regioni.

L'Osservatorio ha creato al suo interno 6 Gruppi di Lavoro:

1. percorsi clinici;
2. ricerca e innovazione;
3. formazione universitaria e aggiornamento professionale;
4. comunicazione e informazione;
5. farmacologia di genere;
6. disuguaglianze di salute legate al genere.

I Gruppi di Lavoro hanno lo scopo di monitorare le attività a livello centrale e regionale tramite indicatori specifici e di promuovere iniziative volte a favorire l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere sul territorio.

Alcuni documenti pubblicati e disponibili sul sito dell'Osservatorio hanno proprio lo scopo di promuovere e supportare l'applicazione della Medicina di Genere.

Tra le attività si segnalano:

- la costituzione di un tavolo di lavoro con i referenti per la Medicina di Genere di più di 60 Società Scientifiche e Associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie;
- l'inserimento nel Manuale Operativo del Sistema Nazionale Linee Guida di raccomandazioni sulla necessità di un approccio attento alle differenze tra uomini e donne;
- la pubblicazione di linee di indirizzo per i protocolli di ricerca preclinica e clinica che possono essere un'utile guida per chi vuole inserire il determinante "genere" nei propri protocolli di ricerca;
- l'organizzazione di riunioni di confronto e di formazione rivolti ai/alle Referenti per la Medicina di Genere Regionali e delle Province autonome a cadenza periodica con la finalità di promuovere un livello omogeneo di comprensione, conoscenza e successivo trasferimento in buone pratiche della Medicina di Genere;
- l'approvazione di un Logo per una riconoscibilità di eventi e attività sulla Medicina di Genere.

Per quanto riguarda la formazione universitaria, tramite la somministrazione di una survey della Conferenza dei Corsi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia (CLM) è emerso che annualmente una media di 9-10 CLM inserisce tematiche inerenti la Medicina di Genere e circa il 35% dei CLM offre più di 6 insegnamenti dedicati a queste tematiche.

Inoltre, con la collaborazione di AGENAS sono stati analizzati i corsi di formazione continua in medicina dei professionisti sanitari italiani nel periodo 2017-2022 su varie tematiche di Medicina di Genere. I corsi erogati sono stati 188 e gli argomenti trattati sono stati: malattie cardiovascolari, oncologiche, psichiatriche, respiratorie, neurologiche ed endocrino-metaboliche insieme a tematiche generali e ad aspetti giuridico-normativi.

Molti sono i documenti pubblicati in questi primi tre anni per supportare il personale sanitario verso una corretta applicazione della Medicina di Genere, tra questi:

- due documenti sulle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, quali la sindrome coronarica acuta e lo scompenso cardiaco, che hanno l'obiettivo di evidenziare la necessità di PDTA dedicati;
- un report sul fenomeno suicidario che denuncia la necessità di un piano di prevenzione che tenga conto delle differenze di genere;
- un glossario di Medicina di Genere, strumento di consultazione utile a comprendere il significato di termini che possono risultare poco chiari a chi si avvicina alla Medicina di Genere e, nello stesso tempo, in grado di fornire definizioni quanto più possibile condivise, in modo da contribuire alla definizione di un "linguaggio comune";

- due documenti riguardanti la comunicazione nell'ambito del benessere e della salute di popolazioni fragili quali le persone LGBTQI+ e le persone migranti.

3.4. Obiettivi futuri e prospettive di sviluppo

L'avvio del nuovo triennio di lavoro dell'Osservatorio, in attesa della conferma ufficiale dei suoi componenti, rappresenta un'opportunità strategica per rafforzare e consolidare l'implementazione della Medicina di Genere su tutto il territorio nazionale. I prossimi obiettivi si concentreranno principalmente sull'aggiornamento del Piano Nazionale, che prevede una revisione accurata degli indicatori di monitoraggio e l'ampliamento delle aree prioritarie di intervento. Tra queste, assumono crescente rilevanza le conseguenze sanitarie del cambiamento climatico, che richiedono tutte un'analisi attenta in chiave di genere.

Grande attenzione sarà dedicata all'estensione dei percorsi formativi. Si intende promuovere l'introduzione sistematica della Medicina di Genere nei curricula universitari delle professioni sanitarie, attraverso l'inserimento di corsi specifici, possibilmente obbligatori, e lo sviluppo di percorsi didattici digitali accessibili anche a livello internazionale. Questo permetterà di uniformare la preparazione degli operatori sanitari e di diffondere la cultura della salute di genere in modo capillare ed efficace.

Un ulteriore ambito di intervento sarà rappresentato dalla digitalizzazione degli strumenti di valutazione e controllo. Si prevede la creazione di una piattaforma interattiva per il monitoraggio in tempo reale dell'applicazione del Piano nelle diverse regioni italiane.

Sul fronte della ricerca, l'obiettivo è sostenere progetti ad alto impatto che adottino un approccio multidisciplinare, integrando le scienze omiche, l'intelligenza artificiale e la prospettiva di genere. In parallelo, si intende promuovere studi longitudinali che consentano di valutare in modo più approfondito l'efficacia e l'impatto degli interventi orientati alle differenze di genere sulla salute della popolazione generale.

Saranno inoltre approfondite nuove aree emergenti, come la salute mentale, la medicina delle dipendenze, il dolore cronico, la salute digitale e la telemedicina, tutte affrontate tenendo conto delle disuguaglianze intersezionali legate a fattori come il genere, l'etnia e lo status socioeconomico. Particolare attenzione sarà rivolta anche alla promozione della Medicina di Genere nell'ambito delle cure primarie e nella sanità territoriale, in linea con le trasformazioni previste dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

Infine, l'orizzonte strategico include un rafforzamento dell'internazionalizzazione delle attività, attraverso la partecipazione a network europei e globali attivi nel campo della Medicina di Genere e la collaborazione con istituzioni internazionali come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Unione Europea (EU) e i National Institutes of Health (NIH), con l'obiettivo di armonizzare approcci, metodologie e linee guida a livello internazionale.

In conclusione, il lavoro svolto finora dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere e dall'Osservatorio ha posto le basi per una trasformazione strutturale del sistema sanitario italiano. L'obiettivo è ora consolidare questo cambiamento, rendendo la salute di genere una leva strategica per costruire un servizio sanitario più equo, sostenibile, efficace e centrato sulla persona.

4. Genere e salute, una relazione complessa: ruolo degli indicatori di genere

di *Anna Maria Moretti**

4.1. Introduzione

La Medicina di Genere costituisce un cambio di cultura nella professione sanitaria e la sua dimensione, basata in passato solo sulla valutazione delle differenti manifestazioni delle patologie nell'uomo e nella donna, è passata dalla esclusiva considerazione degli aspetti clinici alla più complessa interpretazione delle caratteristiche capaci di incidere sulla salute e sull'esito delle malattie.

Questa nuova visione della Medicina comprende l'attenzione ad alcuni parametri fondamentali (stili di vita, fattori di rischio, vissuto individuale, ruolo sociale, attività lavorativa, ambiente di vita) e sollecita l'acquisizione di consapevolezza per la partecipazione alla costruzione di un percorso assistenziale più appropriato basato sull'utilizzo e sulla condivisione di indicatori specifici.

Tale definizione, che sottolinea in maniera sostanziale l'importanza dell'interazione tra sesso e genere, costituisce oggi un punto fondamentale di conoscenza finalizzato a una differente visione della salute e della malattia nelle varie fasi dell'assistenza sanitaria con un particolare riferimento a prevenzione, diagnosi, trattamento e risposta alle terapie.

Recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha indicato il genere come elemento fondamentale per la promozione della salute e per lo sviluppo di nuove modalità di approccio assistenziale e ha posto fra i propri obiettivi ridurre entro il 2030 i divari sanitari migliorando i percorsi di prevenzione e assistenza agendo sui determinanti sociali dell'e-

* Presidente IGM-Società Internazionale di Medicina di genere; Presidente GISeG-Gruppo Italiano Salute e Genere.

quità sanitaria, al fine di affrontare un problema non soltanto politico-organizzativo, ma anche etico.

Oggi il rapporto fra valutazione dei dati e organizzazione sanitaria costituisce un elemento di riflessione ed è necessario sollecitare le Istituzioni a sviluppare programmi per la promozione della salute e prevenzione delle malattie in ottica sesso/genere specifica, investire in sistemi di assistenza appropriati ed equi per individuare le scelte organizzative migliori e superare le disuguaglianze.

In questo innovativo percorso una considerazione particolare deve essere dedicata al tema dell'umanizzazione delle cure che sollecita attenzione alla costruzione di un modello orientato soprattutto in ottica di relazione medico-paziente, etica clinica, governance umanistica, design del luogo di cura.

4.2. Ruolo degli indicatori sesso/genere specifici

Gli indicatori sono uno strumento fondamentale per orientare la ricerca biomedica, farmacologica e psicosociale, guidare la formazione degli operatori sanitari. Sono utilizzati per monitorare, valutare e migliorare la qualità, l'efficienza e l'appropriatezza dei servizi sanitari, dei processi e degli esiti clinici, fornire informazioni sui cambiamenti attesi e supportare decisioni gestionali.

L'utilizzo di indicatori sesso/genere specifici evidenzia che, se da un lato i livelli ormonali e le caratteristiche genetiche ed epigenetiche influenzano le manifestazioni cliniche, dall'altro i sistemi economici, i programmi di sviluppo, le politiche sociali ne condizionano l'esito. Il contesto ambientale, le condizioni socio-economiche, il livello di istruzione, il credo religioso sono in grado infatti di condizionare la possibilità di accesso alle cure, la riduzione di prestazioni sanitarie soprattutto nel sesso femminile e i dati di mortalità molto più elevati nelle realtà economicamente svantaggiate.

Pertanto, l'indice di deprivazione costituisce un indicatore sempre più efficace nella valutazione degli esiti ed evidenzia uno stretto rapporto fra povertà e aderenza alle terapie e sviluppo di resistenze ad antibiotici, fra mortalità e condizioni socioeconomiche del territorio di residenza.

Negli ultimi anni è documentata una crescente attenzione alle differenze di sesso/genere in relazione all'ambiente lavorativo e lo stress occupazionale è un indicatore fondamentale di salute. L'OMS e l'Agenzia Europea per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro hanno evidenziato che le donne riportano tassi più elevati di stress lavorativo rispetto agli uomini e il burnout è più frequente nelle professioni più specifiche per il sesso femminile. Il benessere o miglioramento della vita lavorativa per i professionisti della

salute è un requisito fondamentale per l'erogazione di un'assistenza sanitaria di elevata qualità e deve essere riconosciuto da tutti i sistemi sanitari come un indicatore della qualità dell'assistenza in quanto può ottimizzare le performance dei sistemi sanitari, migliorare l'esperienza del paziente, promuovere la salute della popolazione e ridurre i costi di gestione.

Tra i numerosi fattori che influenzano la salute umana, un ruolo di primo piano è sicuramente riservato all'ambiente. L'ambiente, l'inquinamento e il clima sono fattori di rischio con elevata possibilità di impatto sulla salute soprattutto per il sesso femminile. L'OMS, in un documento di recente pubblicazione, sottolinea che le differenze di genere ambiente-correlate interferiscono con le condizioni di salute e con le disuguaglianze (condizioni urbane, abitative e di lavoro). Il cambiamento climatico ha un impatto negativo soprattutto sulle donne giovani più vulnerabili a situazioni di carestia, siccità, migrazione. L'OMS pone al punto 13 del "The 2030 Agenda and the Sustainable Development Goals" la cura dell'ambiente e del clima e individua nel "Environmental health inequalities in Europe" 19 indicatori di disuguaglianza di salute riferibili all'ambiente sia nell'accezione outdoor (inquinamento, clima) che indoor (design urbano e ambientale, condizioni abitative e di lavoro, strutturazione degli ospedali, organizzazione dei servizi di base, ecc.). Questa valutazione evidenzia come, non solo gli operatori sanitari debbano partecipare a questa sfida, ma anche altre professionalità debbano essere coinvolte per competenza. I professionisti del design urbano sono attori chiave nelle fasi di progettazione ambientale e hanno la possibilità di influenzare lo sviluppo urbano e orientarlo in una direzione più sostenibile.

Ma, nonostante le evidenze scientifiche, le più recenti revisioni sistematiche di letteratura, sottolineano che lo sviluppo di biomarcatori affidabili fino a oggi non ha costituito un obiettivo solido per la costruzione di appropriatezza, gli indicatori sesso/genere specifici sono raramente considerati nella valutazione degli outcomes e il loro utilizzo, ripetutamente sollecitato, è raramente compreso nella formulazione di protocolli di ricerca, nei percorsi diagnostico-terapeutici, e nella definizione dei livelli assistenziali, pur rivestendo una rilevanza fondamentale nella valutazione degli esiti (clinici, prestazioni erogate, liste di attesa) e nella programmazione di linee di indirizzo finalizzate al miglioramento della qualità dell'assistenza.

L'inserimento dell'ottica di sesso/genere nello sviluppo e nell'aggiornamento di Linee Guida Clinico Assistenziali e di raccomandazioni per le buone pratiche clinico assistenziali (RBPCA) costituisce oggi il "gold standard" da promuovere e implementare.

In Italia l'Istituto Superiore di Sanità, in linea con quanto previsto nel "Piano Nazionale per l'Applicazione e la Diffusione della Medicina di Genere", ha pubblicato il Manuale Metodologico per la produzione di Linee

Guida e Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica e, considerando le differenze di sesso/genere parametri di rilevante importanza, in collaborazione con GISeG (Gruppo Italiano Salute e Genere), ha integrato la medicina di genere negli standard metodologici del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) al fine di impostare politiche orientate ad aumentare strategie efficaci per affrontare le disuguaglianze nei servizi sanitari.

La valutazione dei dati disaggregati per sesso e genere assume quindi un ruolo fondamentale per valutare i fattori di rischio, i determinanti di salute, i percorsi di accesso alle cure e gli esiti delle malattie al fine di definire specifiche strategie sia in ambito di prevenzione che di percorso diagnostico-terapeutico.

Sebbene la ricerca epidemiologica sia diventata sempre più attenta alla valutazione degli indicatori sesso/genere specifici, i ricercatori non hanno dimostrato una sensibilità rilevante negli studi epidemiologici probabilmente a causa di una insufficiente conoscenza del genere come elemento complesso e multidimensionale.

Gli effetti dei fattori sesso/genere specifici sulla salute oggi riscuotono a livello mondiale una rilevante attenzione nell'elaborazione delle progettualità nella pratica clinica, nelle politiche sanitarie e nella ricerca e le linee guida Sex And Gender Equity in Research (SAGER) sono sempre più adottate nelle politiche editoriali.

Il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2020-2025 considera l'approccio di genere un cambio culturale e di prospettiva e propone che la valutazione sesso/genere specifica diventi una pratica ordinaria orientata al miglioramento dell'appropriatezza degli interventi di prevenzione e di cura.

L'Intelligenza Artificiale contribuirà a questo obiettivo sia in termini di implementazione di raccolta dati, che di disponibilità di tecnologie più efficaci, che di supporto ai territori svantaggiati.

Ma nell'accesso all'utilizzo della salute digitale è evidente una significativa disparità in ottica sesso/genere specifica. Le donne, le persone anziane o appartenenti a comunità emarginate, i pazienti fragili e con disabilità soprattutto se in condizione di basso livello di istruzione, precario status socioeconomico, hanno meno probabilità di utilizzare i servizi sanitari digitali e questo divario è particolarmente evidente nelle aree con un minore livello di inclusione digitale.

Significative ulteriori criticità sono da ricercare anche in altri ambiti quali la rappresentanza femminile nella promozione di programmi di ricerca e nella progettazione tecnologica, la presenza di donne in posizioni di leadership all'interno di università e aziende operanti nel settore dell'imprenditoria digitale.

Per tutti questi motivi oggi la medicina di genere e la digitalizzazione sono obiettivi sempre più strategici delle strutture sanitarie e costituiscono

due tra i più importanti fattori sui quali si basa la modernizzazione nel nostro Sistema Sanitario.

L'attività di comunicazione e informazione istituzionale ha un ruolo strategico per la conoscenza degli indicatori di sesso/genere e dei determinanti di salute e per costruire nella popolazione (operatori sanitari, cittadini, pazienti) consapevolezza e responsabilità in ambito di prevenzione e di cura. L'informazione dovrà prevedere campagne rivolte alla popolazione generale o ai pazienti, ma anche interventi presso tutti gli operatori implicati nel processo affinché diventino a loro volta partner essenziali nella costruzione del processo.

Il rapporto tra “genere” e “salute” è quindi complesso, ma non può più essere ignorato e per affrontarlo, è indispensabile programmare nuovi percorsi che siano sempre più attenti e sensibili a caratteristiche di efficacia, appropriatezza ed equità, capaci di evidenziare le disuguaglianze e supportare le decisioni politiche.

Riferimenti bibliografici

- Ambrosino I., Barbagelata E., Corbi G., Ciarambino T., Politi C., Moretti A.M., “Gender differences in treatment of Coronavirus Disease-2019”, *Monaldi Arch Chest Dis*, 2020 Dec 3, 90(4).
- Ambrosino I., Barbagelata E., Ortona E., Ruggieri A., Massiah G., Giannico O.V., Politi C., Moretti A.M., “Gender differences in patients with Covid-19: a narrative review”, *Monaldi Arch Chest Dis*, 2020 May 25, 90(2).
- Ballering A.V., Muijres D., Uijen A.A., Rosmalen J.G.M., olde Hartman T.C., “Sex differences in the trajectories to diagnosis of patients presenting with common somatic symptoms in primary care: an observational cohort study”, *J Psychosom Res*, 2021, 149: 110589.
- Barazzoni R., Buscemi S., Busetto L., Sbraccia P., Bo S., Cereda E., Chianelli M., Chiappetta S., Grave R.D., de Caro W., Docimo G., Galloro G., Iannone P., Leonetti F., Lisso F., Manca M.C., Medea G., Merli M., Moretti A.M., Navarra G., Pagotto U., Paolini B., Papa G., Perrotta N., Pession A., Pilone V., Provenzano V., Rizzo C.R., Santomauro M., Garcia C.S., Spandonaro F., Sukkar S., Todisco P., Tuccinardi D., Vania A., Vanzi V., Williams R., Zani I., Raggianti B., Silverii G.A., Monami M.; panel and Evidence Review Team for the Italian Guidelines on Surgical Treatment of Obesity, “Development of the Italian clinical practice guideline on diagnosing and treating obesity in adults: scope and methodological aspects”, *Eat Weight Disord*, 2025 Jun, 4, 30(1): 47.
- Berardi R., Rossi F., Papa R., Appetecchia M., Baggio G., Bianchini M., Mazzei T., Moretti A.M., Ortona E., Pietrantonio F., Tarantino V., Vavalà T., Cinieri S., “Gender oncology: recommendations and consensus of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)”, *ESMO Open*, 2024 Feb, 9(2): 102243.

- Cipriani E., Samson-Daoust E., Giguère C., Kerr P., Lepage C., Juster R., “A step-by-step and data-driven guide to index gender in psychiatry”, *PLoS One*, 2024, 19(1): e0296880.
- Colineaux H., Soulier A., Lepage B., Kelly-Irving M., “Considering sex and gender in epidemiology: a challenge beyond terminology. From conceptual analysis to methodological strategies”, *Biol Sex Differ*, 2022, 13(23).
- de Breij S., Huisman M., Boot C.R.L., Deeg D.J.H., “Sex and gender differences in depressive symptoms in older workers: the role of working conditions”, *BMC Public Health*, 2022, 22: 1023.
- European Commission Directorate-General for Research and Innovation, *Gender in research and innovation. Statistics and indicators. She Figures 2024*. 2025
- De Vries S.T., Denig P., Ekhart C., Mol P.G.M., van Puijenbroek E.P., “Sex differences in adverse drug reactions of metformin: a longitudinal survey study”, *Drug Saf*, 2020, 43(5): 489-495.
- Giannico O.V., Ambrosino I., Patano F., Germinario C., Quarto M., Moretti A.M., “Educational level, marital status and sex as social gender discharge determinants in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a time-to-event analysis”, *Monaldi Arch Chest Dis*, 2019 May 24, 89(2).
- Gisinger T., Azizi Z., Alipour P. *et al.*, “Sex and gender aspects in diabetes mellitus: focus on access to health care and cardiovascular outcomes”, *Front Public Health*, 2023, 11: 1090541.
- Göttgens I., Oertelt-Prigione S., “Moving beyond gender identity: the need for contextualization in gender-sensitive medical research”, *Lancet Reg Health Europe*. 2023, 24: 100548.
- Heidari S., Babor T.F., De Castro P., Tort S., Curno M., “Sex and gender equity in research: rationale for the sager guidelines and recommended use”, *Res Integr Peer Rev*, 2016, 1: 2.
- Lacasse A., Pagé M.G., Choinière M. *et al.*, “Conducting gender-based analysis of existing databases when self-reported gender data are unavailable: the gender index in a working population”, *Can J Public Health*, 2020, 111: 155-168.
- Levinsson A., de Denus S., Sandoval J. *et al.*, “Construction of a femininity score in the UK Biobank and its association with angina diagnosis prior to myocardial infarction”, *Sci Rep*, 2022, 12: 1780.
- Mauvais-Jarvis F., Bairey Merz N., Barnes P.J. *et al.*, “Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine”, *Lancet*, 2020, 396(10250): 565-582.
- Mena E., Stahlmann K., Telkmann K., Bolte G., on behalf of the AdvanceGender Study Group, “Intersectionality-informed sex/gender-sensitivity in public health monitoring and reporting (PHMR): a case study assessing stratification on an ‘intersectional gender-score’”, *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3): 2220.
- Meyer C., Chiapponi C., von Kaufmann F., Kanz K.G., Hinzmann D., “Occupational stress profiles of prehospital and clinical staff in emergency medicine-a cross-sectional baseline study”, *Front Public Health*, 2024 Sep 30, 12: 1480643.
- Moretti B., Spinarelli A., Varrassi G., Massari L., Gigante A., Iolascon G., Benedetti M.G., Moretti A.M., “Influence of sex and gender on the

- management of late-stage knee osteoarthritis”, *Musculoskelet Surg*, 2022 Dec, 106(4): 457-467.
- Nauman A.T., Behloul H., Alexander N. *et al.*, “Gender score development in the Berlin aging study II: a retrospective approach”, *Biol Sex Differ*, 2021, 12(15).
- Oertelt-Prigione S., “Putting gender into sex- and gender-sensitive medicine”, *eClinicalMedicine*, 2020, 20: 100305.
- Pohrt A.D.M., Kendel F., Demuth I. *et al.*, “Differentiating sex and gender among older men and women”, *Psychosom Med*, 2022, 84(3): 339-346.
- Rescigno F., “Gender medicine as a tool for implementing the right to health”, *International Journal of Risk & Safety In Medicine*, 2022, 33(2): 185-192.
- Rubulotta F., Rello J., Moretti A., Mascia L.; iWIN network, “Implementing a gender-specific perspective in critical care: An expert report from the 2024 iWIN International Meeting”, *Intensive Crit Care Nurs*, 2025 Apr, 87: 103946.
- Subramaniapillai S., Galea L.A.M., Einstein G., de Lange A.G., “Sex and gender in health research: intersectionality matters”, *Front Neuroendocrinol*, 2024, 72: 101104.
- Tadiri C.P., Raparelli V., Abrahamowicz M. *et al.*, “Methods for prospectively incorporating gender into health sciences research”, *J Clin Epidemiol*, 2021, 129: 191-197.
- Teterina A., Zulfayaz S., Mollayeva T., Chan V., Colantonio A., Escobar M., “Gender versus sex in predicting outcomes of traumatic brain injury: a cohort study utilizing large administrative databases”, *Sci Rep*, 2023, 13: 18453.
- The Lancet Neurology, “Sex, gender, and the cost of neurological disorders”, *Lancet Neurol*, 2023, 22(5), 367.
- The Lancet Rheumatology, “Getting serious about sex and gender”, *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(5): e313.
- Vader S.S., Lewis S.M., Verdonk P., Verschuren W.M.M., Picavet H.S.J., “Masculine gender affects sex differences in the prevalence of chronic health problems - the doetinchem cohort study”, *Prev Med Rep*, 2023, 33: 102202.
- van den Houdt S.C.M., Mommersteeg P.M.C., Widdershoven J., Kupper N., “Sex and gender differences in psychosocial risk profiles among patients with coronary heart disease - the THORESCI - gender study”, *Int J Behav Med*, 2024, 31: 130-144.
- Vitale E., Bizzoca D., Di Dio F., Moretti A., Moretti B., “The gender role in the publishing of Authorships in high-impact orthopedic journals”, *Musculoskelet Surg*, 2024 Sep, 108(3): 289-295.
- Wallace J.E., Lemaire J.B., Ghali W.A., “Physician wellness: a missing quality indicator”, *Lancet*, 2009, 374: 1714-172.
- Wandschneider L., Sauzet O., Razum O., Miani C., “Development of a gender score in a representative German population sample and its association with diverse social positions”, *Front Epidemiol*, 2022, 2: 914819.
- Weber A.M., Gupta R., Abdalla S., Cislighi B., Meausoone V., Darmstadt G.L., “Gender-related data missingness, imbalance and bias in global health surveys”, *BMJ Glob Health*, 2021, 6(11): e007405.
- Wu J., Kc S., Luy M., “The Gender Gap in Life Expectancy in Urban and Rural China, 2013-2018”, *Front Public Health*, 2022 Feb 11, 10: 749238.

5. Dalla teoria alla pratica: evidenze emergenti e nuovi scenari di cura e ricerca

5.1. Salute cardiovascolare in ottica di genere

di *Daniela Trabattoni**

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di morte tra le donne ogni anno, e sono responsabili del 35% dei decessi. È noto ormai che le donne possono presentare una sintomatologia diversa rispetto agli uomini e possono avere un quadro clinico più atipico quando soffrono di problemi cardiaci. Purtroppo, le donne sono spesso poco indirizzate a indagini diagnostiche e meno trattate rispetto agli uomini. Ci sono anche alcune malattie più frequenti nelle donne, come l'ischemia cardiaca a coronarie indenni o le complicanze cardiache durante la gravidanza. Per questo, la consapevolezza pubblica e specifica dei medici sulle CVD nelle donne è fondamentale per una diagnosi precoce e un intervento tempestivo.

Anche se le donne più giovani hanno un rischio cardiovascolare assoluto inferiore rispetto alle donne più anziane secondo le tradizionali carte del rischio, è importante valutare, monitorare e controllare i fattori di rischio tradizionali, specifici per sesso e predominanti in tutte le età femminili. È fondamentale riconoscere sia i fattori di rischio tradizionali (ipertensione, diabete e fumo, ipercolesterolemia), che quelli sesso-specifici, oltre a fattori meno conosciuti come influenze socio-economiche, ambientali e livello di cultura sulla salute. Per esempio, nelle donne ipertensione, diabete e fumo hanno un impatto maggiore rispetto agli uomini. Inoltre, le donne con diabete hanno almeno cinque volte più probabilità di sviluppare CVD rispetto

* Direttrice Unità di Cardiologia interventistica coronarica e Women Heart Center Centro Cardiologico Monzino IRCCS.

agli uomini con diabete, e le donne che fumano hanno un rischio maggiore rispetto agli uomini che fumano la stessa quantità di sigarette. Inoltre, fattori specifici come la menopausa precoce e i rischi cardiovascolari legati alla gravidanza non sono sempre considerati nei modelli di valutazione del rischio più comunemente utilizzati.

Recentemente sono stati identificati fattori di rischio specifici o predominanti per il sesso. Per le donne in età fertile, è importante valutare regolarmente gli esiti avversi della gravidanza, come aborti spontanei, infertilità e nascite pretermine. Il diabete gestazionale e i disturbi ipertensivi della gravidanza (come l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia), sono ora riconosciuti come fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari anche in età più giovane rispetto a chi non ha avuto queste complicanze.

Non vanno inoltre dimenticate le malattie autoimmuni, più frequenti nelle donne e associate a un rischio maggiore di CVD. La prevenzione e la gestione della salute cardiovascolare femminile richiedono quindi un'attenzione particolare durante tutte le fasi della vita, considerando anche malattie come il cancro della mammella, che, pur non essendo esclusivo delle donne, è molto più comune in loro e può influenzare il rischio cardiovascolare, sia per la malattia stessa che per le terapie associate. Le nuove terapie oncologiche hanno migliorato molto la sopravvivenza, ma possono avere effetti cardiotossici, e le donne sembrano essere particolarmente vulnerabili, anche già in età giovanile. Per esempio, le donne che ricevono chemioterapia o immunoterapia hanno un rischio maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari più lievi e sono più suscettibili a una forma di infiammazione del cuore chiamata miocardite associata alle immunoterapie. Tuttavia, anche se si riconosce che le donne hanno un rischio più elevato di cardiotossicità, le strategie più efficaci per proteggerle dal danno cardiaco causato dai trattamenti non sono ancora completamente definite.

L'ipertensione è riconosciuta come il principale fattore di rischio globale per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Colpisce circa 1,28 miliardi di adulti tra i 30 e i 79 anni in tutto il mondo, con due terzi di queste persone che vivono in Paesi a basso e medio reddito. Esiste una relazione continua tra l'aumento della pressione sanguigna e il rischio di eventi cardiovascolari come ictus, malattie coronariche, insufficienza cardiaca e malattie renali. Per esempio, ogni aumento di 20 mmHg della pressione sistolica o di 10 mmHg di quella diastolica raddoppia il rischio di morte per CVD o ictus. È importante notare che gli eventi cardiovascolari legati all'ipertensione possono verificarsi a livelli pressori più bassi nelle donne rispetto agli uomini. In particolare, l'ipertensione nella quarta decade di vita raddoppia il rischio di infarto miocardico nelle donne ma non negli uo-

mini. Inoltre, l'ipertensione aumenta il rischio di insufficienza cardiaca in entrambi i sessi, ma in modo più marcato nelle donne, e il rischio di ictus e declino cognitivo è più elevato nelle donne.

Durante la menopausa, si possono verificare cambiamenti a breve, medio e lungo termine, come sintomi vasomotori, alterazioni neurovegetative, modificazioni psicologiche, problemi genitourinari, osteoporosi, aumento del rischio cardiovascolare e declino cognitivo. Le donne con sintomi menopausali severi tendono ad avere un profilo cardiometabolico più sfavorevole e un'attività eccessiva del sistema nervoso simpatico rispetto alle donne senza sintomi. Per gestire efficacemente questa complessità, è fondamentale un approccio multidisciplinare che valuti e tratti i sintomi menopausali, i cambiamenti cardiometabolici e le eventuali altre condizioni di salute, così da poter pianificare strategie di prevenzione cardiovascolare e di benessere a lungo termine. Quando si discutono le opzioni di trattamento, è importante considerare la stratificazione del rischio cardiovascolare, specialmente in relazione alla terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa.

L'ischemia cardiaca rimane una delle principali cause di malattie e mortalità cardiovascolare nelle donne. Sia nella sindrome coronarica cronica (CCS) che in quella acuta (ACS), ci sono importanti differenze di genere. Le donne, rispetto agli uomini, hanno un rischio maggiore di mortalità e di esiti avversi in caso di emergenze cardiache come sindromi coronariche acute (ACS), insufficienza cardiaca/shock cardiogeno o arresto cardiaco. Queste disparità di genere sono dovute a meccanismi fisiopatologici specifici nelle donne, al sotto-utilizzo di strumenti diagnostici, alla mancata applicazione delle linee guida riguardo le terapie mediche, a procedure invasive e impianto di dispositivi, oltre che alla scarsa rappresentazione negli studi clinici. Per quanto riguarda le sindromi coronariche acute, il dolore toracico è il sintomo più comune nelle donne, anche se spesso altri sintomi possono prevalere come mancanza di respiro, nausea o vomito, il che può portare a ritardi nella diagnosi e a un trattamento non sempre in linea con le linee guida, peggiorandone la prognosi. Le donne con ACS spesso si presentano senza sopralivellamento del tratto ST all'ecg diagnostico.

Dopo interventi come angioplastica o bypass, le donne tendono ad avere un esito peggiore rispetto agli uomini, e i ritardi nella diagnosi di infarto miocardico (MI) influenzano negativamente il loro recupero.

Anche se il trattamento raccomandato dalle linee guida è lo stesso per uomini e donne, le donne meno frequentemente vengono sottoposte a un intervento di rivascularizzazione coronarica percutaneo e spesso più tardivamente, anche quando vengono ricoverate per sindrome coronarica acuta, specialmente in caso di infarto miocardico. Questo può contribuire alle disparità nei risultati di salute tra i due sessi.

Riferimenti bibliografici

- Alabas O.A., Gale C.P., Hall M., Rutherford M.J., Szummer K., Lawesson S.S. *et al.*, “Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: national cohort study using the SWEDEHEART registry”, *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e007123.
- Ang S.P., Chia J.E., Krittanawong C., Lee K., Iglesias J., Misra K., Mukherjee D., “Sex Differences and Clinical Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Meta-Analysis”, *J Am Heart Assoc*, 2024 Aug 6, 13(15): e035329. doi: 10.1161/JAHA.124.035329. PMID: 39082413
- Bhatt D.L., Lopes R.D., Harrington R.A., “Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review”, *JAMA*, 2022, 327: 662-675.
- Brown H.L., Warner J.J., Gianos E., Gulati M., Hill A.J., Hollier L.M. *et al.*, “American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists”, *Circulation*, 2018 Jun 12, 137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582. PMID: 29748185
- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A. *et al.*, “ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes”, *Eur Heart J*, 2023, 44: 3720-3826.
- Collier A.Y., Molina R.L., “Maternal Mortality in the United States: Updates on Trends, Causes, and Solutions”, *Neoreviews*, 2019 Oct, 20(10): e561-e574. doi: 10.1542/neo.20-10-e561. PMID: 31575778; PMCID
- Elder P., Sharma G., Gulati M., Michos E.D., “Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention”, *Am J Prev Cardiol*, 2020 Jun 6, 2: 100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028. PMID: 34327455
- Elgendy I.Y., Wegermann Z.K., Li S., Mahtta D., Grau-Sepulveda M., Smilowitz N.R. *et al.*, “Sex Differences in Management and Outcomes of Acute Myocardial Infarction Patients Presenting With Cardiogenic Shock”, *JACC Cardiovasc Interv*, 2022 Mar 28, 15(6): 642-652. doi: 10.1016/j.jcin.2021.12.033. PMID: 35331456
- ESC, “SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe”, *Eur Heart J*, 2021, 42: 2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309
- Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y., Neelon B.H., Roe M.T., Gibler W.B. *et al.*, “Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable Angina patients suppress adverse outcomes with early”, *Am Heart J*, 158, 2009: 688-694.

- Gulati M., “Improving the Cardiovascular Health of Women in the Nation: Moving Beyond the Bikini Boundaries”, *Circulation*, 2017 Feb 7, 135(6): 495-498. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025303. PMID: 28153984
- Gulati M., “Saving women’s hearts: Improving outcomes with prevention & policy”, *Am J Prev Cardiol*, 2023 May 14, 14: 100504. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100504. PMID: 37304731; PMCID: PMC10248788
- Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K., *et al.*, “LJ. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”, *Circulation*, 2021, 144: e368-e454.
- Hansen B., Holtzman J.N., Juszczynski C., Khan N., Kaur G., Varma B., Gulati M., “Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management”, *Curr Probl Cardiol*, 2023 Jan, 48(1): 101420. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101420
- Holtzman J.N., Kaur G., Hansen B., Bushana N., Gulati M., “Sex differences in the management of atherosclerotic cardiovascular disease”, *Atherosclerosis*, 2023 Nov, 384: 117268. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117268. PMID: 37723005
- Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. *et al.*, “2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)”, *J Hypertens*, 2023 Dec 1, 41(12): 1874-207.
- Martin S.S., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Anderson C.A.M., Arora P., Avery C.L. *et al.*, “American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association”, *Circulation*, 2024 Feb 20, 149(8): e347-e913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209. Erratum in: *Circulation*, 2024 May 7, 149(19): e1164. doi: 10.1161/CIR.0000000000001247. PMID: 38264914
- Meiners B., Shenoy C., Zordoky B.N., “Clinical and preclinical evidence of sex-related differences in anthracycline-induced cardiotoxicity”, *Biol Sex Differ*, 2018 Aug 29, 9(1): 38. doi: 10.1186/s13293-018-0198-2. PMID: 30157941
- Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. *et al.*, “Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis”, *PLoS One*, 2016, 11: e0157417.
- Niccoli G., Scalone G., Crea F., “Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management”, *Eur Heart J*, 2015 Feb 21, 36(8): 475-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehu469
- Oosterhout R.E.M., deBoer A.R., Maas A., Rutten F.H., Bots M.L., Peters S.A.E. “Sex differences in symptom presentation in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis”, *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e014733.

