

I manuali SIFO

FARMACIA DI GENERE



*Un ringraziamento speciale va a **Pavel Petraglia**, autore dell'immagine di copertina:*

“Pensiero Felice”
Collezione privata
TECNICA MISTA

FARMACIA DI GENERE



SIFO - Società Italiana di Farmacia
Ospedaliera e dei servizi farmaceutici
delle aziende sanitarie

Il progetto è a cura dell'Area scientifico-culturale SIFO Informazione Scientifica, counseling e farmacia narrativa e del Tesoriere SIFO, Maria Ernestina Faggiano.

Responsabili Scientifici di Progetto: Antonio Consiglio, Mariarosanna De Fina, Maria Vittoria Lacaita.

Revisione a cura di Daniela Scala, Coordinatore dell'Area scientifico-culturale SIFO Informazione Scientifica, counseling e farmacia, e Maria Ernestina Faggiano, Tesoriere SIFO.

DATI AGGIORNATI A LUGLIO 2023

PREFAZIONE Daniela Scala	pag. 5
INTRODUZIONE Mariarosanna De Fina	pag. 9
CAPITOLO 1 FARMACOLOGIA E FARMACI: DIFFERENZE CHE POSSONO CAMBIARE IL DECORSO DELLA MALATTIA Centola R, Consiglio A, Monzillo J, Lacaita MV, Sgarbi V.	pag. 13
CAPITOLO 2 FARMACOVIGILANZA E GENERE Cananzi P, De Fina M, Scicchitano F.	pag. 21
CAPITOLO 3 LA NARRAZIONE: STRUMENTO PER IMPLEMENTARE UNA FARMACIA DI GENERE Faggiano ME, Scala D.	pag. 35
CAPITOLO 4 NEOPLASIA MAMMARIA: PATOLOGIA RARA NELL'UOMO Consiglio A, Scicchitano F.	pag. 51
CAPITOLO 5 LA DEPRESSIONE NEL CICLO DI VITA FEMMINILE E DIFFERENZE DI GENERE Bellato N, Calzavara E, Campanardi MC, De Vivo G, Magni E, Muserra G, Nobili S, Pastore P, Pennetta P, Rossetti N, Senatori V.	pag. 67
CAPITOLO 6 LA SCLEROSI MULTIPLA: UNA PATOLOGIA DI GENERE? Centola R, Di Mauro, M Sgarbi V.	pag. 93
CAPITOLO 7 SPERIMENTAZIONI CLINICHE E GENERE De Fina M, Marinozzi A, Polito G.	pag. 127
CONCLUSIONI De Fina M, Faggiano ME, Scala D.	pag. 141

PREFAZIONE

Daniela Scala

Perché scrivere un volume sulla Farmacia di genere? Perché sempre di più la letteratura scientifica ci mostra e dimostra che la risposta ai farmaci in ciascuno di noi dipende da tanti fattori, molte volte trascurati, incluso il sesso e il genere. È noto che la risposta terapeutica dipende dalle interazioni tra geni, ambiente e cultura, perciò è importante definire i concetti di sesso e genere.

Il “sesso” si riferisce alle differenze biologiche che producono organismi maschili, femminili e transgender e questo determina differenze biologiche importanti nella risposta ad un farmaco. Il termine “genere” indica l’impatto dei determinanti socio-economici e le aspettative culturali socialmente costruite, associate all’essere maschio, femmina o transgender. Anche queste differenze influiscono sugli effetti di un farmaco. Una donna è, di solito, una femmina (sesso) che fa determinate esperienze e che è cresciuta in una determinata società (che tende a considerare diversamente femmine e maschi). Ciò fa in modo che la cultura della donna sia diversa da quella dell’uomo. Ad esempio, è noto che la percezione del dolore tra donne e uomini è diversa. È possibile, inoltre che, almeno in certe zone del nostro Paese, essere uomo o donna comporti essere occupati in lavori diversi e avere un reddito diverso. Tutto ciò può influenzare la risposta ai farmaci¹.

Talvolta, “genere” è stato usato per indicare solo il genere femminile. Di conseguenza, il genere, da alcuni, è stato equiparato a “donna”, e ciò ha generato e genera una grande confusione, ma è oramai chiaro che la medicina di genere considera entrambi i sessi e i transgender, dando pari dignità a tutti. Inoltre, “sesso” e “genere” sono stati considerati dicotomici, ma oramai è noto che le differenze biologiche possono essere modificate dal genere, ossia dall’ambiente e dalla società in cui una persona vive ed opera, suggerendo che tra sesso e genere esistono interazioni complesse e costanti, tanto da non risultare agevole la distinzione del ruolo dell’uno e dell’altro.

È anche noto che, molto spesso, sembra che l’uso del termine “genere” abbia sostituito il termine “sesso” laddove questo sembrerebbe più appropriato. Molti studi di carattere biologico che indagano le differenze tra maschi e femmine a livello cellulare, morfologico o fisiologico vengono titolati come studi di genere. Si può presumere che questo sia avvenuto per aderire, almeno

formalmente, alle direttive delle più importanti autorità sanitarie, dall'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) alle autorità sanitarie dell'Unione Europea, fino ai numerosi Ministeri della Salute di importanti Paesi europei^{2,3}, che hanno progressivamente disposto che nelle ricerche biomediche venissero presi in considerazione, sistematicamente, i dati di sesso e di genere. L'OMS ha costituito dal 2002 il Dipartimento per il genere e la salute della donna (GWH, *The Department of Gender and Women's Health*), riconoscendo che esistono differenze nei fattori che determinano la salute e nei fattori che determinano il carico di malattia per uomini e donne. Inoltre, dopo aver affermato che il sesso (dati biologici) e il genere (dati di ruolo socio-culturali) sono importanti determinanti poiché regolano le condizioni di salute e malattia degli uomini e delle donne, e che le differenze di genere e di sesso devono essere considerate in ogni programma per la salute, stabilisce che le ricerche *gender sensitive* devono considerare: i ruoli e le responsabilità di uomini e donne nella società; la posizione sociale e l'accesso alle risorse di uomini e donne; l'effetto sulla salute e sul benessere determinato dalle regole sociali che governano i comportamenti maschili e femminili².

Tale approccio è stato adottato anche dal nostro Ministero della Salute che, a Maggio 2019, ha emanato il "Piano per l'Applicazione e la Diffusione della Medicina di Genere", in attuazione dell'articolo 3 comma 1 della legge 3/2018⁴.

Portare avanti un approccio clinico, formativo e di ricerca *gender sensitive* comporta oneri aggiuntivi in termini di risorse economiche, umane e di competenze, poiché richiede l'adozione di metodologie qualitative, tra le quali la narrazione, e quindi un'integrazione del sapere squisitamente tecnico con quello delle scienze umanistiche.

Questo volume raccoglie, sintetizzandoli, i dati degli studi sull'influenza delle differenze biologiche e di quelle culturali e socio-economiche sull'effetto dei farmaci in ogni persona, sia in termini di efficacia (evidenza di effetti terapeutici) che di sicurezza (manifestazione di effetti avversi di una o più tipologie).

BIBLIOGRAFIA

1. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007;Feb;55(2):81-95.
2. WHO. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. Gender, Women and Health WHO; Geneva, Switzerland: 2009. Disponibile online https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44168/9789241563857_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y ultimo accesso 02.01.2023.
3. European Institute for Gender Equality, Concepts and Definitions. 2018. Disponibile online: <https://eige.europa.eu/gendermainstreaming/> ultimo accesso 02.01.2023.
4. Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere in attuazione della legge 3/2018 del Ministero della Salute. Disponibile online https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf ultimo accesso 02.01.2023.

INTRODUZIONE

Mariarosanna De Fina

Nell'ambito clinico, il significato dei termini sesso e genere, pur avendo una valenza assolutamente distinta e precisa, viene spesso confuso, con conseguenti implicazioni nelle ricerche biomediche, nella pratica clinica, riabilitativa, assistenziale e nel trattamento farmacologico. Non bisogna mai dimenticare come, nonostante il genere riguardi l'insieme delle caratteristiche (atteggiamenti, gesti, abbigliamento, linguaggio, interazioni sociali) riconosciute come proprie e peculiari delle donne e degli uomini, e il sesso biologico, determinato dall'espressione dei cromosomi sessuali, entrambi influenzano, seppur in maniera differente, lo stato di salute della persona¹⁻³.

A partire dal 2001, l'Institute of Medicine (IOM) statunitense ha sottolineato l'importanza di distinguere tra i termini genere e sesso, ma le scienze mediche si interrogano ancora troppo poco su quali strumenti di prevenzione, cura e controllo delle patologie siano necessari da attivare per un'adeguata attenzione alle questioni di genere⁴. Da allora, seppur lentamente, qualcosa inizia a muoversi anche grazie alle periodiche conferenze internazionali sulla salute, le direttive dell'Unione Europea, l'impegno delle varie Società Scientifiche e, non ultima, una certa attenzione antropologica e culturale alla questione del genere^{5,6}.

L'8 Marzo 2011 il Parlamento Europeo, nella sua Risoluzione sulla riduzione delle disuguaglianze sanitarie nell'Unione Europea, ha invitato tutti gli Stati membri ad applicare il *"gender budgeting"* alle politiche, ai programmi e alle ricerche attinenti alla salute. Ciò determinerebbe quell'accelerazione necessaria alla globalizzazione del concetto di *"gender bias"* già descritto nel 1994 dall'IOM, e che risulta particolarmente accentuato quando si pone uno sguardo critico sulla conduzione e sui risultati dei trials clinici⁵.

La ricerca sul genere è attualmente oggetto di studio e interesse da parte di centri di ricerca, ed in particolare dal Consiglio Europeo, che ha indicato il genere come un fattore determinante per la ricerca medico-scientifica e socioeconomica, il cui mancato approfondimento comporterebbe disuguaglianze di salute^{6,7}.

La promozione della salute necessita di dati di *real-life* non solo sulla prevalenza di malattie e disturbi differenziati tra i due sessi, ma anche di dati

sulle condizioni di lavoro e di vita, sui ruoli sociali e famigliari, sulla natura e sulla qualità delle relazioni della persona in senso lato, e di conseguenza su tutto ciò che viene indicato come genere.

Emerge, inoltre, la necessità di evidenziare il differente approccio terapeutico genere-specifico ad opera del clinico sui pazienti e sulle diverse scelte terapeutiche⁸.

Emerge sempre più la necessità di *real-data* provenienti da una ricerca medico-scientifica prima e, successivamente, dalla pratica socio-assistenziale, che integrino il paradigma sesso-genere e che permettano di formulare ipotesi e produrre evidenze profonde e analitiche, basate sulle peculiarità individuali. La salute è un bene speciale che, come tale, deve essere tutelato, in quanto permette agli individui di progredire come essere umani⁹.

Da qui, nasce l'esigenza di scuotere le coscienze scientifiche di tutti i professionisti, coinvolti nei diversi setting assistenziali, sul misurare la salute attraverso indicatori epidemiologici che riflettono le differenze di genere, e individuando quei fattori sociali ed economici che contribuiscono a spiegare quelle diseguaglianze di salute genere-specifiche che possano consentire di distribuire in modo più equo le risorse sanitarie, promuovendo il benessere a tutti i livelli.

BIBLIOGRAFIA

1. AA VV, La medicina di genere. Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche S.r.l., Milano, 2011.
2. Addabbo T, Bosi T, Caruso E, Chiarolanza A, Facchinetti G, Fuscaldo M, et al. Salute e genere nell'approccio delle capacità. Analisi teorica, evidenze empiriche e implicazioni di policies. Rapporto di ricerca, Progetto strategico "La medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica: l'appropriatezza della cura per la tutela della salute della donna". Unità Operativa dell'Unità di Ricerca del Centro Analisi delle Politiche Pubbliche, Dipartimento di Economia Politica, Modena.
3. Foucault M, La nascita della clinica. Un'archeologia dello sguardo medico. Einaudi, Milano, 1998.
4. Franconi F, Cantelli Forti G, Manuale di medicina. Sesso-genere, Bononia University Press, Bologna, 2013.
5. Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavresa BG, Olatawura MO. Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings. Report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:405-13.
6. Kessler RC, Ustun TB (eds.). The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders. Cambridge University Press, New York, 2008.
7. Mastroianni AC FRFD, Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies. National Academy Press, Washington DC, 1994.

8. Jounath GJ, Hellénus ML, Carlsson AC, Wändell PE, Nilsson PM, Hyper-Q and Eko Study Groups (Sweden). Physicians' gender is associated with risk factor control in patients on antihypertensive and lipid lowering treatment. *Blood Pressure* 2010;19(4):240-8.
9. Mencacci C, Anniverno R. Patologie psichiche di genere in "La salute della donna. Un approccio di genere" (a cura di F. Franconi), Franco Angeli, Milano, 2010.

CAPITOLO I

FARMACOLOGIA E FARMACI: DIFFERENZE CHE POSSONO CAMBIARE IL DECORSO DELLA MALATTIA

Rossella Centola, Antonio Consiglio, Janette Monzillo, Maria Vittoria Lacaita, Valeria Sgarbi

Introduzione

Inizialmente intesa come “medicina delle donne”, nel corso dei decenni la medicina di genere ha sviluppato un approccio di diagnosi e cura correlabile non solo alle differenze connesse alla salute sessuale e riproduttiva, ma anche ai fattori sociali e culturali che le influenzano¹. Di conseguenza, la farmacologia di genere evidenzia e definisce la variabilità nei parametri di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, includendo anche le differenze derivanti dalla complessità dei cicli e delle fasi della vita riproduttiva della donna²⁻⁵.

Già nel 1932, a titolo esemplificativo, sono state evidenziate discrepanze tra i livelli di isozima del citocromo P450 nella famiglia 3A (CYP3A, *cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4*), implicati nel metabolismo della maggior parte degli xenobiotici, nei ratti maschi rispetto alle femmine⁶.

La risposta ai trattamenti farmacologici, in verità, dipende da diversi fattori e condizioni del paziente quali obesità, fumo, alcol, diabete mellito, scompenso cardiaco, insufficienza renale ed epatica⁷.

In particolare, peso e superficie corporea, entità e distribuzione del pannicolo adiposo, volume plasmatico, velocità di svuotamento gastrico, concentrazione delle proteine plasmatiche, attività del citocromo P450 rappresentano le principali variabili correlate al genere che influenzano la farmacocinetica dei principali farmaci^{8,9}.