- Rajendran A., Minhas A.S., Kazzi B., Varma B., Choi E., Thakkar A., Michos E.D., “Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and implications for cardiovascular disease prevention in women”, *Atherosclerosis*, 2023 Nov, 384: 117269. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117269. PMID: 37752027
- Sambola A., Elola F.J., Ferreiro J.L., Murga N., Rodríguez-Padial L., Fernández C., Bueno H. *et al.*, “Impact of sex differences and network systems on the in-hospital mortality of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction”, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021 Nov, 74(11): 927-934.
- Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A., “Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease”, *JACC Cardiovasc Interv*, 2015 Sep, 8(11): 1445-1453. doi: 10.1016/j.jcin.2015.06.017
- Sharma G., Lindley K., Grodzinsky A., “Cardio-Obstetrics: Developing a Niche in Maternal Cardiovascular Health”, *JACC*, 2020 Mar, 75(11): 1355-1359.
- Smilowitz N.R., Toleva O., Chieffo A., Perera D., Berry C., “Coronary Microvascular Disease in Contemporary Clinical Practice”, *Circ Cardiovasc Interv*, 2023 Jun, 16(6): e012568. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012568
- Smilowitz N.R., Mahajan A.M., Roe M.T., Hellkamp A.S., Chiswell K., Gulati M. *et al.*, “Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION registry-GWTG (acute coronary treatment and intervention outcomes network registry-get with the guidelines)”, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017, 10(12): e003443.
- Stehli J., Dinh D., Dagan M., Duffy S.J., Brennan A., Smith K. *et al.*, “Sex Differences in Prehospital Delays in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention”, *J Am Heart Assoc*, 2021 Jul 6, 10(13): e019938. doi: 10.1161/JAHA.120.019938
- Takahashi T.A., Johnson K.M., “Menopause”, *Med Clin North Am*, 2015, 99(3): 521-534. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.006
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M. *et al.*, “ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)”, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022 May, 75(5): 429. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003. PMID: 35525570
- Vogel B., Acevedo M., Appelman Y., Bairey Merz C.N., Chieffo A., Figtree G.A. *et al.*, “The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030”, *Lancet*, 2021 Jun 19, 397(10292): 2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X. PMID: 34010613
- Yusuf P.S., Hawken S., Ôunpuu S. *et al.*, “Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study”, *Lancet*, 2004 Sep 11-17, 364 (9438): 937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185

5.2. Salute mentale in ottica di genere

di *Claudio Mencacci**, *Roberta Anniverno***, *Roberta de Filippis****,
*Gabriella Fantini****, *Lucia Reina****

5.2.1. Introduzione

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha messo sempre più in evidenza l'importanza di considerare le differenze di genere nello studio e nel trattamento dei disturbi mentali. La “psichiatria di genere” nasce dall'esigenza di integrare nella pratica clinica le distinzioni tra sesso biologico (maschio/femmina) e genere (ruoli sociali e culturali), riconoscendo come entrambi influenzino la vulnerabilità, l'espressione clinica e la risposta terapeutica ai disturbi psichiatrici.

Storicamente, la medicina e la psichiatria hanno spesso adottato un approccio “gender-blind”, ignorando queste differenze. Solo a partire dagli anni '90 è emersa una crescente attenzione verso l'inclusione sistematica delle donne nei trial clinici e la considerazione di variabili biologiche e psicosociali legate al genere.

Per migliorare l'efficacia clinica e l'equità nei trattamenti, è necessario integrare l'ottica di genere nella formazione dei professionisti e nella conduzione di ricerche scientifiche mirate. Infatti, l'approccio bio-psico-sociale di genere deve guidare l'intervento clinico multidisciplinare, con un focus su prevenzione, diagnosi precoce e personalizzazione delle cure.

5.2.2. Differenze di genere nei disturbi mentali

Le differenze di genere in psichiatria non si limitano a variazioni nella prevalenza dei disturbi mentali, ma investono aspetti cruciali come l'esordio, la sintomatologia, il decorso clinico e la risposta terapeutica. Le donne risultano più frequentemente colpite da Depressione, Ansia, Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS), Disturbo Disforico Premestruale (DDP) e psicopatologia legata all'epoca perinatale e alla menopausa. Gli uomini,

* Copresidente Società italiana di NeuroPsicoFarmacologia, Direttore emerito Dipartimento Neuroscienze e salute mentale ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.

** Responsabile Centro Psiche Donna, Poliambulatori specialistici psichiatrici P.O. Melloni, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.

*** Psicologa psicoterapeuta Centro Psiche Donna, P.O. Melloni, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.

invece, mostrano una maggiore incidenza di Disturbi legati all'abuso di sostanze, Schizofrenia, e Disturbi Antisociali della personalità.

Fattori biologici come gli ormoni sessuali, le differenze cromosomiche e la neuroanatomia contribuiscono a questa divergenza, ma un ruolo fondamentale è svolto anche da fattori socioculturali e ambientali. Le donne sono più esposte a esperienze di violenza e discriminazione, vivono maggiori pressioni legate ai ruoli sociali e mostrano un'elevata tendenza alla ruminazione e al perfezionismo. Tutti questi elementi rappresentano importanti fattori di rischio psicosociali.

Dal punto di vista neuroendocrino, le fluttuazioni cicliche di estrogeni e progesterone influenzano significativamente il sistema serotoninergico e dopaminergico, determinando vulnerabilità specifiche in alcune fasi della vita come ciclo mestruale, gravidanza, post-partum e menopausa. Infatti, la risposta ai trattamenti psicofarmacologici può differire notevolmente tra i sessi, rendendo necessarie strategie terapeutiche personalizzate.

5.2.3. Disturbo disforico premestruale (DDP)

Il disturbo disforico premestruale (DDP) è un disturbo neuroendocrino che colpisce il 3-8% delle donne in età fertile. Si manifesta con sintomi affettivi, somatici e cognitivi marcati durante la fase luteale del ciclo mestruale (ovvero la settimana che precede le mestruazioni) e scompare con l'inizio del flusso mestruale. Le cause sono multifattoriali: alla base vi è una maggiore sensibilità alle fluttuazioni ormonali, in particolare ai metaboliti del progesterone come l'allopregnanolone, che può alterare il sistema GABAergico.

L'anamnesi e la familiarità positive per Disturbi dell'Umore e d'Ansia, così come strategie inefficaci di regolazione emotiva, sono correlate allo sviluppo di DDP e a sintomatologia più intensa.

Le donne con DDP presentano spesso ridotta attività serotoninergica durante la fase luteale, che può spiegare l'insorgenza di sintomatologia depressiva, ansiosa, oltre a irritabilità e sbalzi di umore. Il DDP è anche associato a disturbi del ritmo circadiano, che spiegano l'affaticamento e i disturbi del sonno riportati dalle donne durante la fase luteale, oltre all'influenza nella regolazione dell'umore e la risposta allo stress. A questi si aggiungono sintomi fisici, come tensione mammaria, dolori articolari e alterazioni dell'appetito. Infine, sono frequenti anche sintomi cognitivi, come difficoltà di concentrazione e perdita di memoria a breve termine. Il DDP ha un impatto significativo sulla qualità della vita, interferendo con la sfera relazionale, lavorativa e sociale.

5.2.4. Salute mentale in epoca perinatale

La salute mentale in gravidanza e nel post-partum è influenzata da una complessa interazione di fattori biologici, psicologici e sociali. Cambiamenti ormonali, vulnerabilità preesistenti, stress da adattamento, aspettative materne irrealistiche, mancanza di supporto sociale e condizioni di vita difficili possono influenzare significativamente la salute mentale materna. Secondo il modello bio-psico-sociale di Engel (1980), i fattori di rischio si articolano in tre categorie principali:

- *fattori di vulnerabilità*, già presenti prima della gravidanza (es. disturbi mentali pregressi);
- *fattori scatenanti*, legati al parto o ai cambiamenti ormonali del periodo perinatale;
- *fattori di mantenimento*, come stress relazionali, mancanza di supporto e difficoltà genitoriali.

Questi elementi non agiscono in modo isolato, ma si combinano in modo unico in ogni donna, rendendo la valutazione clinica altamente personalizzata.

La depressione post-partum colpisce fino al 20% delle donne nei Paesi ad alto reddito. L'ansia perinatale, meno studiata, mostra tassi di prevalenza simili e impatti altrettanto rilevanti.

In epoca perinatale possono presentarsi anche il Disturbo Ossessivo Compulsivo (con una prevalenza stimata tra il 3% e il 5%) e Psicosi post-partum. Quest'ultima, seppur rara (1-2 casi su 1000), rappresenta un'emergenza clinica.

Infine, il Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS) perinatale può insorgere a seguito di esperienze traumatiche durante il parto, come complicazioni ostetriche, emergenze mediche o parti particolarmente difficili. La prevalenza del DPTS post-parto è stimata intorno al 3-6%.

Queste condizioni compromettono la qualità della vita della madre e possono interferire con il legame affettivo con il bambino, influenzandone negativamente lo sviluppo cognitivo e psicosociale.

5.2.5. Salute mentale e menopausa

Durante la transizione menopausale, le donne affrontano modificazioni ormonali che incidono sul tono dell'umore e sull'equilibrio emotivo. Il calo di estrogeni è associato a una maggiore vulnerabilità a Disturbi dell'Umore (fino al 20% delle donne in menopausa) e d'Ansia (25-30% delle donne in

menopausa), in particolare nelle donne con anamnesi positiva per disturbi mentali (rischio aumentato di 2,67 volte).

I sintomi che alcune donne sperimentano possono essere tristezza continua e perdita di interesse o piacere per le attività che prima trovavano gratificanti, affaticamento e perdita di energia che interferiscono con le attività quotidiane, insonnia o ipersonnia, cambiamenti nell'appetito, pensieri negativi persistenti su loro stesse e sul futuro. Durante la menopausa, le fluttuazioni ormonali possono portare a cambiamenti dell'umore rapidi e imprevedibili con reazioni emotive intense, improvvisi scoppi di rabbia o irritabilità senza una ragione apparente e una generale sensibilità aumentata allo stress. L'ansia è uno dei sintomi più comuni e si manifesta con una preoccupazione intensa, palpitazioni, irrequietezza, una costante sensazione di allerta e tensione fisica che può peggiorare con il tempo.

Alcune donne riferiscono sintomi cognitivi come “nebbia mentale”, ossia una sensazione di confusione o difficoltà a pensare con chiarezza, mancanza di concentrazione per periodi prolungati e fatica nel ricordare eventi recenti (deficit di memoria a breve termine). Infine, i sintomi fisici generali (come aumento del peso, perdita della densità ossea, dolori articolari e muscolari, diradamento dei capelli, invecchiamento cutaneo) influiscono negativamente sulla percezione positiva di sé, rappresentando aspetti di vulnerabilità all'insorgenza di psicopatologia. Una riduzione della qualità della vita sessuale (legata per esempio a secchezza vaginale e a un minore desiderio) può avere un impatto sulle relazioni interpersonali.

La salute mentale di una donna durante la menopausa è influenzata non solo dai cambiamenti biologici, ma anche dai fattori psicosociali e ambientali. La percezione negativa del proprio corpo e dell'invecchiamento, insieme alla perdita di fertilità, può contribuire a un deterioramento dell'autostima e a un aumentato rischio di psicopatologia. Inoltre, lo stress psicosociale legato agli eventi della vita, come il “nido vuoto” o la cura dei genitori anziani, può amplificare i sintomi psicologici durante la menopausa. Donne con un ridotto supporto sociale o che si trovano ad affrontare stress socio-economico sono a maggior rischio di sviluppare disturbi dell'umore.

5.2.6. La depressione perinatale paterna

L'interesse scientifico verso la depressione perinatale paterna (DPP) nasce intorno agli anni '70 ed è oggetto da allora di crescente attenzione nella letteratura scientifica. La ricerca sostiene che le cause di questo tardivo interesse siano dovute a una considerazione della gravidanza e del parto da parte degli operatori sanitari come fattori esperienziali ascrivibili in modo

esclusivo alla popolazione femminile; al fatto che gli uomini tendano a manifestare meno il loro disagio emotivo; alla mancanza di strumenti che tengano conto della differenza di genere nelle rilevazioni; a una minore disponibilità dei padri a partecipare a ricerche scientifiche.

La DPP può esordire a partire dalla gravidanza ed entro il primo anno di vita del bambino. L'incidenza del disturbo varia a seconda dei metodi di rilevazione ed è stimata tra il 4 e il 10,4% della popolazione. Spesso le caratteristiche del disturbo sono più insidiose, rispetto a quello femminile, manifestandosi con una intensità più diffusa e con sintomi meno evidenti che delineano un quadro disforico complesso. Gli studi sulla diversità del quadro clinico mostrano che negli uomini sono più tipici l'aumento dell'irritabilità, l'impulsività, comportamenti rischiosi, la tendenza all'abuso di sostanze (talvolta come forma di automedicazione), il ritiro sociale e una ridotta resistenza allo stress.

Come per la depressione femminile anche quella maschile va considerata declinandone le caratteristiche attraverso il modello bio-psico-sociale di Engel (1980). Infatti, così come per la donna, la nascita di un figlio porta con sé profondi e significativi cambiamenti, personali (relativi alla transizione di ruolo da figlio a padre), di coppia (dal partner a cogenitore), sociali (impegno lavorativo aumentato per garantire un adeguato benessere economico familiare) e anche biologici, uno studio di Storey *et al.* (2000) ha rilevato che gli uomini la cui partner era in gravidanza mostravano aumenti nei livelli di prolattina e cortisolo e diminuzione del testosterone, in particolare se coinvolti nella relazione.

Proprio il fatto di non sperimentare una modificazione nel corpo rappresenta un elemento di attenzione clinica che deve far riflettere sulla differente complessità del cambiamento in atto.

I principali fattori di rischio di sviluppare una depressione paterna perinatale sono:

- storia personale di depressione;
- disturbi d'ansia pre/postnatali;
- scarso supporto sociale, problemi di coppia, disoccupazione, gravidanza non pianificata;
- deprivazione del sonno e alterazioni del ritmo circadiano;
- modello educativo iperprotettivo nella famiglia d'origine;
- discrepanza tra aspettativa e realtà della paternità;
- presenza di depressione nella partner (possibile "induzione reciproca").

Mentre uno tra i principali fattori protettivi è rappresentato da un alto indice di adattamento diadico di coppia durante la gravidanza. Uno studio longitudinale ha mostrato che la soddisfazione di coppia è inversamente correlata alla probabilità di depressione paterna nei primi sei mesi post partum (Cameron *et al.*, 2022).

5.2.7. Farmaci psicotropi in gravidanza e allattamento

Le decisioni sull'uso dei farmaci durante la gravidanza e l'allattamento comportano sempre una stima rischio/beneficio per la paziente e il feto o il neonato in via di sviluppo. È bene ricordare che anche la patologia psichiatrica non trattata o sottotrattata ha un impatto sugli esiti della salute mentale e dello sviluppo del feto rispetto ai potenziali rischi dell'esposizione ai farmaci in gravidanza o allattamento (sicurezza e tollerabilità).

Alcune donne possono assumere farmaci prima della gravidanza, quindi le decisioni si concentrano sul rischio di ricaduta. Altre si troveranno di fronte a decisioni sull'opportunità di iniziare un farmaco quando si presentano nuovi sintomi. È fondamentale che i medici dispongano di conoscenze aggiornate su benefici e rischi in modo da poter fornire alle pazienti e ai familiari informazioni chiare, equilibrate e imparziali.

Il processo decisionale può essere ottimizzato:

- a) consigliando le pazienti su tutte le loro opzioni di trattamento /non trattamento;
- b) informandole in modo chiaro e completo per permettere una libertà di scelta;
- c) garantendo quando possibile un tempo adeguato per il processo decisionale.

5.2.8. Sicurezza dei farmaci in gravidanza e allattamento

Con alcune eccezioni, i farmaci psicotropi più comunemente usati sono considerati a basso rischio in termini di impatto sugli esiti della gravidanza, anche per le malformazioni congenite (esposizione al primo trimestre) e per la crescita fetale, le complicanze della gravidanza, la salute neonatale e gli effetti latenti sullo sviluppo del bambino (per esempio: sviluppo motorio, linguistico ed emotivo-affettivo). Poiché gli studi clinici sui farmaci psicotropi non sono condotti in donne in gravidanza, la migliore evidenza disponibile proviene solitamente da ampi studi osservazionali (per esempio, caso-controllo, coorte) che tuttavia possono essere soggetti a *bias* (per esempio: confusi dalla malattia stessa o da altri fattori associati). Sono stati così utilizzati diversi metodi per tentare di controllare le variabili confondenti (per esempio: il confronto con persone in gravidanza non medicate con la stessa patologia di base) per fornire adeguate raccomandazioni. Poiché gli studi osservazionali non possono controllare completamente i fattori confondenti, un certo grado di incertezza sul rischio dei farmaci prescritti in gravidanza rimarrà sempre.

Allo stesso modo, la maggior parte dei farmaci psicotropi sembra essere a basso rischio durante l'allattamento. Nell'allattamento, le prove di sicurezza disponibili derivano principalmente da *case-reports* e piccoli studi osservazionali, e spesso ci sono meno informazioni disponibili sulla sicurezza rispetto alla gravidanza. Tuttavia, la maggior parte dei farmaci psicotropi ha una dose relativa per neonati (RID, la dose ricevuta attraverso il latte materno rispetto alla dose della madre) inferiore al 10%, che è generalmente considerata a rischio minimo.

Un farmaco con un RID > 10% può ancora essere appropriato da prescrivere se non sembra conferire rischi. Si deve usare cautela nei neonati prematuri e in quelli con condizioni di salute compromesse, in particolare con agenti con una lunga emivita o metaboliti attivi. Non ci sono prove convincenti che i tentativi di alterare l'orario di poppata o di eliminare il latte materno per ridurre l'esposizione del neonato ridurranno i rischi per il bambino.

5.2.9. Monitoraggio terapeutico dei farmaci

I protocolli di dosaggio e monitoraggio per la maggior parte dei farmaci psicotropi sono generalmente simili a quelli del periodo non perinatale. Ci sono cambiamenti fisiologici legati alla gravidanza che possono influire sul metabolismo di alcuni farmaci psicotropi, riducendone i livelli ematici. Nella maggior parte dei casi, il monitoraggio clinico permette di regolare il dosaggio dei farmaci per gestire l'assetto psicopatologico della paziente.

Riferimenti bibliografici

- Baldoni F., Ceccarelli L., “La depressione postnatale paterna: aspetti clinici e implicazioni per la coppia”, in F. Baldoni (a cura di), *La depressione postnatale. Aspetti clinici e di ricerca sulla genitorialità a rischio*, Giovanni Fioriti Editore, Roma, 2010, pp. 155-178.
- Brown L., Hunter M.S., Chen R., Crandall C.J., Gordon J.L., Mishra G.D., Rother V., Joffe H., Hickey M., “Promoting good mental health over the menopause transition”, *Lancet*, 2024, 403, 10430: 969-983.
- Franceschini A., Fattore L., “Gender-specific approach in psychiatric diseases: Because sex matters”, *Eur J Pharmacol*, 2021 Apr 5, 896: 173895.
- Kleiman K., a cura di Quartaro R.M., Grussu P., *Guarire dalla depressione postpartum. Indicazioni cliniche e psicoterapia, Psicologia della Maternità*, Erickson, Trento, 2017.

- Layton E., Roddy Mitchell A., Kennedy E., Moran A.C., Palestra F., Chowdhary N., McNab S., Homer C.S.E., “Maternal mental health matters: Indicators for perinatal mental health-A scoping review”, *PLoS One*, 2025 Jan 27, 20(1): e0317998.
- Liguori F., Saraiello E. Calella P., “Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder’s impact on quality of life, and the role of physical activity”, *Medicina*, 2023, 59: 11.
- Paulson J.F., Bazemore S.D., “Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: A meta-analysis”, *JAMA*, 2010, 303(19): 1961-1969.
- Sokoł-Szawłowska M., “Paternal perinatal depression”, *Cases Psychiatria Polska*, 2020, 54(6): 1123-1135.
- Vigod S.N., Frey B.N., Grigoriadis S., Barker L.C., Brown H.K., Charlebois J., Dennis C.-L., Fairbrother N., Green S.M., Letourneau N.L., Oberlander T.F., Sharma V., Singla D.R., Stewart D.E., Tomasi P., Ellington B.D., Fleury C., Tarasoff L.A., Tomfohr-Madsen L.M., Da Costa D., Beaulieu S., Brietzke E., Kennedy S.H., Lam R.W., Milev R.V., Parikh S.V., Ravindran A.V., Samaan Z., Schaffer A., Taylor V.H., Tourjman S.V., Van Ameringen M., Yatham L.N., Van Lieshout R.J., “Practice Guideline”, *Can J Psychiatry*, 2025 Jun, 70(6): 429-489. Epub 2025 Feb 12. “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Perinatal Mood, Anxiety, and Related Disorders: Guide de pratique 2024 du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments pour le traitement des troubles de l’humeur, des troubles anxieux et des troubles connexes périnataux”.

5.3. Oncologia in ottica di genere

di *Rossana Berardi**

5.3.1. Introduzione

Negli ultimi decenni l'oncologia ha conosciuto un'evoluzione straordinaria, grazie al progresso delle conoscenze biologiche e allo sviluppo di terapie sempre più innovative e mirate. Tra i cambiamenti più significativi si colloca l'attenzione alle differenze di genere.

Il cancro, infatti, non colpisce uomini e donne nello stesso modo: la diversa incidenza, la variabilità nella progressione della malattia, la risposta ai trattamenti e persino la qualità di vita durante e dopo le cure risentono di fattori biologici, ormonali, genetici e ambientali. A questi si sommano dimensioni sociali e culturali che plasmano l'accesso alla prevenzione, l'aderenza ai protocolli terapeutici e l'impatto complessivo della malattia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la “medicina genere-specifica” come lo studio dell'influenza esercitata sia dal sesso biologico sia dal genere – inteso come costruito sociale, culturale ed economico – sulla salute e sulla malattia. Dentro questa cornice si colloca l'oncologia di genere, un paradigma innovativo che analizza le differenze tra uomini e donne e in base all'identità di genere in tutte le fasi della storia naturale del tumore: dalla predisposizione genetica alla diagnosi, dai trattamenti fino agli esiti a lungo termine.

Parlare di oncologia di genere significa quindi ampliare lo sguardo: non soltanto includere le caratteristiche biologiche, ma anche considerare l'identità di genere, l'orientamento sessuale, il contesto familiare e sociale. Una visione olistica che permette di comprendere come il cancro sia un'esperienza personale e soggettiva e come la medicina debba adattarsi a questa diversità nell'ottica di essere sempre più di precisione.

In questa direzione si è orientata anche la comunità scientifica nazionale: recentemente, con l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) abbiamo pubblicato le prime raccomandazioni sull'oncologia di genere, proprio con l'obiettivo di sensibilizzare operatori sanitari e Istituzioni su questo tema di crescente rilevanza e al fine di fornire strumenti utili per una presa in carico più consapevole e personalizzata dei pazienti oncologici.

* Professoressa Ordinaria di Oncologia medica, Università Politecnica delle Marche; Direttrice Clinica Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

5.3.2. Tumori, uomini e donne: non la stessa storia

Le evidenze scientifiche documentano differenze marcate tra i sessi. Alcuni esempi sono evidenti in ambito oncologico:

- *carcinoma polmonare*: nelle donne non fumatrici si è registrato un incremento di incidenza, spesso correlato a specifiche mutazioni di geni, più frequenti rispetto agli uomini;
- *tumore del colon-retto*: nelle donne tende a comparire più tardivamente, poiché la localizzazione è più spesso prossimale nel colon ascendente, con conseguenti più frequenti diagnosi ritardate;
- *melanoma*: le donne presentano tendenzialmente una prognosi migliore, probabilmente per un diverso assetto immunitario.

In aggiunta a questo, è documentato che gli uomini aderiscano meno ai programmi di screening, le donne riportino più frequentemente tossicità ai trattamenti, con conseguente impatto sull'aderenza terapeutica. Se questi dati non vengono letti in chiave di genere, c'è il pericoloso rischio che le disuguaglianze persistano nel tempo.

Una criticità storica riguarda la scarsa rappresentanza femminile nei *trial* clinici. Per decenni la medicina ha avuto un'impronta androcentrica, che ha escluso le donne con la motivazione – oggi superata – di proteggere la fertilità. Solo recentemente le agenzie regolatorie hanno reso obbligatoria la raccolta di dati disaggregati per sesso. Questa trasformazione è cruciale: senza stratificazione non si possono elaborare linee guida realmente inclusive né personalizzare i protocolli terapeutici.

5.3.3. Oncologia di genere: dalla teoria alla pratica

Tradurre la teoria in pratica significa integrare le differenze di sesso e genere nella quotidianità clinica. Alcuni esempi:

- screening mirati: potenziare lo screening polmonare nelle donne non fumatrici e modulare quello coloretale tenendo conto delle diverse età di rischio;
- gestione della tossicità: riconoscere che uomini e donne sviluppano effetti collaterali diversi, adattando quindi la farmacovigilanza e i protocolli di monitoraggio;
- comunicazione sensibile al genere: gli uomini hanno maggiore difficoltà a verbalizzare fragilità, mentre le donne esprimono con maggiore chiarezza sintomi ed effetti collaterali. Occorre modulare il linguaggio comunicativo al fine di non sottovalutare le problematiche cliniche;

- team multidisciplinari inclusivi: integrare nei percorsi oncologici psico-oncologi, nutrizionisti e altri professionisti con attenzione specifica alle necessità genere-specifiche.

5.3.4. *Il ruolo delle Istituzioni e delle politiche sanitarie*

In Italia, la Legge 3/2018 ha introdotto la Medicina di Genere come approccio trasversale in tutte le aree della salute. Tuttavia, l'attuazione è ancora disomogenea. Servono linee guida nazionali che rendano obbligatoria la raccolta e la pubblicazione di dati disaggregati per sesso nei registri tumori, nei database clinici e nei report delle società scientifiche.

Sul piano internazionale, OMS e Unione Europea hanno ribadito la necessità di ridurre i divari di genere nella ricerca e nell'accesso alle cure oncologiche. La sfida attuale è trasformare raccomandazioni e dichiarazioni d'intenti in indicatori di qualità misurabili: solo così sarà possibile monitorare se e quanto il sistema sanitario stia diventando più equo.

5.3.5. *Conclusioni*

L'oncologia di genere non deve essere un approccio teorico, ma rappresenta una necessità clinica ed etica. Significa riconoscere che uomini e donne sono persone con caratteristiche biologiche, sociali e culturali che influenzano profondamente il percorso oncologico.

Integrare la prospettiva di genere comporta:

- raccogliere e interpretare correttamente i dati;
- elaborare linee guida specifiche e inclusive;
- comunicare con linguaggi sensibili alle differenze;
- garantire un accesso equo ai percorsi diagnostici e terapeutici migliorando globalmente la qualità delle cure.

In oncologia, il tempo e la qualità di vita non sono soltanto parametri clinici da monitorare, ma costituiscono le risorse più preziose che medici e pazienti condividono lungo il percorso di cura. Ogni decisione terapeutica, ogni strategia di accompagnamento e ogni gesto di attenzione è orientato a preservare questi due elementi fondamentali.

In tale cornice, l'approccio di genere non può essere considerato un aspetto accessorio o un arricchimento facoltativo della pratica clinica. Al contrario, rappresenta una responsabilità imprescindibile per chi si occupa di oncologia, un criterio guida che orienta verso una cura più completa, personalizzata ed efficace.

Riferimenti bibliografici

- Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F., “Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality”, *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), *Raccomandazioni sull'oncologia di genere*, 2023.
- Clayton J.A., Tannenbaum C., “Reporting sex, gender, or both in clinical research?”, *JAMA*, 2016, 316(18): 1863-1864.
- Clocchiatti A., Cora E., Zhang Y., Dotto G.P., “Sexual dimorphism in cancer”, *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 330-339.
- Berardi R. *et al.*, “Gender oncology: recommendations and consensus of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)”, *ESMO Open*, 2024, 9(2): 102243.
- de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. *et al.*, “Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial”, *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 503-513.
- European Commission, *EU4Health programme 2021-2027 – a vision for a healthier European Union*, European Union, Brussels, 2021.
- Fitch M., Porter H.B., Page B.D., “Supportive care framework: a foundation for person-centred care”, Pembroke: *Canadian Association of Psychosocial Oncology*, 2008.
- Galdas P.M., Cheater F., Marshall P., “Men and health help-seeking behaviour: literature review”, *J Adv Nurs*, 2005, 49(6): 616-623.
- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C., “The biology and management of non-small cell lung cancer”, *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- Joosse A., Collette S., Suci S. *et al.*, “Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastatic melanoma”, *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 594-601.
- Leone A.G. *et al.*, “Position paper of the Italian Association of Medical Oncology on health disparities among transgender and gender diverse people: the Assisi recommendations”, *E Clinical Medicine*, 2023, 65: 102277.
- Mauvais-Jarvis F., “Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity”, *Biol Sex Differ*, 2015, 6: 14.
- Ministero della Salute, *Applicazione e diffusione della medicina di genere nel SSN. Legge 3/2018*, Roma, Italia.
- Unger J.M., Vaidya R., Albain K.S. *et al.*, “Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials”, *J Clin Oncol*, 2022, 40(13): 1474-1486.
- Wools A., Dapper E.A., de Leeuw J.R.J., “Colorectal cancer screening participation: a systematic review”, *Eur J Public Health*, 2016, 26(1): 158-168.

Parte II

Farmacologia di genere

6. Gender bias nella ricerca preclinica e clinica: a che punto siamo

di *Katia Varani**, *Chiara Contri***

6.1. Introduzione

Lo studio delle differenze di genere nella ricerca preclinica e clinica in ambito farmacologico costituisce un aspetto di grande rilevanza nella definizione delle terapie. La Farmacologia si articola in diverse branche e tra queste, la Farmacologia Generale comprende la Farmacocinetica, che studia il destino del farmaco nell'organismo a partire dall'assunzione fino all'eliminazione, e la Farmacodinamica, che valuta gli effetti biologici, terapeutici e avversi dei farmaci sull'organismo. Accanto a queste, la Farmacologia Speciale si focalizza sull'azione dei farmaci a livello di specifici organi e apparati, nell'ambito delle varie discipline mediche, valutando trattamenti farmacologici mirati per le singole patologie. In questo contesto si inserisce la Farmacologia di Genere che indaga le differenze legate al sesso biologico e al genere nella risposta ai farmaci, sia in termini farmacocinetici sia farmacodinamici (Varani, 2019).

Dal punto di vista farmacocinetico, sono molteplici le variabili che differenziano uomini e donne: il peso corporeo, il volume di distribuzione, il volume plasmatico, l'acidità gastrica, la funzionalità gastrointestinale ed epatica risultano generalmente inferiori nella donna, la quale presenta invece una maggiore percentuale di tessuto adiposo e grasso corporeo (Bosch *et al.*, 2025). Queste differenze incidono sensibilmente sul metabolismo dei farmaci, che è a sua volta influenzato da numerosi fattori, tra cui quelli ormonali e dall'età. Il profilo farmacocinetico specifico del sesso femmini-

* Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università di Ferrara; Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione, Università di Ferrara; Centro Strategico Universitario di Studi sulla Medicina di Genere, Università di Ferrara.

** Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università di Ferrara.

le può determinare variazioni nell'intensità e nella frequenza degli effetti farmacodinamici, con una maggiore suscettibilità a reazioni indesiderate, in particolare a livello del sistema nervoso centrale, cardiovascolare e gastrointestinale (Stader e Marzolini, 2022).

Per quanto riguarda la farmacodinamica, numerosi studi riportano una maggiore incidenza di effetti avversi nelle donne, anche a parità di principio attivo e dosaggio. Inoltre, è necessario considerare che la vita biologica della donna è caratterizzata da variazioni ormonali cicliche e da fasi fisiologiche che comportano significative modificazioni nei parametri farmacocinetici e farmacodinamici. Tali variazioni sono ulteriormente influenzate dalla possibile somministrazione esogena di ormoni, come nel caso della terapia contraccettiva durante l'età fertile e della terapia ormonale sostitutiva nel periodo della menopausa (Mwinyi *et al.*, 2010).

Le donne presentano una maggiore aspettativa di vita rispetto agli uomini, ma al contempo vanno incontro più frequentemente a condizioni patologiche, fanno un uso più intensivo dei servizi sanitari e, per la maggior parte della loro vita, risultano essere le principali utilizzatrici di farmaci. Anche il consumo di farmaci varia in funzione dell'età e del genere: durante l'età fertile le donne tendono a utilizzare analgesici e antibiotici, mentre gli uomini ricorrono in misura maggiore a un uso frequente di farmaci per patologie cardiovascolari (Fenech e Petroni Magri, 2020). In particolare le categorie farmacologiche maggiormente impiegate dalle donne comprendono una vasta gamma di prodotti, fino ai rimedi di origine naturale, fitoterapici e integratori alimentari (Lippi *et al.*, 2020). Questo ricorso a una molteplicità di farmaci e prodotti salutistici comporta, nelle donne, un rischio aumentato di interazioni farmacologiche potenzialmente anche tossiche, che coinvolgono sia i meccanismi farmacocinetici sia quelli farmacodinamici (Meibohm *et al.*, 2002). Le cause dell'aumento delle interazioni sono molteplici e includono la presenza di sintomi dolorosi associati alle diverse fasi del ciclo di vita femminile: età fertile, gravidanza, allattamento e menopausa. Gli aspetti sociali, ambientali e culturali giocano un ruolo determinante nell'influenzare l'accesso alle cure farmacologiche e la percezione delle malattie portando a conseguenze che variano ampiamente tra le popolazioni (Assari, 2020). Le donne sono spesso soggette a livelli di stress elevati derivanti dalla molteplicità dei ruoli sociali in quanto oltre all'impegno lavorativo, si occupano della gestione familiare e, con l'avanzare dell'età, assumono frequentemente il ruolo di caregiver. Tale carico assistenziale prolungato può determinare un incremento cronico dei livelli di cortisolo con un maggiore rischio di sviluppare patologie psichiatriche, metaboliche e cardiovascolari (Lopez-Hartmann *et al.*, 2012). La rilevante incidenza delle diverse forme di violenza contro le donne, presenti in tutti

i paesi e trasversali a ogni classe sociale possono avere gravi ripercussioni sulla salute della donna, contribuendo all'insorgenza di sintomatologie depressive, cefalee, condizioni dolorose croniche, disturbi dell'apparato gastrointestinale e del microbiota che è connesso anche con le risposte immunitarie (Holingue *et al.*, 2020).

Dalla letteratura è noto che i farmaci attualmente in commercio sono il risultato di lunghi e complessi percorsi di ricerca, articolati in una fase preclinica e in successive fasi cliniche, i cui dati consentono di definirne l'utilizzo appropriato, nonché gli effetti terapeutici e i potenziali rischi tossicologici (Zhao *et al.*, 2012). Tuttavia, uno dei limiti strutturali di questo processo riguarda la persistente sottorappresentazione del sesso femminile. Ancora oggi, infatti, gran parte degli studi sperimentali viene condotta prevalentemente su soggetti di sesso maschile, trascurando le possibili differenze farmacologiche legate al genere. Tale approccio può portare a risultati fuorvianti, con conseguenti errori nei dosaggi e un aumento del rischio di effetti avversi nelle donne. Tradizionalmente, il soggetto di riferimento nei protocolli sperimentali è rappresentato da un individuo maschile, di razza caucasica e in buono stato di salute (Cattaneo *et al.*, 2024). Nella ricerca preclinica, i dati evidenziano che il 60% degli studi utilizza esclusivamente animali maschi, solo il 10% si concentra su animali femmina, mentre il restante 20% include entrambi i sessi (Younes, 2024). Nella sperimentazione clinica, la situazione non è più equilibrata rispetto alla fase preclinica: l'arruolamento femminile risulta ancora fortemente limitato in quanto la maggioranza degli studi coinvolge uomini adulti, mentre donne, bambini e anziani rimangono categorie scarsamente rappresentate. Le ragioni della ridotta inclusione delle donne sono molteplici e comprendono fattori organizzativi e personali, come la mancanza di tempo disponibile o il rischio di gravidanze durante la sperimentazione (Tannenbaum e Day, 2017). Fino agli anni '90, l'esclusione sistematica delle donne era giustificata dal timore di eventi avversi gravi, come quelli verificatisi in passato con farmaci teratogeni quali il dietilstilbestrolo e la talidomide, responsabili di gravi danni al feto in caso di esposizione in gravidanza (Andrews *et al.*, 2022).