Metabolismo

Il metabolismo è sessualmente dimorfico sia per quanto riguarda gli enzimi di fase 1, le cui reazioni metaboliche sono catalizzate principalmente da tre famiglie di enzimi: citocromi (CYP, *cytochrome P*); monossigenasi contenenti

flavina (FMO, *Flavin-containing monooxygenase*); epossido idrossilasi (EH, *Epoxide hydrolase*); sia per quelli di fase 2: UDP-glucuronil-transferasi (UGT, *UDP-Glucuronosyltransferase*), glutatione-S-transferasi (GST, *Glutathione S-transferase*) e metil transferasi come la tiopurina metiltransferasi (TPMT, *thiopurine methyltransferase*) o la catecol-o-metiltransferasi (COMT, *catechol-o-methyltransferase*)⁹.

L'isoforma CYP3A4 metabolizza circa il 50-60% dei farmaci. Molti substrati di CYP3A4 presentano una clearance maggiore di circa 15-30% nelle donne, clearance che risulta influenzata, inoltre, dal peso corporeo; ciò implica, pertanto, la possibilità di interazioni genere-specifiche.

L'isoforma CYP2D6, più attiva e più espressa nel fegato dell'uomo, comporta una maggiore clearance in quest'ultimo, specialmente nei soggetti "estensivi metabolizer". Responsabile del metabolismo di farmaci importanti come antiaritmici (encainide, flecainide, mexiletina, propafenone), beta-bloccanti e antidepressivi, questa isoforma, espressa in maniera meno significativa nel sesso femminile, determina una rilevazione di livelli ematici di flecainide, metoprololo e propranololo più alti nelle donne, specialmente in coloro che assumono contraccettivi orali.

Le isoforme CYP2C9 e CYP2C19, così come le isoforme CYP1A6 e CYP2B6 sembrano essere più attive nelle donne rispetto agli uomini, al contrario di CYP2E1 e CYP1A2. Specifiche differenze di genere sono state riscontrate anche in relazione agli enzimi di fase 2, e risultano influenzate anche da altri fattori, come l'etnia del soggetto, l'uso di associazioni estroprogestiniche e le condizioni del paziente.

Distribuzione

La distribuzione di un farmaco è influenzata da numerosi fattori, tra cui l'indice di massa corporea, la composizione, il volume plasmatico e l'entità del legame del farmaco con le proteine plasmatiche.

La quantità di massa grassa e di acqua totale sono parametri che variano con l'età⁹.

Tranne in casi estremi di obesità nei quali, oltre a verificarsi una variazione del volume di distribuzione, può anche risultare modificata la clearance epatica conseguentemente ad aumento dell'attività del CYP2E1 e degli enzimi di fase 1, la variabilità nella composizione corporea di solito riveste solo un effetto modesto sul profilo farmacocinetico degli xenobiotici⁶⁻⁹.

Eliminazione

Le differenze di genere coinvolgono anche l'escrezione renale, che viene de-

terminata dal tasso di filtrazione glomerulare (GRF, *glomerular filtration rate*), noto per essere direttamente proporzionale al peso corporeo⁶.

La correzione della dose e/o del regime terapeutico deve essere fatta attraverso particolari algoritmi che considerano la clearance della creatinina, l'età, il sesso e la creatinina sierica⁹.

Farmacodinamica

Le differenze farmacodinamiche, mediate dagli ormoni sessuali, sono in parte ascrivibili al pattern genetico del singolo individuo e, in parte, a quello che gli inglesi definiscono *environment*, ovvero l'ambiente, sia inteso come contesto socio-culturale esterno alla persona che la condizione esistenziale propria della persona, con il suo stile di vita, le sue abitudini e tendenze comportamentali. Modificazioni ormono-dipendenti sono età-dipendenti e ciclo-specifiche, essendo condizionate da fasi particolari della vita come, ad esempio, la gravidanza e il puerperio: (non è un caso che durante la gravidanza si rilevi, difatti, una concentrazione particolarmente alta di neurosteroidi; d'altro canto, anche fattori ambientali e sociali "esterni" (per esempio, l'esposizione al fumo passivo, allo smog o alle radiazioni solari) e fattori "interni" (assunzione di particolari sostanze nutrienti, consumo di determinati alimenti correlati ad una tipologia specifica di dieta) possono influenzare in maniera genere-specifica l'attività di regolazione dei geni⁹.

Conclusioni

Risulta chiara la necessità di una nuova impostazione del percorso di studio e sviluppo clinico di farmaci e dispositivi medici basata sull'inclusione della *questione di genere*. L'utilizzo e la valutazione di indicatori che tengano conto di differenze di sesso e genere, come ad esempio quelli mirati all'individuazione di comportamenti, stili di vita e abitudini alimentari genere-specifici, potrebbe consentire di raccogliere dati utili per capire come sesso e genere siano in relazione con altri fattori significativi e come la loro interazione sia in grado di influenzare la diagnosi, la prognosi e la risposta clinica alla somministrazione di farmaci e all'utilizzo di dispositivi medici. Tutto questo deve essere parte integrante della ricerca preclinica, propedeutica allo sviluppo della medicina di precisione, sempre più personalizzata e sempre più attenta alle varie differenze di genere.

Non si tratta, quindi, solamente di accrescere la conoscenza delle patologie legate alle funzioni riproduttive dell'uomo o della donna, ma di studiare o approfondire tutte le malattie che colpiscono uomini e donne: malattie cardiovas-

scolari, tumori, malattie metaboliche, osteoarticolari, neurologiche, infettive, autoimmuni, anche derivanti, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, dall'esposizione ad agenti inquinanti e/o tossici ambientali. In quest'ottica, nella valutazione delle patologie e nella loro gestione, andranno considerati, oltre al sesso biologico, anche parametri quali età, etnia, livello culturale, confessione religiosa, orientamento sessuale, condizioni sociali ed economiche, con particolare attenzione al genere, al fine di ottimizzare in termini di appropriatezza la loro prevenzione, diagnosi e cura.

In questa prospettiva devono, inoltre, essere considerate le criticità relative allo stato di salute delle persone transessuali e intersessuali che, pur condividendo molte delle esigenze sanitarie della popolazione generale, presentano particolari necessità specialistiche. Solo procedendo in questa direzione sarà possibile garantire ad ogni persona il miglior percorso di cura, rafforzando ulteriormente i concetti di "centralità del rapporto operatore sanitario - paziente" e di "personalizzazione delle terapie". Ciò al fine di garantire la piena appropriatezza degli interventi, nel rispetto delle differenze di genere rese evidenti dalla letteratura scientifica fino ad oggi. Sarà senz'altro opportuno sensibilizzare da una parte le aziende farmaceutiche alla questione di *genere*, affinché aumenti l'arruolamento delle donne nelle fasi precoci della ricerca clinica, e dall'altra le autorità regolatorie al fine di armonizzare la normativa internazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. La normativa sulla medicina di genere in Italia. The Italian Journal of Gender-Specific Medicine. Supplement to Volume 5, Issue 3, 2019.
2. Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018). Ministero della Salute, 6 Maggio 2019.
3. Medicina di genere. EpiCentro Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/cosa-e>; ultimo accesso: 25/03/2022.
4. Centro di riferimento per la medicina di genere. Istituto Superiore di Sanità Disponibile online: <https://www.iss.it/centro-di-riferimento-per-la-medicina-di-genere>; ultimo accesso: 25/03/2022.
5. 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. ISSN 2038-5293.
6. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995;50(2):222-39.
7. Franconi F, Campesi I. Introduzione alla Farmacologia di Genere. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2013;5(4):11-17.
8. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007;55:81-95.
9. Franconi F, Campesi I. Farmacologia di Genere. *Boll SIFO* 2011;57(3):157-174.