Sebbene attualmente le donne rappresentino circa il 30-40% degli arruolati nelle varie fasi della sperimentazione clinica, permangono importanti criticità nella gestione dei dati, che richiederebbero maggiore trasparenza metodologica e rigore nell'analisi statistica, con una chiara disaggregazione dei risultati per sesso. Alla luce di queste evidenze, risulta essenziale ripensare lo sviluppo dei farmaci sia in ambito preclinico che clinico attraverso un approccio realmente inclusivo e orientato al genere. Ciò implica l'arruolamento equilibrato di soggetti maschili e femminili,

l'analisi degli effetti degli ormoni in relazione all'età e lo studio approfondito delle interazioni farmacologiche (Cattaneo *et al.*, 2024).

Una più solida conoscenza delle differenze di genere in Farmacologia rappresenta un presupposto fondamentale per la realizzazione di una terapia personalizzata, in grado di identificare i farmaci in base alle specifiche esigenze biologiche di uomini e donne. Questo approccio consentirebbe un aumento significativo dell'efficacia e della tollerabilità delle terapie, contribuendo in modo concreto al miglioramento della salute globale. La consapevolezza delle risposte farmacologiche differenziate in base al genere sottolinea l'urgenza di integrare questa variabilità nella ricerca biomedica, al fine di ottenere risultati più rappresentativi e attendibili per l'intera popolazione. La conoscenza delle differenze di genere non solo consente una maggiore appropriatezza terapeutica, ma favorisce anche una tutela più efficace della salute pubblica, orientando la farmacoterapia verso un approccio sempre più personalizzato e mirato al benessere globale di ogni individuo.

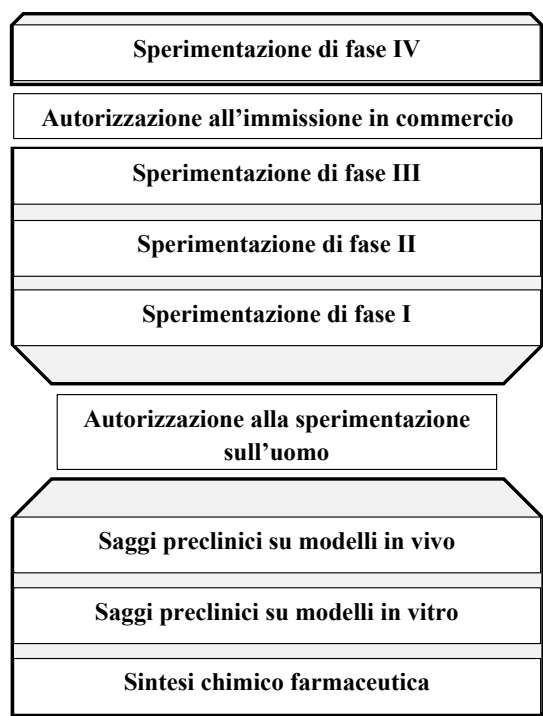
6.2. La sperimentazione preclinica

La sperimentazione preclinica rappresenta una fase fondamentale nel processo di sviluppo di nuovi farmaci, consentendo di valutare l'efficacia e la sicurezza di composti terapeutici prima del loro impiego sull'uomo. In questa fase, i test iniziano generalmente su colture cellulari, *in vitro*, dove si verifica la capacità del composto di interagire con recettori bersaglio e di modulare specifiche risposte cellulari. Successivamente, le sperimentazioni proseguono su modelli animali, *in vivo*, che permettono di raccogliere informazioni essenziali su parametri come tossicità, farmacocinetica e farmacodinamica (Fig. 1). Gli studi *in vivo* sono cruciali per determinare la via di somministrazione più appropriata, nonché per valutare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco. Inoltre, consentono di rilevare potenziali effetti avversi sia a breve termine (tossicità acuta) sia a lungo termine (tossicità cronica e subcronica) (Zhao *et al.*, 2012).

L'obiettivo primario di questa fase è definire un profilo di sicurezza preliminare e stabilire la dose iniziale da utilizzare nelle successive sperimentazioni cliniche di fase I (Prendergast *et al.*, 2014). Nonostante la sua rilevanza, solo una piccola percentuale dei nuovi composti farmacologici supera con successo questa fase e accede alle sperimentazioni cliniche (Tannenbaum e Day, 2017). La fase preclinica è stata a lungo caratterizzata da una predominanza nell'uso di modelli cellulari e animali di sesso ma-

schile e tale limitazione ha contribuito a una conoscenza parziale dei meccanismi fisiopatologici nel sesso femminile (Kim *et al.*, 2021). In assenza di dati provenienti da entrambi i sessi è difficile determinare se i risultati ottenuti nei maschi possano essere generalizzati, compromettendo così la traslazonalità dei risultati preclinici in campo femminile (Younes, 2024).

Fig. 1 - *Le fasi precliniche e cliniche nello sviluppo dei farmaci*



L’eterogeneità dei risultati è ulteriormente accentuata da variabili metodologiche come l’età, il ceppo degli animali e le differenze sperimentali (Voelkl *et al.*, 2020). Per affrontare queste criticità, una delle Agenzie del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani negli Stati Uniti (National Institutes of Health, NIH) ha introdotto nel 2014 una direttiva che impone l’inclusione di entrambi i sessi negli studi preclinici, promuovendone l’adozione come variabile biologica essenziale (Clayton e Collins, 2014). Analogamente, gli Istituti della ricerca della salute in Canada (Canadian Institutes of Health Research, CIHR) hanno suggerito ai ricercatori di

considerare esplicitamente sesso e genere nelle domande di finanziamento, determinando un incremento delle proposte che analizzavano tali variabili anche se i ricercatori stessi hanno espresso, talvolta, difficoltà nel riconoscere l'importanza dell'inclusione del sesso/genere negli studi preclinici (Tannenbaum e Day, 2017).

Una recente analisi ha messo in luce un ulteriore limite: nelle ricerche cellulari, le linee immortalizzate vengono utilizzate maggiormente delle cellule primarie, il che si traduce in una più frequente omissione del sesso cellulare (Kim *et al.*, 2021). Da considerare che molte delle linee immortalizzate disponibili in commercio derivano da un solo sesso, rendendo difficile l'analisi comparativa. In questi casi, è quanto meno essenziale dichiarare il sesso cellulare impiegato e considerarlo come un fattore rilevante da attenzionare nello studio. Per quanto riguarda invece le cellule primarie oltre la metà degli studi che le utilizzano impiegano esclusivamente cellule maschili. Questa modalità di operare è in contrasto con l'osservazione che le cellule in coltura possiedono un sesso biologico determinato dalla presenza dei cromosomi sessuali: le cellule femminili presentano due cromosomi X, mentre quelle maschili un cromosoma X e uno Y. Inoltre, le linee cellulari possono subire alterazioni genetiche ed epigenetiche con il trascorrere del tempo, compromettendo ulteriormente la validità dei dati raccolti (Vallabhajosyula *et al.*, 2020). Nelle cellule femminili, il secondo cromosoma X è normalmente inattivato, ma questo processo può risultare incompleto o instabile nelle colture, influenzando in modo significativo l'espressione genica. Questa caratteristica è particolarmente rilevante per i geni immunitari situati sul cromosoma X, contribuendo alla maggiore incidenza di malattie autoimmuni nelle donne (Haverfield e Tannenbaum, 2021). L'instabilità epigenetica del cromosoma X nelle cellule staminali coltivate pone inoltre sfide significative per la medicina rigenerativa e lo studio di patologie specifiche del sesso femminile (Vallabhajosyula *et al.*, 2020). Per questo motivo, la scelta di utilizzare cellule maschili o femminili deve essere fondamentale, e il sesso cellulare andrebbe documentato in modo chiaro. Di conseguenza, le colture cellulari primarie, mantenendo caratteristiche fisiologiche più vicine a quelle originarie, sono preferibili quando si vogliono indagare le differenze legate al sesso. È necessario considerare che le colture primarie possono essere anche influenzate dai materiali utilizzati nella sperimentazione come per esempio i terreni, il siero, il rosso fenolo e il materiale plastico.

Le risposte farmacodinamiche possono differire in base al sesso, in quanto influenzate da ormoni sessuali come estrogeni e androgeni, che modulano l'attività dei farmaci a livello molecolare (Romano e Gorelick, 2018). Queste risposte possono inoltre variare nel corso della vita, in

relazione a fattori fisiologici come pubertà, gravidanza, menopausa e invecchiamento. Anche le variabili genetiche contribuiscono a modellare le differenze tra i sessi nella risposta ai trattamenti farmacologici (Younes, 2024).

Recentemente, sono stati sviluppati modelli computazionali e modelli metabolici sistemici capaci di integrare dati fisiologici e metabolici distinti per sesso (Thiele *et al.*, 2020). Questi strumenti rappresentano un passo avanti verso una medicina di precisione più equa, ma la loro applicazione resta per lo più confinata alla sperimentazione animale e necessita di validazione clinica nell'uomo (Karp *et al.*, 2017). Inoltre, diverse patologie come le malattie cardiovascolari, i disturbi autoimmuni, il dolore cronico e i disordini neuropsichiatrici mostrano pattern di incidenza, sintomatologia e risposta terapeutica differenti tra i sessi sottolineando l'importanza di un approccio sensibile alle differenze di genere nella ricerca biomedica (Regitz-Zagrosek, 2012). A tal fine, sono stati definiti un insieme di criteri minimi come specie, ceppo, età, sesso, peso e background genetico degli animali impiegati, da riportare in ogni pubblicazione scientifica in ambito preclinico (Kilkenny *et al.*, 2010). L'assenza di una progettazione sperimentale rigorosa e di una rendicontazione dettagliata, in particolare riguardo a età e sesso, può contribuire all'alta percentuale di studi preclinici che, pur mostrando risultati promettenti, non riescono a essere replicati nei trial clinici (Perrin, 2014).

Per aumentare la validità traslazionale degli studi preclinici, sarebbe necessario trattare il sesso come una variabile biologica fondamentale in tutte le fasi della ricerca. Raccogliere e analizzare dati disaggregati per sesso e per età, e garantire l'inclusione bilanciata di soggetti femminili, sono procedure essenziali per migliorare l'affidabilità, la predittività e l'equità della ricerca biomedica (Tannenbaum e Day, 2017).

6.3. La sperimentazione clinica

Negli ultimi decenni, la ricerca clinica ha attraversato una trasformazione significativa, orientata al riconoscimento e all'integrazione delle differenze di genere come componente essenziale della medicina di precisione. Una tappa fondamentale di questo cambiamento è rappresentata dalla decisione del Consiglio delle Organizzazioni Internazionali di Scienze Mediche in collaborazione con l'Agenzia federale statunitense "Food and Drug Administration", di rendere obbligatoria l'inclusione delle donne negli studi clinici finanziati. Prima di tale regolamentazione, le donne in età fertile venivano sistematicamente escluse, per timore di effetti teratogeni

e per evitare possibili implicazioni etiche o legali. Di conseguenza, per decenni le conoscenze cliniche sono state derivate quasi esclusivamente da popolazioni maschili, ignorando le profonde differenze biologiche, ormonali e farmacologiche esistenti tra i sessi (Younes, 2024).

La sottorappresentazione femminile continua a essere particolarmente marcata nelle fasi iniziali dello sviluppo farmacologico (Fig. 1). Negli studi di fase I, che valutano per la prima volta la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di un principio attivo in soggetti sani, la percentuale di partecipazione femminile è bassa, significativamente inferiore al 50% (Tannenbaum e Day, 2017). Una tendenza simile si osserva anche negli studi di fase II, incentrati sulla valutazione preliminare dell'efficacia e sulla definizione del profilo di tossicità in pazienti affetti dalla patologia bersaglio. Questo squilibrio compromette la possibilità di rilevare tempestivamente differenze clinicamente rilevanti tra uomini e donne nella risposta terapeutica, nella tollerabilità e nel rischio di eventi avversi, contribuendo al mantenimento di errori strutturali nella conduzione di uno studio clinico, nell'analisi e nella valutazione dei dati che potrebbero incidere nella pratica medica. Infatti, l'assunto di base secondo cui la variabilità farmacocinetica sia comparabile tra uomini e donne, è stato smentito da numerose evidenze scientifiche. Risulta fondamentale aumentare la rappresentatività delle donne negli studi clinici come confermato in un report che analizza 20.000 studi clinici pubblicati dal 2000 al 2020 dove viene sottolineata la bassa rappresentatività delle donne nelle ricerche in ambito oncologico, neurologico, immunologico e nefrologico (Steinberg *et al.*, 2021).

In realtà, per rilevare differenze significative legate al sesso, è necessario che almeno il 50% dei partecipanti negli studi di fase I e II sia di sesso femminile (White *et al.*, 2021). Inoltre, sarebbe necessario includere negli studi soggetti di diverse età poiché quest'ultima influenza sia la farmacocinetica che la farmacodinamica e potrebbe evidenziare la necessità di aggiustamenti nei dosaggi dei farmaci.

Per garantire un'adeguata analisi delle differenze di genere, gli studi clinici devono raccogliere sistematicamente le variabili biologiche più rilevanti tra le quali figurano lo stato menopausale, l'uso di contraccettivi orali o di terapia ormonale sostitutiva e una serie di biomarcatori che differiscono tra i sessi, come il tasso di filtrazione glomerulare, i livelli di emoglobina, i profili lipidici, le adipochine, gli indici infiammatori e la funzione endoteliale (Tannenbaum e Day, 2017). Non bisogna inoltre dimenticare che alcune caratteristiche dei biomarcatori possono essere sesso-specifiche, cioè alcuni marcatori possono avere un valore diagnostico, prognostico o predittivo in un sesso, ma non nell'altro e questo si può evincere solo analizzando i dati disaggregati per sesso (Trentini *et al.*, 2022). Risulta evi-

dente la necessità di valutare la sesso-specificità dei biomarcatori utilizzati per appropriatezza clinica e rigore scientifico attraverso l'identificazione di un alto valore predittivo che, in maniera differenziale tra donne e uomini, possa rilevare in modo specifico le patologie (Tab. 1). Nel contesto degli studi di fase III, condotti su ampie popolazioni di pazienti per valutare efficacia e sicurezza in condizioni prossime alla pratica clinica è fondamentale pianificare la dimensione del campione considerando in modo esplicito la possibilità di differenze clinicamente rilevanti legate al sesso (Schlender *et al.*, 2016). Le linee guida della Conferenza Internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci a uso umano (International Conference on Harmonisation, ICH) raccomandano che la rappresentanza femminile negli studi rispecchi la prevalenza per sesso in riferimento alla malattia investigata. Tuttavia, è spesso difficile stimare con precisione la distribuzione per sesso di una patologia, soprattutto in relazione all'età (Tannenbaum e Day, 2017) (Tab. 1).

Tab. 1 - *Elementi rilevanti per la valutazione delle differenze di genere negli studi sperimentali farmacologici*

Fase Preclinica <i>Vitro</i>	<i>Fattori da attenzionare:</i> <ul style="list-style-type: none"> • sesso dell’organismo del donatore delle cellule o dei tessuti; • espressione dei fattori ormonali della cellula o del tessuto; • influenza dei terreni di coltura.
Fase Preclinica <i>Vivo</i>	<i>Aspetti da considerare:</i> <ul style="list-style-type: none"> • condizioni di allevamento e sperimentali; • fattori ormonali dell’animale; • differenze nella composizione del microbiota tra i sessi.
Fase Clinica <i>Fase I, II, III</i>	<i>Punti da valutare:</i> <ul style="list-style-type: none"> • fattori genetici, epigenetici e storia medica del paziente; • fattori ormonali e ciclo riproduttivo nelle donne arruolate; • fattori ambientali, culturali, etnici; • stili di vita; • microbiota, immunità e infiammazione; • aspetti psicologici ed emotivi.

Un rapporto proveniente dall'Agenzia “Food and Drug Administration” aveva evidenziato un aumento delle donne rappresentate negli studi di fase III anche se rimangono alcune criticità importanti, tra cui l’uso eccessivo di criteri di esclusione legati a comorbidità e polifarmacoterapia, che penalizzano in particolare le donne anziane. Inoltre, i dati di efficacia e sicurezza devono essere disaggregati per sesso per valorizzare l’inclusione

femminile (Poon *et al.*, 2013). Un'analisi di articoli pubblicati tra il 1980 e 2016 ha rilevato un aumento dei dati disaggregati per sesso dal 36% al 69% anche se nella ricerca di laboratorio questi risultano essere ancora sottorappresentati con valori nell'intorno del 30% (Sugimoto *et al.*, 2019).

Approcci innovativi, come i disegni adattativi degli studi clinici permettono di modificare in itinere dosaggi e popolazioni target in funzione di età e sesso, mantenendo al contempo l'efficienza statistica (Bhatt e Mehta, 2016). Allo stesso modo, nuove strategie di reclutamento sono state proposte per migliorare la partecipazione delle donne, quali il coinvolgimento di medici di sesso femminile e la sensibilizzazione della popolazione attraverso una maggiore comunicazione e condivisione (Agnew *et al.*, 2013).

Infine, la farmacovigilanza rappresenta un ulteriore ambito critico in cui è essenziale considerare il genere. I sistemi di sorveglianza attiva e passiva, inclusi i registri di eventi avversi e i database amministrativi, devono disaggregare sistematicamente i dati per età e sesso, permettendo l'individuazione precoce di segnali di sicurezza specifici. Le osservazioni post-marketing possono inoltre fornire spunti preziosi stimolando nuove ricerche di base sui meccanismi biologici sesso-specifici e favorendo lo sviluppo di farmaci personalizzati (Greenblatt *et al.*, 2014). È quindi urgente un paradigma di ricerca più dinamico, incentrato su un ciclo continuo e riflessivo tra sviluppo preclinico, sperimentazione clinica, e osservazione post-marketing. Attraverso un'integrazione autentica delle variabili legate al sesso in ogni fase dello sviluppo farmacologico permetterà di realizzare i principi della medicina di precisione e della farmacologia personalizzata.

6.4. Conclusioni

Nel processo di sviluppo dei farmaci, l'esclusione sistematica delle donne dalle fasi precliniche e cliniche ha storicamente compromesso l'accuratezza dei dati relativi a sicurezza ed efficacia nelle pazienti di sesso femminile. Ignorare le differenze biologiche tra uomini e donne nella sperimentazione farmacologica porta inevitabilmente alla produzione di evidenze parziali, con conseguenze rilevanti per la salute pubblica. L'inclusione di sottogruppi differenziati per genere comporta costi più alti, una maggiore complessità organizzativa e tempi di sperimentazione più lunghi, ma questi ostacoli non possono più giustificare un approccio neutro rispetto al genere, ormai riconosciuto come scientificamente inadeguato (Figura 1).

Le donne presentano una maggiore suscettibilità a diverse patologie, e, soprattutto in età avanzata, un rischio aumentato di eventi avversi legato anche alla possibilità di sovradosaggio dei farmaci. Questo è dovuto alle

numeroso variabili che influenzano in modo differente la farmacocinetica e la farmacodinamica nei due sessi. Per garantire risultati più realistici e applicabili, l'arruolamento femminile dovrebbe essere incentivato in tutte le fasi della sperimentazione clinica, con una raccolta e analisi dei dati stratificata per genere e fascia d'età, considerando che alcune differenze possono essere età-dipendenti (Tab. 1). L'esclusione delle donne, motivata dalla variabilità ormonale o dal rischio di gravidanza, ha probabilmente limitato l'identificazione di terapie ottimali per il genere femminile. È ormai evidente che la variabile sesso rappresenta un fattore determinante nella risposta farmacologica e deve essere pienamente integrata nella ricerca biomedica per garantire risultati affidabili, completi e trasferibili alla pratica clinica.

Promuovere la ricerca sulle differenze di genere nella fisiopatologia e nella risposta ai trattamenti rappresenta un passo essenziale verso una medicina più equa ed efficace. In tal senso, risulta strategico lo sviluppo di una rete collaborativa tra centri di ricerca, università e industrie farmaceutiche, a livello nazionale e internazionale, per migliorare la qualità e la gestione della sperimentazione preclinica e clinica dei farmaci. Per la farmacologia di genere, acquisisce particolare rilievo la raccolta sistematica di dati farmacocinetici e farmacodinamici riferiti al sesso femminile, l'analisi delle interazioni tra farmaci e terapie ormonali, nonché lo studio delle risposte farmacologiche nelle diverse fasi della vita riproduttiva.

Infine, è fondamentale investire nella formazione e nella divulgazione delle conoscenze sulle differenze di genere in ambito sanitario, promuovendo l'insegnamento della medicina e della farmacologia di genere nei corsi universitari e favorendo iniziative di *public engagement* per sensibilizzare la popolazione e i professionisti della salute.

La piena considerazione delle differenze di genere consente di migliorare l'appropriatezza terapeutica e di promuovere una cura farmacologica equa, efficace e centrata sulla persona. Una farmacologia attenta alle differenze di genere è fondamentale per costruire percorsi terapeutici più efficaci e sicuri, migliorando la salute e il benessere dell'intera popolazione.

Riferimenti bibliografici

- Agnew R. *et al.*, "Efficiency of using community organisations as catalysts for recruitment to continence promotion trials", *Clin Trials*, 2013, 10(1): 151-159.
- Andrews P.L.R. *et al.*, "Antiemetic effects of thalidomide: evidence, mechanism of action, and future directions", *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2022, 3: 100138.

- Assari S., "Sex differences in the association of household income with amygdala", *Caspian J Neurol Sci*, 2020, 6(4): 233-243.
- Bhatt D.L., Mehta C., "Adaptive designs for clinical trials", *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 65-74.
- Bosch E.L. *et al.*, "The influence of female sex and estrogens on drug pharmacokinetics: what is the evidence?", *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2025, 21(6): 637-647.
- Cattaneo A. *et al.*, "Recommendations for the application of sex and gender medicine in preclinical, epidemiological and clinical research", *J Pers Med*, 2024, 14(9): 908-925.
- Clayton J.A., Collins F.S., "Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies", *Nature*, 2014, 509(7500): 282-283.
- Fenech A.G., Petroni Magri V., "Gender differences in drug therapy", in *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*, Springer International Publishing, 2020, pp. 547-570.
- Greenblatt D.J. *et al.*, "Pharmacokinetics of zolpidem from sublingual zolpidem tartrate tablets in healthy elderly versus non-elderly subjects", *Drugs & Aging*, 2014, 31(10): 731-736.
- Haverfield J., Tannenbaum C., "A 10-year longitudinal evaluation of science policy interventions to promote sex and gender in health research", *Health Res Pol and Sys*, 2021, 19(1): 94-106.
- Holingue C. *et al.*, "Sex differences in the gut-brain axis: implications for mental health", *Curr Psychiatry Rep*, 2020, 22: 83.
- Karp N.A. *et al.*, "Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits", *Nature Communications*, 2017, 8(1): 15475.
- Kilkenny C. *et al.*, "Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research", *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2010, 1(2): 94-99.
- Kim J.Y. *et al.*, "Sex omission and male bias are still widespread in cell experiments", *Am J Physiol - Cell Physiol*, 2021, 320(5): C742-749.
- Lippi D. *et al.*, "Gender medicine: its historical roots", *Postgrad Med J*, 2020, 96(1138): 480-486.
- Lopez-Hartmann M. *et al.*, "The effect of caregiver support interventions for informal caregivers of community-dwelling frail elderly: a systematic review", *Int J Integr Care*, 2012, 12(20): e133.
- Meibohm B. *et al.*, "How important are gender differences in pharmacokinetics?", *Clin Pharmacokin*, 2002, 41(5): 329-342.
- Mwinyi J. *et al.*, "Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor α : implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism", *Mol Pharmacol*, 2010, 78(5): 886-894.
- Perrin S., "Preclinical research: make mouse studies work", *Nature*, 2014, 507(7493): 423-425.
- Poon R. *et al.*, "Participation of women and sex analyses in late-phase clinical trials of new molecular entity drugs and biologics approved by the FDA in 2007-2009", *J Women's Health*, 2013, 22(7): 604-616.

- Prendergast B.J. *et al.*, “Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research”, *Neurosci & Biobehav Reviews*, 2014, 40: 1-5.
- Regitz-Zagrosek V., “Sex and gender differences in health: science & society series on sex and science”, *EMBO Reports*, 2012, 13(7): 596-603.
- Romano S.N., Gorelick D.A., “Crosstalk between nuclear and G protein-coupled estrogen receptors”, *Gen and Comp Endocrinol*, 2018, 261: 190-197.
- Schlender J.F. *et al.*, “Development of a whole-body physiologically based pharmacokinetic approach to assess the pharmacokinetics of drugs in elderly individuals”, *Clin Pharmacokin*, 2016, 55(12): 1573-1589.
- Stader F., Marzolini C., “Sex-related pharmacokinetic differences with aging”, *European Geriatric Medicine*, 2022, 13(3): 559-565.
- Steinberg J.R. *et al.*, “Analysis of female enrollment and participant Sex by burden of disease in US clinical trials between 2000 and 2020”, *JAMA Network Open*, 2021, 4(6): e2113749.
- Sugimoto C.R. *et al.*, “Factors affecting sex-related reporting in medical research: a cross-disciplinary bibliometric analysis”, *Lancet*, 2019, 393(10171): 550-559.
- Tannenbaum C. *et al.*, “Sex and gender considerations in canadian clinical practice guidelines: a systematic review”, *Can Med Ass J Open*, 2017, 5(1): e66-e73.
- Tannenbaum C., Day D., “Age and sex in drug development and testing for adults”, *Pharmacol Res*, 2017, 121: 83-93.
- Thiele I. *et al.*, “Personalized whole-body models integrate metabolism, physiology, and the gut microbiome”, *Mol Sys Biol*, 2020, 16(5): e8982.
- Trentini A. *et al.*, “Sex-related differences of matrix metalloproteinases (MMPs): new perspectives for these biomarkers in cardiovascular and neurological diseases”, *J Pers Med*, 2022, 12: 1196-1216.
- Vallabhajosyula S. *et al.*, “Reporting of sex as a variable in cardiovascular studies using cultured cells: a systematic review”, *The FASEB Journal*, 2020, 34(7): 8778-8786.
- Varani K., “La farmacologia di genere”, in *Dalla medicina di genere alla medicina di precisione. Percorsi evolutivi e sinergie di competenze. Libro bianco 2019*, FrancoAngeli, Milano, 2019, pp. 34-46.
- Voelkl B. *et al.*, “Reproducibility of animal research in light of biological variation”, *Nat Reviews Neurosci*, 2020, 21(7): 384-393.
- White J. *et al.*, “The integration of sex and gender considerations into biomedical research: lessons from international funding agencies”, *J Clin Endocrinol & Metabol*, 2021, 106(10): 3034-3048.
- Younes S., “The relationship between gender and pharmacology”, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2024, 7: 100192.
- Zhao L. *et al.*, “Clinical pharmacology considerations in biologics development”, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2012, 33: 1339-1347.

7. Evidenze sulle classi di farmaci “gender sensitive”: la necessità di un cambio di rotta nella ricerca

di *Luigia Trabace**

7.1. Introduzione: il farmaco “universale” e la sua inattualità

Negli anni, la ricerca farmacologica si è sviluppata sulla base di un principio di semplificazione che, nel tempo, si è rivelato profondamente scorretto e iniquo: l'utilizzo del modello biologico maschile inteso come standard di riferimento universale. Questo approccio di studio e ricerca ha trovato le sue radici in motivazioni che andavano dalla necessità di ridurre la variabilità interindividuale (evitando la comprensione, per esempio, delle fluttuazioni ormonali legate al ciclo mestruale e alla gravidanza), alla riduzione dei costi della ricerca, fino alla minimizzazione dei rischi legali correlati a eventuali danni dovuti alla sperimentazione di un farmaco, per esempio, durante la gravidanza. Tutto ciò ha portato a una profonda lacuna di informazioni indispensabili per garantire la salute del mondo femminile e del trattamento farmacologico più idoneo. In altri termini, ha generato quello che oggi definiamo, anche in ambito farmacologico, un “knowledge gender gap”. I risultati ottenuti su popolazioni prevalentemente maschili sono stati ritenuti validi e applicabili anche al mondo femminile, portando quindi all'erronea assunzione e convinzione che sia i profili di efficacia che quelli di sicurezza dei farmaci fossero identici per tutti i pazienti, indipendentemente dalla variabile sesso. Tale metodologia sperimentale ha portato a conseguenze cliniche di grande importanza e di vasta portata, con una maggiore incidenza di reazioni avverse ai farmaci nella popolazione femminile, una minore o diversa efficacia di alcune terapie e una difficile

* Coordinatrice GdL Farmacologia e Tossicologia, Società Italiana di Farmacologia; Professoressa Ordinaria di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Foggia.

identificazione di patologie specifiche o di presentazioni cliniche non convenzionali. Tuttavia, bisogna sottolineare che il *bias* di genere non sempre riguarda la donna, ma può colpire anche il genere maschile. Per esempio, in alcune patologie a netta prevalenza femminile, come depressione o osteoporosi, l'esclusione questa volta riguarda il mondo maschile, al quale non viene diagnosticata la malattia, o viene diagnosticata in ritardo oppure non viene prescritto un trattamento adeguato. Particolare rilevanza, anche da un punto di vista sociale, assume la patologia depressiva, che spesso causa azioni suicidarie. La letteratura scientifica e i dati di *real world* riportano, infatti, che il numero di suicidi, nella gran parte dei Paesi occidentali, compresa l'Italia, è più alto tra gli uomini.

7.2. Le variabili biologiche del sesso che modulano l'azione dei farmaci: l'importanza della farmacocinetica e della farmacodinamica

Le differenze nella risposta ai farmaci tra uomini e donne trovano il loro substrato in specifici meccanismi molecolari e cellulari che modulano sia i processi farmacocinetici che quelli farmacodinamici. Le variabili più rilevanti che possono influenzare la risposta a un farmaco comprendono il peso e la superficie corporea, l'entità e la distribuzione del tessuto adiposo, l'entità e la distribuzione della massa magra, il volume plasmatico, il pH gastrico, la velocità dello svuotamento gastrico, la motilità gastrointestinale, la concentrazione delle proteine plasmatiche, l'attività del sistema citocromo P450, la velocità di filtrazione glomerulare. Le variazioni sesso-dipendenti determinano la concentrazione del farmaco a livello dei tessuti target e sono influenzate da differenze nella composizione corporea e nell'attività enzimatica. Basti ricordare, per esempio, che il tessuto adiposo, oltre a essere diversamente localizzato nel corpo umano, è percentualmente più abbondante nelle donne rispetto agli uomini. In realtà, differenze nel tessuto adiposo sono già presenti al terzo mese di vita intrauterina. È stato, infatti, dimostrato che, alla nascita, le bambine hanno più grasso sottocutaneo rispetto ai bambini. Ciò indica che i farmaci somministrati durante la gravidanza e che attraversano la placenta possono avere effetti diversi nel feto femmina e nel feto maschio. La differente distribuzione e quantità di tessuto adiposo si traduce in un volume di distribuzione maggiore per i farmaci lipofili (es. benzodiazepine), con una conseguente potenziale minore biodisponibilità. Al contrario, per i farmaci idrofili (es. l'acido acetilsalicilico), il volume di distribuzione può essere inferiore a causa della ridotta

massa muscolare e del minore volume di acqua corporea totale. Un altro elemento cruciale sesso-sensibile è rappresentato dalla concentrazione e dall'attività degli enzimi del metabolismo. L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di circa il 50% dei farmaci e presenta una più attiva funzionalità enzimatica nel sesso femminile. Altre isoforme del citocromo P-450, come l'isoenzima CYP2D6, che metabolizza molti farmaci come per esempio gli antidepressivi, sono più attive negli uomini. Le differenze di genere comprendono anche le reazioni di fase 2. A tale riguardo, l'attività di UDP-glucuronosiltransferasi, responsabile della glucuronidazione di farmaci come la morfina, è più elevata negli uomini, il che spiega la maggiore sensibilità delle donne all'effetto analgesico di alcuni oppioidi, così come la glucuroconiugazione del paracetamolo è più alta negli uomini.

Sebbene la letteratura scientifica abbia chiarito le numerose differenze farmacocinetiche genere-specifiche, la ricerca farmacologica ha prodotto negli anni risultati più modesti per quanto riguarda eventuali differenze da un punto di vista farmacodinamico. Il loro studio è indubbiamente più complesso, sia da un punto di vista preclinico che clinico. Tuttavia, ogni giorno la ricerca biomedica evidenzia o suggerisce nuove differenze farmacodinamiche, che riguardano target farmacologici rilevanti come il sistema renina-angiotensina, il sistema delle endoteline, il sistema simpatico. Il risultato si traduce nel fatto che, anche quando la concentrazione plasmatica del farmaco è identica, le differenze di sesso a livello di recettori e meccanismi di trasduzione del segnale possono alterare l'effetto clinico. A livello del sistema nervoso centrale, la densità dei sottotipi recettoriali della serotonina 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} è superiore nelle donne, e questo può influenzare la risposta e la sensibilità agli antidepressivi che agiscono come inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. La vita media del diazepam, una benzodiazepina appartenente alla classe degli ansiolitici, è considerevolmente più elevata nelle femmine rispetto ai maschi. Infatti, i recettori su cui agiscono le benzodiazepine, i GABA-A, sono modulati allostericamente dagli ormoni neurosteroidi (es. allopregnanolone), le cui sintesi e concentrazione variano tra i sessi. Questo spiega perché le donne tendono a essere più sensibili agli effetti sedativi e ansiolitici di farmaci come le benzodiazepine e i barbiturici.

Da un punto di vista immunologico, il sesso femminile presenta tipicamente una produzione di anticorpi più robusta, con una migliore risposta alle terapie vaccinali, ma è anche più suscettibile a patologie autoimmuni. Questa maggiore immunoreattività può influenzare la risposta, per esempio, a terapie immunomodulanti e alterare il rischio di reazioni infiammatorie e la comparsa di eventi avversi sesso-specifici.

7.3. L'importanza della prevenzione e del riconoscimento delle reazioni avverse

I dati epidemiologici e le evidenze prodotte dalla pratica clinica suggeriscono che le donne consumano più farmaci rispetto agli uomini e sono, quindi, più esposte al rischio di reazioni avverse, che non sono solo più frequenti, ma sono anche più gravi. A ciò si accompagna un più elevato tasso di ricoveri ospedalieri. Se a questo aggiungiamo il fatto che un'alta percentuale dei farmaci disponibili presenta gravi reazioni avverse non note prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e che il 3% delle molecole viene ritirato dal commercio per problemi di tollerabilità durante i primi 5-10 anni di utilizzo, si comprende come le differenze di sesso e genere possano rappresentare un ulteriore fattore di rischio in tal senso.

Alcuni esempi rilevanti si ritrovano nella terapia dei disordini metabolici. È stato evidenziato, per esempio, come le donne trattate con statine mostrino un rischio significativamente più elevato di sviluppare diabete di nuova insorgenza rispetto agli uomini, suggerendo un'azione sesso-specifica sui meccanismi di regolazione del glucosio, diversi tra i due sessi.

Anche in altre aree terapeutiche è possibile evidenziare un maggior numero di reazioni avverse nelle donne, come per esempio tra gli antipsicotici e i farmaci antiepilettici. Con l'utilizzo di alcuni di questi farmaci, le donne sviluppano con maggiore facilità disordini metabolici, insulino-resistenza e patologie cardiovascolari.

Altri esempi rilevanti si ritrovano nella terapia oncologica. Il peculiare profilo farmacocinetico nelle donne determina una diversa frequenza e intensità degli effetti avversi a carico per esempio del tratto gastrointestinale, e la comparsa di cardiomiopatie e mielotossicità. Le donne sviluppano meno frequentemente degli uomini cardiomiopatie e nefropatie indotte da antracicline.

Le donne presentano una maggior incidenza di mucosite orale ma tassi ridotti di tossicità intestinale rispetto agli uomini. Inoltre, le donne appaiono particolarmente sensibili al danno epatico indotto da farmaci e appaiono più suscettibili alle reazioni avverse in seguito a trattamento con antineoplastici. Una migliore risposta alla chemioterapia con dacarbazina è stata riportata nelle donne affette da melanoma.