CAPITOLO 2

FARMACOVIGILANZA E GENERE

Pasquale Cananzi, Mariarosanna De Fina, Francesca Scicchitano

Introduzione

Gli eventi avversi correlati ai farmaci o le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR, *Adverse Drug Reactions*) sono attualmente sottostimati^{1,2}. I sistemi di segnalazione delle ADR dovrebbero ampliare il loro focus, con maggiore attenzione al sesso e ai fattori legati al genere, al fine di comprendere, prevenire o ridurre l'insorgenza di ADR in tutte le persone, in particolare nelle donne. La rappresentazione disomogenea della donna e la mancanza di attenzione al sesso nell'identificazione di una ADR prendono piede proprio all'inizio del ciclo di sviluppo del farmaco. Negli anni '50 '60, molti governi, in seguito alla rilevazione della teratogenicità associata all'uso della talidomide e dal manifestarsi di gravi malformazioni nella prole delle donne esposte a tale farmaco durante la gravidanza, hanno deciso di adottare politiche che escludono le donne in gravidanza dalle sperimentazioni cliniche.

Questa misura è stata presto estesa a tutte le donne in età riproduttiva, nel momento in cui i ricercatori hanno iniziato a prendere in considerazione il fatto che tutti i soggetti di sesso femminile, tra il momento della prima mestruazione e la menopausa, possono essere "potenzialmente incinte"³.

Durante gli anni '90, i sostenitori della salute delle donne hanno chiesto una maggiore inclusione negli studi clinici, poiché è stata riconosciuta l'importanza di valutare gli *outcomes* dei farmaci in entrambi i sessi⁴. Tuttavia, anche quando le donne vengono incluse negli studi clinici, i risultati spesso non sono analizzati, e sono riportati separatamente per maschi/uomini e femmine/donne. Ad esempio, in uno studio condotto da Welch e colleghi nel 2017, che ha analizzato 100 studi randomizzati controllati guidati o finanziati dal Canada, è stato scoperto che il 98% degli studi includeva il sesso nella descrizione delle caratteristiche sociodemografiche dei partecipanti, mentre solo il 6% ha condotto un'analisi di sottogruppo attraverso il sesso, e solo il 4% ha riportato dati disaggregati per sesso⁵. Non riuscire ad includere un'analisi basata su sesso e genere negli studi farmacologici ha conseguenze cliniche importanti, che possono rivelarsi anche gravi, per individui o sottogruppi di pazienti, e in particolare per le donne⁶. In tal contesto, la medicina di genere si pone come necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina che vuole studiare l'in-

fluenza del sesso e del genere su fisiologia, fisiopatologia e patologia umana, vale a dire su come si instaurano le patologie, quali sono i sintomi, come si fa prevenzione, diagnosi e terapia nelle donne e negli uomini.

La prima descrizione di una differenza di genere in campo farmacologico risale al 1932, quando Nicholas e Barrow dell'University of Birmingham evidenziarono che la dose ipnoinducente di barbiturici, nelle ratte femmine, era inferiore del 50% rispetto a quella dei maschi. Questa importante osservazione non ha suscitato l'attenzione che meritava, e per molti anni si è assistito alla rimozione della variabile sesso/genere in campo preclinico e clinico. Ciò ha prodotto una terapia farmacologica basata principalmente sulle caratteristiche e sul funzionamento del corpo maschile. Un approccio medico scientifico in un'ottica di genere è necessario per migliorare non solo le conoscenze sui diversi aspetti alla base delle differenze di genere, ma anche l'adeguatezza dell'intervento sulla salute. Numerosi studi dimostrano che uomini e donne sono diversi dal punto di vista della sensibilità alle malattie e del mantenimento della salute⁷. Gli ultimi dati del Ministero della Salute indicano che la speranza di vita delle donne è maggiore rispetto agli uomini (vita media delle donne 84,9 anni e degli uomini 80,6 anni, dati ISTAT 2017 raccolti nell'anno 2018), ma la misura della qualità della vita mostra una situazione capovolta. Nel nostro Paese, è il 75% degli uomini che gode di buona salute contro il 67% delle donne: le donne, difatti, si ammalano di più, consumano più farmaci e, conseguentemente, sono più esposte alle ADR causate dai medicinali⁸.

I maschi stanno meglio e hanno meno malattie croniche: il 23,75% delle donne, in Italia, soffre di due o più patologie croniche contro il 16% degli uomini. Inoltre, le donne, per le stesse patologie, possono presentare, rispetto agli uomini, segni e sintomi diversi (infarto del miocardio) o diverse localizzazioni (neoplasie del colon, melanoma)⁷. Come risulta dalle banche dati internazionali di farmacovigilanza, le donne possiedono un sistema immunitario in grado di attivare risposte immunitarie più efficaci rispetto agli uomini, e sono quindi più resistenti alle infezioni ma, al contempo, mostrano una maggiore suscettibilità alle malattie autoimmuni. Le donne sono anche "svantaggiate" socialmente rispetto agli uomini, perché più facilmente soggette a disoccupazione, difficoltà economiche e violenze fisiche e psicologiche. Se si considerano gli anni di vita trascorsi in buona salute, il vantaggio a favore delle donne diminuisce considerevolmente. È ancora piuttosto difficile evidenziare le differenze di genere in medicina: a parte le problematiche risultanti da terapie ormonali o legate a gravidanza e allattamento, si ritiene correntemente che sia il sesso maschile, e quindi l'uomo, a rappresentare le caratteristiche di base della specie. È noto che variabili come peso e altezza, volume di distribuzione e superficie corporea possono essere sensibilmente inferiori nella donna. Basti pensare che, negli studi di Farmacocinetica, il termine di paragone utilizzato è un individuo standard del peso 70 kg⁷.

Sesso-genero e reazioni avverse al farmaco

È stato provato che le differenze di sesso nella farmacocinetica predicono positivamente le differenze sessuali nelle ADR⁹.

I fattori legati al genere influenzano anche la segnalazione di ADR da parte di donne e uomini. La segnalazione di sospetta reazione avversa include l'individuazione di segni o sintomi ad un farmaco, e questi sono percepiti in modi diversi da donne e uomini¹⁰. Rispetto agli uomini, le donne mostrano maggiore interesse a segnalare. Si tratta di una segnalazione di tipo attivo, che genera una ricezione di informazioni sanitarie più informali da parte di familiari stretti, altri parenti e amici/compagni di lavoro¹¹.