Lo sviluppo di una tosse secca e stizzosa provocata da alcuni antipertensivi, come gli ACE-inibitori, è maggiormente presente nelle femmine rispetto ai maschi, come pure la nausea e il vomito durante la terapia con un farmaco antipsicotico come l'aripirazolo.

L'appartenenza al genere femminile rappresenta un fattore di rischio per la sindrome del QT lungo all'elettrocardiogramma, una patologia car-

diaca caratterizzata da un elevato rischio di aritmie, che possono provocare sincope e arresto cardiaco, con morte improvvisa. Tale evidenza dovrebbe essere attentamente considerata nel momento in cui, per esempio, in una paziente si dovesse rendere necessaria la prescrizione di uno o più di quei farmaci che possono provocare il QT lungo acquisito, come per esempio alcuni antibiotici, antidiabetici, diuretici o antidepressivi.

7.4. La ormai imprescindibile necessità di un cambio di rotta nella ricerca e nella pratica clinica

Le evidenze scientifiche accumulate sulle differenze di sesso e genere nella risposta ai farmaci rendono ormai anacronistico e obsoleto il mantenimento dell'attuale approccio terapeutico. È imperativo e urgente un cambiamento di rotta sia nelle varie fasi della ricerca preclinica e clinica, sia nella gestione della quotidiana pratica clinica. Il principale fallimento del modello adottato finora è stato rappresentato dall'incapacità di prevedere e prevenire reazioni avverse ai farmaci specifiche per sesso e genere. Il caso del farmaco zolpidem ha dimostrato, per esempio, che non si può più ignorare la variabile sesso nell'identificazione della corretta posologia di un farmaco. Il dosaggio standard di zolpidem si è rivelato eccessivo per le donne, ha causato una sedazione residua e ha aumentato il rischio di incidenti stradali, e ciò ha portato a una necessaria posologia sesso-specifica. Il superamento di queste lacune richiede, pertanto, un approccio proattivo e multidisciplinare.

In conclusione, è ormai evidente che, in assenza di una vera equità di cura, continuerà a essere applicato un errore metodologico nella sperimentazione dei farmaci, penalizzando l'essere umano nella sua complessità, e continuando a ritardare sempre più i tempi di applicazione della medicina personalizzata, con un grave danno del diritto alla salute. L'integrazione del sesso e del genere in ogni fase del ciclo di vita del farmaco, dalla ricerca di base alla pratica clinica, non è, quindi, solo una scelta scientifica basata sul rigore metodologico, ma rappresenta anche un imperativo etico e sociale. Solo studiando, riconoscendo e affrontando le differenze possiamo aspirare a una medicina veramente personalizzata, equa e sicura per tutti i pazienti.

Riferimenti bibliografici

- Docherty J.R., Stanford S.C., Panattieri R.A., Alexander S.P.H., Cirino G., George C.H., Hoyer D., Izzo A.A., Ji Y., Lilley E., Sobey C.G., Stanley P., Stefanska B., Stephens G., Teixeira M., Ahluwalia A., “Sex: A change in our guidelines to authors to ensure that this is no longer an ignored experimental variable”, *Br J Pharmacol*, 2019 Nov, 176(21): 4081-4086.
- Franconi F., Brunelleschi S., Steardo L., Cuomo V., “Gender differences in drug responses”, *Pharmacol Res*, 2007 Feb, 55(2): 81-95.
- Shansky R.M., Murphy A., “Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture”, *Nat Neurosci*, 2021 Apr, 24(4): 457-464.
- Spini A., Giudice V., Brancaleone V., Morgese M.G., De Francia S., Filippelli A., Ruggieri A., Ziche M., Ortona E., Cignarella A., Trabace L., “Sex-tailored pharmacology and Covid-19: Next steps towards appropriateness and health equity”, *Pharmacol Res*, 2021 Nov, 173: 105848.

8. La Medicina di Genere: aspetti regolatori

di *Pierluigi Russo**, *Filomena Fortinguerra**

Numerosi studi di letteratura mettono in evidenza come le donne nella società odierna abbiano un'aspettativa di vita più lunga rispetto agli uomini nelle medesime circostanze economico-sociali, ma con un carico di malattia maggiore. È noto, infatti, che le differenze esistenti tra uomini e donne dal punto di vista genetico, epigenetico, e ormonale determinino notevoli differenze tra i due sessi nella fisiologia, nel metabolismo, nella risposta immunitaria e infine nello sviluppo, incidenza e manifestazione clinica delle malattie. A queste si aggiungono poi anche le differenze di genere, cioè quelle legate alle caratteristiche psico-sociali e storico-culturali in cui si costruiscono l'identità, le relazioni, i comportamenti caratteristici degli uomini e delle donne nelle varie fasi della vita, dall'infanzia all'età adulta, fino alla vecchiaia.

La Medicina di Genere è un approccio innovativo alla medicina che riconosce e studia le differenze biologiche, fisiologiche, psicologiche e socio-culturali tra uomini e donne nell'ambito della prevenzione, diagnosi, trattamento e cura delle malattie, inclusa la terapia farmacologica. Esistono infatti notevoli differenze nel consumo dei farmaci, nella farmacocinetica e farmacodinamica, nelle risposte terapeutiche e infine nell'incidenza di eventi avversi, anche gravi, tra maschi e femmine. In un'epoca in cui si cerca di ottenere la personalizzazione delle cure l'applicazione pratica della Medicina di Genere risulta tuttavia ancora rallentata da carenze organizzative, culturali, formative e metodologiche, oltre che dai limiti della ricerca clinica e dalla scarsa disponibilità di dati di qualità che tengano conto delle differenze di sesso e genere.

* Agenzia Italiana del Farmaco.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) collabora attivamente con altre istituzioni nazionali, come il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, e organismi internazionali nello sviluppo di linee di indirizzo, raccomandazioni e politiche sanitarie che tengano in considerazione la specificità di genere nella ricerca, sperimentazione, valutazione e regolamentazione dei farmaci. In quest'ottica diverse sono le attività già condotte dall'Agenzia in ambito regolatorio con l'obiettivo di migliorare le strategie terapeutiche, l'appropriatezza prescrittiva e l'uso ottimale dei farmaci nella popolazione italiana. Alcune trovano già riscontro nel 2011 con l'istituzione del "Gruppo di Lavoro su farmaci e genere", che aveva l'obiettivo di affrontare le problematiche relative all'inadeguatezza della metodologia utilizzata nelle sperimentazioni cliniche focalizzandosi sulla sottorappresentazione delle donne negli studi clinici e sull'assenza di un'adeguata analisi di genere dei dati generati ai fini dell'approvazione di un nuovo farmaco. Successivamente, a marzo 2021, l'Agenzia è stata coinvolta nelle attività dell'Osservatorio sulla Medicina di Genere, istituito per Decreto del Ministero della Salute presso l'Istituto Superiore di Sanità, con l'obiettivo di integrare la prospettiva di genere sia in ambito regolatorio che nella sperimentazione e nella pratica clinica. Di seguito sono riportati i temi a cui l'Agenzia ha dedicato e continua a dedicare una specifica attenzione.

Sensibilizzare l'industria farmaceutica all'adozione di modelli sperimentali (preclinici e clinici) volti a indagare le differenze di genere

Una delle principali problematiche dell'attuale impostazione del processo di sviluppo e approvazione dei nuovi farmaci è che i protocolli delle sperimentazioni pre-cliniche e cliniche non garantiscono una adeguata rappresentatività femminile, a meno che non si tratti di una malattia che colpisce solo le donne. Sappiamo anche che la farmacocinetica e la tossicità dei farmaci è differente nei due sessi e che solitamente le donne subiscono maggiormente gli effetti tossici dei farmaci. La mancanza di dati adeguati sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci nel genere femminile crea pertanto una disparità di trattamento e una potenziale discriminazione, poiché le donne non hanno di fatto le stesse opportunità di accesso a cure farmacologiche adeguatamente studiate per loro, così come avviene per gli uomini. Le donne, soprattutto in età fertile, sono sottorappresentate, se non assenti, negli studi clinici per varie ragioni, di natura biologica (es. peculiarità ormonali, contraccezione, gravidanza), ambientale (convinzioni etiche e religiose, stile di vita, abitudini alimentari, ricorso a rimedi naturali) e sociale (scarsa attenzione dei reclutatori alle necessità pratiche e alle esigenze

psicologiche femminili), che rendono di fatto più complessa e costosa la sperimentazione e quindi la valutazione degli effetti farmacologici di un nuovo farmaco, facendo ulteriormente allungare i tempi delle analisi per la stratificazione dei risultati.

Tutti questi aspetti richiedono un bilanciamento tra tutela della salute della donna e del potenziale feto e l'adozione di un'adeguata metodologia di ricerca, che sia in grado di promuovere una terapia farmacologica più equa e rispettosa delle specificità del genere femminile. In tal senso, l'AIFA promuove azioni mirate a sensibilizzare i promotori delle sperimentazioni cliniche sulla necessità di integrare la prospettiva di genere nelle diverse fasi della sperimentazione clinica, richiedendo una adeguata rappresentatività della componente femminile in tutte le fasi dello sviluppo clinico di un medicinale, tenendo conto anche della diversa incidenza o decorso della patologia e della diversa farmacocinetica, allo scopo di valutare se nella risposta al trattamento vi siano differenze significative ascrivibili al sesso che debbano essere adeguatamente tenute in considerazione nella successiva fase di approvazione del farmaco.

Incoraggiare la raccolta e l'analisi dei dati generati dagli studi clinici stratificati per sesso

Le analisi fornite dalle aziende farmaceutiche alle autorità regolatorie, pur in accordo con le principali linee guida internazionali, spesso non presentano ancora dati di efficacia e sicurezza distinti per genere. L'AIFA incoraggia l'adozione di protocolli di sperimentazione che prevedano la raccolta e l'analisi dei dati generati dagli studi clinici disaggregati per genere, coinvolgendo in particolare i Comitati Etici nelle fasi di verifica dell'arruolamento della componente femminile e dei protocolli di analisi dei dati, che favoriscano una valutazione differenziata per sesso dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci.

L'AIFA agisce nel sensibilizzare le aziende farmaceutiche che presentano dossier di registrazione di nuovi medicinali a effettuare l'elaborazione dei dati ottenuti dagli studi clinici stratificati per sesso, in maniera tale da evidenziare eventuali differenze nella risposta al farmaco su soggetti di sesso diverso. Nell'analisi della popolazione femminile, si potrebbe inoltre ulteriormente procedere a una stratificazione per classi di età, essendo anche queste ultime, come noto, fonte di ampia variabilità di risposta alle terapie farmacologiche.

Finanziamento di progetti genere-specifici o con *focus* sul genere tramite i bandi di Ricerca Indipendente

Attraverso la predisposizione di bandi specifici, l'AIFA promuove il finanziamento di progetti di ricerca indipendente dedicati alla Medicina di Genere o che abbiano un *focus* sul genere nel tentativo di colmare la storica sottorappresentazione delle donne nelle sperimentazioni cliniche. I bandi fino a ora finanziati sono stati pensati per sostenere progetti innovativi che si focalizzassero sulle differenze biologiche, farmacologiche e cliniche tra uomini e donne nella risposta ai farmaci in specifici *setting* terapeutici, come quello oncologico e cardiovascolare, aree in cui le differenze di genere hanno un impatto rilevante sulla prognosi e sulla terapia, o su aspetti specifici, come gli effetti dei farmaci in donne in gravidanza, in menopausa, o in presenza di comorbidità diverse da quelle maschili, con l'obiettivo di colmare le lacune di conoscenza esistenti nella pratica clinica e migliorare la qualità e l'appropriatezza delle cure.

Nel 2016 nell'ambito dei 40 studi complessivi finanziati attraverso il bando di ricerca indipendente, 4 studi rientravano nell'area "Medicina di Genere", una delle tre aree previste dal bando, insieme alle malattie rare e alle popolazioni fragili, mentre nel 2017 è stato finanziato uno studio dal titolo *Gender-related response to Tyrosine Kinase-Inhibitor drugs in hepatocellular carcinoma*. Nel 2023 sono stati finanziati tre studi clinici pragmatici, randomizzati, multicentrici, di fase IV, che avevano lo scopo di indagare le differenze di genere nell'ambito della prevenzione secondaria nelle malattie cardio-cerebrovascolari. Questi studi, che sono stati finanziati con un budget complessivo di circa 3 milioni di euro (con un massimo di 1 milione di euro per progetto), avevano lo scopo di valutare le differenze di genere nell'efficacia e sicurezza di trattamenti farmacologici utilizzati in prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio, ictus e insufficienza cardiaca, come gli antitrombotici (acido acetilsalicilico, altri antiaggreganti), gli antipertensivi (beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani), le statine e gli antidiabetici inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2).

Dati di farmaco-utilizzazione nella popolazione italiana stratificati per sesso

Nell'ambito delle attività svolte dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) di AIFA per la predisposizione del Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia da diverse edizioni vengono condotte delle analisi di farmaco-utilizzazione (consumo, esposizione, aderenza e persistenza al trattamento) stratificate per età e sesso, relativamente ai

medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed erogati attraverso le farmacie territoriali, pubbliche e private, per monitorare nel tempo gli andamenti prescrittivi e gli usi nella pratica clinica dei medicinali in Italia, anche in un'ottica di genere.

Le informazioni così fornite contribuiscono a mettere in evidenza le differenze fra uomini e donne nel consumo dei farmaci, e a considerare in una prospettiva di genere anche eventuali note informative, interventi regolatori, linee guida cliniche e politiche sanitarie per una valutazione sempre più accurata e personalizzata dei trattamenti farmacologici.

Sulla base dei dati analizzati nel corso degli anni emerge che le donne consumano più farmaci rispetto agli uomini sia in termini di prevalenza d'uso che di consumi, a cui si associa anche un diverso *pattern* delle categorie terapeutiche assunte all'aumentare dell'età. Più in dettaglio, nel 2024 la prevalenza d'uso dei farmaci nella popolazione italiana è stata del 72,1% nelle donne e del 63,6% negli uomini. Differenze si rilevano anche nei consumi, in particolare nella fascia di età 15-54 anni, con le donne (1.245,5 DDD/1000 abitanti *die*), che risultano maggiori consumatrici rispetto agli uomini (1.143,1 DDD/1000 abitanti *die*). Le differenze nel *pattern* di consumo delle diverse categorie terapeutiche si accentuano con l'età e dipendono sia dalle caratteristiche biologiche legate al sesso e sia dall'epidemiologia delle malattie (Tab. 1).

Nella fascia pediatrica (0-17 anni) non ci sono grandi differenze, se non per alcune categorie specifiche, come per esempio la triptorelina, usata maggiormente nelle bambine nel trattamento della pubertà precoce, con un rapporto di 10:1 a favore delle femmine, e l'isotretinoina per il trattamento dell'acne prepuberale e l'acido valproico per l'epilessia, il cui uso nelle femmine è invece limitato a causa dei noti effetti teratogeni di queste molecole. In giovane età aumenta, soprattutto nelle ragazze, il consumo di farmaci per il sistema nervoso centrale, in modo particolare antidepressivi.

In età adulta le donne continuano ad assumere più farmaci antidepressivi rispetto agli uomini (con un divario che aumenta con l'età), a cui si aggiunge anche un maggior impiego di antiemcranici, ormoni tiroidei (con valori quasi quattro volte superiori a quelli dei maschi) e prodotti anti-anemici. Le donne hanno consumi maggiori anche per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, già a partire dai 35 anni. Questo andamento, accentuatosi nel corso degli ultimi anni, è in parte attribuibile alla maggiore prevalenza nelle donne delle malattie autoimmuni per le quali ad oggi sono disponibili diverse opzioni terapeutiche biologiche e convenzionali e in parte alla prescrizione della terapia del cancro alla mammella, a seguito della maggiore capacità di diagnosi in stadi precoci della patologia, oltre che della disponibilità di numerose linee di terapia disponibili e del loro

impiego per lunghi periodi di tempo in una patologia che ha registrato un progressivo aumento della sopravvivenza. Infine, nelle donne si riscontra anche un più frequente utilizzo di antinfettivi per uso sistemico, attribuibile verosimilmente a un maggior consumo di antibiotici per il trattamento degli episodi di cistite non complicata, condizione clinica frequente in questa fascia di popolazione.

All'aumentare dell'età, il consumo dei farmaci aumenta per entrambi i sessi, raggiungendo valori elevati in età avanzata (≥ 65 anni), sebbene con delle differenze tra maschi e femmine. Nei maschi prevalgono i farmaci per i disturbi genito-urinari, con un impiego pressoché esclusivo, soprattutto a partire dai 55 anni, essenzialmente legato al trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, con una prevalenza che raggiunge quasi il 40% della popolazione maschile con più di 74 anni. Nelle femmine, come atteso in base alla prevalenza della patologia, l'utilizzo dei farmaci per l'osteoporosi (come bifosfonati e vitamina D) è nettamente superiore rispetto ai maschi, differenza che persiste in tutte le fasce di età e raggiunge il suo picco nei pazienti con più di 75 anni, con quasi la metà delle donne che assume almeno un farmaco per l'osteoporosi rispetto al 16% degli uomini. Più in generale, l'uso dei farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico si mantiene costantemente superiore nelle donne rispetto agli uomini, arrivando quasi al 50% della popolazione femminile con più di 74 anni. Tale differenza è attribuibile, oltre che a una maggiore frequenza di impiego di farmaci per l'osteoporosi, anche a un più frequente utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per il trattamento di patologie osteoarticolari. Anche per quanto riguarda la terapia del dolore le donne consumano circa il 50% in più di farmaci analgesici rispetto agli uomini, con un divario nella prevalenza d'uso che aumenta all'aumentare dell'età fino a raggiungere circa il 25% nelle donne dagli 85 anni in poi.

Se si considerano le principali terapie croniche utilizzate nella prevenzione del rischio cardiovascolare, sono i maschi consumare più farmaci, sebbene non si osservino rilevanti differenze nella prevalenza d'uso, a eccezione degli antiaggreganti e degli antidiabetici, categorie per le quali la prevalenza d'uso è leggermente superiore nei maschi. Tra le altre terapie croniche, i farmaci utilizzati nel trattamento del morbo di Parkinson, sebbene abbiano una prevalenza d'uso simile nei due sessi, i consumi sono maggiori nei maschi (6,18 DDD/1000 abitanti *die*) rispetto alle femmine (4,50 DDD/abitanti *die*), mentre nel caso dei farmaci anti-demenza, sia la prevalenza d'uso che i consumi sono nettamente superiori nelle donne (0,43% e 2,81 DDD abitanti *die*) rispetto agli uomini (0,26% e 1,72 DDD/abitanti *die*). Per le restanti categorie terapeutiche (farmaci per asma e BPCO, antiepilettici, antipsicotici, farmaci per i disturbi oculari e dermatologici) non si osservano rilevanti differenze.

Tab. 1 - Consumi (DDD/1000 abitanti die) e prevalenza d'uso (%) per sesso delle principali categorie terapeutiche erogate a livello territoriale in Italia nel 2024

Fascia d'età	DDD/1000 abitanti die		Prevalenza (%)	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Antineoplastici e immunomodulatori	7,03	13,72	1,22	2,13
Farmaci per ulcera peptica e MRGE	68,95	79,63	16,72	20,29
Antidiabetici	81,51	58,21	7,51	6,06
Antipertensivi	361,77	349,35	26,46	27,81
Ipolipemizzanti	136,91	115,75	16,90	17,00
Farmaci per la tiroide	10,41	39,29	2,07	8,84
Antinfettivi per uso sistemico	14,87	17,12	34,32	41,50
Anticoagulanti	26,55	23,60	5,68	6,02
Antiaggreganti	75,89	59,99	9,82	8,49
Antidepressivi	28,60	61,66	4,48	9,31
Antipsicotici	7,23	6,29	1,73	2,09
Antiepilettici	10,54	9,66	1,90	2,08
Antiemeticanti	0,30	1,30	0,28	1,01
Farmaci per la terapia del dolore	5,65	8,84	4,16	6,68
Farmaci per il Parkinson	6,18	4,50	0,79	0,76
Farmaci anti-demenza	1,72	2,81	0,26	0,43
Farmaci per l'osteoporosi	50,36	209,85	4,98	17,40
FANS	12,46	19,22	12,09	16,28
Farmaci per asma e BPCO	30,97	30,02	11,61	12,62
Farmaci per i disturbi genito-urinari	86,29	0,80	9,19	0,27
Farmaci per i disturbi oculari	20,69	22,31	2,10	2,38
Dermatologici	6,28	4,70	1,70	1,51

In generale, le donne, seppur considerate maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini, risultano meno aderenti e persistenti al trattamento farmacologico per tutte le categorie terapeutiche analizzate, a eccezione dei farmaci per l'osteoporosi che sono maggiormente utilizzati nelle donne e dei farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna che sono utilizzati solo nei maschi (Tab. 2). Le ragioni di queste differenze richiederebbero complesse analisi farmacoepidemiologiche, tuttavia, le ipotesi formulate suggeriscono che la scarsa aderenza delle donne alle terapie farmacologiche sia attribuibile a una complessa interazione di motivi legati sia alle pazienti (maggior frequenza e gravità delle reazioni avverse, spesso dovute a

sovradosaggio, meccanismi ormonali che possono influenzare la risposta ai farmaci) sia a fattori sociali ed economici (le donne, soprattutto se anziane o con altre patologie, possono avere una minore rete di supporto, che incide ulteriormente sulla loro capacità di seguire le terapie).

Tab. 2 - Aderenza e persistenza al trattamento a 12 mesi per le principali categorie terapeutiche per uso cronico erogate a livello territoriale in Italia nel 2024

Fascia d'età	Bassa aderenza (%)		Alta aderenza (%)		Persistenza (%)	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Antidiabetici	19,7	26,2	35,9	28,0	51,8	45,1
Antipertensivi	15,1	20,8	57,2	48,5	57,8	49,8
Ipolipemizzanti	12,5	14,9	49,8	42,0	53,8	48,5
Anticoagulanti	9,8	8,7	57,7	48,1	66,5	66,6
Antiaggreganti	6,2	7,5	64,7	58,7	56,5	50,9
Antidepressivi	26,9	28,6	40,0	36,7	35,1	33,7
Farmaci per l'osteoporosi	8,9	6,0	67,4	68,8	46,8	54,2
Farmaci per asma e BPCO	48,9	54,6	21,7	18,0	10,8	6,6
Farmaci per l'IPB	9,4	–	64,9	–	53,5	–

Abbreviazioni: BPCO, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; IPB, Ipertrofia Prostatica Benigna

Studio di coorte sull’uso dei farmaci in gravidanza in Italia

In Italia gli studi *population-based* relativi all’uso dei farmaci in gravidanza sono pochi, non recenti e spesso di respiro regionale. A questo scopo l’AIFA ha promosso nel 2020 la nascita di una rete multidisciplinare, interregionale, inter-istituzionale chiamata MoM-Net (*Monitoring Medication Use During Pregnancy Network*) incentrata sul monitoraggio dell’uso dei farmaci nelle donne in gravidanza attraverso l’integrazione di diverse banche dati sanitarie regionali. Il primo studio condotto dalla rete ha coinvolto otto regioni italiane, scelte per rappresentatività geografica (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Puglia e Sardegna) e ha avuto l’obiettivo di analizzare il *trend* delle prescrizioni dei farmaci erogati a carico del SSN nei mesi prima, durante e dopo la gravidanza, mettendo in evidenza i *pattern* prescrittivi, la variabilità interregionale ed eventuali differenze in specifiche sottopopolazioni (donne italiane vs. straniere, donne con parto singolo vs. plurimo) al fine di identificare eventuali criticità

relative all'appropriatezza prescrittiva in una fascia di popolazione considerata ancora vulnerabile per le limitate conoscenze relative alla sicurezza, al dosaggio ottimale e agli effetti a lungo termine derivanti dall'utilizzo dei farmaci. I risultati sono stati riportati in un primo Rapporto nazionale dedicato specificatamente all'uso dei farmaci nelle donne in gravidanza, pubblicato a settembre 2020 e consultabile sul sito istituzionale dell'Agenzia.

La coorte selezionata nello studio (449.012 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni, che hanno avuto un parto tra il 1° aprile 2016 e il 31 marzo 2018) ha rappresentato il 5,9% della popolazione fertile delle Regioni considerate e il 59% delle donne in gravidanza italiane. Nell'arco temporale considerato il 73,1% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza, il 57,1% nei 3 trimestri precedenti e il 59,3% nei 3 trimestri successivi al parto, con un consumo maggiore all'aumentare dell'età della donna. I farmaci più prescritti in gravidanza rientrano nella categoria terapeutica del sangue e degli organi emopoietici (47,9%), con un picco di prevalenza nel primo trimestre, seguono gli antimicrobici per uso sistemico (33,2%), i farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (20,8%), i farmaci attivi sul sistema gastrointestinale e metabolismo (12,1%) e i preparati ormonali sintetici, esclusi ormoni sessuali (11,2%). I principi attivi maggiormente utilizzati sono l'acido folico (34,6%), il progesterone (19%), il solfato ferroso (18,8%) e l'amoxicillina/acido clavulanico (11,5%); i primi due con un uso più concentrato nel primo trimestre, che decresce significativamente nel secondo e nel terzo, il solfato ferroso soprattutto nel terzo trimestre e l'amoxicillina/acido clavulanico stabile nel corso della gravidanza (Tab. 3). Inoltre, i primi tre farmaci hanno un impiego in gravidanza costantemente ai primi posti indipendentemente dalle classi di età, ma l'uso del progesterone, il secondo farmaco più prescritto dopo i 35 anni, vede un incremento continuo all'aumentare dell'età, passando dal 15,9% per le donne di età inferiore ai 35 anni, al 21,6% fino al 31,6% nelle donne con più di 40 anni.

In linea generale, il profilo prescrittivo delle varie classi di farmaci per il trattamento di patologie croniche ha confermato la scelta di principi attivi compatibili con la gravidanza, mettendo in evidenza una buona presa in carico delle donne in gravidanza in Italia. Tuttavia, per alcuni farmaci, sono emerse aree di potenziale inappropriata prescrittiva, come per esempio la supplementazione di acido folico per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale non in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, l'utilizzo dei progestinici nel primo trimestre di gravidanza correlato alla prevenzione di aborti spontanei anche non frequenti, e l'alta prevalenza d'uso di antibiotici, in parte determinata dalla profilassi

Tab. 3 - Primi 25 principi attivi più prescritti in gravidanza in Italia secondo lo studio di coorte promosso da AIFA in collaborazione con la rete MoM-Net

Principio attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Acido folico	155.233	34,6	131.102	29,2	56.490	12,6	31.220	7,0
Progesterone	85.224	19,0	66.601	14,8	26.905	6,0	13.446	3,0
Ferroso solfato	84.206	18,8	9.340	2,1	35.331	7,9	60.326	13,5
Amoxicillina/acido clavulanico	51.495	11,5	17.252	3,8	21.282	4,7	18.459	4,1
Levotiroxina	34.399	7,7	19.931	4,4	25.822	5,8	22.641	5,1
Fosfomicina	32.301	7,2	9.771	2,2	14.865	3,3	11.007	2,5
Azitromicina	32.195	7,2	10.221	2,3	18.906	4,2	4.766	1,1
Amoxicillina	29.519	6,6	8.549	1,9	13.034	2,9	10.341	2,3
Beclometasone	20.760	4,6	6.391	1,4	8.906	2,0	7.094	1,6
Enoxaparina	18.131	4,0	7.264	1,6	8.623	1,9	14.402	3,2
Idrossiprogestosterone	12.923	2,9	57.83	1,3	7.014	1,6	4.524	1,0
Acido acetilsalicilico/ magnesio idrossido/ algeldrato	11.782	2,6	7.870	1,8	7.842	1,7	3.449	0,8
Colecalciferolo	11.151	2,5	4.904	1,1	5.548	1,2	4.648	1,0
Alginato/ bicarbonato	10.016	2,2	3.805	0,8	4.425	1,0	4.948	1,1
Betametazone	9.185	2,0	2.592	0,6	2.192	0,5	4.927	1,1
Ferroso glicina solfato	8.477	1,9	1.008	0,2	3.360	0,7	5.922	1,3
Cefixima	8.237	1,8	2.846	0,6	3.060	0,7	2.784	0,6
Estradiolo	7.950	1,8	7.934	1,8	413	0,1	25	0,0
Prednisone	7.801	1,7	5.685	1,3	2.632	0,6	1.997	0,4
Magaldrato	5.891	1,3	2.563	0,6	2.066	0,5	2.065	0,5
Immunoglobulina umana Rh0	5.812	1,3	349	0,1	1.401	0,3	4.238	0,9
Claritromicina	5.636	1,3	2.342	0,5	1.799	0,4	1.715	0,4
Salbutamolo	5.255	1,2	2.153	0,5	2.331	0,5	1.791	0,4
Insulina detemir	4.999	1,1	409	0,1	1.775	0,4	3.899	0,9
Ampicillina	4.778	1,1	988	0,2	2.163	0,5	1.841	0,4

antibiotica per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva, pur in assenza di raccomandazioni condivise che la sostengano. Anche le categorie a bassa prevalenza d'uso, come gli antitumorali, gli immunosoppressori, gli antivirali anti-HIV e gli anticoagulanti, nonostante il numero esiguo di prescrizioni, richiamano la necessità di un monitoraggio permanente dei *pattern* prescrittivi. Si tratta infatti di categorie di farmaci per lo più necessarie a gestire condizioni cliniche complesse, per le quali è particolarmente importante una valutazione attenta dei rischi e dei benefici del trattamento, nonché della possibilità di abbandono della terapia.

I risultati di questo primo studio costituiscono un patrimonio informativo che può essere utilizzato per modificare pratiche cliniche inappropriate attraverso interventi formativi e informativi, diretti sia agli operatori sanitari (medici prescrittori e farmacisti) sia alle donne in età fertile o in gravidanza allo scopo di promuovere un utilizzo più appropriato e consapevole delle terapie farmacologiche. Le analisi condotte possono inoltre offrire informazioni preziose per la definizione di progetti di ricerca volti a rafforzare la conoscenza e la valutazione della sicurezza, efficacia e appropriatezza prescrittiva dei farmaci in gravidanza, una condizione storicamente orfana di ricerca.

Riferimenti bibliografici

- Belleudi V., Fortinguerra F., Poggi F.R., Perna S., Bortolus R., Donati S., Clavenna A., Locatelli A., Davoli M., Addis A., Trotta F. "The Italian Network for Monitoring Medication Use During Pregnancy (MoM-Net): Experience and Perspectives", *Front Pharmacol*, 2021, 12: 699062.
- Fortinguerra F., Belleudi V., Poggi F.R., Perna S., Bortolus R., Donati S., D'Aloja P., Da Cas R., Clavenna A., Locatelli A., Addis A., Davoli M., Trotta F., MoM-Net group, "Monitoring medicine prescriptions before, during and after pregnancy in Italy", *PLoS One*, 2023, 18(6): e0287111.
- Franconi F., Campesi I., "Farmacologia di Genere", *Boll SIFO*, 2011, 57(3): 157-174.
- Franconi F., Campesi I., "Sex and gender influences on pharmacological response: an overview", *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(4): 469-485.
- Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed), *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale*, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma, 2025.
- Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed), *L'uso dei farmaci in gravidanza. Rapporto Nazionale*, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma, 2020.
- Taylor L., "Women live longer than men but have more illness throughout life, global study finds", *BMJ*, 2024, 385: q999.

9. Farmacovigilanza: aspetti di genere

di Annalisa Capuano*

L'innovazione in ambito medico e farmacologico non può più prescindere dalla considerazione delle differenze tra uomini e donne in termini di salute, malattia e risposta ai trattamenti. Negli ultimi anni, il concetto di **Medicina di Genere** si è affermato come paradigma fondamentale per una sanità equa e personalizzata, capace di rispondere alle esigenze di ogni individuo non in modo generico, ma calibrato sulla base di dati scientifici che tengano conto del sesso e del genere. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la Medicina genere-specifica come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (sesso) e socio-economiche, ambientali e culturali (genere) sullo stato di salute e sulla malattia. "La pretesa neutralità non è quasi mai una virtù e nella ricerca medica può divenire un bias". È quello che è accaduto nel campo della medicina, a partire da Claude Bernard, fondatore della medicina sperimentale, che pur basata sulla capacità di osservazione clinica, ha percepito e descritto, almeno inizialmente, il corpo femminile quale "variante" del corpo maschile. Un simile pregiudizio culturale, unitamente ad alcune ragioni oggettive, ha condotto a una sistematica sottovalutazione delle differenze di genere: il corpo della donna è stato studiato rispetto al corpo maschile considerato alla stregua di un universale neutro. Peraltro, l'obiettivo della Medicina di Genere non è quello di creare una medicina "al femminile" o "al maschile", ma di promuovere la salute e le cure su base individualizzata, considerando l'interazione tra fattori biologici e socio-culturali. Tale approccio consente di migliorare la prevenzione, la diagnosi e la terapia di numerose patologie, nonché la qualità

* Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, 80138 Italia; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, 80138 Italia.

della vita dei pazienti. Le differenze di sesso e genere influenzano non solo l'incidenza e la progressione di malattie (es. cardiovascolari, oncologiche, autoimmuni), ma anche l'aderenza terapeutica, la tollerabilità dei farmaci e l'accesso alle risorse sanitarie. Le malattie cardiovascolari, per lungo tempo considerate “maschili”, rappresentano la principale causa di morte anche nelle donne. Tuttavia, le manifestazioni cliniche femminili sono spesso atipiche e meno riconosciute, con un rischio maggiore di diagnosi tardiva e trattamento non adeguato. La Medicina di Genere contribuisce a superare questi *bias* diagnostici e terapeutici.

In tale contesto si inserisce la **farmacologia di genere**, disciplina emergente che mira a studiare in modo sistematico le differenze tra uomini e donne nella risposta ai farmaci, promuovendo l'uso appropriato, efficace e sicuro delle terapie, nonché una maggiore equità nell'accesso alle cure. La farmacologia di genere studia, quindi, le differenze nei processi farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) e farmacodinamici (interazione tra farmaco e organismo) tra uomini e donne. Tali differenze possono correlarsi a fattori fisiologici, quali peso corporeo e composizione corporea (massa magra e adiposa), volume plasmatico, attività enzimatica epatica, livelli ormonali (ciclo mestruale, gravidanza, menopausa), età e fattori genetici. Queste variabili possono modificare la biodisponibilità, l'efficacia e la sicurezza di un farmaco. Per esempio, le donne tendono ad avere una maggiore concentrazione plasmatica di alcuni farmaci a causa di un minor volume di distribuzione, aumentando il rischio di eventi avversi.

La **Farmacovigilanza**, che è una branca della farmacologia, rappresenta l'insieme delle attività volte a rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di eventi avversi o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante l'intero ciclo di vita del farmaco stesso, dalla fase *pre-marketing* a quella *post-marketing*. Tale attività può essere, pertanto, di notevole rilevanza per evidenziare differenze di genere in termini di insorgenza di reazioni avverse a farmaci in entrambi i sessi/generi durante tutto l'iter di sviluppo di un farmaco (pre-clinico, clinico e post-clinico).

Storicamente, le donne sono state escluse o sottorappresentate negli studi clinici, soprattutto nelle fasi precoci (I e II), a causa di timori legati a potenziali gravidanze, variabilità ormonale e complessità dei fattori che influenzano la risposta terapeutica. Questa esclusione ha portato a dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia dei farmaci nella popolazione femminile. In Italia, oltre il 90% degli studi clinici coinvolge entrambi i sessi, ma la percentuale di donne arruolate rimane bassa (nella fase III non supera il 20%) e, anche quando le donne sono incluse, raramente i dati vengono ana-

lizzati per sesso. Ciò impedisce di delineare un adeguato profilo rischio/beneficio per la popolazione femminile, ostacolando la personalizzazione delle cure. Quindi, la sottorappresentazione delle donne può essere quantitativa (ridotto campione femminile arruolato) e qualitativa (mancanza di analisi dei dati correlati alla differenza di genere). Tale aspetto nella ricerca preclinica e clinica può portare, quindi, a una carenza di dati e informazioni sul corretto e appropriato utilizzo di farmaci con maggiori rischi associati a un trattamento farmacologico in questa sottopopolazione. È, quindi, importante comprendere che il sesso e il genere sono variabili fondamentali per interpretare al meglio i risultati degli studi e la generalizzazione degli stessi. È altresì importante che queste analisi vengano specificate nei protocolli e piani di analisi statistica prima di iniziare uno studio.

Si ricordi anche che **la donna in particolari momenti della vita (gravidanza e allattamento) diventa un caso scientificamente ed eticamente complesso**. In tutto il mondo, un numero crescente di donne in gravidanza e allattamento assume farmaci, ma spesso non ci sono prove sufficienti per discutere di rischi e benefici. Se la donna è scarsamente arruolata negli studi clinici, lo è ancora di più se è in uno stato di gravidanza o allattamento. Trattare questo gruppo come “speciale” o “vulnerabile”, anziché riconoscere l'imperativo etico di comprendere le complessità dell'esposizione e della risposta ai farmaci durante questo periodo di rapidi cambiamenti fisiologici sia per la madre che per il feto/neonato, può creare ancora più rischi. Le donne in gravidanza e in allattamento negli studi clinici dovrebbero essere considerate, quindi, come una popolazione scientificamente ed eticamente complessa perché richiedono maggiori sforzi per generare dati sulla sicurezza. Generalmente si dà un'eccessiva enfasi al potenziale danno al feto, senza soppesare il potenziale beneficio per la salute e il benessere della donna in gravidanza. La valutazione dovrebbe iniziare con la gravità e l'impatto della malattia materna. Come suggerito da Nooney *et al.*, il principio fondamentale nella ricerca farmacologica è l'affermazione “La salute del bambino inizia con la salute della madre”, poiché i rischi materni e fetali/neonatali sono profondamente correlati. Inoltre, indipendentemente dagli esiti per cui uno studio clinico viene condotto, le informazioni specifiche per queste sottopopolazioni dovrebbero essere raccolte durante lo studio. Inoltre, tali dati dovrebbero essere riportati in ogni relazione scientifica o pubblicazione degli sponsor/produttori di farmaci, anche come materiale aggiuntivo.

Sebbene i farmaci siano studiati di meno nella popolazione femminile, **numerosi studi suggeriscono che sono proprio le donne a farne un maggior uso**. Un'analisi condotta da Loikas *et al.* (2013) in Svezia, basata sui dati di dispensazione dei farmaci, ha evidenziato che le donne

assumono più farmaci rispetto agli uomini. Le maggiori discrepanze tra i sessi sono emerse nell'uso di antibiotici, terapie ormonali per la tiroide e antidepressivi. Analogamente, Manteuffel *et al.* (2014) hanno analizzato dati di prescrizioni e rimborsi sanitari negli Stati Uniti per valutare le differenze di genere nell'uso dei medicinali, nell'aderenza ai trattamenti e nella conformità alle raccomandazioni cliniche. I risultati hanno mostrato che le donne fanno un uso più frequente di farmaci rispetto agli uomini, ma presentano una minore aderenza alle terapie croniche e ricevono meno frequentemente cure e controlli in linea con le linee guida cliniche. Ulteriori studi confermano che anche tra la popolazione anziana le donne tendono ad assumere un numero maggiore di farmaci rispetto agli uomini. Inoltre, è stato osservato che la prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati può variare in base al genere. Alla luce del maggior consumo di farmaci da parte delle donne, è fondamentale comprenderne le cause. In primo luogo, le donne riportano più frequentemente sintomi dolorosi, come per esempio emicranie e dolori muscolari e articolari. In secondo luogo, eventi fisiologici propri del ciclo di vita femminile – come mestruazioni, gravidanza e menopausa – sono spesso oggetto di medicalizzazione. In terzo luogo, le donne tendono a prestare maggiore attenzione alla propria salute, specialmente nella gestione delle patologie croniche. Nonostante una maggiore aspettativa di vita – fenomeno definito “paradosso femminile” – le donne si ammalano più frequentemente degli uomini. Diverse teorie sono state proposte per spiegare le differenze di genere nella longevità, ma sono necessari ulteriori studi per chiarire appieno le cause di tali disparità.

Numerosi studi evidenziano che **le donne manifestano reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reaction, ADR) con maggiore frequenza rispetto agli uomini** (con un rischio 1,5-1,7 volte superiore), mentre gli uomini presentano ADR più gravi o fatali. Questo fenomeno può essere attribuito a differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche, pratiche di prescrizione basate sul genere e maggiore attenzione delle donne alla salute e alla segnalazione dei sintomi. Le ADR non solo causano più frequentemente ospedalizzazioni nelle donne, ma portano anche a un'interruzione più precoce delle terapie, riducendo i benefici del trattamento.

Da un'analisi, eseguita nel 2001, sui farmaci ritirati dal commercio dall'Agenzia regolatoria americana (*Food and Drug Administration, FDA*) a causa di problematiche di sicurezza, è emerso che di 10 farmaci soggetti a prescrizione 8 comportavano maggiori rischi per la salute delle donne rispetto agli uomini. Quattro di questi farmaci potrebbero aver portato a più eventi avversi nelle donne perché maggiormente prescritti in questa sottopopolazione. Gli altri quattro, invece, nonostante associati a più eventi avversi nelle donne, erano prescritti equamente sia negli uomini che nelle

donne. Dei 4 farmaci ritirati e maggiormente prescritti nelle donne vi erano fenfluramina e dexfenfluramina, che aumentavano il rischio di malattie cardiache valvolari nelle donne, che erano anche i principali utilizzatori; troglitazone che aumentava i decessi dovuti a insufficienza epatica; alasetron che aumentava il rischio di colite ischemica ed era stato autorizzato per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile solo nelle donne. Dei 4 farmaci utilizzati equamente in donne e uomini vi erano: mibefradil, approvato per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina, che rallentava la frequenza cardiaca in particolare nelle donne anziane; terfenadina, astemizolo e cisapride, farmaci antistaminici, che possono in alcune circostanze indurre torsioni di punta. Le donne hanno un rischio più elevato perché l'intervallo tra le contrazioni è fisiologicamente più lungo nelle donne e gli ormoni sessuali maschili moderano la sensibilità del muscolo cardiaco a questi farmaci.

L'individuazione, la segnalazione e la valutazione delle ADR sono importanti attività di farmacovigilanza condotte per comprendere e prevenire il verificarsi delle stesse. **I sistemi di segnalazione delle ADR non sono ancora standardizzati a livello internazionale e spesso non raccolgono informazioni su sesso e genere**, rendendo difficile una valutazione accurata delle differenze tra uomini e donne. La qualità e la completezza delle segnalazioni sono fondamentali per migliorare la sicurezza dei farmaci. Tuttavia, gli studi di farmacovigilanza (monitoraggio post-marketing dei farmaci) e di farmacoepidemiologia (analisi dell'uso e degli effetti dei farmaci nella popolazione) possono giocare un ruolo chiave nel colmare i *gap* conoscitivi. È, pertanto, necessario **implementare sistemi che permettano la raccolta di dati specifici e l'analisi disaggregata per sesso e genere**. Inoltre, è cruciale considerare l'interazione tra genere e altre variabili (età, comorbidità, fattori sociali), adottando un approccio integrato e multidimensionale.

Un altro aspetto molto importante della farmacovigilanza è l'intervento che segue l'identificazione di un rischio. Un esempio correlato alla farmacovigilanza di genere ha riguardato la FDA, che ha pubblicato nel 2018 un *warning* in cui ha richiesto alla azienda produttrice di zolpidem (farmaco per l'insonnia) di rivedere le informazioni sul farmaco e ridurre la dose raccomandata nelle donne in quanto i livelli ematici di zolpidem sono ancora abbastanza alti al mattino successivo la somministrazione. Questo perché il farmaco viene eliminato dall'organismo più lentamente nelle donne e rimane in circolo più a lungo rispetto agli uomini, comportando un aumento della sedazione diurna e difficoltà nello svolgere attività quotidiane come la guida.

Le differenze di genere in ambito farmacologico e in particolare in farmacovigilanza sono ancora in gran parte inesplorate, anche a causa della

scarsa disponibilità di dati disaggregati nella ricerca clinica e post-clinica e della limitata attenzione al genere nei sistemi di sorveglianza. Per migliorare l'appropriatezza terapeutica e la sicurezza dei farmaci, è necessario:

- riformulare i protocolli delle sperimentazioni cliniche, prevedendo un arruolamento equo per sesso e l'analisi disaggregata dei dati;
- educare i professionisti sanitari sull'importanza della Medicina di Genere;
- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza per consentire l'analisi per genere, non solo per sesso;
- promuovere la ricerca interdisciplinare, anche in ambiti specialistici, per individuare ADR specifiche per sesso e genere;
- coinvolgere le agenzie regolatorie e le istituzioni sanitarie per emanare norme vincolanti che garantiscano l'equità di genere nella ricerca e nell'assistenza.

La farmacovigilanza di genere è ancora agli albori e presenta numerosi *gap* conoscitivi e metodologici. Tuttavia, la medicina e la farmacologia di genere rappresentano un'evoluzione culturale e scientifica indispensabile per una sanità più equa, efficace e sostenibile. A livello di governance sanitaria, tali conoscenze possono, infatti, guidare decisioni più informate e mirate, migliorando la qualità dell'assistenza e garantendo il miglior *outcome* possibile per ogni individuo. Se è difficile ottenere gli stessi risultati clinici per uomini e donne a causa delle differenze intrinseche, è invece realistico e auspicabile puntare all'equità degli *outcome*, ovvero offrire a ciascun genere la terapia più appropriata per massimizzarne i benefici e ridurre i rischi.

Riferimenti bibliografici

- AIFA, *La sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 20° Rapporto Nazionale – Anno 2023*. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241008/20-Rapporto-OsSC_2023.pdf
- Brabete A.C. *et al.*, “A Sex- and Gender-Based Analysis of Adverse Drug Reactions: A Scoping Review of Pharmacovigilance Databases”, *Pharmaceuticals* (Basel), 2022 Feb 28, 15(3): 298.
- Franconi F. *et al.*, *Farmacologia di genere. Medicina di genere*, 2008. https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2008/03_2008/10.pdf
- Franconi F. *et al.*, “Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women”, *Br J Pharmacol*, 2014 Feb, 171(3): 580-594.
- Lapeyre-Mestre M., “Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies”, *E Clinical Medicine*, 2019 Nov 23, 17: 100216.

- Loikas D. *et al.*, “Differences in drug utilization between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden”, *BMJ Open*, 2013 May 3, 3(5): e002378.
- Manteuffel M. *et al.*, “Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines”, *J Women's Health* (Larchmt), 2014 Feb, 23(2): 112-119.
- Mauvais-Jarvis F. *et al.*, “Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs”, *Pharmacol Rev*, 2021 Apr, 73(2): 730-762.

Parte III

*Strumenti per il cambiamento:
rete, ricerca, formazione e informazione*

10. Il ruolo degli IRCCS, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

di *Marialuisa Appetecchia**

Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico sono Ospedali di eccellenza, pubblici e privati, mono- o pluri-tematici, che perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico e in quello della organizzazione e gestione dei servizi sanitari ed effettuano prestazioni di ricovero e cura di alta specialità o svolgono altre attività aventi i caratteri di eccellenza di cui all'art. 13, comma 3, lett. d) del Decreto legislativo 16 ottobre 2003 n. 288 e s.m.i. Essi, in virtù delle loro importanti attività di ricerca, ricevono finanziamenti pubblici. Sono, inoltre, strutture per l'alta formazione e la didattica nelle discipline e nelle attività di riferimento.

La loro Mission è di trasferire i risultati ottenuti dalla ricerca in innovative applicazioni in ambito sanitario e biomedico che garantiscano ai/pazienti nuove e più efficaci cure e percorsi assistenziali (“from bench to bedside”). Con l'approvazione della Legge 3/2018, art. 3, per la prima volta in Italia è stato garantito l'inserimento del parametro “genere” in medicina, così da potere considerare tale determinante sia nelle sperimentazioni pre-cliniche e cliniche che nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici e formativi per studenti e professionisti della salute. Al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale è stato quindi predisposta la realizzazione di un Piano volto alla 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 sesso e dal genere.

Nel 2018 è stato costituito, presso il Ministero della Salute, il “Tavolo di lavoro per la redazione del Piano Nazionale per l'applicazione e la dif-

* Direttrice UO Endocrinologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – IFO IRCCS, Roma.

fusione della Medicina di Genere”, composto da Referenti per la Medicina di Genere degli IRCCS italiani, che ha partecipato, insieme al Ministero della Salute, al Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell’Istituto Superiore di Sanità, al Tavolo tecnico-scientifico di esperti e referenti per le regioni, con il supporto di AIFA e AGENAS, alla stesura del “Piano per l’applicazione e la diffusione della Medicina di Genere”, adottato con Decreto del Ministero della Salute del 13 Giugno 2019.

Le implicazioni della Medicina di Genere si sono rivelate centrali nell’ambito dell’epidemia da SARS-CoV-2 che si è diffusa in scala globale. L’infezione da SARS-CoV-2 (Covid-19) ha manifestato una ampia suscettibilità alla dimensione del sesso, che ha riguardato, tra gli altri, la prevalenza, la severità e la mortalità. In tale contesto, la diffusione dell’epidemia è andata di pari passo con la ricerca e con la proliferazione di letteratura, anche dedicata alla componente del sesso, la cui fondatezza e il cui rigore scientifico sono risultati non sempre ineccepibili.

Da questa premessa è nata, da parte dei Referenti del Tavolo IRCCS per la Medicina di Genere, l’esigenza di elaborare un documento che potesse raccogliere, analizzare secondo criteri di validazione scientifica e organizzare le evidenze scientifiche emerse ed emergenti sulla correlazione tra l’infezione da SARS-CoV-2 e il sesso. Avvalendosi della profonda e diversificata competenza scientifica dei/delle Referenti, a testimonianza dell’avanguardia e dell’eccellenza degli IRCCS, è stato possibile pensare e realizzare, in tempi brevissimi, un contributo che esaminasse la correlazione tra infezione da SARS-CoV-2 e sesso, articolandosi in due principali dorsali: una inerente al legame tra patologia e sesso e l’altra inerente alla correlazione tra patologia e sesso in condizioni di fragilità e comorbidità.

Il documento “Medicina di Genere e Covid-19”, pubblicato nella collana “Bussole IRCCS” del Ministero della Salute nel 2020, con un aggiornamento nel 2021, ha rappresentato uno strumento fondamentale, certificato IRCCS, per orientarsi all’interno della letteratura dedicata alla correlazione tra sesso e infezione da SARS-CoV-2. In tale scenario, il sesso si è confermato, ancora una volta, la lente attraverso cui è doveroso osservare la dimensione di salute e di malattia delle persone, a partire dalla ricerca, che rappresenta la base della filiera sanitaria. Solo procedendo in questa direzione, in tutti gli ambiti clinici, diagnostici e di ricerca, sarà possibile garantire la piena appropriatezza degli interventi offerti dal nostro SSN, nel rispetto delle differenze di sesso/genere rese evidenti dalla letteratura scientifica.

Gli IRCCS hanno poi partecipato e contribuito, con loro Rappresentanti, individuati dalla Direzione Generale della ricerca e dell’innovazione in sanità del Ministero della Salute, alle attività dei gruppi di lavoro dell’Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere, istituito nel 2020. I sei Gruppi di Lavoro (Percorsi clinici, Ricerca e Innovazione, Farmacologia di

genere, Formazione universitaria e aggiornamento del personale sanitario, Comunicazione e informazione, Diseguaglianze di salute legate al genere) sono stati costituiti con lo scopo di: monitorare le attività a livello centrale e regionale, individuare indicatori specifici di monitoraggio, proporre all'Osservatorio azioni di miglioramento delle attività relative alla Medicina di Genere. I documenti relativi alle attività del primo mandato triennale dell'Osservatorio per la Medicina di Genere, iniziato il 9 aprile 2021, sono fruibili sulla pagina dell'Osservatorio per la Medicina di Genere (<https://www.iss.it/en/osmg-l-osservatorio>).

Tra questi cito, in particolare, il documento “Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici. Parte 1”, redatto, con il contributo del Tavolo dei Referenti per la Medicina di Genere del Ministero della Salute, con lo scopo di fornire indicazioni e suggerimenti per la stesura di studi/protocolli di ricerca che tengano conto dei determinanti sesso e genere, pubblicato anche su rivista internazionale indicizzata.

Da allora, nell'ambito di un percorso più ampio, gli IRCCS, grazie all'impegno e al continuo lavoro svolto dai/dalle loro Referenti per la Medicina di Genere, hanno prodotto documenti scientifici e pubblicazioni sulle più importanti riviste scientifiche a carattere nazionale e internazionale, hanno contribuito alla realizzazione di eventi formativi (congressi, webinar, corsi FAD, ecc.) e informativi su vari temi di Medicina di Genere per curare la formazione degli/delle operatori/trici sanitari/e con l'obiettivo di sviluppare, attraverso il confronto e la collaborazione scientifica su tematiche attuali e condivise, una rete dinamica e sinergica che non si identifichi in unità separate, ma in un sistema coeso e consolidato composto da tutti gli IRCCS disseminati nel territorio nazionale, per mantenere alta l'attenzione sull'importanza delle tematiche legate alla Medicina di Genere.

Riferimenti bibliografici

Cattaneo A *et al.*, “Recommendations for the Application of Sex and Gender Medicine in Preclinical, Epidemiological and Clinical research”, *J Pers Med*, 2024, 14: 908. <https://doi.org/10.3390/jpm14090908>

Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici. Parte 1. Gruppo “Ricerca e Innovazione”, Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere. <https://www.iss.it/osmg-documenti>

Medicina di genere e Covid-19. Bussole IRCCS, 2020;2.

Medicina di genere e Covid-19. Bussole IRCCS, aggiornamento 2021;4. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf

11. Il ruolo delle Società scientifiche

di Cecilia Politi*

Negli ultimi decenni, la Medicina e la Farmacologia di Genere hanno acquisito un riconoscimento crescente nel panorama scientifico e sanitario, evidenziando le differenze biologiche e socio-culturali tra uomini e donne nella risposta alle cure. Tuttavia, l'integrazione *sistematica* del genere nei processi clinici, sperimentali, formativi e decisionali rimane una sfida aperta. In questo contesto le Società Scientifiche, per la loro autorevolezza, per la capacità di aggregare i professionisti e di influenzare le politiche sanitarie, sono attori fondamentali per rendere incisiva e diffusa la Medicina di Genere. Hanno, quindi, un ruolo cruciale nel promuovere la cultura della differenza di genere in medicina e farmacologia, orientando ricerca, formazione e pratica clinica verso un approccio più equo e personalizzato.

11.1. Il contesto normativo

L'Italia è il primo Paese al mondo ad avere una legge e il relativo “Piano attuativo sulla Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio Sanitario Nazionale (Legge 3/2018, articolo 3, comma 1)”, che richiedono di “produrre, laddove necessario, raccomandazioni sesso e genere specifiche in ambito di prevenzione, diagnosi e cura” e apposite raccomandazioni per le Società scientifiche per “la promozione e il sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere” e su “l’attenzione alle differenze nell’uso dei farmaci e all’accesso alle cure che può portare alla individuazione di futuri ‘percorsi specifici’”.

* Responsabile Area Medicina di Genere FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti).

Le Società Scientifiche, che per missione promuovono la conoscenza e l'aggiornamento scientifico dei professionisti sanitari, esercitano una funzione normativa e culturale attraverso linee guida, eventi congressuali, pubblicazioni e formazione continua. Hanno quindi un ruolo chiave nella diffusione di un sapere clinico sensibile alle differenze genere-specifiche, definendo standard clinici e di ricerca e integrando tali dimensioni nelle attività educative e nella prassi clinica. In Italia, numerose Società hanno istituito specifici gruppi di lavoro per la Medicina di Genere, facilitando la discussione di buone pratiche e la produzione di documenti scientifici orientati al superamento di *bias* diagnostici e terapeutici.

11.2. Ricerca clinica

Uno dei compiti principali delle Società Scientifiche è la produzione di linee guida *evidence-based*, che rappresentano lo strumento fondamentale per uniformare le cure e migliorare gli esiti di salute. Tuttavia, l'inclusione della dimensione genere-specifica in tali documenti è ancora poco rappresentata. La mancata attenzione alle differenze tra uomini e donne nella valutazione dei fattori di rischio, nella presentazione clinica, nella risposta ai trattamenti (sia in termini di efficacia che di sicurezza), nel monitoraggio degli effetti collaterali dei farmaci, nella aderenza terapeutica, nell'accesso alle cure e negli *outcomes*, non garantisce che le raccomandazioni siano rappresentative e applicabili a entrambi i sessi. Le Società Scientifiche quindi, collaborando con enti regolatori, università e industrie, possono contribuire alla integrazione della variabile genere-specifica nella progettazione, nella esecuzione e nella valutazione dei risultati, attraverso la inclusione bilanciata di uomini e donne negli studi clinici e l'analisi dei dati disaggregati per genere. Siamo in attesa dei risultati dei progetti che hanno vinto il “Bando AIFA Ricerca indipendente 2023 sui farmaci nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare e MDG”, per la promozione di eventuali nuovi percorsi di cura. Solo così è possibile assicurare raccomandazioni realmente personalizzate e clinicamente appropriate per entrambi i sessi.

11.3. Formazione

La formazione continua dei professionisti sanitari rappresenta un altro ambito strategico in cui le Società Scientifiche possono incidere significativamente. Nonostante la Legge 3/2018 imponga di integrare la medicina di

genere nei percorsi formativi universitari e professionali post laurea, l'implementazione pratica risulta ancora disomogenea. Le Società possono colmare questo gap attraverso una serie di azioni. Il documento “Medicina di genere e Società scientifiche – abstract book” dell'Osservatorio nazionale di Medicina di genere (MEGE) dell'ISS ha individuato una serie di punti di interesse per le Società Scientifiche tra cui: la istituzione di un gruppo di lavoro di MdG, l'inserimento del tema della MdG nei congressi nazionali, la indicazione agli autori delle riviste societarie di fornire i dati disaggregati per sesso e genere, il coinvolgere nella vita societaria i/le giovani sulle tematiche della MdG, la costruzione di collaborazioni con le Società scientifiche e le associazioni trasversali, il creare o partecipare alla stesura di linee guida genere-specifiche utilizzabili in modo uniforme sul territorio nazionale.

Sulla base delle “aree per le quali esistono attività in corso e una solida letteratura a supporto delle differenze di genere”, nel secondo incontro delle Società scientifiche con l'Osservatorio di Medicina di genere (23 novembre 2023), sono intervenuti come “esempi di società impegnate nell'applicazione della Medicina di Genere”, i rappresentanti della Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) che è componente della Rete Italiana per la Medicina di Genere e della Società Italiana di Farmacologia (SIF)⁷. Nel terzo incontro (30 settembre 2025) hanno presentato le attività societarie in tema di MdG i rappresentanti della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

Le Società scientifiche che “hanno mostrato interesse allo sviluppo e all'applicazione della medicina di genere” erano 30 nel 2022, 57 nel 2023 e sono 73 nel 2025. Le attività nell'ambito della Medicina di Genere individuate dall'Osservatorio hanno avuto un aumento significativo tra il 2022 ed il 2025. L'analisi delle attività di formazione 2022-25, presentata nel terzo incontro con l'Osservatorio, vede la presenza di sessioni di MdG nei congressi societari superare il 90%.

11.4. Politiche sanitarie

Le Società Scientifiche, grazie alla loro autorevolezza, possono agire come interlocutori privilegiati con le istituzioni sanitarie e contribuire alla definizione delle politiche sanitarie in ottica di genere. Attraverso la partecipazione a tavoli tecnici, la redazione di documenti di indirizzo e il dia-

logo con enti come ISS e Ministero della Salute, AIFA e Regioni, possono quindi contribuire alla definizione di strategie nazionali e locali che tengano conto delle disuguaglianze di genere in ambito sanitario.

Un esempio è rappresentato dal ruolo attivo delle Società Scientifiche nei lavori dell'Osservatorio Nazionale sulla Medicina di Genere, che coordina strategie e monitoraggi a livello nazionale per lo sviluppo di strumenti di valutazione dell'equità di genere nei PDTA e nei piani nazionali e regionali della prevenzione.

11.5. Sfide ancora aperte

Nonostante i progressi, persistono criticità strutturali e culturali che ostacolano il pieno sviluppo del ruolo delle Società Scientifiche nella promozione della Medicina di Genere. Tra queste: il *perdurare di pregiudizi* che relegano la Medicina di Genere a un ambito “di nicchia” o esclusivamente femminile, ostacolando l'adozione sistematica del paradigma di genere nella pratica clinica generale; la *scarsa interoperabilità* tra le Società, che rende difficile la definizione di strategie comuni e sinergiche; la *mancaanza di fondi strutturati*: molti gruppi di lavoro operano con risorse limitate e su base volontaria, rendendo difficile la programmazione di attività continuative e l'attuazione di progetti di ricerca o formazione su larga scala; la ancora persistente *maggioranza maschile* nei board direttivi e nei comitati scientifici.

11.6. Prospettive future e raccomandazioni

Per consolidare e potenziare il ruolo delle Società Scientifiche nella promozione della Medicina e Farmacologia di Genere si propongono alcune raccomandazioni operative: *formalizzazione di commissioni permanenti* per la Medicina di Genere in ogni Società Scientifica; *revisione delle linee guida* esistenti per integrarvi la prospettiva di genere; *inclusione sistematica del genere nei programmi universitari e di formazione post laurea* (ECM); *sostegno economico* alla ricerca di base, preclinica, clinica, farmacologica e psicosociale incentivando l'analisi disaggregata dei dati e la pubblicazione dei risultati in ottica di genere; *consolidamento delle relazioni* tra Società Scientifiche e rafforzamento delle collaborazioni con enti pubblici e privati con la *partecipazione attiva ai tavoli istituzionali* nazionali e regionali; *sviluppo di indicatori di valutazione* dell'impatto delle

azioni messe in campo, creando alleanze stabili per influenzare le politiche sanitarie e promuovere l'equità di genere nel sistema salute.

11.7. Conclusioni

Le Società Scientifiche rappresentano un motore di innovazione e di cambiamento nel panorama sanitario italiano e sono un pilastro essenziale per l'attuazione di una medicina e farmacologia sensibili al genere. La capacità di influenzare il sapere medico, orientare la ricerca, promuovere la formazione e dialogare con le Istituzioni le rende interlocutori privilegiati per il superamento delle disuguaglianze di genere nella salute. Tuttavia, affinché questo potenziale si traduca in un cambiamento strutturale, è necessario un impegno coordinato, sostenuto da un approccio sistemico e da investimenti concreti. La Medicina di Genere non può essere considerata una specializzazione, ma un paradigma trasversale che coinvolge tutte le discipline. Le Società Scientifiche, con la loro autorevolezza e competenza, sono chiamate a essere protagoniste di questa evoluzione, volta a garantire una sanità più giusta, efficace e centrata sulla persona.

Riferimenti bibliografici

- Aderenza terapeutica: analisi critica e prospettive per un percorso efficace di cura delle malattie cardio-cerebrovascolari* - Documento della Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari - Ministero della salute. <https://www.salute.gov.it/portale/alleanzaCardioCerebrovascolari/homeAlleanzaCardioCerebrovascolari.jsp>
- Gnerre P., Fontanella A., Politi C., "FADOI e la Medicina di genere", *Ital J Gender-Specific Med*, 2018, 4(3): 123-132. <https://doi.org/10.1723/3035.30358>
- Lavalle F., Campanale A., Baggio G., Moscucci F., Politi C., Sciomer S., *Sindromi Coronariche Acute: peculiarità di genere. Necessità di PDTA dedicati e di specifici programmi di informazione e prevenzione*. Documento approvato dall'Osservatorio di Medicina di Genere dell'Istituto superiore di Sanità, e aggiornato il 13 marzo 2023. Gruppo di Lavoro "Percorsi Clinici". <https://www.iss.it/documents/20126/6744472/Sindromi+Coronariche+Acute+peculiarita%CC%80+di+genere+aggiornamento>
- Lavalle F., Campanale A., Baggio G., Moscucci F., Politi C., Sciomer S., *Scompenso cardiaco e sue peculiarità nella donna* - Documento approvato dall'Osservatorio di Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità il 25 gennaio 2024, Gruppo di Lavoro "Percorsi Clinici". <https://www.iss.it/documents/20126/0/Scompenso+cardiaco+e+sue+peculiarita%CC%80+nella+donna>

Legge 11 gennaio 2018, n. 3. *Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie*, Gazzetta Ufficiale.

Medicina di Genere e Società Scientifiche, Roma, 22 novembre 2023 - Abstract Book. Documento approvato in seduta plenaria dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data: 25/01/2024, Gruppo di Lavoro "Ricerca e innovazione". <https://www.iss.it/documents/20126/6744468/Medicina+di+Genere+e+Societa%CC%80+scientifiche>

Medicina di Genere e Società Scientifiche, Roma, 30 settembre 2025 - Abstract Book. <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/pdf/ABSTRACT%20BOOK%202025.pdf>

Ministero della Salute (2021). *Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere*. <https://www.salute.gov.it>

Società Italiana di Farmacologia (SIF). (2022). *Progetto Nazionale sulla Farmacologia di Genere*. <https://www.sifweb.org>

12. L'Industria farmaceutica in Italia: l'impegno scientifico e gli investimenti per l'approccio genere-specifico

di *Enrica Giorgetti**

12.1. Premessa. Genere, salute e sistema sanitario: un paradigma in profonda evoluzione

L'Italia vanta una delle aspettative di vita più alte al mondo (83 anni) e secondo recenti dati eurostat è seconda nell'UE per anni di vita in buona salute (69 anni rispetto a una media di 63). Sono risultati dei progressi in medicina, sanità pubblica e politiche sociali. Tuttavia, soprattutto per la salute femminile, questo dato nasconde sfide: molte donne vivono a lungo ma con condizioni croniche, disabilità o perdita di autonomia. L'invecchiamento della popolazione inoltre pone importanti sfide al sistema sanitario e di welfare e richiede modelli di cura e prevenzione più adeguati, per sostenere la salute della donna, che spesso si fa carico di gestire quella di tutta la famiglia.

L'approccio genere-specifico¹ è oggi un imperativo etico e scientifico riconosciuto a livello internazionale. Le differenze tra uomini e donne non riguardano solo la sfera riproduttiva ma anche aspetti biologici, clinici, farmacologici e sociali, influenzando la suscettibilità alle patologie e la risposta ai trattamenti. In questo contesto, grazie a una rete di imprese dinamica e innovativa, l'industria farmaceutica assume un ruolo centrale, impegnandosi – con ricerca, sviluppo, produzione e modelli innovativi di accesso alle terapie – a colmare il divario di genere nella salute, promuovendo la Medicina di Genere, la formazione dei professionisti sanitari, con iniziative di sensibilizzazione e politiche interne orientate all'inclusione e alla parità.

* Direttore Generale, Farminindustria.

1. Frequently asked questions on sexual and gender diversity, health and human rights: an introduction to key concepts. WHO 2024.

12.2. La sfida della longevità femminile: tra salute e cronicità

Le proiezioni demografiche indicano che entro il 2050 oltre un terzo degli italiani avrà più di 65 anni², con una netta prevalenza femminile tra gli anziani. Sebbene la longevità sia un successo, pone sfide significative: le donne in età avanzata sono più esposte a patologie croniche e neurodegenerative, spesso con caratteristiche specifiche.

Per l'industria farmaceutica, questa sfida rappresenta un dovere morale e un'opportunità strategica. Occorre incrementare lo sviluppo di farmaci e modelli di cura innovativi, adattati alle esigenze delle donne in ogni fase della vita, rafforzando la personalizzazione delle terapie. Solo attraverso la collaborazione tra industria, Istituzioni, ricerca e Associazioni di pazienti sarà possibile trasformare la longevità femminile in una longevità in salute, garantendo alle donne una vita attiva e di qualità anche in età avanzata.

12.3. L'evoluzione della ricerca farmaceutica: investimenti e sviluppo di farmaci per la salute delle donne

La ricerca farmaceutica vive un'accelerazione senza precedenti grazie alle nuove tecnologie, alla medicina personalizzata e a una crescente attenzione alle differenze tra le persone. Scienze omiche, bioinformatica e Intelligenza Artificiale stanno ridefinendo lo sviluppo dei farmaci, permettendo l'individuazione di bersagli terapeutici specifici e farmaci più efficaci. Oggi sono oltre 11 mila i farmaci in sviluppo clinico a livello globale (e 24 mila considerando quelli in fase preclinica), con un significativo aumento di quelli mirati alla salute femminile: più di 1.200 farmaci sono progettati per patologie che colpiscono soprattutto o esclusivamente le donne³. Le nuove terapie includono soluzioni per la fertilità, l'endometriosi, la sindrome dell'ovaio policistico, i tumori ginecologici e i disturbi della menopausa, coprendo così ampiamente le diverse fasi della vita femminile. In Italia, l'industria farmaceutica, sia multinazionale che nazionale, partecipa attivamente allo sviluppo globale attraverso studi clinici multicentrici e collaborazioni con università, IRCCS e start-up. Queste sinergie pubblico-private accelerano il passaggio dall'innovazione di base alle applicazioni cliniche concrete, portando rapidamente nuove terapie ai pazienti.

2. Previsioni della popolazione residente e delle famiglie | base 1/1/2023.

3. WHO 2024, Global Observatory on Health R&D.

12.4. Studi clinici e inclusività di genere: la necessità di una ricerca rappresentativa

La validità, l'applicabilità e la generalizzabilità dei risultati della ricerca medica dipendono intrinsecamente dalla rappresentatività delle popolazioni studiate. Uno dei nodi centrali per una medicina veramente genere-specifica è, pertanto, la partecipazione adeguata di uomini e donne negli studi clinici. Sebbene negli ultimi anni si sia registrato un miglioramento significativo e la maggior parte delle sperimentazioni cliniche oggi siano aperte alla partecipazione di entrambi i sessi⁴, permangono diverse criticità che necessitano di un'attenzione costante e di interventi mirati. Tra le problematiche più rilevanti si evidenzia una persistente sottorappresentazione femminile in alcune aree terapeutiche. Questa lacuna può derivare da *bias* storici radicati nella ricerca, da criteri di inclusione/esclusione troppo restrittivi che penalizzano le donne (per esempio, a causa di comorbidità più frequenti o dell'uso di contraccettivi). Un'altra criticità è rappresentata dalla difficoltà di effettuare analisi stratificate per sesso nei risultati degli studi. Anche quando le donne sono incluse, i dati spesso non vengono analizzati separatamente per genere, impedendo di identificare differenze significative nella risposta al trattamento, in termini di sicurezza o nell'efficacia. Ciò significa che conclusioni tratte da popolazioni miste potrebbero non essere applicabili a uno dei due sessi, portando a raccomandazioni terapeutiche non ottimali. I criteri di arruolamento, inoltre, possono non essere compatibili con le esigenze e le specificità delle donne, in particolare quelle in età fertile (per timori legati alla gravidanza o all'allattamento, che spesso portano all'esclusione preventiva) o quelle con carichi familiari e di cura significativi, che rendono difficile la partecipazione a studi che richiedono frequenti visite, lunghi spostamenti o impegni di tempo incompatibili con le loro responsabilità. Infine, il rischio di drop-out (abbandono dello studio) può essere più elevato per le donne, in mancanza di supporti organizzativi, logistici o comunicativi adeguati che tengano conto delle loro responsabilità sociali e familiari, come la necessità di assistenza per figli o anziani. Per affrontare queste problematiche e promuovere una ricerca più inclusiva e rappresentativa, l'industria farmaceutica sta investendo in diverse direzioni e adottando strategie innovative. Sta lavorando sulla progettazione di studi più flessibili, che tengano conto delle esigenze dei partecipanti, inclusi orari di visita più adattabili, la possibilità di visite e

4. EMA - Monitoring the European clinical trials environment A deliverable of the ACT EU Priority Action 2 (April-June 2025).

analisi a domicilio o la maggiore vicinanza dei centri di studio. È importante la definizione di endpoint clinici, che permettano di misurare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in modo più preciso per entrambi i sessi, considerando anche outcome specifici per genere (es. qualità della vita legata a sintomi ormonali). L'impiego di tecnologie digitali, come app per il monitoraggio remoto dei pazienti, sensori indossabili o piattaforme di telemedicina, sta migliorando significativamente l'aderenza ai protocolli e facilitando la partecipazione, riducendo la necessità di visite in presenza e rendendo gli studi più accessibili⁵. Un'area di crescente interesse e investimento è l'uso dell'Intelligenza Artificiale (IA) per l'analisi dei dati clinici⁶, che può identificare pattern e correlazioni altrimenti invisibili e ottimizzare la selezione dei pazienti. Tuttavia, è cruciale che gli algoritmi siano sviluppati con la consapevolezza che i dati storici su cui sono addestrati potrebbero contenere *bias* di genere. È indispensabile implementare strategie per mitigare questi *bias*, garantendo che l'IA non amplifichi le disuguaglianze esistenti, ma piuttosto contribuisca a costruire una medicina più equa e personalizzata.