La pratica clinica e i dati epidemiologici, così come le segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, evidenziano una maggiore incidenza e gravità delle reazioni avverse ai farmaci per le donne¹². Uno studio del 2004¹³ ha anche evidenziato che, probabilmente alla maggior gravità e alla maggiore frequenza delle ADR concorrono tutta una serie di fattori come:

- il 59% dei ricoveri dovuto a ADR è a carico delle donne;
- una particolare suscettibilità femminile, come si verifica nel caso di torsioni di punta, aritmia ventricolare che può essere indotta da numerosi agenti farmacologici, inclusi medicinali di largo consumo quali antiaritmici, antibiotici, antistaminici, antipsicotici, antifungini azolici, ecc.; oppure, ancora, fratture da tiazolidinoni, lupus erythematosus da procainamide e da idralazina, o sanguinamento da trombolitici;
- la politerapia, che è più frequente nelle donne; basti pensare che un 1/3 della popolazione femminile in età fertile utilizza associazioni estrogeno-progestiniche, come anticoncezionali orali, oltre alle donne anziane;
- il dosaggio individuato per soggetti di sesso maschile di 70 kg;
- le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la vita riproduttiva femminile;
- il sovradosaggio nelle donne, generalmente sottoposte a dosaggi di farmaci stabiliti sulla base risultati ottenuti in sperimentazioni effettuate prevalentemente su soggetti maschili.

Uno studio italiano di farmacovigilanza¹⁴, che ha valutato 301.233 ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo 2001-2016, ha evidenziato che il genere femminile è più soggetto a sviluppare reazioni avverse durante un trattamento farmacologico, soprattutto con:

- ormoni tiroidei (levotirosina);

- antimalarici (idrossiclorochina);
- coxib antinfiammatori e antireumatici (celecoxib, etoricoxib);
- inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (citalopram, paroxetina, escitalopram);
- benzodiazepine (lorazepam, alprazolam).

La necessità di definire posologie farmacologiche “genere-specifiche”, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di eventi avversi nelle donne, è stata messa in evidenza in un *position paper* della Società Europea di Cardiologia (ESC, *European Society of Cardiology*). Nell’ambito delle terapie cardiovascolari¹⁵, è emerso che l’aspirina presenta un maggiore effetto antiaggregante negli uomini, mentre nelle donne si osserva più di frequente il fenomeno della resistenza all’aspirina, condizione che espone queste ultime ad un minore effetto protettivo nei confronti del rischio di insorgenza di infarto del miocardio.

Relativamente agli eventi avversi derivanti dall’utilizzo di farmaci del sistema cardiovascolare, le donne hanno un rischio più elevato di insorgenza di torsioni di punta indotte da farmaci (i.e., farmaci antiaritmici), complicanze emorragiche con anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e trombolitici, anomalie elettrolitiche con diuretici e tosse con ACE inibitori.

Esistono differenze genere-specifiche significative relativamente all’insorgenza di eventi avversi dose-correlati con farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI, *Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*). Questo risultato potrebbe essere spiegato dalle diverse concentrazioni plasmatiche del farmaco nell’organismo femminile, a causa di variazioni nel profilo farmacocinetico¹⁶.

Le alterazioni metaboliche (aumento di peso, alterazioni metaboliche ematiche) sono più frequenti nelle donne (37%) rispetto agli uomini in corso di terapia con acido valproico e antipsicotici^{17,18}. Ciò significa che le donne possono andare incontro più facilmente a insulino-resistenza, alla steatosi epatica non-alcolica (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), a malattie cardiovascolari e a una maggiore probabilità di interruzione della terapia farmacologica.

Le donne con sindrome da immunodeficienza acquisita correlata a virus dell’immunodeficienza umana (AIDS-HIV, *Acquired Immune Deficiency Syndrome - Human Immunodeficiency Virus*), il cui numero, in molti Paesi, è superiore rispetto a quello degli uomini, in seguito a terapia con inibitori nucleosidici e non della trascrittasi inversa, vanno più facilmente incontro ad ADR come l’acidosi lattica e disfunzioni epatiche. Inoltre, la nevirapina dà luogo a più reazioni cutanee nelle donne, mentre gli inibitori delle proteasi determinano un maggior rischio di disturbi metabolici nel sesso femminile¹⁹.

Una recente *review* del 2022⁷ ha descritto gli studi effettuati sulla raccolta di reazioni avverse al farmaco segnalate alle varie banche dati internazionali di farmacovigilanza, utilizzando un’analisi basata non solo sull’uso di specifici farmaci, ma anche sulle variabilità correlate alle differenze di sesso e genere.

I dati provenienti dal nazionale *database* di farmacovigilanza svedese, raccolti tra il 1° Gennaio 2008 e il 31 Dicembre 2011 hanno dimostrato che, indipendentemente dalla gravità, le ADR sono riportate maggiormente nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, i casi più gravi riguardavano gli uomini con un tasso di segnalazione di 0,30 nei maschi rispetto a 0,28 nelle femmine²⁰.

Risultati simili sono stati trovati in uno studio portoghese, i cui dati sono stati estratti dall'Unità regionale centrale di farmacovigilanza del Portogallo e analizzati nel periodo Gennaio 2001-Dicembre 2009: mentre nel sesso femminile si rilevava una percentuale più elevata di insorgenza di ADR in generale, in quello maschile il rischio di reazione avversa seria era significativamente più elevato²¹.

I dati provenienti dal Regno Unito hanno rilevato che, di 26.129 eventi avversi segnalati, la segnalazione riguarda maggiormente i soggetti di sesso femminile che quelli di sesso maschile, con il parametro "sesso" non specificato nel 3,6% di tutte le segnalazioni²².

Lo studio italiano che ha esaminato le differenze di sesso nelle ADR provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza Italiana, tra il 2001 e il 2016¹⁴, ha rilevato che delle 301.233 segnalazioni di sospette reazioni avverse, il 55,6% proveniva da femmine, il 43,1% da maschi e l'1,3% non ha indicato il proprio sesso. La maggior parte delle ADR riguardavano la fascia di età 18-64 anni, ed erano per lo più classificate come non gravi con risoluzione positiva. Tuttavia, le ADR erano più gravi nelle femmine, ma la morte risultava più comune nei maschi rispetto alle femmine. Nello stesso studio, è stata trovata un'interazione tra età e sesso nei bambini: i maschi di età inferiore ai 2 anni e maggiore agli 11 anni avevano più possibilità di andare incontro ad ADR, mentre per le femmine il rischio era più elevato nel range di età 2 -11 anni¹⁴.

In uno studio tedesco, l'età avanzata e il sesso hanno influenzato i reports di segnalazione delle ADR²³. Ci sono state segnalazioni di sospette ADR che coinvolgevano donne anziane, aumentando con l'età, ma se si considerano 100.000 abitanti o i presunti abitanti esposti al farmaco, le segnalazioni sono riferite per lo più a maschi più anziani.

I dati provenienti dal nazionale *database* di farmacovigilanza svedese raccolti tra il 1 Giugno 2005 ed il 31 Dicembre 2012 hanno messo in evidenza differenze di sesso quando venivano utilizzati farmaci antipertensivi: le donne dimostravano un'alta prevalenza di ADR in caso di trattamento con ACE inibitori, combinazioni di farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina, tiazidi, diuretici e risparmiatori di potassio, diidropiridine e calcio antagonisti; gli uomini, invece, presentavano un'alta prevalenza di reazioni avverse con l'uso di antagonisti dell'aldosterone²⁴.

Uno studio olandese²⁵ ha analizzato i dati di ADR provenienti dal Centro Nazionale Olandese di Farmacovigilanza, evidenziando come spesso le donne rispetto agli uomini riportavano più ADR a due settimane (34% donne vs 25%

uomini) e a sei settimane (37% donne vs. 28% uomini) dall'inizio del trattamento con la metformina, farmaco utilizzato per la cura del diabete di tipo 2. Inoltre, alle donne erano prescritte dosi significativamente più basse rispetto agli uomini quando veniva effettuata la rivalutazione a 9 mesi. Inoltre, gli autori suggeriscono che una dose minore di metformina potrebbe giovare alle donne all'inizio del trattamento²⁵.