12.5. Il digitale al servizio della salute femminile: innovazione ed *empowerment* nel percorso di cura

Oltre alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole, il digitale si è affermato come un'area strategica fondamentale per migliorare il percorso di cura, offrendo strumenti innovativi per la gestione della salute e per l'*empowerment* individuale, di particolare rilevanza per la salute delle donne. L'industria farmaceutica, anche in Italia, è all'avanguardia nello sviluppo di soluzioni di *digital health* che mirano ad accompagnare le pazienti nella gestione quotidiana della propria salute, fornendo supporto, informazioni e servizi personalizzati. I servizi di telemedicina, in particolare, si sono rivelati preziosi per le donne, soprattutto per quelle che ricoprono il ruolo di caregiver (spesso con orari e impegni non flessibili) o che hanno impegni lavorativi da rendere compatibili con quelli per la cura della famiglia. La possibilità di consultare specialisti a distanza, ricevere prescrizioni mediche, monitorare parametri vitali o partecipare a sessioni di supporto da casa riduce significativamente le barriere geografiche e temporali, facilitando

5. Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca. Rapporti ISTISAN 22/4 IT.

6. Artificial Intelligence in drug discovery and development. Drug Discovery Today-Volume 26, Number 1, January 2021.

tando l'accesso alle cure, migliorando l'aderenza terapeutica e riducendo il carico di stress. Queste soluzioni non solo rispondono a un bisogno clinico concreto, ma anche a un profondo bisogno sociale: quello di facilitare la conciliazione tra vita personale, familiare e lavorativa. In parallelo allo sviluppo di soluzioni di *digital health*, l'industria farmaceutica sta investendo in modo significativo in strumenti di *patient support* e servizi informativi digitali. Questi includono portali web dedicati con contenuti validati scientificamente, chatbot intelligenti per rispondere a domande frequenti, forum di discussione e gruppi di supporto online moderati da professionisti, tutti volti a fornire informazioni affidabili e accessibili sulle patologie, sui trattamenti disponibili, sulle opzioni terapeutiche e sui diritti delle pazienti. L'integrazione di queste tecnologie con l'assistenza sanitaria tradizionale crea un ecosistema di cura più completo, accessibile e personalizzato, in cui la paziente è al centro del percorso di cura, dotata degli strumenti e delle informazioni necessarie per gestire attivamente la propria salute. L'attenzione alla privacy e alla sicurezza dei dati sanitari è un aspetto fondamentale in questo contesto, con le aziende che implementano rigorosi protocolli di protezione dei dati (conformi al GDPR) e sistemi avanzati per garantire la riservatezza delle informazioni sensibili delle pazienti, costruendo così un rapporto di fiducia essenziale per l'adozione di queste nuove soluzioni.

12.6. Benessere, parità e inclusione: un modello di welfare innovativo

L'impegno dell'industria farmaceutica per la salute delle donne non si esaurisce nell'ambito della ricerca scientifica e dello sviluppo di farmaci, ma si estende in modo significativo al proprio interno, configurandosi come un modello avanzato di welfare aziendale inclusivo. Le aziende del settore dimostrano una crescente attenzione alla promozione della parità di genere, al sostegno della natalità, alla flessibilità organizzativa e al benessere complessivo dei propri dipendenti. I dati più recenti⁷ confermano questa tendenza virtuosa: il 45% degli addetti dell'industria farmaceutica è rappresentato da donne, quota che raggiunge il 53% nella R&S. Il 38% delle donne occupate ricopre posizioni dirigenziali. Questi numeri sono significativamente superiori alla media di molti altri settori industriali manifatturieri e testimoniano un ambiente lavorativo che non solo valorizza il talento femminile, ma promuove attivamente la leadership e la crescita professionale delle donne a tutti i livelli. Molte aziende del settore hanno

7. Farmindustria. Indicatori Farmaceutici 2025.

ottenuto la certificazione per la parità di genere, un riconoscimento formale e un impegno concreto a implementare politiche e pratiche volte a eliminare le disparità e a creare un ambiente di lavoro equo e inclusivo. Questo si traduce in una serie di iniziative tangibili e misurabili: programmi di sviluppo professionale e di *mentorship* specifici per le donne, volti a favorire la crescita di carriera, l'acquisizione di nuove competenze e l'accesso a ruoli di maggiore responsabilità; politiche di equità retributiva, per garantire che a parità di ruolo, esperienza e competenze non vi siano differenze salariali basate sul genere; e un forte sostegno alla genitorialità, attraverso congedi parentali estesi e flessibili che vanno oltre i requisiti di legge, asili nido aziendali o convenzionati, e programmi di conciliazione vita-lavoro che includono *smart working* diffuso, orari flessibili e banca ore per le esigenze familiari. L'attenzione al benessere dei dipendenti va oltre la parità di genere e include programmi di salute e prevenzione (es. *screening* gratuiti, campagne di vaccinazione), supporto psicologico (es. consulenze), iniziative per la promozione di uno stile di vita sano (es. convenzioni con palestre, corsi di *mindfulness*), contribuendo in modo significativo alla competitività e all'innovazione del settore.

12.7. Conclusione

L'impegno dell'industria farmaceutica per la salute della donna è tangibile, misurabile e orientato all'equità, e si manifesta in una pluralità di ambiti che vanno dalla ricerca, che si sta evolvendo per garantire una maggiore inclusività e rappresentatività di uomini e donne; alla produzione; alla digitalizzazione dei percorsi di cura, che offre strumenti innovativi per l'*empowerment* dei pazienti e l'accessibilità alle cure; alle politiche di assunzione e sviluppo professionale, che promuovono attivamente la parità di genere e la leadership femminile; ai programmi di welfare aziendale, che pongono il benessere dei dipendenti al centro della strategia d'impresa, con un'attenzione particolare alla conciliazione vita-lavoro. Investire nella salute delle donne significa ridurre il carico di malattia cronica e disabilità, migliorando la qualità della vita e promuovendo una maggiore partecipazione sociale ed economica. È un investimento che genera valore non solo per il sistema sanitario, alleggerendo il peso delle malattie croniche e migliorando l'efficienza delle cure, ma anche per le imprese stesse, che beneficiano di una forza lavoro più sana, produttiva e motivata. L'approccio genere-specifico alla salute rappresenta oggi una sfida strategica e un'opportunità irrinunciabile per l'intero sistema salute, e l'industria farmaceutica ha dimostrato con chiarezza e concretezza di voler essere protagonista attiva di questa trasformazione.

13. Formazione e aggiornamento dei professionisti: attuazione del Piano Nazionale e modelli di buona pratica

di *Teresita Mazzei**

“Le attività di formazione e aggiornamento professionale in Medicina di Genere (MdG) si propongono come obiettivo di rendere consapevoli e competenti gli operatori sanitari in ordine all’impatto del sesso e del genere sulla salute, sul rischio e sul decorso delle malattie, sulle differenti scelte terapeutiche e sul benessere psico-fisico, al fine di garantire appropriatezza ed equità delle cure, un’efficace attività di prevenzione, il contrasto delle disuguaglianze e la prevenzione e/o la riduzione degli errori sanitari”. Queste affermazioni costituiscono una delle frasi dell’incipit del documento “Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere” approvato e firmato nel marzo 2023 congiuntamente dal Ministero della Salute e da quello dell’Università e della Ricerca in attuazione dell’articolo 3, comma 4, della Legge 11 gennaio 2018 n. 3 dal titolo “Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio Sanitario Nazionale” legge che pone e pone l’Italia in avanguardia in Europa e nel mondo nel campo della Medicina di Genere. Con quest’ultimo importante e atteso decreto sul “Piano formativo” è stato completato l’iter attuativo della Legge 2/2018, iniziato con l’adozione del “Piano per l’applicazione e la diffusione della MdG” nel giugno 2019 (comma 1) e proseguito nel settembre 2020 con l’istituzione presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) dell’Osservatorio Nazionale dedicato alla MdG (comma 5) con il compito di monitorare le azioni di promozione, applicazione e sostegno della MdG previste dal piano stesso.

Il Piano Formativo sottolinea la necessità che la MdG entri a far parte come disciplina trasversale dei percorsi formativi di ogni ordine e grado

* Professoressa Ordinaria di Farmacologia f.r. Università di Firenze; già Coordinatrice della Commissione di Medicina di Genere FNOMCeO; già membro dell’Osservatorio Nazionale sulla Medicina di Genere presso l’Istituto Superiore di Sanità-Gruppo Formazione.

nonché della formazione continua post-laurea dei professionisti sanitari. L'esigenza di questo nuovo approccio formativo da includere in tutte le specialità mediche e trasversale a tutte le professioni sanitarie rappresenta uno strumento essenziale sia per il miglioramento professionale che per l'evoluzione delle conoscenze e costituisce il presupposto indispensabile per una corretta applicazione della MdG.

Il Piano si articola in tre sezioni: la prima vede un inquadramento generale della MdG che illustra le principali tematiche e definizioni insieme ai riferimenti normativi e istituzionali nazionali e internazionali. Questa parte introduttiva contiene anche la storia della nascita e dello sviluppo della disciplina dai primi anni 70 ai giorni nostri.

La seconda sezione costituisce il nucleo fondamentale del Piano stesso: definisce gli obiettivi generali del processo formativo, i suoi ambiti di applicazione, i soggetti coinvolti, le modalità di attuazione e i contenuti.

La terza sezione definisce i tempi e metodi di verifica dell'applicazione del Piano stesso insieme all'elenco degli organi istituzionali che si occuperanno del monitoraggio.

Il documento è stato redatto da un tavolo di lavoro composto da rappresentanti del Ministero della Salute, del Ministero dell'Università e della Ricerca con la collaborazione del Centro di riferimento per la MdG dell'ISS e di esperti regionali di MdG. L'elaborato è stato poi approvato, con modifiche e integrazioni, sia dal Consiglio Superiore di Sanità che dal Comitato Nazionale di Bioetica.

Vediamo ora, in maniera sintetica, i contenuti del Piano.

1. Nella parte centrale (sez. 2) sono definiti i soggetti che dovranno essere coinvolti nel processo formativo: essi sono distinti in soggetti erogatori (ISS, Università, Regioni, Società Scientifiche e associazioni professionali, Ordini delle professioni sanitarie, Fondazioni a carattere scientifico e altri provider accreditati, pubblici e privati) e soggetti destinatari (studenti universitari dell'area sanitaria, soggetti in formazione post-laurea, personale universitario e tutti gli operatori sanitari che esercitano la professione a vario titolo nel SSN). Le aree fondamentali di applicazione del processo formativo sono costituite principalmente dalle Università sia nel percorso pre che post-laurea così come nella formazione del personale universitario che negli eventi della Terza Missione (attività comunicativa ed educativa della comunità). Non meno importante sarà l'attività formativa nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, sia nelle Aziende sanitarie ospedaliere e territoriali che negli IRCCS e negli Ordini professionali sanitari. Nella parte del Piano che si occupa dei contenuti, gli esperti, piuttosto che stilare un arido e difficile elenco di nozioni da trasferire ai professionisti, hanno tracciato

delle linee di indirizzo che dovranno caratterizzare l'azione formativa. In particolare, il modello dovrà combinare la formazione trasversale con approfondimenti specifici: la consapevolezza del ruolo delle differenze di sesso e genere dovrà integrarsi a conoscenze specialistiche che tengano conto dei bisogni formativi specifici di ciascun professionista in considerazione del proprio ruolo, mansione e competenze. La formazione in MdG dovrà essere una formazione ad ampio raggio che dovrà anche includere elementi riguardanti la programmazione, l'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari (es. screening oncologici basati sulle differenze di genere o predisposizione di Linee Guida e di Percorsi Diagnostici e Terapeutici Assistenziali – PDTA – che comprendano differenze di sesso/genere). Sarà importante disseminare una nuova cultura volta a differenziare le procedure diagnostiche, le strategie assistenziali e l'organizzazione delle strutture e dei servizi basate sulle conoscenze disponibili riguardo alle differenze sesso/genere. Fondamentali saranno anche i percorsi formativi sia sulla ricerca preclinica e clinica genere orientata che sulle relazioni di cura fortemente influenzate sia dal genere del paziente che del professionista sanitario.

2. Nella parte finale del Piano (sez. 3) viene stabilito che il monitoraggio delle attività formative sarà triennale con indicatori basati su informazioni tracciabili e rendicontabili; gli organismi istituzionali incaricati del controllo saranno il Ministero della Salute, quello dell'Università e della Ricerca e l'Osservatorio Nazionale sulla MdG. Le raccomandazioni e le regole formative stabilite dal Piano non si proiettano comunque in uno scenario nazionale privo di contenuti: i vari soggetti erogatori si sono già mossi da almeno un decennio cercando di ideare e attuare una formazione in MdG sia pre che post-laurea la più attuale e valida possibile. L'esempio più significativo è costituito dai Corsi di Laurea Magistrali in Medicina e Chirurgia. Nel 2016 infatti la Conferenza Permanente dei Presidi di Corso di laurea in Medicina e Chirurgia (CPPCLMC) individuò la necessità di inserire la MdG in modo trasversale nell'insegnamento dei Corsi di laurea magistrale (CLM) in Medicina e Chirurgia, al fine di dare ai discenti la necessaria cultura su tale dimensione della medicina. In particolare, si raccomandò di integrare e implementare attività didattiche relative alla MdG, inserendo le unità didattiche elementari a essa pertinenti tra gli obiettivi specifici del Corso a partire dall'anno accademico 2017-2018. Nell'ottobre 2021 la CPPCLMC ha monitorato la situazione nazionale e ha confermato che il 76% dei Corsi di laurea si era adeguato a integrare e implementare in ciascuna sede attività didattiche relative alla MdG. Una media di 9-10 CLM inizia annualmente a inserire tematiche inerenti la MdG.

Un 35% dei CLM ha un numero superiore a 6 insegnamenti con tematiche di MdG e il 20% addirittura 10 insegnamenti. La CPPCLMC si è impegnata a sollecitare tale adeguamento, stimando di arrivare a coprire il 100% dei CLM in 3-4 anni. Una analoga survey è stata successivamente effettuata con la collaborazione della Conferenza Permanente delle Classi di Laurea e Laurea Magistrale delle Professioni Sanitarie (22 Professioni; es. Scienze Infermieristiche, Ostetricia, Podologia, Fisioterapia, Igiene Dentale, Tecniche audiometriche) che riunisce a oggi 46 Atenei, 760 Corsi di Laurea e 91 Corsi di Laurea Magistrale (891 Corsi di Studio – CdS –) con un totale di oltre 70.000 studenti. Hanno risposto alla survey 259 CdS.

I dati dimostrano che la formazione in MdG è in fase di sviluppo sia nella Scheda Unica Annuale che negli insegnamenti, nei programmi e nelle attività formative professionalizzanti (Tirocinio). La Commissione Formazione dell'Osservatorio Nazionale sulla MdG ha svolto un censimento molto interessante sull'attività formativa delle varie professioni sanitarie. In particolare, con la collaborazione di AGENAS sono stati analizzati i corsi di formazione continua in Medicina nel periodo 2017-2022 su varie tematiche di MdG, valutandone la qualità e la tipologia. I corsi erogati sono stati 188 e gli argomenti trattati sono stati: malattie cardiovascolari (40%), malattie oncologiche (35%), malattie psichiatriche (24%), respiratorie (18%), neurologiche (15%) ed endocrino-metaboliche (15%) insieme a tematiche generali e aspetti giuridico-normativi. I destinatari più frequenti sono stati: medici di varie specialità (84%), infermieri (42%), professioni sanitarie in generale (32%), farmacisti (23%), fisioterapisti (21%) e psicologi (18%). La stessa Commissione ha inoltre cercato di censire le attività formative erogate direttamente dagli Ordini professionali e/o dalle Federazioni Nazionali ma questo censimento si è rivelato problematico per la mancanza di una vera e propria "banca dati" strutturata da parte dei soggetti erogatori. Pur essendo infatti tutte le Federazioni Regionali e/o Nazionali (FNOPI, FNOPO, CNOP, FOPI, ecc.) variamente impegnate a organizzare Convegni, eventi formativi residenziali o webinar, quelle con una erogazione più strutturata sono state la Federazione Nazionale Ordini TSRM e PSTRP e la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici e degli Odontoiatri. Queste ultime si sono avvalse anche di FAD che hanno permesso negli anni l'erogazione di crediti formativi a decine di migliaia dei propri iscritti.

In conclusione, il Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Generale si trova oggi a normare e definire regole e modalità didattiche in una comunità scientifica sanitaria già consapevole e convinta della necessità non

più procrastinabile dell'inserimento delle tematiche di MdG nella formazione e nell'aggiornamento professionale di tutti gli operatori della salute per migliorare e rendere più equa ed efficace la propria pratica clinica.

Riferimenti bibliografici

Bellini T. *et al.*, “Una proposta per la formazione degli studenti di Medicina e Chirurgia alla Medicina di Genere”, *J Ital Med Education*, 2017, 73: 3310-3314.

Osservatorio Nazionale Medicina di Genere, *Report delle attività triennio 2021-2024*, ISS, 2024.

Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere, DGPROF-MDS-A-Allegato Utente3(A03), 11/04/2023.

14. L'impegno delle reti regionali: risultati raggiunti e nuovi obiettivi. Esperienze a confronto

14.1. Lombardia

di *Franca Di Nuovo**, *Monica Onorati***

14.1.1. La rete lombarda della Medicina di Genere

Le reti regionali in ambito sanitario giocano un ruolo cruciale nella implementazione concreta, nella diffusione e nella declinazione operativa della Medicina di Genere (MDG), che si configura come un paradigma scientifico-sanitario trasversale e intersezionale, in continua evoluzione, volto a garantire equità ed efficacia nei percorsi clinici assistenziali operanti sul territorio regionale e nazionale. Esse rappresentano sistemi organizzativi inevitabilmente interconnessi capaci di svolgere un ruolo chiave e imprescindibile, di agevolare e favorire la condivisione di esperienze, di protocolli, di linee guida e di attività scientifiche e culturali. Fare rete o networking significa mettere in comune risorse, conoscenze, esperienze e competenze creando connessioni sociali e professionali solide tra i diversi protagonisti, per raggiungere obiettivi comuni. Le reti sono essenziali anche perché permettono di creare e configurare opportunità di crescita professionale e collaborazioni utili ad accrescere le conoscenze. Costruire una rete di contatti e relazioni per scambiare informazioni, risorse e supporto reciproco rappresenta un approccio strategico che aiuta a superare i limiti

* Referente Medicina di Genere regione Lombardia; Componente Osservatorio Nazionale Medicina di Genere, Direttore dipartimento di prevenzione ASST Rhodense, Garbagnate Milanese, Milano.

** Dirigente medico, responsabile di Struttura Semplice, Componente del Centro di ricerca di Medicina di Genere della ASST Rhodense, Garbagnate Milanese, Milano.

individuali e raggiungere obiettivi più innovativi. Le reti permettono di accedere a patrimoni di conoscenze e competenze diversificati, favorendo opportunità di collaborazioni e di networking. In sintesi, fare rete è un'attività vantaggiosa di co-costruzione partecipata che si concretizza in un modello organizzativo, collaborativo e integrato caratterizzato da realtà diversificate che valorizzano la cooperazione e la condivisione di sinergie. In Lombardia, il concetto di “fare rete” non è rimasto un semplice slogan, infatti la consapevolezza dell'importanza del “lavoro di rete” si è ormai consolidata e potenziata e si è trasformata in una pratica concreta e condivisa capace di rafforzare quanto più possibile lo sviluppo di azioni sinergiche e coordinate di coprogettazione, da parte di ogni ente sanitario o soggetto promotore, allo scopo di favorire il miglioramento della qualità delle programmazioni sanitarie *gender oriented* messe in campo. Fin dal 2014, ben prima dell'entrata in vigore del *Piano nazionale di applicazione e diffusione della Medicina di Genere*, in Lombardia è stato istituito un Gruppo di Approfondimento Tecnico-Scientifico (GAT), composto da esperti del settore e coordinato da una referente regionale, i cui obiettivi riguardano principalmente la promozione della centralità dell'approccio di genere nelle strutture sociosanitarie territoriali lombarde e la diffusione della cultura sanitaria in ottica di genere. Il gruppo di esperti che costituisce il GAT si occupa anche di fornire supporto tecnico-scientifico agli stakeholder e a tutti i componenti che costituiscono la rete regionale della MDG. Tra i primi punti di forza intesi come strumenti di rilevanza strategica è stata la nomina e la messa in rete di Referenti per la MDG identificati nelle diverse strutture sanitarie che fungono da punto di raccordo e coordinamento delle attività all'interno della propria struttura e costituiscono un volano di rilievo chiave. In regione Lombardia con la DGR XI/5153, 2021: *Determinazioni in ordine all'attuazione del Piano nazionale di applicazione e diffusione della Medicina di Genere di cui all'art. 3 della legge 11 gennaio 2018, n. 3* è stata istituita la rete regionale lombarda della MDG, costituita da più di 50 referenti e caratterizzata da un sistema organizzativo capace di coordinare le strutture e i servizi sanitari come ASST, ATS e IRCCS sia pubblici sia privati con l'obiettivo di condividere e integrare esperienze, protocolli, linee guida, attività scientifiche rafforzando la collaborazione nell'ambito della gender medicine. La Rete Lombarda della MDG costituisce oramai una realtà e una risorsa strategica, promossa da Regione Lombardia, per integrare le differenze di sesso e genere nella pratica clinica, nella ricerca e nella formazione sanitaria e per favorire la collaborazione e la sinergia tra tutti i professionisti sanitari. La rete regionale lombarda della MDG ha preso avvio fin da subito con l'intento precipuo di costituire una modalità multicanale capace di dar voce alle singole istituzioni sanitarie, come società

scientifiche, centri di ricerca, enti del terzo settore, attraverso un sistema di collaborazione e coordinamento per promuovere e sviluppare la MDG sul territorio regionale. Esse coordinano le attività dei diversi nodi della rete definendo standard di riferimento dei processi e dei percorsi di cura, regole di funzionamento, sistemi di monitoraggio e promuovono azioni di miglioramento continuo. La rete ha potenziato la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA) differenziati per genere, es. per infarto, osteoporosi, depressione, patologie cerebrovascolari, BPCO e di linee guida regionali come nel caso del tumore della mammella. Inoltre, promuove continuamente azioni di miglioramento, attività formative e attività informative diffuse rivolte alla popolazione e alla cittadinanza. Non mancano le attività di ricerca che si concretizzano con la pubblicazione di articoli scientifici sulle principali riviste nazionali e internazionali. Particolare spazio è stato dedicato alla collaborazione con gli enti del terzo settore, con le università, con gli ordini dei medici di medicina generale e con gli ordini delle professioni non sanitarie, come gli ordini degli avvocati, con i giornalisti e con le istituzioni scolastiche. Infine, la rete regionale lombarda della MDG è costantemente in contatto e in collaborazione con la rete italiana della MDG; infatti, la referente della MDG di regione Lombardia è membro componente sia del Tavolo tecnico nazionale della MDG presso l'Istituto Superiore di Sanità sia presso l'Osservatorio Nazionale della MDG. La Rete Italiana dedicata allo sviluppo della MDG vede impegnati a partire dal 2016 il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e il Gruppo Italiano su Salute e Genere (GISEG). Queste tre Istituzioni lavorano da allora sinergicamente con una convergenza di obiettivi e di azioni volti alla ricerca scientifica, alla formazione degli attori nel mondo sanitario e all'informazione e comunicazione della popolazione in ottica di genere. La Rete Italiana dedicata allo sviluppo della MDG si avvale inoltre della collaborazione del tavolo tecnico nazionale costituito da tutti i referenti regionali esperti di MDG, nominati dagli assessori regionali. Nel tempo, intorno a questo circuito si sono create importanti forze per la divulgazione della MDG tra cui: la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO), che ha costituito un Gruppo di lavoro sulla MDG e ha come obiettivo quello di stimolare tutti gli Ordini dei Medici italiani all'approfondimento e formazione della MDG, la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Internisti (FADOI), che ha una Sezione sulla MDG con un Gruppo di lavoro di giovani internisti, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), che ha un'Area Salute della Donna che si occupa di MDG; l'Associazione Italiana Donne Medico e l'Osservatorio nazionale sulla salute della donna

e di genere ETS (Fondazione ONDA). La Rete italiana collabora assiduamente con la Società Internazionale di Medicina di Genere (IGM, International Gender Medicine) diretta attualmente dalla professoressa Annamaria Moretti. Dal 2015 i soggetti costituenti la Rete italiana hanno fondato l'*Italian Journal of Gender Specific Medicine*, recentemente rinominato *Journal of Sex and Gender Specific Medicine* che costituisce l'organo di stampa espressione scientifica della Rete e uno strumento di fondamentale importanza per la diffusione della ricerca e della cultura della *gender medicine*. Nel marzo 2024 è stato scelto come rivista ufficiale di IGM. Si aggiungono infine moltissime Società scientifiche italiane che hanno costituito al loro interno Gruppi di studio sulle differenze di genere nelle differenti patologie. In Italia le reti della MDG promuovono l'integrazione funzionale sia tra i diversi livelli di assistenza regionale (ospedaliera e territoriale) sia tra i diversi servizi (sanitari, sociosanitari e sociali) nel rispetto della specificità di ogni territorio regionale, tutte unite dall'obiettivo di promuovere una medicina che tenga conto delle differenze di genere per garantire a tutti i cittadini il diritto equo alla salute.

14.1.2. *La Medicina di Genere in Regione Lombardia*

In Lombardia, la MDG ha trovato terreno fertile per crescere e radicarsi fin dal 2012. Non è stata una semplice adesione formale alle direttive nazionali, ma un processo di trasformazione culturale volontario e organizzativo che ha coinvolto tutte le istituzioni sanitarie e sociosanitarie territoriali, le agenzie di tutela della salute, gli istituti di ricerca e cura a carattere scientifico, le università, gli ordini dei medici di medicina generale, le associazioni, gli ordini professionali non sanitari e la cittadinanza. L'approccio di genere è diventato parte integrante della visione regionale della salute, con l'obiettivo di garantire equità, appropriatezza e personalizzazione delle cure. Le strategie di promozione della MDG messe in campo dalla Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia sono state peculiari e determinanti nel favorire la cultura di genere in ambito sanitario. Va riconosciuto il merito alla Lombardia di esser stata una delle prime regioni italiane ad aver inserito la MDG nei documenti regolatori del servizio sanitario regionale. Anticipando l'entrata in vigore della legge, con la DGR IX/2633 del 2011 e la DGR X/1185 del 2013, è stato istituito un percorso di coordinamento della promozione della MDG, mediante attività formative e assistenziali che hanno preso avvio dai Comitati Unici di Garanzia presenti nelle istituzioni sanitarie lombarde. Quest'ultima DGR ha inserito la MDG nei documenti regolatori del servizio sociosanitario regionale con-

siderandola un obiettivo strategico e uno strumento di governance per la sanità lombarda e prevedendo che ogni Azienda Ospedaliera individuasse almeno due aree di azioni positive in ottica di genere, unitamente all'inserimento della tematica nel piano annuale di formazione. Nel 2014 con la DGR X/2989/2014, la Lombardia è stata la prima regione italiana ad aver inserito la MDG tra gli obiettivi di valutazione dei Direttori Generali. Tali obiettivi prevedevano la definizione di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali trasversali con indicatori di processo e di outcome, in ottica di genere. Nella nostra regione numerosi sono gli atti normativi che hanno riconosciuto la MDG un obiettivo strategico per la tutela della sanità pubblica. Con la DGR X/1185 del 20/12/2013 a oggetto "Determinazioni in Ordine alla gestione del servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2014" sono stati attivati alcuni provvedimenti affinché le istituzioni sanitarie predisponessero un piano annuale delle attività *gender oriented* e una relazione riassuntiva con indicatori di processo e di esito, andando inoltre a individuare e declinare percorsi di sensibilizzazione e di formazione rivolti agli operatori sanitari. A partire dal 2012 sono stati molteplici gli atti normativi che hanno riconosciuto la MDG un obiettivo strategico per la sanità pubblica lombarda, fino ad arrivare all'ultima DGR XII/1827 del 2024 che descrive le determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del Sistema sanitario regionale per l'anno 2025. Anche con il Piano sociosanitario integrato lombardo 2019-2023 Regione Lombardia ha voluto proseguire nel percorso di riconoscimento delle differenze biologiche e socio-culturali di genere come opportunità capace di promuovere equità negli ambiti della tutela della salute. In particolare, il piano socio-sanitario ha rafforzato la promozione di iniziative di prevenzione genere-specifiche e la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici declinati secondo il genere. Ha posto l'attenzione alle problematiche genere specifiche in tutte le azioni di sviluppo sanitario e sociosanitario. Ha favorito l'inclusione degli aspetti di genere nella elaborazione dei flussi informativi e la formazione di tutti gli operatori sanitari, affinché gli aspetti clinici trattati nei diversi ambiti formativi venissero approfonditi e sviluppati anche in ottica di genere. Ha potenziato il confronto con gli ambiti di ricerca studio e formazione accademica affinché fossero sviluppati studi genere-specifici. Ha consolidato le modalità di informazione sulla MDG rivolta alla cittadinanza e alla popolazione con particolare riferimento ai risvolti a livello della salute. Nel corso degli anni sono stati realizzati numerosi eventi divulgativi, video, pubblicazioni a stampa e workshop annuali, i primi dal titolo "La salute della differenza", dedicati agli operatori socio-sanitari. La presidenza del Consiglio Regionale Lombardo, inoltre, nel 2016 ha commissionato una ricerca realizzata da Eupolis Lombardia in collaborazione con il Centro GEN-

DERS-Gender & Equality in Research and Science dell'Università degli Studi di Milano, da cui è scaturito il policy paper dal titolo "L'importanza della Medicina di Genere tra il personale sanitario" pubblicato nel 2016. A partire dal 2019 il percorso di diffusione e di implementazione della MDG si è articolato all'interno della Regione con misure di promozione in diversi ambiti specifici, in ottemperanza a quanto previsto dalle quattro linee di indirizzo del piano per l'applicazione e la diffusione della MDG. La MDG in Regione Lombardia è stata avviata e declinata in coerenza e nel rispetto dei principi contenuti nelle quattro aree previste dal Piano Nazionale per l'applicazione e la diffusione di tale branca trasversale del sapere sanitario, come di seguito indicato:

1. **Percorsi clinici** (prevenzione, diagnosi, cura): l'attivazione dei percorsi di prevenzione, diagnosi e cura in ottica di genere ha richiesto il reclutamento di risorse umane, di risorse strumentali e strutturali e la riorganizzazione di alcuni percorsi clinici di prioritaria importanza secondo una valenza di genere come scientificamente provato dalla *Evidence Based Medicine*. Le principali patologie che sono state sottoposte a rivalutazione dell'approccio clinico-diagnostico, in quanto colpiscono differenzialmente le donne e gli uomini e manifestano peculiari differenze nell'incidenza, nella prevenzione, nella diagnosi, nella risposta ai farmaci e nella prognosi, sono state le patologie cardio-cerebro-vascolari, le patologie metaboliche (sindrome metabolica, iperglicemia e diabete, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, obesità), le patologie neurologiche (cefalee, epilessia e malattie degenerative), le patologie endocrinologiche (patologie della tiroide benigne e maligne), l'osteoporosi, le patologie autoimmuni e le più frequenti patologie neoplastiche (mammella, polmone, colon, melanoma). Sono stati quindi designati ambulatori e formalizzati Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali con valenza di genere. Inoltre, la ASST Fatebenefratelli Sacco ha istituito all'interno dell'Ospedale Macedonio Melloni un modello organizzativo di cura, dedicato interamente alla salute della donna, prima esperienza sul territorio nazionale, mediante l'attivazione di percorsi specifici dedicati alla presa in carico degli ambiti fisiologici e di sviluppo delle varie fasi della sua vita.
2. **Formazione e aggiornamento professionale**: la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia, su indicazione delle proposte designate dal Piano per l'applicazione e la diffusione della MDG in merito alla formazione e all'aggiornamento professionale, ha organizzato numerosi percorsi di aggiornamento rivolti trasversalmente a tutto il personale operante presso le strutture sanitarie. L'obiettivo delle attività formative è stato favorire e consolidare il processo di formazione e di crescita

individuale e della collettività per ribadire la centralità della MDG nei processi di prevenzione, diagnosi e cura, mirando a cure sempre più personalizzate che tengano conto non solo delle differenze di sesso, ma anche dei determinanti biologici sociali ed economici, legati al genere di appartenenza. La formazione in MDG è stata implementata attraverso diverse modalità e in diversi ambiti. Ogni Istituzione sanitaria lombarda ha realizzato corsi di educazione continua (ECM) sia residenziali sia in modalità FAD, ma anche convegni, focus group trasversali e multidisciplinari e progetti di formazione “lifelong learning”. Tali iniziative, svoltesi nell’arco di più di un decennio, hanno coinvolto moltissimi operatori sanitari, tra cui dirigenti medici, dirigenti sanitari (farmacisti, psicologi, biologi), personale del comparto (tecnici, infermieri, operatori socio-sanitari) e personale amministrativo. Le tematiche affrontate nei percorsi formativi sono state molteplici e hanno riguardato i principali argomenti che mettono maggiormente in evidenza le differenze di sesso e genere in ambito sanitario. Gli argomenti di maggior rilievo trattati nei corsi, convegni e focus group hanno fatto riferimento a: malattie cardiovascolari in ottica di genere, malattie neurologiche e psichiatriche in ottica di genere, malattie metaboliche ed endocrinologiche in ottica di genere, urologia al femminile, chirurgia al femminile, la prossimità delle cure in ottica di genere, prevenzione e stili di vita, età e genere, terapia del dolore e genere, genetica sesso e genere, Medicina di Genere e pazienti fragili anziani, patologie autoimmuni e genere, osteoporosi, malattie infettive e genere. Inoltre, in alcune università lombarde come l’Università degli Studi di Milano e l’Università degli Studi di Brescia sono stati attivati numerosi corsi annuali dedicati alla diffusione della MDG con erogazione di crediti CFU. L’Ordine dei medici di Milano ha organizzato diversi eventi formativi sia in modalità FAD sia in presenza, dedicati alla MDG che prevedevano anche il coinvolgimento degli avvocati.

3. **Ricerca e innovazione:** la ricerca scientifica in ottica di genere, sia essa preclinica o clinica, è oramai imprescindibile per studiare e identificare i meccanismi fisiopatologici alla base delle differenze di genere che dovranno poi essere trasferiti nella pratica assistenziale. Le attività di ricerca sia in campo medico sia in campo farmacologico sono indispensabili per far emergere e meglio comprendere le differenze nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta alle terapie. L’implementazione della ricerca in materia di MDG ha lo scopo di promuovere lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata, fondata sull’appropriatezza degli interventi sanitari nel rispetto della *Evidence Based Medicine*. A tal fine in Lombardia sono stati aperti alcuni cen-

tri di ricerca e studio. Il Centro di ricerca e studio per la promozione della MDG, rivolto al personale sanitario, ai cittadini, alle Istituzioni e aperto al territorio afferente alla ASST Rhodense di Garbagnate Milanese, persegue obiettivi di progettualità organizzativa e appropriatezza clinica orientata al genere. Tali obiettivi si fondano su principi di pari opportunità, universalità e rispetto delle differenze di sesso e genere in ambito sanitario. I Centri di ricerca, documentazione e informazione sulla salute di genere, presenti a Brescia e presso l'istituto San Raffaele di Milano, promuovono azioni di ricerca, sensibilizzazione, di informazione, di formazione e di divulgazione scientifica, di azioni pratiche, di applicazione in tema di salute di genere. I centri di ricerca presenti sul territorio regionale vogliono costituire un punto di riferimento per la rete di professionisti sociosanitari, ricercatori e studiosi interessati ad affrontare le differenze di genere negli ambiti sociale, ambientale ed economico e soprattutto della salute. Complessivamente i centri di ricerca lombardi condividono i seguenti obiettivi: implementare percorsi assistenziali e di cura nel rispetto delle differenze di sesso e genere, favorire processi di sviluppo di accesso ai servizi assistenziali tenendo in considerazione le differenze di sesso e genere, promuovere la cultura sanitaria *gender oriented*, promuovere la ricerca clinica, preclinica e farmacologica con valenza di genere, diffondere i risultati delle ricerche mediante la pubblicazione di lavori scientifici.

4. **Comunicazione e informazione:** la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia ha promosso una intensa attività di comunicazione e informazione istituzionale, quale strumento strategico, indispensabile e facilmente fruibile per diffondere e far conoscere ai cittadini, alla popolazione generale, ai pazienti e a tutto il territorio i principi della MDG e soprattutto per favorire una maggiore consapevolezza e una miglior conoscenza del significato dei determinanti che modulano la salute e la malattia. A tal proposito le campagne di informazione sono state incentrate sulla promozione della salute con particolare riferimento alla prevenzione in ottica di genere. Ogni anno le strutture sanitarie organizzano diversi open day e open week in ottica di genere, rivolti alla popolazione e ai territori afferenti alle strutture sanitarie presenti in regione Lombardia. Molte aziende sanitarie hanno realizzato pagine web sui propri portali aziendali per dare maggiore visibilità e risalto agli eventi organizzati e alcune di esse hanno messo a disposizione dei cittadini degli indirizzi mail dedicati per chi avesse delle curiosità da esplicitare o domande da porre a esperti del settore individuati nelle aziende stesse. Al fine di diffondere in maniera capillare la MDG, il gruppo di approfondimento tecnico regionale lombardo ha richiesto

l'emissione di un nuovo francobollo celebrativo della serie tematica "Il senso civico". Il Ministero ha accolto la richiesta e nel novembre 2022, il francobollo dedicato alla MDG è stato stampato dall'Istituto Poligrafico della zecca dello Stato ed emesso.

Infine, si sottolinea la volontà di proseguire il cammino intrapreso molti anni or sono nella convinzione che la MDG meriti una attenzione peculiare e debba essere considerata un obiettivo irrinunciabile per attuare sistemi sanitari capaci di salvaguardare la centralità della persona malata, di favorire la personalizzazione e l'appropriatezza delle cure, di garantire i principi di equità e non di uguaglianza, nel rispetto delle differenze di sesso e genere.

14.1.3. *Nuovi obiettivi per il futuro*

Promuovere e diffondere la MDG in una grande Regione qual è la Lombardia significa saper declinare continuamente un'azione di programmazione strategica, in grado di sviluppare un contesto competente e idoneo a sostenere e orientare gli enti che erogano i servizi sanitari e i diversi attori in campo. La regione Lombardia ha sicuramente potenziali di sviluppo futuri nell'ambito della MDG capaci di rispondere appieno ai nuovi bisogni di salute della popolazione. Con il suo approccio sistemico e partecipativo, la Lombardia si conferma laboratorio di innovazione nella sanità pubblica che si prefigge di integrare continuamente la MDG considerandola una lente attraverso cui osservare l'intero sistema, per renderlo più equo, più efficace e più vicino, cioè rispondente ai bisogni delle persone. Si può fare ancora di più allargando l'approccio di genere a tutte le reti cliniche regionali, compresi medicina d'urgenza, salute mentale, oncologia, e chirurgia vascolare; estendendo i PDTA *genderspecific* a livello territoriale, inserendo la MDG nella medicina territoriale e nei servizi di medicina generale, nei consultori e nelle case di comunità; promuovendo la prevenzione mirata con percorsi di screening diversificati per uomini e donne; rafforzando il coinvolgimento del Terzo Settore per creare reti che includano associazioni di pazienti e stakeholder locali e sviluppando sistemi integrati di raccolta e analisi dati disaggregati per sesso e genere per misurare l'impatto reale nelle politiche sanitarie regionali. Quest'ultimo obiettivo rappresenta una ulteriore sfida per Regione Lombardia perché significa implementare l'utilizzo dei sistemi di intelligenza artificiale (IA) considerando che quest'ultima insieme alla MDG sta formando un'alleanza sempre più strategica per rendere la sanità più equa, personalizzata e inclusiva. L'IA, infatti, con la sua capacità di analizzare i big data e riconoscere modelli complessi, può

rappresentare una risorsa imprescindibile per la medicina genere-specifica a patto che si tenga conto di dati che siano anche genere specifici. L'IA potrà diventare uno strumento di equità, potrà fare la differenza individuando pattern nascosti e differenze di genere nei sintomi, nelle diagnosi e nella risposta ai farmaci; potrà migliorare l'accuratezza nella rilevazione di patologie attraverso algoritmi allenati su dataset bilanciati per sesso e genere e potrà aiutare a progettare trial con campioni rappresentativi, evitando distorsioni storiche. Se i dati usati per addestrare gli algoritmi sono sbilanciati (per esempio troppo maschili), l'IA rischia di amplificare le disuguaglianze invece di ridurle, è quindi fondamentale che i modelli siano costruiti con attenzione alla diversità biologica e culturale, altrimenti si rischia di avere diagnosi e cure meno efficaci per le donne. A tal proposito, Fondazione Onda ETS ha lanciato un appello per promuovere un approccio di genere nell'uso dell'IA in medicina evidenziando i rischi di diagnosi errate e cure meno efficaci per le donne se gli algoritmi non sono bilanciati.

14.1.4. *Conclusioni*

Le reti regionali in ambito sanitario si confermano strumenti strategici indispensabili per l'attuazione pratica della MDG, promuovendone la diffusione capillare e l'integrazione operativa nei contesti clinici nazionali. La loro natura interconnessa consente la creazione di ambienti collaborativi dove il sapere, le esperienze e le competenze vengono condivise, valorizzando approcci multidisciplinari. Il networking, inteso come tessitura di relazioni professionali e sociali, favorisce una crescita continua del sistema sanitario, migliorando la qualità dell'assistenza e contribuendo all'equità dei servizi. In questo scenario, le reti non solo rappresentano un'opportunità di innovazione e sviluppo, ma diventano veri e propri catalizzatori di cambiamento culturale e scientifico. In Lombardia, la MDG ha superato lo stadio di concetto emergente per diventare prassi consolidata, integrata nelle dinamiche cliniche, formative e organizzative grazie alla costruzione di una rete regionale forte, articolata e partecipata. L'attivazione di gruppi tecnico-scientifici, la nomina di referenti nelle strutture sanitarie, e l'adozione di delibere mirate dimostrano l'impegno concreto della Regione nel tradurre la prospettiva di genere in azioni operative. I modelli virtuosi sviluppati, come i PDTA differenziati per genere e il coordinamento interistituzionale tra IRCCS, Università, ASST e ATS, non solo hanno migliorato l'efficienza del sistema sanitario, ma hanno anche favorito l'equità nell'accesso e nella qualità delle cure. Con uno sguardo verso il futuro la Lombardia si conferma laboratorio di innovazione nella sanità pubblica, grazie

all'ampliamento del paradigma di genere a tutte le reti cliniche territoriali. L'integrazione con l'IA rappresenta una frontiera strategica, che potrà dare impulso a una sanità più personalizzata e inclusiva, a condizione che i dati siano disaggregati con attenzione alla diversità biologica e culturale. Solo così l'IA potrà contribuire a diagnosticare meglio, trattare in modo equo e superare *bias* storici che penalizzano le donne. In sintesi, la rete lombarda per la MDG è un esempio di visione strategica, di governance partecipativa che può generare impatti tangibili positivi sul territorio. Essa rappresenta un modello da consolidare, estendere e monitorare, affinché la sanità rispecchi davvero le diversità e risponda in maniera personalizzata ai bisogni di tutti. In conclusione, riteniamo inoltre che si rende necessario mettere in campo strumenti di cooperazione anche mediante la sottoscrizione di protocolli di intesa e di collaborazione interregionali con l'intento di convergere su obiettivi e metodologie condivisi capaci di realizzare nuove iniziative di coprogettazione finalizzate alla promozione continua e costante della cultura della *gender medicine*.

Riferimenti bibliografici

- Istituto Superiore di Sanità. Centro di riferimento per la medicina di genere [Internet]. s.d. [cited 2025 Aug 19]. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/cosa-e>
- Ministero della Salute, *Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della Medicina di Genere per garantire equità e appropriatezza della cura*. Quaderni del Ministero della Salute. 2016;26. Disponibile da: https://promisalute.it/wp-content/uploads/2023/08/Quaderno-MdS_-2016_genere-determinante-di-salute.pdf
- Ministero della Salute, *Piano Nazionale per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere*, Roma, 2019.
- Regione Lombardia, *Delibera XI/5153, 2021: Approvazione del documento "Medicina di Genere: un modello di cura per la Regione Lombardia"*. Giunta Regionale della Lombardia.
- Regione Lombardia, *DGR X/1185: Indicazioni per l'applicazione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Regionale*, 2013.
- Regione Lombardia, *DGR X/2989: Linee guida per l'applicazione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Regionale*, 2014.
- Regione Lombardia, *Deliberazione della Giunta Regionale XII/1824 del 18 marzo 2024*, 2024.
- Regione Lombardia, *L'importanza della medicina di genere tra il personale sanitario*, Policy paper, novembre 2016.
- Signani F., *Potenziare la gender medicine: i saperi necessari*. Mimesis / UNIFESTUM Edizioni, [2024], p. 318.
- <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/>

DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/qualita-e-appropriatezza/medicina-genere/medicina-genere?utm_source=chatgpt.com

<https://www.centrostudinazionalesalutemedicinadigenere.it/>

<https://www.giseg.it>

<https://www.fnomceo.it>

<https://www.fadoi.org>

<https://www.simg.it/>

<https://www.donnemedico.org/>

<https://fondazioneonda.it/it/>

<https://www.intgsm.org/>

<https://www.gendermedjournal.it/>

14.2. Toscana

di Mojgan Azadegan*, Michela Maielli**

14.2.1. Il Centro di Coordinamento Salute e Medicina di Genere in Toscana

L'approccio alla medicina in un'ottica di genere si fonda sulla consapevolezza che l'erogazione di cure appropriate non possa prescindere dalla "centralità del paziente" e della "personalizzazione delle terapie", L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), definisce la "Medicina di Genere" come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

La Regione Toscana, anticipando i tempi, è stata la prima Regione a inserire nel suo Piano socio-sanitario l'elemento di "genere". Da oltre 10 anni, il Centro di coordinamento Regionale Salute e Medicina di Genere (SMdG) rappresenta una eccellenza a livello nazionale con la volontà di diffondere e applicare la Medicina di Genere (MdG) nel Servizio Sanitario Regionale con un modello organizzativo "a rete".

Con il DGR n. 144 del 2014, la Regione Toscana ha istituito il Centro di Coordinamento, anticipando in questo modo la Legge 3/2018 e la normativa nazionale riguardante il piano per l'applicazione e la diffusione della MdG.

Il Centro Regionale predispone annualmente una programmazione e un monitoraggio delle azioni relative ai percorsi sanitari, alla formazione e alla comunicazione nell'ambito della MdG. Tale relazione è deliberata dalla Giunta Regionale (DGR), sancendo il raggiungimento degli obiettivi stabiliti dalla normativa nazionale. In questi anni numerose delibere della Giunta Regionale hanno delineato questo percorso all'interno del sistema regionale. Tutto ciò al fine di realizzare un sistema a rete in grado di garantire e promuovere lo sviluppo omogeneo della SMdG e la sua attuazione tramite interventi capillari su tutto il territorio regionale.

L'obiettivo principale è includere in tutte le aree mediche una nuova dimensione basata sulle differenze di sesso e/o genere, non solo in termini biologici e clinici, ma anche culturali e socio-psicologici, al fine di miglio-

* Responsabile Centro di Coordinamento Regionale Salute Medicina di Genere - Regione Toscana. Referente Medicina di Genere Regione Toscana presso l'Osservatorio Nazionale Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità.

** Responsabile di settore assistenza ospedaliera, qualità e reti cliniche Regione Toscana - Direzione Sanità, welfare e coesione sociale.

rare la salute di tutti attraverso una medicina realmente personalizzata, più efficace e attenta alle esigenze reali delle persone.

Con il DGR n. 960 del 2018 la Regione Toscana ha recepito la normativa nazionale sulla MdG contenuta nella Legge 3/2018, nonché il Piano per la applicazione e la diffusione della MdG.

L'ufficio di coordinamento regionale SMdG è stato istituito nel 2019 ed è costituito dal responsabile del Centro, il dirigente del Settore regionale competente in materia di governo clinico o suo delegato, il coordinatore dell'Organismo toscano per il governo clinico (già Consiglio Sanitario Regionale), i coordinatori aziendali SMdG, i referenti dei Centri SMdG di area territoriale. L'ufficio di coordinamento si riunisce regolarmente per condividere con tutti i coordinatori aziendali della rete regionale i temi dei quattro obiettivi della normativa nazionale e le modalità di implementazione di questi.

Tra gli obiettivi del Centro si menzionano l'incremento del numero di PDTA a livello regionale e aziendale implementati in un'ottica di genere, la promozione dei percorsi assistenziali integrati di cure con il medesimo obiettivo, l'implementazione del tema della MdG come area prioritaria nell'ambito dei bandi di ricerca regionali e nazionali, lo sviluppo di soluzioni innovative di accesso ai servizi sulla base del genere.

Un percorso da segnalare è l'istituzione, nel 2024, del Centro Regionale per le Mutilazioni genitali femminili presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. In considerazione delle competenze avanzate dei professionisti presenti, l'AOUP è stata individuata quale sede della chirurgia ricostruttiva dell'apparato genitale femminile (MGF), chiamata a operare in rete con i servizi ospedalieri e territoriali per la cura delle MGF servendosi di una équipe multidisciplinare di professionisti che assicuri la presa in carico delle pazienti con MGF.

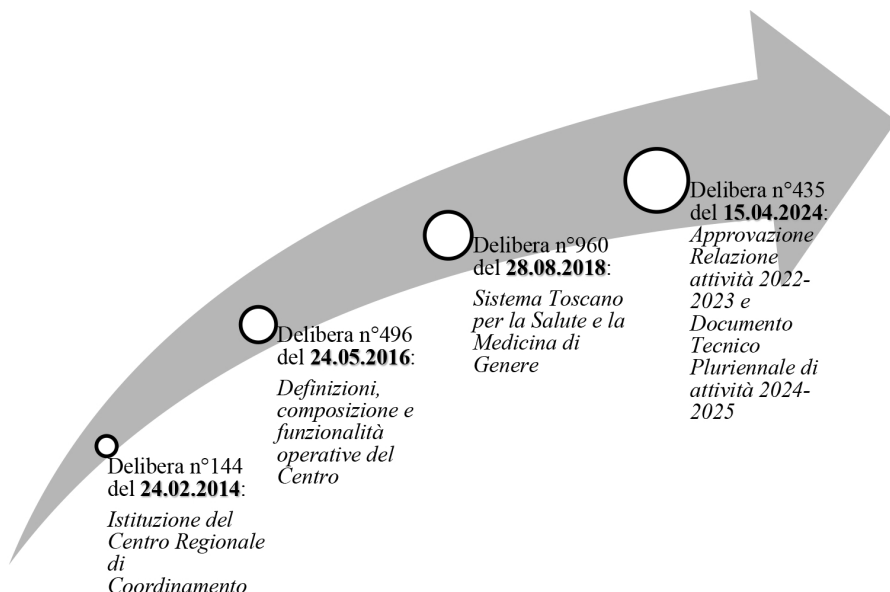
Conformemente a quanto previsto dal Piano nazionale per la Medicina di Genere, con nota del 6 giugno 2019 la Direzione sanità, welfare e coesione sociale della Regione Toscana ha dato mandato alle Aziende Sanitarie di costituire i Centri SMdG aziendali individuando i soggetti rappresentativi delle diverse professionalità e realtà aziendali. L'interdisciplinarietà dei coordinamenti è un punto di forza dei coordinamenti regionali e aziendali.

Per lo sviluppo della programmazione delle attività formative e dei progetti inerenti all'area dell'educazione alla salute in un'ottica di genere sono stati adottati specifici protocolli tra Aziende Sanitarie, Aziende Ospedaliere-Universitarie, Università e IRRCS.

Inoltre, il Centro di Coordinamento Regionale partecipa costantemente alla stesura del Piano Sanitario e Sociale Integrato Regionale (vedi Deli-

berazione del Consiglio regionale 30 luglio 2025, n. 67: Approvazione del Piano sanitario e sociale integrato regionale 2024-2026).

Fig. 1 - *Il percorso istituzionale*



14.2.2. *Formazione, aggiornamento professionale e strategie di comunicazione*

Il Decreto sull'approvazione del Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere, a firma del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Università e della Ricerca prevede l'insegnamento della Medicina di Genere e l'organizzazione degli eventi tematici all'interno del Piano Formativo Regionale in quanto obiettivi strategici.

La Regione Toscana, inviando tale decreto a tutte le Direzioni Aziendali e alle formazioni aziendali, ha inserito nel Piano Formativo Regionale e nel Piano Formativo di tutte le Aziende Sanitarie tale obiettivo strategico, la cui realizzazione e attuazione dovranno essere valutate entro i prossimi tre anni.

In base a queste indicazioni, il Centro SMdG, spinto dalla forte convinzione che la formazione sia la base necessaria per il passaggio culturale verso la promozione della Medicina di Genere, ha sviluppato la

formazione su tre livelli. Difatti, ai fini dell'implementazione del Piano nazionale della Medicina di Genere, attraverso i coordinamenti aziendali di SMdG sono stati organizzati (a) corsi di base trasversali rivolti a tutti i profili sanitari, (b) corsi specifici di settore e (c) corsi sulle tematiche emergenti.

A livello regionale abbiamo affrontato con tutte le Aziende Sanitarie tematiche emergenti quali l'impatto dell'IA e dei cambiamenti climatici sulla salute e Medicina di Genere.

Abbiamo promosso la diffusione della cultura ed educazione alla salute di genere tra le comunità locali grazie alla collaborazione con i Comuni.

In occasione dell'evento "La Salute delle donne" all'interno della manifestazione annuale "Toscana delle donne" abbiamo partecipato insieme a tutti i coordinamenti aziendali SMdG riportando le nostre esperienze e mettendo in evidenza le attività svolte riguardanti la SMdG.

Recependo le direttive nazionali e regionali, ciascuna Azienda Sanitaria ha inserito nel proprio sito web specifiche pagine dedicate alla Medicina di Genere al fine di implementare le attività di comunicazione ed informazione istituzionale, favorendo la conoscenza della MdG tra i professionisti e nella popolazione.

Per quanto riguarda le collaborazioni con le istituzioni universitarie, al fine di promuovere l'insegnamento della Medicina di Genere presso gli atenei toscani da anni sono attive diverse realtà, tra cui meritano menzione:

- Il Master di II livello in Salute e Medicina di Genere, istituito presso l'Università degli Studi di Firenze (giunto ormai alla X edizione), con l'obiettivo di formare figure professionali con una conoscenza multidisciplinare in grado di promuovere e attuare una cultura di genere nel campo della prevenzione, diagnosi e terapia delle varie patologie. Il Master fornisce conoscenze nel vasto panorama multidisciplinare della salute e Medicina di Genere, sviluppando le competenze necessarie per lo sviluppo dei programmi e obiettivi comuni nella ricerca scientifica preclinica e clinica genere specifica, nonché la promozione dei cambiamenti socio culturali e organizzativi sanitari necessari a limitare le disuguaglianze di genere nell'accesso ai servizi.
- Il Corso di perfezionamento Salute e Genere, istituito presso l'Università degli Studi di Pisa.

14.2.3. *Obiettivi conseguiti e riconoscimenti*

La collaborazione con altri soggetti a livello regionale e nazionale per la promozione e lo sviluppo della SMdG è uno degli obiettivi del Centro di Coordinamento. A livello regionale abbiamo fornito un contributo importante attraverso la partecipazione attiva ai lavori dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (OTGC) e la collaborazione con la rete regionale Malattie Rare per il censimento dei PDTA genere specifici.

Inoltre, tramite le numerose collaborazioni con i sindacati, associazioni come FIDAPA e il Consiglio di cittadinanza, l'ANPI, il Centro di Coordinamento è riuscito a informare e sensibilizzare la popolazione realizzando uno degli obiettivi della normativa nazionale.

Da sottolineare che da anni, nel Piano delle attività previste per il coordinamento regionale e aziendale è prevista la collaborazione con i referenti aziendali del “programma dei bollini” della Fondazione ONDA, tramite l'organizzazione di eventi aziendali e territoriali.

La realizzazione di un sistema a rete a livello aziendale e interaziendale con i referenti regionali, ha permesso uno scambio proficuo di esperienze e conoscenze creando sinergie con altre istituzioni. Da mettere in evidenza la lunga e proficua collaborazione con l'ARS da cui è scaturita la pubblicazione del volume “Salute di Genere in Toscana” a opera dell'Agenzia.

A livello regionale, si sottolineano i vari riconoscimenti per quanto riguarda il miglior impatto delle pubblicazioni scientifiche nella Medicina di Genere nella quale spicca l'AOU in quanto vincitrice del secondo premio a livello nazionale al Best Italian Hospital 2024. Tale selezione è avvenuta attraverso l'analisi di vari parametri ricavati da fonti accreditate (Ministero salute, PNE-Agenas, Banca dati SSN, Atlante Sanità, Pubmed, ecc).

Non sono mancati riconoscimenti a livello internazionale: a dicembre 2023 il Centro di Coordinamento Regionale SMdG è stato invitato a partecipare, in rappresentanza della Regione Toscana quale unica Regione a essere coinvolta, a un evento organizzato dal ProMIS in collaborazione con il Parlamento Europeo a Bruxelles affrontando il tema del rafforzamento dei servizi sanitari ponendo il genere al centro del percorso di cura.

14.2.4. *Prospettive future*

In conclusione, la salute e medicina di genere deve entrare nelle buone pratiche del sistema sanitario. A tal fine è necessario rendere tutto ciò alla portata del cittadino, tenendo presente che per l'applicazione della normati-

va nazionale riguardante la SMdG occorre un importante e mirato investimento a livello socio sanitario.

Le sfide del futuro nell'ambito di Salute e Medicina di Genere dovrebbero prevedere una maggiore collaborazione con i Medici di Medicina Generale (MMG) e le professioni sanitarie, attraverso una sensibilizzazione e formazione capillare a livello ordinistico. Quanto sopra mette sempre di più in evidenza la necessità di implementare le collaborazioni a livello nazionale e inter-regionale, non solo come momento di arricchimento, ma soprattutto per fortificare la rete nazionale dei referenti regionali della Medicina di Genere. Il tavolo dei referenti regionali presso l'Istituto Superiore di Sanità resta un importante luogo di confronto per ridurre le disomogeneità degli approcci regionali valorizzando l'inter-scambio delle esperienze maturate.

Riferimenti bibliografici

Decreto sull'approvazione del Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere a firma del Ministero della Salute di concerto con il Ministro dell'Università e della Ricerca (in attuazione dell'articolo 3, comma 4, della Legge 11 gennaio 2018, n. 3).

Deliberazione del Consiglio regionale 30 luglio 2025, n. 67: Approvazione del Piano sanitario e sociale integrato regionale (PSSIR) 2024-2026

DGR Toscana n. 144 del 2014 www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5082327&nomeFile=Delibera+n.144+del+24-02-2014.

DGR Toscana n. 960 del 2018.

DGR Toscana n. 1316 del 2019.

DGR Toscana n. 435 del 2024.

Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018), 6 maggio 2019.

14.3. Abruzzo

di Lia Ginaldi*, Ernesto Aitella**, Massimo De Martinis***

14.3.1. Strategie di governance e obiettivi a livello regionale

La Regione Abruzzo, consapevole del ruolo della Medicina di Genere (MdG) nell'empowerment sanitario, ha da tempo intrapreso un percorso strutturato per integrarne i principi all'interno delle politiche sanitarie regionali, improntando a essi obiettivi e strategie di governance e mettendo in campo varie iniziative volte all'applicazione di una visione di genere in medicina, con l'obiettivo di garantire appropriatezza ed equità delle cure.

A seguito del recepimento del Piano Nazionale per l'applicazione e diffusione della MdG da parte della Regione Abruzzo, è stato istituito il Gruppo Tecnico Regionale con competenze multidisciplinari in MdG (DPF010/20_21.10.20), e in una strategia di rete sono stati costituiti i gruppi di coordinamento aziendali nelle quattro Aziende Sanitarie Locali (ASL) della Regione, ciascuno con un proprio referente, per le azioni di monitoraggio e raccordo con il Tavolo Tecnico Regionale.

Inoltre, è stato elaborato dai componenti del Tavolo Tecnico Regionale e approvato in Giunta, il Piano Regionale per la MdG (PR-MdG) in Abruzzo (DGR 14/2022). Contenuti e struttura organizzativa si sono articolati secondo i Programmi e gli Obiettivi previsti dal Piano Nazionale, ma contestualizzati nella realtà del territorio regionale, tramite analisi del profilo di salute ed equità e opportune analisi di contesto orientate al genere.

L'Abruzzo, con l'adozione del PR-MdG e con atti di governo regionale, ha così formalizzato l'impegno strategico verso la MdG, riconoscendone la centralità nel Sistema Sanitario Regionale (SSR).

Per applicare un approccio di Genere alle politiche sanitarie sul territorio, le azioni prioritarie programmate nel PR-MdG sono state: 1. orientare secondo la MdG le scelte e le direttive regionali in campo sanitario e 2. definire linee di indirizzo e obiettivi strategici *gender oriented* per le Direzioni Generali delle ASL. Puntando su un approccio integrato e personalizzato per la salute di tutti i cittadini, si è quindi avviato un percorso

* Referente Medicina di Genere Regione Abruzzo; Università L'Aquila, Allergologia e Immunologia ASL Teramo.

** Specialista Ambulatoriale, Dip. Medicina Territoriale ASL Teramo; Dip. MeSVA Università L'Aquila.

*** Componente Tavolo Tecnico Medicina di Genere Regione Abruzzo; Università L'Aquila, Lungodegenza ASL Teramo.

strutturato per integrare i principi della Medicina e Farmacologia di Genere in tutte le politiche sanitarie regionali.

14.3.2. *La Rete della Regione Abruzzo per la Medicina di Genere*

Con l'obiettivo di realizzare il cambiamento culturale necessario a orientare la sanità verso una medicina personalizzata *gender oriented*, è stata implementata la Rete per la MdG sul territorio regionale, che ha permesso di coordinare le azioni tra Assessorato alla Sanità, ASL, Università, Società Scientifiche e Ordini Professionali, favorendo lo scambio di buone pratiche e la definizione di linee guida regionali.

Obiettivo strategico è stato implementare le sinergie tra SSR e Atenei abruzzesi per costruire insieme salute e benessere sociale nel territorio regionale, integrando le funzioni di prevenzione, diagnosi e cura con la formazione e la ricerca, come previsto dai Piani Nazionali. In linea con questi indirizzi è stata inserita la MdG nel Piano Strategico 2020-25 dell'Università de L'Aquila, nello spazio dedicato alla Promozione della Salute e del Benessere, ed è stato costituito un Centro Studi Strategie di Genere presso l'Università "G. D'Annunzio" di Chieti/Pescara. La condivisione di obiettivi tra il PR-MdG e il Piano Strategico dell'ateneo aquilano ha favorito l'attuazione di azioni coordinate e complementari, in una logica di rete e sinergia operativa (pianificazione di modelli organizzativi condivisi *gender oriented* per il miglioramento della salute, definizione di indicazioni operative nel campo della prevenzione e del management sanitario, diffusione di una cultura di genere fra studenti, operatori sanitari e cittadini attraverso azioni integrate di formazione e comunicazione). Risultati di queste sinergie sono stati anche convegni scientifici a valenza regionale, patrocinati da Università e Regione, in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza.

Anche presso l'Università di Teramo, nel dipartimento di Scienze Politiche, è stato istituito un Corso di formazione su Cultura di genere, intersezionalità e percorsi di inclusione, e sono state realizzate sinergie per individuare linee programmatiche per l'area "politiche sociali e sanitarie". Il contributo per l'area della salute in questo contesto si è indirizzato alla valorizzazione delle differenze di genere secondo la cultura dell'inclusione, e alla proposta di uno Spazio Bioetico orientato al genere in sanità, con l'obiettivo di offrire un luogo di riflessione interdisciplinare e formazione continua a operatori sanitari e amministrativi su temi etico-general e specifici di genere.

La realizzazione di una rete capillare per la promozione di una Cultura di Genere, inclusiva di Istituzioni, Società scientifiche, Ordini professionali, Associazioni sindacali, Plessi scolastici, Comitati provinciali e comunali, Fondazioni operanti sul territorio, si è articolata attraverso la pianificazione di iniziative nell'ottica dell'intersezionalità.

14.3.3. *Orientamento del Piano Regionale della Prevenzione in ottica di Genere e Coordinamento Intersettoriale Prevenzione-Cronicità*

Azioni prioritarie realizzate per la promozione di strategie *gender-oriented* in sanità sono state 1. l'inserimento della MdG nel Piano Regionale della Prevenzione (PRP), declinando secondo una "visione di genere" le diverse azioni trasversali di sistema previste (inter-settorialità, formazione, lenti di equità e comunicazione), e 2. l'orientamento del Piano Regionale della Cronicità in ottica di genere, in collaborazione rispettivamente con il Servizio Prevenzione Sanitaria, Medicina Territoriale del Dipartimento Sanità e l'Agenzia Sanitaria Regionale (ASR).

Valutando le priorità di intervento sulla base dei dati provenienti dall'analisi di contesto regionale, azioni di genere *equity oriented* sono state individuate e inserite in più punti del PRP 2021-2025 (DGR 29.12.2021 n. 920).

Nel Protocollo d'intesa Regione Abruzzo Direzione Regionale INAIL Abruzzo per la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro (DGR 17.06.2019 n. 341) era già stata data una particolare attenzione alle differenze di genere. Azioni trasversali tra PRP e PR-MdG sono state proposte per quanto riguarda la prevenzione dei rischi lavorativi nell'ambito del Programma Predefinito (PP) 8 del PRP, come l'azione *equity oriented* per la prevenzione del rischio "Stress correlato al lavoro" che, in particolare tra il personale sanitario, risente di una forte influenza di genere. L'azione definisce strategie mirate, collegate ai Piani Aziendali per il Risk Management.

Sintesi del profilo di salute ed equità e analisi di contesto hanno segnalato che in Abruzzo le donne svolgono meno attività fisica degli uomini, e ciò le predispone a una maggiore morbidità. Nell'ambito del programma predefinito comunità attive è stata inserita l'azione *equity oriented* "Attività fisica e differenze di genere" (PP2-Azione 7), volta ad attivare e promuovere strategie finalizzate a diminuire la sedentarietà della popolazione femminile, e diverse iniziative sono state realizzate sul territorio coinvolgendo

vari attori (Dipartimenti di Prevenzione e di Cure Primarie, Università, Società Sportive), attraverso progetti condivisi e trasversali (Street Science Running, Ateneo in Movimento, Comunità attive).

La promozione di interventi di prevenzione orientata al genere in contesti multietnici e socialmente svantaggiati, in cui varie condizioni si sovrappongono e amplificano le disuguaglianze, è tra le azioni previste dal PR-MdG. I dati demografici regionali documentano un rapido aumento della popolazione immigrata, prevalentemente di sesso femminile. L'azione *gender oriented* intersettoriale PP5-6 “riduzione delle disuguaglianze nella percezione del rischio di infortuni domestici tra i cittadini stranieri” è tuttavia rivolta in particolare a maschi tra i 18 e 34 anni, di medio o basso grado d'istruzione, che hanno scarsa percezione del rischio e sono quindi più vulnerabili. Tale azione, realizzata grazie alla collaborazione dei settori Sociale e Sanità e ad accordi con Comuni, Questure, Associazioni e altri stakeholder, prevede la diffusione di informazioni in italiano e in lingua madre sulla prevenzione degli incidenti.

Il coordinamento intersettoriale prevenzione-cronicità prevede l'adozione di programmi di screening mirati e protocolli terapeutici differenziati per sesso e l'emanazione di Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) *gender oriented* per malattie croniche non trasmissibili (MCNT).

Il coinvolgimento di referenti delle Strutture sanitarie ospedaliere e distrettuali e di rappresentanti dei medici di medicina generale (MMG) nei Tavoli tecnici multidisciplinari per l'elaborazione e la revisione di PDTA regionali e aziendali, ha consentito, attraverso un sistema di rete, la pianificazione di percorsi clinici di continuità ospedale-territorio con presa in carico globale e personalizzata del paziente. Un traguardo significativo è stato l'inserimento di criteri di valutazione di genere nei percorsi assistenziali integrati per le MCNT a più alta prevalenza, come patologie oncologiche (tumore mammario e del colon-retto), malattie respiratorie croniche (fibrosi polmonare), dermatite atopica, malattie neurodegenerative (Parkinson) e reumatiche, fibromialgia, diabete, osteoporosi e fratture da fragilità. Oltre il 60% dei PDTA è stato aggiornato in ottica di genere e altri sono in via di revisione per includere strategie mirate di follow-up, indicatori di outcome disaggregati, raccomandazioni specifiche su dosaggi e monitoraggio di eventi avversi.

14.3.4. Sanità Digitale e Medicina di Genere

Il Piano della Regione Abruzzo per la Telemedicina (PRT_DGR 481/2020) promuove l'impiego di piattaforme digitali e servizi di telemedi-

cina per migliorare l'assistenza sanitaria e assicurare continuità assistenziale, raggiungendo pazienti in aree periferiche.

L'attenzione al genere nell'utilizzo della telemedicina e delle tecnologie digitali e la creazione di linee guida per l'applicazione di modelli di telemedicina *gender oriented* rientrano tra gli obiettivi del PR-MdG per garantire che l'intelligenza artificiale (IA), ormai pervasiva in sanità, sia in grado di rappresentare le specificità di genere. In base a una disamina delle disuguaglianze di genere nell'accesso e nella capacità di uso delle nuove tecnologie e ad analisi delle tecnologie disponibili e applicabili sul territorio regionale, sono state definite azioni che prevedono 1. empowerment di pazienti e operatori sanitari, con attenzione alle differenze di genere in base ai diversi bisogni e contesti, 2. progetti di ricerca clinica mirata, e 3. validazione e applicazione di modelli digitali *gender oriented* per la possibile applicazione a vari settori della pratica clinica.

Il progetto nazionale EX-Health prevede la creazione di una rete di regioni per condividere esperienze e buone pratiche negli ambiti strategici della MdG e della sanità digitale, con l'obiettivo di fornire raccomandazioni e linee guida da applicare nei sistemi sanitari regionali. In questa rete l'Abruzzo ha contribuito, con la Campania, la Puglia, la Calabria e la Sicilia, all'elaborazione del Documento di Posizione EX-Health per l'Italia del Sud, attraverso momenti di confronto, analisi congiunte e la definizione di progettualità comuni.

La sanità abruzzese ha di recente dato il via al potenziamento della telemedicina per i pazienti cronici, e al fine di realizzare l'equità di genere nelle tecnologie per la salute digitale si è avviato in Abruzzo l'inserimento della MdG e delle linee operative del documento di posizione EX-Health nel progetto regionale per la telemedicina. Il PRT è stato integrato con moduli specifici per patologie con significativo impatto di genere. L'adozione di servizi digitali è stata inoltre pianificata come complemento ai PDTA rivisti per genere, per esempio consulti specialistici a distanza e sistemi di *alerting* per effetti collaterali a farmaci.

14.3.5. *Formazione Universitaria, Aggiornamento Professionale e Strategie di Comunicazione*

Tra gli obiettivi prioritari della Regione Abruzzo è centrale la messa in atto di iniziative volte a implementare la formazione del personale sanitario. Dal 2019 il Piano Formativo Regionale per l'Educazione Continua in Medicina (ECM) ha segnalato i Percorsi Formativi sulla MdG come obiet-

tivi di interesse strategico per la Regione (ASR det. n. 1 del 31.10.2019), ed è stato richiesto l'inserimento della MdG nel Piano Regionale di Formazione Continua 2021 di tutte le professioni sanitarie (RA306340-20.10.20) e dei medici convenzionati (MMG e PdL) (RA295564-09.10.20).