Dispositivi medici

La Medicina di Genere mira anche allo sviluppo di nuove tecnologie quali dispositivi medici, test diagnostici, prognostici e predittivi, strumenti di *digital health*. La ricerca clinica rappresenta un punto nodale nello sviluppo della Medicina di Genere anche nell'ambito degli studi sui dispositivi medici, ambito nel quale non vengono messe in luce le variabili di sesso e genere, e quelle ad esse correlabili, laddove ciò si riveli effettivamente opportuno.

Gli studi sui dispositivi medici²⁶⁻²⁸, quali protesi o cateteri venosi, ne sono un valido esempio poiché, spesso, non si tiene conto delle differenze anatomico-funzionali determinate dal sesso biologico, o legate all'identità di genere, ad esempio nei transgender che si sono sottoposti a transizione, pur essendo rilevante in ambito sanitario. Alcuni studi^{25,28} hanno evidenziato, nell'uso di dispositivi, correlazioni tra rischi e caratteristiche fisiologiche associabili al sesso come, ad esempio, maggiori rischi di ictus legati all'area della superficie corporea nell'uso di Dispositivi di Assistenza Ventricolare (VAD, *Ventricular Assist Devices*)²⁶, oppure usure e reazioni tissutali più frequenti nel caso di effettuazione di impianti di protesi "metallo su metallo" nelle donne²⁹.

La ricerca e lo sviluppo di dispositivi medici in ambito ortopedico o cardiologico hanno evidenziato alcune differenze funzionali significative sia tra i sessi che nell'ambito di variabilità correlate al genere^{30,31}. Ne consegue la necessità di ottimizzare anche i trial clinici dei dispositivi, al fine di far emergere in modo sempre più definito e con maggior frequenza tutti quegli eventi avversi correlati alle diversità sesso-genere dipendenti. Le modalità di acquisizione e interpretazione dei dati clinici in fase di indagine *pre-* e *post-marketing* sono, infatti, determinanti per valutare, sotto il profilo clinico, come le differenze di genere possano influire sulle caratteristiche, sulle prestazioni, sugli effetti collaterali e sul rapporto rischi-benefici dei dispositivi³¹.

Conclusioni

Alla luce di quanto precedentemente descritto, appare evidente che esiste una carenza di informazioni che può essere risolta mediante ricerche adeguate, che potrebbero consentire di ridurre le reazioni avverse da farmaco.

Infatti, nonostante le evidenze indichino una maggiore frequenza di reazioni avverse nel sesso femminile, è ormai certo che la maggior parte delle informazioni disponibili scaturisca da fonti che non hanno tenuto conto del genere, e quindi di rilevanti differenze quali, ad esempio, quelle farmacodinamiche e ormonali.

L'analisi dei *real-data* andrebbe pertanto effettuata valutando non solo il sesso dei pazienti coinvolti ma anche le variabili caso per caso connesse allo specifico genere, con la consapevolezza che tutti i fattori connessi all'assunzione della terapia farmacologica potrebbero essere responsabili della manifestazione di eventi avversi³¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Der Linden CM, Jansen PA, Van Marum RJ, Grouls RJ, Korsten EH, Egberts AC. Recurrence of adverse drug reactions following inappropriate re-prescription: Better documentation, availability of information and monitoring are needed. *Drug Saf.* 2010. 33:535–538.
2. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf.* 2006. 29:385–396.
3. Lippman A. The Inclusion of Women in Clinical Trials: Are We Asking the Right Questions? Women and Health Protection. Toronto, ON, Canada, 2006.
4. Yakerson A. Women in clinical trials: A review of policy development and health equity in the Canadian context. *Int J Equity. Health.* 2019. 18:56.
5. Welch V, Doull M, Yoganathan M, Jull J, Boscoe M, Coen SE, et al. Reporting of sex and gender in randomized controlled trials in Canada: A cross-sectional methods study. *Res Integr Peer Rev.* 2017. 2:15.
6. Parekh A, Fadiran E, Uhl K, Throckmorton DC. Adverse effects in women: Implications for drug development and regulatory policies. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011. 4:453–466.
7. Brabete AC, Greaves L, Maximos M, Huber E, Li A, Lê ML. A Sex- and Gender-Based Analysis of Adverse Drug Reactions: A Scoping Review of Pharmacovigilance Databases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022. 15(3):298.
8. Giordani L, Delunardo F, Festa A. Gender-specific medicine watch. *Ital J Gender-Specific Med* 2017; 3(1): 36-44.
9. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020. 11:32.
10. Gustafson PE. Gender Differences in Risk Perception: Theoretical and Methodological Perspectives. *Risk Anal.* 1998. 18:805–8119.
11. Ek S. Gender differences in health information behaviour: A Finnish population-based survey. *Health Promot Int.* 2015. 30:736–745.
12. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001. 2(6):349-51.
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ.* 2004. 329: 15-9.

14. Castellana E, Chiappetta M R, Cattel F. Gender differences and pharmacovigilance: analysis in the Italian population. *Ital J Gender-Specific Med*. 2018. 4(1):27-33.
15. Stolarz AJ, Rusch NJ. Gender Differences in Cardiovascular Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015. 29(4):403-10.
16. Ekhardt C, van Hunsel F, Scholl J, de Vries S, van Puijenbroek E. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Drug Saf*. 2018. 41(7):677-683.
17. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*. 2007. 16:226-32.
18. Mencacci C, Cerveri GC. Antipsicotici e genere. *Quaderni SIF*. 2007. 11: 8-14.
19. Mattisson DR, Mattison Faye AC. Sex differences in drug development. *Blickpunkt der Mann*. 2008. 6:21-5.
20. Holm L, Ekman E, Blomgren KJ. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017. 26:335-343.
21. Macedo AF, Alves C, Craveiro N, Marques FB. Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions. *J Nurs Manag*. 2011.19395-399.
22. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: A retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2010.33:775-788.
23. Dubrall D, Just KS, Schmid M, Stingl JC, Sachs B. Adverse drug reactions in older adults: A retrospective comparative analysis of spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020.21:25.
24. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, Von Euler M, E Malmström R. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018. 74:1165-1173.
25. De Vries ST, Denig P, Ekhardt C, Mol PG, van Puijenbroek EP. Sex Differences in Adverse Drug Reactions of Metformin: A Longitudinal Survey Study. *Drug Saf*. 2020. 43:489-495.
26. Nolan MR, Nguyen TL. Analysis and reporting of sex differences in phase III medical device clinical trials-how are we doing? *J Womens Health (Larchmt)*. 2013. 22(5):399-401.
27. Rubin R. How Sex and Gender Differences Relate to Medical Devices. *JAMA*. 2022. 327(7):615.
28. Vijayasingham L, Bischof E, Ateghang-Awankem B, Rumaney M, Otmani del Barrio M, Cheah PY et al. Acting on sex and gender in medical innovation is good for business. *BMJ*. 2023. 381:e072242.
29. Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, Thyssen JP. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Dermatitis*. 2016. 74(6):323-45.
30. Greaves L, Brabete AC, Maximos M, Huber E, Li A, Lê M-L, Eltonsy S, Boscoe M. Sex, Gender, and the Regulation of Prescription Drugs: Omissions and Opportunities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. 20(4):2962.
31. Urbanos Núñez AA, Barragán Martínez D, Torregrosa Martínez MH, Martínez Salio A. «Code stroke» activation in a patient with an external ventricular assist device. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019. 34(1):64-65.

CAPITOLO 3

LA NARRAZIONE: STRUMENTO PER IMPLEMENTARE UNA FARMACIA DI GENERE

Maria Ernestina Faggiano, Daniela Scala

Medicina narrativa, Farmacia Narrativa e Medicina di Genere

Il Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere in attuazione della legge 3/2018 del Ministero della Salute¹, ribadendo la centralità del paziente nei percorsi di cura, recita che... *l'erogazione di cure appropriate presuppone la presa in carico della "persona" malata, valutata oltre che sulle caratteristiche biologiche e cliniche della malattia, anche sulla base di tutti i fattori personali, culturali e sociali che ne caratterizzano il "vissuto". Esplorando il vissuto della/del paziente è possibile cogliere gli aspetti che caratterizzano e definiscono il genere, dalla gestione della quotidianità, in relazione ai trattamenti terapeutici, fino all'impatto della malattia sul rapporto tra la persona e il contesto sociale. In tal senso, l'applicazione della narrazione in medicina, secondo quanto emanato dalle linee di indirizzo dell'ISS², rappresenta una modalità adeguata e raccomandata in tutti gli ambiti, dalla formazione dei professionisti della salute per l'acquisizione delle competenze narrative, allo sviluppo di progetti di ricerca per valutare l'introduzione di metodologie clinico-assistenziali innovative...*

Secondo le "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (Consensus Conference del giugno 2014)... *Con il termine di Medicina Narrativa si intende una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa... E ...La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere, e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il fine è la co-costruzione di un percorso di cura personalizzato e condiviso (storia di cura)...*

L'attenta disamina dei due stralci dei citati documenti dimostra, quindi, che la Medicina Narrativa (MN) è una metodologia, con capacità riflessive, che sicuramente supporta e produce una clinica, ricerca e formazione *gender sensitive*.

Far proprio il paradigma narrativo non significa rigettare i principi dell'Evidence-Based Medicine (EBM), ma vuol dire imparare ad insinuare le evidenze scientifiche nella storia del singolo paziente e dell'operatore sanitario. L'EBM rappresenta lo strumento metodologicamente migliore per trasferire nella pratica clinica i risultati della ricerca e per trovare il meglio dell'efficienza clinica in letteratura, ma diventa insufficiente nella fase di trasferimento, che non può prescindere dalla malattia vissuta dal singolo paziente, cioè dalla sua storia così come non può prescindere dal vissuto dell'operatore sanitario. Per queste ragioni, la MN richiede un'attenzione congiunta e il coinvolgimento multidisciplinare di *"quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura"*, cioè nelle relazioni di cura, compreso il farmacista, parte del grande mondo della Medicina, della Salute, della Sanità. Per rendere esplicita la partecipazione attiva del farmacista ai processi di cura, è stato introdotto il termine Farmacia Narrativa la cui definizione più immediata è la seguente: *...È la narrazione di pazienti o di altri professionisti della salute in riferimento al trattamento terapeutico che è il mezzo più evidente e pronto della cura...*, seguita da un'altra accezione: *...La narrazione del farmacista, che si interfaccia con la propria professione, con altri farmacisti, con i pazienti e con i professionisti tutti della salute...*³.

La Farmacia Narrativa non si oppone alla Medicina Narrativa, anzi ne fa parte; infatti, quando si parla di metodologia della narrazione sarebbe più corretto parlare di Sanità Narrativa con tutte le sfaccettature del caso, che variano con il variare del professionista della salute: medico, infermiere, tecnico, farmacista e così via, dove la narrazione fa da collante. Il termine "Sanità Narrativa", infatti, permette di ripensare alla narrazione come strumento utile non solo per l'incontro tra medico e paziente, ma anche per comprendere tutti i differenti ruoli che lavorano nell'ambito della cura e agevola il miglioramento dei percorsi di cura e la qualità assistenziale. La MN, quindi, è una pratica clinica che appartiene sempre più a tutti i professionisti della salute, perché permette di integrare la componente dell'umanizzazione delle cure e quella relazionale alle competenze più strettamente cliniche. Questo significa sfruttare meglio le potenzialità di ogni professionista della salute di dare cure efficaci e realmente rispondenti alle richieste di chi è curato⁴. L'utilizzo delle narrazioni e l'adozione di una postura narrativa ossia *...la competenza di riconoscere, assorbire, metabolizzare, interpretare, ed agire in risposta alle narrazioni di malattia... aiuta medici, infermieri, operatori sociali e terapisti a migliorare l'efficacia delle cure sviluppando la capacità di attenzione, riflessione, rappresentazione ed affiliazione con i pazienti ed i colleghi...*^{5,6} può implementare, dunque, una farmacia di genere. In che modo? Riconoscendo e apprezzando le intuizioni e le informazioni che possono venire dalla ricerca qualitativa che utilizza la narrazione come strumento di indagine. Poiché dal punto di vista accademico la farmacia è fortemente orientata verso le scienze naturali e chimiche, a scapito

della comprensione che proviene dalle scienze sociali e dalle scienze umane, nello svolgimento dell'attività professionale, il farmacista è abituato a riportare tutta l'esperienza umana del paziente all'interno del modello biomedico, riducendo la complessità dell'essere umano alla sola conoscenza scientifica e limitando il modo in cui si può comprendere e spiegare il comportamento umano, incluso naturalmente, le risposte spesso variabili e complesse alla malattia in senso biomedico (*disease*) e alla malattia in senso di vissuto personale (*illness*). Gli studi che valutano il comportamento relativo all'assunzione dei farmaci di solito fanno domande sui livelli o gradi di "aderenza" al trattamento, invece di fare riferimento alla *sickness*, legata non solo al percepito, ma anche al genere percepito. Sarebbe sicuramente di grande aiuto saper esplorare quale è per i pazienti, con le eventuali differenze legate al genere, il significato dell'uso dei farmaci nel contesto delle loro vite e se questo uso realmente ha senso per loro in quel determinato contesto. Sarebbe quasi un superamento dello sbilanciato arruolamento di donne, uomini e/o transgender in studi clinici sperimentali, che risulterebbero, tra l'altro, più complessi e più costosi. Le esperienze narrative sull'utilizzo dei farmaci e sull'accettazione della terapia da parte dei diversi generi esprimono un'analisi qualitativa utile al miglioramento delle performance di efficacia, di aderenza e persistenza, fornendo anche suggerimenti ai professionisti prescrittori e dispensatori di terapie, che con la postura adatta supererebbero l'attuale mancanza nell'equità di cura nei diversi generi.

Le narrazioni possono gettare luce sui comportamenti relativi ai farmaci nella malattia e anche in salute quando sono usati per mantenerla o per migliorare le performance; si possono trovare le chiavi per capire cosa significa incorporare i farmaci nella propria vita, specialmente per le patologie croniche e come mai alcune persone sono aderenti e altre invece non lo sono⁷. Questo approccio consente di cogliere le differenze e le somiglianze di genere proprio in accordo con quanto riportato dal Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere in attuazione della legge 3/2018 del Ministero della Salute¹ e di realizzare con studi qualitativi ad hoc la farmacologia di genere, ricca di numerosi esempi sulla diversità farmacocinetiche dei diversi generi.