Con l'approvazione del PR-MdG, il SSR ha riconosciuto e formalmente integrato la MdG tra gli Obiettivi Formativi Regionali, in linea con le raccomandazioni nazionali. ASR e Commissione Regionale ECM hanno definito Percorsi Formativi su Medicina e Salute di Genere per il triennio 2023-25 (Piano Formativo Regionale ECM 2022_ Det.Verbalet 26.11.2021), sono stati avviati piani formativi di MdG per il personale ASL di tutte le professioni sanitarie, e sono stati realizzati corsi specifici su tutto il territorio regionale in collaborazione con gli Ordini Professionali.

Tra le iniziative formative universitarie messe in campo dagli Atenei abruzzesi, in linea con le indicazioni del Piano Formativo Nazionale per la MdG e gli obiettivi ONU dell'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile, saperi orientati al genere sono stati inseriti, in modo trasversale e transprofessionale, nei percorsi formativi universitari di area medica e socio-sanitaria. La MdG è stata integrata nelle attività didattiche dei Corsi di Laurea di Medicina e Chirurgia e delle Professioni Sanitarie e nei percorsi formativi delle Scuole di Specializzazione, e si sono svolti corsi dedicati e attività seminariali sulla MdG, con erogazione di crediti formativi universitari (CFU). In particolare, l'Università de L'Aquila ha istituito, nell'ordinamento didattico del CLM di Medicina e Chirurgia, un insegnamento specificamente dedicato alla MdG, in linea con le progettualità e gli obiettivi del Piano Strategico di Ateneo 2020-25. Inoltre, per quanto riguarda l'offerta formativa post-laurea, fin dal 2019, è attivo presso l'ateneo aquilano un Master di II livello in "Medicina, Salute e Cultura di Genere: dalla ricerca di laboratorio, alla clinica, all'organizzazione sanitaria", rivolto alla formazione di professionisti di diverse discipline per l'acquisizione di specifiche competenze sulle problematiche di genere sia nel settore clinico che della programmazione sanitaria e della comunicazione. Frutto della rete di sinergie tra SSR e Università, il Master è stato patrocinato dall'Assessorato alla Sanità della Regione Abruzzo, e promosso tra le azioni di empowerment sanitario, comunicazione e disseminazione della Cultura di genere sul territorio, nell'ambito del Progetto triennale "Medicina di Genere" (ASL Teramo/Fondazione Tercas). Infine, come Progetto pilota per l'anno accademico 2025/26, il Master è entrato a far parte, in rete con altre Università, Istituzioni e Imprese, del Progetto Edunext (Next Education Italia), supportato dal MUR nell'ambito delle azioni del PNRR per la digitalizzazione, l'innovazione e una formazione tecnologicamente avanzata e inclusiva, rispondente alle esigenze della società.

Nell'ambito della comunicazione, sul Portale Sanità della Regione è stato attivato un sito WEB per la MdG, e sono state organizzate iniziative di prevenzione per la promozione di corretti stili di vita orientati al genere e campagne di informazione e sensibilizzazione sull'importanza del determinante genere per la salute, partecipando a progettualità di società scientifiche e istituzioni del territorio, tra cui anche incontri di comunicazione nelle scuole, nell'ambito delle iniziative trasversali tra il programma "Scuole che promuovono salute" (PP1 del PRP) e le azioni di comunicazione previste nel PR-MdG.

14.3.6. Prospettive Future e Sinergie di Rete con l'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni per Progettualità Condivise

La Regione Abruzzo intende proseguire nel percorso di integrazione strutturale della MdG nella programmazione sanitaria, con benefici concreti in termini di equità, efficacia e sostenibilità del sistema salute. I prossimi obiettivi comprendono il rafforzamento della rete regionale anche attraverso la creazione di centri di riferimento multidisciplinari, l'ampliamento dei PDTA e degli screening gender oriented, l'implementazione di piattaforme digitali per la condivisione dei dati e la telemedicina secondo una visione di genere, e soprattutto il potenziamento del network di collaborazioni e progettualità condivise con le altre Regioni sull'intero territorio nazionale. L'importanza della rete dei Referenti Regionali per la MdG si riflette nella sua capacità di garantire coerenza e continuità d'azione su tutto il territorio nazionale. Ogni Referente, incaricato di coordinare e programmare con una prospettiva di genere le attività nei diversi ambiti di interesse, è centrale per garantire cure più appropriate, fondate sulle evidenze scientifiche relative alle differenze di genere, con un impatto positivo non solo sulla salute dei cittadini, ma anche sulla sostenibilità economica del SSN.

A supporto di questo impegno, il Tavolo dei Referenti Regionali, istituito presso l'ISS, rappresenta un luogo di confronto, condivisione e reciproco apprendimento, e un prezioso strumento per valutare lo stato di avanzamento delle iniziative regionali e promuovere un approccio sinergico tra le diverse realtà territoriali. Le Regioni italiane, infatti, presentano livelli differenti di esperienza e operano in contesti socio-territoriali spesso molto diversi tra loro. Proprio per questo motivo il confronto e il lavoro in rete possono consentire di ridurre le disomogeneità, valorizzando le buone pratiche sviluppate dalle Regioni più avanzate e adattandole ai diversi contesti

locali. La rete dei Referenti si configura inoltre come un importante strumento di sensibilizzazione nei confronti delle istituzioni regionali e nazionali, richiamandole alla necessità di integrare la dimensione di genere nella programmazione sanitaria. Infine, la rete dei Referenti Regionali si integra attivamente con il mondo scientifico e formativo, collabora con istituzioni accademiche, società scientifiche e centri di ricerca, contribuendo alla crescita di una cultura di genere sempre più radicata.

In conclusione, promuovere la rete è fondamentale non solo per monitorare le attività regionali ma anche per assicurare omogeneità e continuità nei processi legati alla MdG su scala nazionale, supportare la condivisione delle migliori pratiche, ridurre le disuguaglianze tra le Regioni e stimolare ricerca, formazione e collaborazione interdisciplinare, potenziando la cultura della MdG a tutti i livelli del SSN.

Riferimenti bibliografici

- Agenzia per la coesione territoriale, “Agenda ONU 2030 per lo sviluppo sostenibile”. <https://www.agenziacoesione.gov.it/comunicazione/agenda-2030-per-lo-sviluppo-sostenibile/>
- ASR e Commissione Regionale ECM. “Piano Formativo Regionale ECM 2022”. <https://www.asrabruzzo.it/sites/default/files/2023-01/piano%20formativo%20ECM%202022>
- Caracciolo F., “Piano Regionale della Prevenzione 2021-2025 Abruzzo Una Visione di Genere”. Salute di genere, prevenzione e stili di vita: la Regione InForma. *Evento di Comunicazione. Palazzo Camponeschi, L'Aquila, 14 dicembre 2023.*
- European Institute for Gender Equality (EIGE) Report. “Artificial intelligence, platform work and gender equality”. Report 2022. <https://eige.europa.eu/about/projects/artificial-intelligence-platform-work-and-gender-equality> https
- Ex-Health “Documento di Posizione per l'Italia del Sud: Campania, Abruzzo, Puglia, Calabria, Sicilia”. https://helaglobe.com/wp-content/uploads/2024/10/SUD_ExHealth_Doc-di-posizione_.pdf
- Ginaldi L., Giammaria A., “Medicina di Genere in Abruzzo. Attualità e prospettive”. Medicina di Genere Newsletter, ISS EpiCentro, aprile 2021, p. 7. <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/aggiornamenti>
- Ginaldi L., De Martinis M., Aitella E., Senesi, Mertý Taraborrelli M. *et al.*, “Gender differences in the psychopathological impact of the third pandemic wave of SARS-CoV-2 on healthcare workers: results of the ‘Covid-19 Stress-Test’ study at Teramo hospital”, *J Sex Gender Specif Med*, 2024, 10(3): 130-138. doi: 10.1723/4343.43283
- I Progetti Innovativi per la Sanità con la ASL di Teramo: “Medicina di Genere”. <https://www.fondazionetercas.it/i-progetti-innovativi-per-la-sanita-con-la-asl-di-teramo-medicina-di-genere-un-densitometro-per-lospedale-di-teramo/>

Ministero della Salute, “Piano Nazionale per l'applicazione e diffusione della MdG”, 6.5.2019. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf

Ministero della Salute e Ministero dell'Università e della Ricerca, “Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere”, 24.03.2023. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1683290411.pdf>

“Piano della Regione Abruzzo per la Medicina di Genere 2021”. https://sanita.regione.abruzzo.it/sites/default/files/allegato_pr_abruzzo_medicina_di_genere_2021.pdf

“Piano regionale della prevenzione 2021-2025 Regione Abruzzo”. Allegato A. https://sanita.regione.abruzzo.it/sites/default/files/prevenzione/piano_prevenzione/prp_16_12_2021_-_copia.pdf

“Piano Strategico di Ateneo 2020-2025”. Aggiornamento 2023 (del. 38/2023). <https://www.univaq.it/include/utilities/blob.php?item=file&table=allegato&id=49>

Portale Sanità Abruzzo. “Medicina di Genere Regione Abruzzo”. Sito WEB per la MdG. <https://sanita.regione.abruzzo.it/tags/medicina-di-genere>

Regione Abruzzo, “Linee operative sullo sviluppo dei servizi di telemedicina”. https://sanita.regione.abruzzo.it/sites/default/files/2022_05_17_pianooperativoregioneabruzzo.pdf

.

15. Comunicazione e informazione oltre gli stereotipi di genere

di Chiara Bidoli*

Stiamo vivendo un periodo storico di grande instabilità, caratterizzato da continue emergenze e da una crisi globale senza precedenti che ha impatti a livello economico, geopolitico, climatico e demografico. In questo contesto di crisi prolungata, definito anche “permacrisi” (definizione coniata dal *Collins Dictionary* nel 2022), alimentato da un’iperconnessione che subiamo e che facciamo fatica a gestire, comunicare la “Salute” è una sfida particolarmente complessa. Se guardiamo al nostro Paese, la comunicazione e l’informazione in ambito sanitario non può che tenere conto di alcune rilevanti criticità e fragilità. Da una parte l’Italia ha il tasso di natalità tra i più bassi al mondo, dall’altra è tra i Paesi con la popolazione più longeva, ma non per questo in salute, con uno sbilanciamento che sta mettendo a dura prova la sostenibilità del nostro welfare e la tenuta stessa del SSN. In particolare, le donne vivono più a lungo degli uomini ma spesso in condizioni di salute peggiori, si stima che quelle italiane trascorrono – in media – il 21% in più della loro vita in uno stato di malattia rispetto agli uomini. A queste evidenze si aggiunge che stanno aumentando le malattie croniche, non solo tra gli anziani, il tasso di povertà assoluta tra i bambini (che orma riguarda circa 1,3 milioni di minori, fonte Eurostat 2024) e c’è una diffusione preoccupante delle malattie mentali tra adolescenti e giovani adulti, favorite da un uso massiccio della tecnologia ma anche dalle incertezze sociali, economiche e lavorative.

In questo contesto critico, in grande e continua evoluzione, comunicare la salute è prima di tutto un atto di responsabilità perché quando è efficace perché comprensibile, basata su evidenze scientifiche ed empatica, svolge un ruolo fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi di salute

* Giornalista Scientifica.

pubblica sia da un punto di vista etico, ma anche economico e strategico. Comunicare “bene” la salute è una sfida che chiama in gioco, prima di tutto, l’ambito della prevenzione che significa agire a livello culturale perché siano adottati quotidianamente stili di vita salutari, siano considerati pratica abituale gli screening, sia dato valore al tempo dedicato alla cura e, soprattutto, siano coinvolti efficacemente i giovani.

L’indagine, appena pubblicata, sugli stili di vita dei ragazzi (12-19 anni) che vivono in Italia, realizzata dal Laboratorio Adolescenza e Istituto di Ricerca Iard, ha evidenziato che il 38% del campione intervistato (rappresentativo degli adolescenti italiani) ha affermato di essere d’accordo con la seguente frase: “Indipendentemente dai miei comportamenti e dalla prevenzione, se sono destinato ad ammalarmi, mi ammalerò”, mostrando un disarmante fatalismo. Il 70% dei giovani ha anche dichiarato di cercare informazioni inerenti la salute principalmente sui social, considerati come fonti autorevoli. Questi dati, da soli, richiamano l’urgenza di cambiare strategia comunicativa che deve diventare più efficace perché possa far breccia sui ragazzi che sono il vero motore del cambiamento culturale, necessario anche per superare gli stereotipi di genere che rendono ancora miope la ricerca, la diagnosi e la cura delle malattie. Per attuare un vero cambiamento però, come documentato da innumerevoli studi, bisogna agire sin dalla prima infanzia. L’età che permette di dare un “imprinting” sugli stili di vita sono, infatti, i primi anni di vita, in particolare i primi “mille giorni” (che comprendono i nove mesi di gravidanza e i primi due anni di vita) considerati dalla comunità scientifica come la finestra temporale più importante nella vita di un individuo per orientare nel tempo le sue traiettorie di salute. Sensibilizzare i neogenitori e, dalla prima infanzia, i bambini stessi sull’importanza di scegliere ogni giorno cibi sani, fare movimento e circondarsi di amore e affetti può essere determinante per prevenire malattie invalidanti e pericolose come sovrappeso, obesità e diverse malattie croniche, contribuendo così alla costruzione di una società più sana.

Al tema della prevenzione si aggiunge la sfida prioritaria della medicina contemporanea, che punta verso una medicina “personalizzata” o di “precisione” che, anche in questo caso, non può prescindere dalle questioni di genere. Negli ultimi decenni, grazie alle innovazioni nel campo della biologia molecolare, delle biotecnologie, della genetica, dell’informatica e grazie alle recenti opportunità generate dalla IA, si stanno facendo passi importanti in questa direzione. Si tratta di un approccio che tiene conto delle specificità biologiche, delle differenze ambientali, socio-culturali ed economiche del singolo soggetto che ha fatto crescere l’interesse verso lo studio delle differenze di sesso che trovano conferme nella cosiddetta “Medicina di Genere” o “medicina genere-specifica”. L’OMS definisce il

“genere” non solo da un punto di vista biologico e riproduttivo ma come un insieme di fattori che incidono sulla salute globale dell’individuo che tiene conto degli stili di vita, delle abitudini adottate, delle condizioni lavorative e familiari, dell’accessibilità ai servizi sanitari, della percezione del dolore, dell’impatto della malattia all’interno del nucleo familiare.

Un nuovo approccio medico e culturale che considera la donna nella sua unicità e complessità e la cui origine viene fatta risalire a un articolo della cardiologa Bernadine Healy dal titolo “The Yentl Syndrome” pubblicato sul *The New England Journal of Medicine* nel 1991. La Yentl citata nell’articolo, protagonista del racconto “Yentl the Yeshiva Boy” di Isaac Bashevis Singer, è una giovane donna che si travestiva da uomo per poter accedere all’istruzione religiosa riservata ai maschi. Healy la fece diventare il simbolo della disparità di trattamento tra uomini e donne e coniò il termine “Sindrome di Yentl” per denunciare il fatto che le donne ricevevano cure mediche adeguate solo quando i loro sintomi erano simili a quelli dei maschi evidenziando, così, la sottovalutazione del dolore femminile, spesso minimizzato, ma anche la disparità nella ricerca medica che non teneva conto delle specificità biologiche e ormonali femminili. Nel caso delle malattie cardiovascolari di cui si occupava la Healy, il fatto che le donne fossero meno rappresentate nei campioni clinici ha, di fatto, generato un ritardo nell’identificazione dei sintomi cardiaci più propriamente femminili (come il dolore toracico atipico), con impatti che hanno riguardato sia la diagnosi che le cure. Da allora qualcosa è cambiato ma c’è ancora molto da fare. Le discriminazioni che tutt’ora subiscono le donne nella ricerca sperimentale e farmacologica, così come pure nella cura delle patologie, richiedono un cambio radicale di prospettiva. È urgente un riconoscimento delle differenze che possa aumentare la consapevolezza e le conoscenze sugli elementi distintivi di queste differenze, una discussione da inserire in un ambito più ampio di dibattito sulla parità di genere. Solo così è possibile assicurare equità e appropriatezza delle cure, ma anche un approccio rispettoso e partecipativo del genere femminile al dibattito scientifico nell’ambito della ricerca. Per farlo occorre partire dall’educazione dei più giovani che deve essere orientata per far superare i *bias* di genere e cambiare lo sguardo verso il genere femminile.

Un ottimo spunto in questo senso viene da un recente studio, condotto dall’University College di Londra, pubblicato sulla rivista accademica *Women’s Health*. Lo studio inglese si è occupato di analizzare quale era il percepito di ragazze e ragazzi sul ciclo mestruale. Attraverso una survey e dei focus group mirati è emerso che i ragazzi inglesi, in percentuale uguale femmine e maschi, volevano saperne di più sulle mestruazioni non solo da un punto di vista fisiologico, ma anche su quali erano gli effetti sulla psi-

che, sul benessere generale, sulle prestazioni scolastiche e sportive. Sempre dallo studio è emerso che i ragazzi ritenevano utile che le informazioni fossero date sin dalla scuola primaria, attraverso momenti di spiegazione scientifica a cui affiancare approfondimenti dedicati solo alle femmine e sessioni miste che potessero favorire il confronto tra i diversi sessi. Nelle conclusioni del rapporto i ricercatori hanno evidenziato che le mestruazioni risultano ancora “fortemente stigmatizzate” e che “la mancanza di educazione e normalizzazione dei cicli difficili impedisce alle ragazze di cercare aiuto”. Dal lavoro è anche emerso che le sessioni miste sono risultate fondamentali per migliorare la comprensione generale sul tema e sono state viste come una leva utile per aiutare i maschi a comprendere e supportare le amiche, e future partner, durante le varie fasi della vita, in un’ottica anche a lungo termine. Conoscere come funzionano gli ormoni sin dall’adolescenza permette a donne e uomini di affrontare con maggiore consapevolezza momenti come la gravidanza o la menopausa.

Questa ricerca, una delle tante che si è occupata di analizzare l’efficacia di progetti a sostegno della salute femminile ricorda quanto sia necessario, perché la comunicazione funzioni, un approccio integrato che coinvolga in modo proattivo tutta la comunità e si basi su reali necessità e concreti bisogni informativi. Ma non solo. Servono dati e informazioni da commentare, monitorare, condividere. Solo così, con competenze rafforzate da evidenze, con informazioni che rispondono ai reali bisogni della popolazione, è possibile contrastare le fake news che dilagano soprattutto online. È proprio qui, nell’ambito digitale, che si gioca la partita cruciale della comunicazione sanitaria. Informare online permette di diffondere in modo ampio il sapere scientifico che oggi può essere comunicato attraverso siti, social, ma anche app, piattaforme informatiche, sistemi di telemedicina, che permettono di raggiungere chiunque, ovunque, fornendo anche servizi di consulenza e messaggi personalizzati, con l’ulteriore vantaggio di farlo in tempo reale.

Secondo alcuni dati riportati nel rapporto 2024 di “Meridiano Sanità” (di The European House Ambrosetti) il 90% dei cittadini europei desidera poter accedere online ai propri dati sanitari e l’80% è favorevole a condividere tali dati per accedere a iniziative di prevenzione e favorire lo scambio di informazioni con i propri referenti sanitari. L’ambito digitale è più che una possibilità per comunicare è già la realtà su cui occorre investire per cogliere le opportunità offerte dallo sviluppo, sempre più veloce, della tecnologia. Per essere efficaci nella comunicazione, però, è necessario rispettare alcune regole che rimangono valide sia on che offline. Occorre innanzitutto modulare modi e strumenti in base al target a cui ci riferiamo e mantenere un approccio flessibile che permetta di utilizzare più mezzi per

veicolare lo stesso messaggio. Il report di “Meridiano Sanità” suggerisce dei modelli e strategie di comunicazione sanitaria, che rispondono a diversi tipi di obiettivi facilmente adattabili in base ai destinatari e al contesto in evoluzione. Il primo è quello di creare consapevolezza (*raise awareness*) attraverso la sensibilizzazione del pubblico su questioni specifiche di salute e prevenzione attraverso, per esempio, campagne di sensibilizzazione su temi specifici. Il secondo, il “Behavior Change Communication” (BCC), mira a comprendere le motivazioni, le barriere e i fattori che influenzano il comportamento umano, non limitandosi a fornire informazioni ma cercando di attirare l’attenzione del pubblico attraverso il coinvolgimento di figure di spicco che possano favorire cambiamenti positivi. È il caso, per esempio, delle campagne per limitare la diffusione del virus influenzale che vedono il coinvolgimento di testimonial noti. E, infine, la personalizzazione dei messaggi partendo dalle fasce generazionali e di genere. Nel rapporto vengono distinti almeno 5 cluster differenti: bambini e pre-adolescenti (0-14 anni), adolescenti e giovani (15-29 anni), adulti giovani (30-45 anni), adulti maturi (46-60 anni) e anziani (over 60). Per i bambini, i genitori e la scuola rappresentano i principali “target” della comunicazione per il ruolo cruciale che svolgono nella trasmissione e la mediazione delle informazioni e dei modelli di comportamento. Per gli adolescenti ha un ruolo fondamentale la sfera digitale, in particolare i social che offrono contenuti brevi, focus multimediali e interazione. Negli adulti c’è una maggiore consapevolezza dei rischi per la salute ma poco tempo per informarsi, per questo i messaggi devono essere mirati, il più possibile personalizzati e presenti sia sui canali digitali che tradizionali. Negli anziani, invece, il rapporto fiduciario con il medico, il farmacista, la testata giornalistica di riferimento fa la differenza.

A queste indicazioni si aggiungono le linee guida fornite dall’OMS, secondo le quali una comunicazione sanitaria efficace deve rispettare 6 principi chiave: ampia accessibilità, indipendentemente dal livello di istruzione; semplicità del messaggio, che dev’essere possibilmente anche visivo; credibilità, sostenuta dall’autorevolezza dei relatori e dal contenuto scientifico; rilevanza del messaggio per il target a cui è riferito, i messaggi devono essere percepiti dal destinatario come utili; puntualità, il messaggio deve arrivare al “momento giusto” e, infine, attuabilità, l’informazione deve contenere una “call to action” che favorisca, nel concreto, il cambiamento.

Nell’analisi di “Meridiano Sanità” viene suggerita anche un’altra strategia per la promozione della salute: la “Nudge Theory”, ovvero la “spinta gentile”, orientata a influenzare il comportamento delle persone senza costringerle o limitare la loro libertà di scelta, anzi offrendo soluzioni che possano essere percepite come semplici, attrattive, immediate. È il caso

delle scelte “di default” che vengono proposte automaticamente, con un consenso implicito da parte del target a cui il messaggio è rivolto. Nella città di Takahama, in Giappone, dove questa tecnica viene utilizzata spesso in ambito sanitario, i risultati sui tassi di adesione ai programmi di screening sono aumentati sensibilmente mostrando l'efficacia di una comunicazione che stimoli, anche semplicemente facilitando la burocrazia, un'azione concreta.

Un'ultima considerazione sulla possibilità che ha oggi la “medicina narrativa” di rendere più “sentito” e interiorizzato un tema di salute. Ogni giorno siamo iper-stimolati da contenuti, soprattutto digitali, brevi e non approfonditi. Le storie vere, raccontate in modo autentico sul web, su carta, ma anche attraverso video, podcast o dal vivo durante gli eventi, possono diventare dei messaggi potenti, che arrivano facilmente ai destinatari, a cui possono essere affiancati facilmente approfondimenti scientifici. La combo è estremamente efficace e va a lavorare nel profondo sulle abitudini, sui cambiamenti culturali, sui pilastri della prevenzione. I destinatari di eccellenza di questa comunicazione più partecipata e sentita sono le donne che attivano una sorta di “sorellanza” che ha un ruolo prezioso, prima ancora che nella diffusione dei messaggi, nella creazione di una comunità intorno a valori di solidarietà e reciproco sostegno che aiuti a contrastare le disuguaglianze, promuovere l'emancipazione, realizzare reti di aiuto. Che poi significa contribuire in modo efficace alla diffusione della “buona” informazione sui temi di salute.

Riferimenti bibliografici

- Corbellini G., Lalli C., *Bioetica per perplessi. Una guida per perplessi*, Mondadori, Milano, 2016.
- Hoogendoorn C.J., Rodríguez N.D., “Rethinking dehumanization, empathy, and burnout in healthcare context”, *Curr Opin Behav Sci*, 2023, 52: 101285. doi: 10.1016/j.cobeha.2023.101285

Conclusioni: Medicina e Farmacologia di genere, l'urgenza della sfida dell'equità

di *Alessandro Nanni Costa**

Perché possiamo considerare urgente la sfida della medicina di genere e, in particolare, quali aspetti possiamo definire urgenti nella clinica, nella formazione, nella ricerca e, non ultima, nell'informazione? Esistono ancora un soffitto di vetro da rompere, un paradigma da sostituire, una consuetudine storica, o preistorica, da interrompere?

La medicina di genere ha inizio con i movimenti femministi degli anni '80 e viene rivelata al mondo sanitario da Bernadette Healy, che descrive la sindrome di Yentl nel 1990 con un editoriale sul prestigioso *New England Journal of Medicine*. Il Libro Bianco 2025 edito dalla Fondazione Onda risponde a queste domande?

Se riflettiamo sui contenuti del Libro Bianco 2025 apparentemente queste domande incontrano una risposta negativa. Sul piano normativo abbiamo un quadro definito che ha portato alla realizzazione di piani nazionali e regionali dedicati, consistenti come presupposti e come operatività, con indicatori attuali e revisioni programmate; sul piano della ricerca disponiamo di un "Centro per la Medicina di Genere" istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, con competenze scientifiche di elevato livello, posto come nodo di altri Centri di Studio e Ricerca, di una Fondazione prestigiosa e importante come la Fondazione Onda e di reti dedicate alla ricerca, alla formazione e alla informazione.

Tuttavia, come avviene spesso nei confronti delle proposte realmente innovative formulate da personalità di alto valore, nonostante un consenso quasi generale sul piano culturale e di evidenza sul piano scientifico, il cambiamento e l'introduzione di una diversa modalità di pensiero e di lavoro mostrano un percorso lento, faticoso, chiaro nella direzione, ma limitato nella concretezza.

* Comitato Nazionale per la Bioetica.

A tutt'oggi la medicina di genere non fa parte delle attività “core” del sistema sanitario e del sistema ricerca in Italia, ed è spesso “confinata” in luoghi di riferimento prestigiosi, riconosciuti e apprezzati, ma raramente presente nella realtà quotidiana del paziente, del ricercatore e del cittadino.

In particolare, sul piano farmacologico le differenze di genere hanno un rilievo limitato e la sperimentazione riconosce limitatamente la necessità di differenziare i generi a livello preclinico e, soprattutto, a livello clinico.

Un esempio fra tutti: la somministrazione di vaccini non considera le differenze nella risposta anticorpale fra i generi.

Sul piano didattico l'insegnamento della medicina è prevalentemente unico e la comunicazione delle problematiche di genere limitata.

Può essere utile allora rivedere un quadro d'insieme e valutare quali siano le risposte reali ai bisogni che questa realtà rappresenta.

Innanzitutto, dobbiamo considerare che la medicina di genere non significa solo “donne vs uomini”, come sesso biologico (male/female), ma che si dedica allo studio di come il genere influenzi la prevenzione, la patogenesi, le manifestazioni cliniche, la risposta ai farmaci e l'accesso alle cure. L'obiettivo diviene allora la personalizzazione della cura, tenendo conto delle differenze biologiche, dei ruoli e delle aspettative, e dei diversi comportamenti socioculturali e ambientali.

La stessa metafora del “soffitto di vetro” in medicina viene spesso utilizzata per descrivere le barriere invisibili che impediscono alle donne (e ad altre categorie marginalizzate) di accedere a posizioni di leadership, ricerca e decision-making nel sistema sanitario. Le conseguenze nella realtà sono disparità salariali, scarsa rappresentanza femminile ai vertici accademici e ospedalieri, minore assegnazione di fondi e ruoli industriali/ di ricerca, e stereotipi di genere. Se la medicina di genere non viene sufficientemente rappresentata e, in particolare, il genere femminile, pur rappresentando la maggioranza dei professionisti sanitari, è sottorappresentato nella ricerca e nei ruoli decisionali, allora le priorità di studio e l'interpretazione dei dati rischiano di ignorare differenze importanti. La carenza di prospettive diverse può a sua volta perpetuare *bias* diagnostici, terapie non ottimali e linee guida che non contemplano diversità di sesso/genere.

Su questo abbiamo esempi concreti ed evidenze:

- in cardiologia: i sintomi dell'infarto miocardico nelle donne possono essere atipici; le donne sono state storicamente sottorappresentate negli studi clinici cardiologici;
- in farmacologia: differenze nel metabolismo dei farmaci (es. alcuni psicofarmaci, antidolorifici) possono richiedere dosaggi diversi;

- nello studio delle malattie autoimmuni: molte sono più frequenti nelle donne, ma i meccanismi immunologici e gli impatti sociali ricevono spesso meno attenzione;
- nella ricerca e nella leadership: meno donne come PI (Principal Investigator), editrici di riviste e membri di comitati regolatori, con conseguente impatto sulle priorità di ricerca.

Appare necessario allora cercare di individuare principali sfide che attendono una risposta, quali:

- la sottorappresentazione femminile negli studi clinici e nei comitati decisionali;
- la mancanza di disaggregazione dei dati per sesso e genere;
- i pregiudizi impliciti che influenzano diagnosi, trattamento e valutazione professionale;
- le strutture lavorative che penalizzano maternità/ruoli di cura (orari rigidi, carenza di supporti);
- l'assenza di politiche sistematiche per la parità salariale e la promozione trasparente.

Le possibili soluzioni appaiono complesse, ma è possibile individuare alcuni capisaldi che possono essere raggiunti e applicati.

A livello di ricerca:

- richiedere la disaggregazione obbligatoria dei dati per sesso e, quando possibile, per genere, tenendo conto per esempio delle popolazioni pediatriche in base a fasce di età;
- incentivare studi che analizzino interazioni tra sesso/genere e trattamento;
- richiedere nei bandi pubblici e privati una maggiore rappresentanza femminile come PI, nei comitati di revisione e nei Comitati Etici.

A livello clinico:

- rendendo obbligatoria la formazione sulla medicina di genere per professionisti sanitari, non solo attraverso una generica specialità, che non esiste, ma all'interno dei principali insegnamenti e nelle singole specialità;
- richiedendo che le linee guida includano differenze di presentazione e risposta terapeutica tra generi, comprendendo anche la pediatria;
- rendendo obbligatorio l'aggiornamento dei protocolli diagnostici per ridurre i bias (es. ischemia cardiaca nelle donne).

A livello istituzionale e organizzativo:

- favorendo politiche per promozione e reclutamento che favoriscano l'equità tra generi, come la trasparenza sui criteri di carriera e di retribuzione;
- realizzando programmi di mentoring e sponsorship per donne e gruppi sottorappresentati;

- istituendo orari flessibili, congedi parentali equi e strutture di supporto (asili aziendali, job sharing).

A livello normativo e di finanziamento:

- condizionando parte dei finanziamenti pubblici alla qualità della proposta in termini di integrazione di sesso/genere;
- rendendo obbligatori il monitoraggio e il reporting obbligatorio su parità di genere nei beneficiari di fondi.

Tra tutte queste iniziative vorrei sottolineare e approfondire le implicazioni nella ricerca: se la direzione attuale va verso un bilanciamento fra i generi nelle popolazioni studiate, si sta profilando come necessaria, anche grazie ad autorevoli contributi, una separazione nella ricerca tra i generi, includendo non solo i generi femminili e maschili, ma anche quello pediatrico, nel quale i bambini sono spesso considerati piccoli adulti, solo con differenze di peso nei dosaggi.

Altrettanto importante il tema del dosaggio dei farmaci che, anche per diversi principi di comune utilizzazione, deve essere riconosciuto differente tra i due generi.

Proseguendo fra i diversi temi vanno anche tenuti presenti la cultura e la formazione per sensibilizzare contro stereotipi di genere e *bias* impliciti tramite formazione continua, rendendo obbligatoria l'integrazione della medicina di genere nei curricula universitari e nelle specializzazioni.

Ed infine la misurazione dei progressi attraverso:

- indicatori chiave come la percentuale di donne in ruoli dirigenziali, la disaggregazione dei dati in pubblicazioni, l'equità salariale, la rappresentanza femminile negli studi clinici;
- report periodici sulla revisione delle politiche.

La medicina di genere potrebbe essere una leva strategica per migliorare la qualità, l'equità e l'efficacia delle cure. Superare il soffitto di vetro non è solo una questione di giustizia: è essenziale per una ricerca e una pratica clinica migliori. Servono un approccio integrato tra politiche, formazione, cultura e risorse per rimuovere le barriere e portare la prospettiva di genere in ogni fase della medicina.

Perché tutto questo non è stato ancora raggiunto e appare “non vicino”?

È una difficile e complessa domanda a cui personalmente darei diverse risposte.

Il cambiamento necessario sarebbe rilevante per l'intero sistema scientifico e culturale del mondo sanitario in tutti i suoi aspetti e porterebbe a una visione della realtà completamente diversa; sarebbe un'innovazione quotidiana e di prospettiva di forte cambiamento, che quasi naturalmente un sistema complesso e variegato “naturalmente” non accetta spontaneamente.

La seconda risposta viene dal mondo “woke”: è molto più facile mettere gli asterischi in una realtà dell'apparenza, di social/media poveri di contenuti e di facile allineamento, che agire concretamente verso il cambiamento.

Oggi si dovrebbe essere “non ottimisti”, soprattutto considerando le attuali complessità o, meglio, l'attuale crisi che il sistema sanitario in generale attraversa. Ma le sempre più numerose popolazioni professionali femminili che stanno entrando nel sistema sanitario, lo fanno con consapevolezza dei diritti, senza illusioni, ma con convinzione del ruolo nella società. Ho visto tutto questo attraverso 40 anni di lavoro nel sistema pubblico, dei quali quasi 20 come Direttore Generale del Centro Nazionale Trapianti.

Credo possiamo avere fiducia nelle loro capacità e nella parità di fatto che conquisteranno, come già stanno facendo, nell'attuale società.

Vi aspettiamo su:

www.francoangeli.it

per scaricare (gratuitamente) i cataloghi delle nostre pubblicazioni

DIVISI PER ARGOMENTI E CENTINAIA DI VOCI: PER FACILITARE
LE VOSTRE RICERCHE.



**Management, finanza,
marketing, operations, HR**

**Psicologia e psicoterapia:
teorie e tecniche**

**Didattica, scienze
della formazione**

**Economia,
economia aziendale**

Sociologia

Antropologia

Comunicazione e media

Medicina, sanità



**Architettura, design,
territorio**

**Informatica, ingegneria
Scienze**

**Filosofia, letteratura,
linguistica, storia**

Politica, diritto

**Psicologia, benessere,
autoaiuto**

Efficacia personale

**Politiche
e servizi sociali**

FrancoAngeli

La passione per le conoscenze

Copyright © 2025 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy. ISBN 9788835184560

L'undicesima edizione del Libro bianco è incentrata sul tema della Medicina e Farmacologia di Genere, con l'obiettivo di delinearne il percorso evolutivo, presentando i traguardi raggiunti e le nuove sfide da affrontare.

Dal 2019, anno in cui venne emanato il "Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere", sono stati compiuti significativi passi in avanti verso l'integrazione della prospettiva di genere nella clinica e nella ricerca; tuttavia, sono ancora molte le questioni che rimangono aperte in un orizzonte in cui il cambiamento culturale in atto dovrà necessariamente armonizzarsi con l'innovazione tecnologica e la crescente iperspecializzazione.

Il libro raccoglie i contributi di numerose personalità autorevoli, appartenenti alla comunità scientifica e rappresentanti delle Istituzioni, che hanno fatto la storia nel nostro Paese della Medicina e della Farmacologia di Genere, contribuendo a un cambio di paradigma per promuovere una medicina sempre più a misura della singola persona, dunque equa e anche sostenibile.

Il volume dedica uno spazio di approfondimento alle evidenze emergenti e ai nuovi scenari di cura, secondo un'ottica di genere, nell'ambito della salute cardiovascolare, della salute mentale e dell'oncologia. I protagonisti e principali esperti dei vari settori raccontano come rete, ricerca, formazione e informazione siano le leve strategiche per proseguire la strada verso l'equità nella salute.

Le considerazioni conclusive, secondo una lettura in chiave bioetica, forniscono ulteriori e preziosi spunti di riflessione in termini di prospettive per il futuro prossimo.