Il Box 1 fornisce informazioni sull'intervista semistrutturata e sul diario come strumenti di raccolta delle narrazioni.

La tabella 1 fornisce uno schema riepilogativo delle classificazioni.

Box 1 INTERVISTA SEMI STRUTTURATA E DIARIO

Uno strumento per raccogliere le narrazioni è l'intervista semi-strutturata. Prevede una guida che consente all'intervistatore e all'intervistato la libertà di esplorare gli argomenti man mano che si presentano. Si tratta di domande che non sono in alcun modo fisse, piuttosto forniscono suggerimenti su ampie aree di discussione⁸. All'inizio sono molto generali, poi si procede con domande più dettagliate incentrate sull'uso dei farmaci per poi finire con riflessioni a livello sociale. Si inizia con il quadro generale (la narrazione di malattia di una persona), si scende in un ambito specifico (la narrazione sui farmaci) prima di ritornare di nuovo a una cornice ancora più ampia (il contesto sociale di uso del farmaco). Le interviste, sono registrate e trascritte. Altro strumento di raccolta delle narrazioni è il diario del paziente che è la vera storia della malattia, o comunque la reale percezione del paziente, dove non c'è alcun filtro da parte di altri scrittori. Il diario rappresenta un'ingente risorsa di informazioni. Le narrazioni, indipendentemente da come vengono raccolte, sono sottoposte ad analisi: qual è il tono della storia di questa persona? Ottimista? Pessimista? O altro? Che immagini e metafore ha usato nel raccontare la sua storia? Che significato hanno? Che linguaggio ha usato? Qual è il ruolo dei farmaci nella sua vita? Che ruolo ha l'uso dei farmaci nella costruzione della sua identità (professionale, di genere) e nel suo progetto di vita? Quali argomenti sociali, culturali e politici ha riportato nella sua storia? Dalla dimensione qualitativa, che fornisce informazioni riguardanti il modo di vivere la malattia (illness) o il proprio lavoro, sentimenti, soddisfazioni, obiettivi, criticità, paure, si può passare ad una dimensione quantitativa perché le narrazioni possono essere aggregate e analizzate anche da un punto di vista quantitativo, estrapolandone mappe semantiche, parole ed espressioni più ricorrenti, profili dei narratori e percorsi di cura. La metodologia applicata fa riferimento alla Grounded Theory, una metodologia di ricerca che nasce nell'ambito della ricerca qualitativa. Le procedure di codifica dei dati, cioè i processi di analisi, sono di tipo comparativo e generativo: ai dati vengono attribuite delle "etichette" che rappresentano i concetti individuati sulla base delle loro stesse caratteristiche, mentre le affinità tra i dati danno luogo alle categorie, ossia raggruppamenti più astratti di concetti⁹. Le codifiche e le etichette sono attribuite in accordo con le classificazioni delle narrazioni di Kleinman, di Frank e di Launer&Robinson insieme all'analisi transazionale del testo 11,12,13.

TABELLA1 SCHEMA RIEPILOGATIVO DELLE CLASSIFICAZIONI DELLE NARRAZIONI

Classificazioni		
Kleinman	<i>diseasae</i>	Aspetto riguardante la meccanica della malattia, aspetto biomedico
	<i>illness</i>	La percezione cosciente o inconsapevole che il soggetto ha della malattia, come ci convive.
	<i>sickness</i>	Concetto di malattia dal punto di vista socio-culturale.
Frank	<i>Restitution (risarcimento)</i>	"Ieri ero in salute, oggi sono malato, domani sarò di nuovo in salute" - Corpo sempre "riparabile"
	<i>Chaos</i>	"Anti-narrazione", sequenzialità frammentata, confusione nel corpo riflessa nel racconto
	<i>Quest (ricerca, scoperta)</i>	La malattia è un'occasione per un viaggio di scoperta, una sfida dalla quale si guadagnerà in conoscenza
Launer	<i>Storie in progressione</i>	Attivazione di strategie di coping. Evoluzione da situazioni di complessità e sofferenza ad una situazione di accomodamento positivo con la malattia
	<i>Storie ferme</i>	Assenza di strategie di coping. Assenza di prospettiva.

L'introduzione della narrazione nella ricerca e nella pratica clinica, dunque, può fornire uno scrigno di informazioni legate al genere che insieme a quelle squisitamente biologiche, legate al sesso, consentirà la costruzione di percorsi diagnostici, clinici e terapeutici che non si concentrano solo sulla patologia (*disease*), ma che ampliano la visione sulla malattia legata al genere ("*illness di genere*") così da garantire l'effettiva presa in carico del paziente. La formazione del professionista della salute, in generale, e del farmacista, nello specifico, alle competenze narrative è fondamentale, perché permette di interagire con i pazienti in una modalità che li aiuti a vedere riconosciute le proprie dimensioni espressive, di divenirne consapevoli e competenti e di conseguenza a co-costruire *un percorso di cura personalizzato e condiviso* rispettoso anche delle differenze e somiglianze legate al genere.

Genere e sesso come coniugarli in una farmacia di genere o genere-specifica?

La definizione dicotomica di sesso e genere distingue le componenti biologiche che producono organismi maschili e femminili (il sesso) dai costrutti socio-culturali che definiscono quali sono le aspettative di comportamento ritenute appropriate per individui di sesso maschile o femminile (genere)¹⁴. In questa prima e semplice distinzione, c'è implicita la nozione che il sesso abbia la proprietà dell'invarianza mentre il genere può variare a seconda delle culture di riferimento, poiché gli attributi, i comportamenti e le attività che si ritengono appropriati per l'uno o per l'altro sesso variano nello spazio e nel tempo in base alla variabilità delle società e delle culture. Nella nostra società, per esempio, donne e uomini hanno un atteggiamento diverso nei confronti della salute e della terapia. In particolare, sono per lo più le donne che si occupano dell'acquisto e della gestione domestica dei medicinali e sono più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio¹⁵. Del resto, le donne si ammalano di più, consumano più farmaci e sono, quindi, probabilmente, più soggette a reazioni avverse. Il Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19 numero 13, infatti, a fronte di una esposizione sovrapponibile fra i sessi (51% delle dosi somministrate nel sesso femminile e 49% nel sesso maschile) comunica che il 69,3% delle segnalazioni dopo somministrazione di vaccini anticovid19 riguarda le donne (133/100.000 dosi somministrate) e il 30% gli uomini. Ciò accade per tutte le fasce di età per vari fattori che mettono insieme sesso e genere (attitudine alla segnalazione, possibili determinanti biologici genetici o ormonali, ecc.). WWW.AIFA.GOV.IT Farmacovigilanza su vaccini COVID-19 (7 gennaio 2022 ore 15,00).

Ciò dimostra che, fin dalla prima introduzione della dicotomia, né sesso né genere hanno caratteri univoci, registrando casomai una variabilità sia sul versante biologico sia sul versante delle definizioni culturali di una determinata

società¹⁶. Springer et al. in un interessante contributo hanno messo in dubbio il carattere euristico del termine sesso, troppo rudimentale per identificare i processi specifici che coinvolgono il corpo, senza contare che difficilmente si può sostenere che i sessi siano due¹⁷. In questo articolo sono contenuti esempi di ricerca in cui appare evidente o probabile che le esperienze di vita segnate dal genere di appartenenza abbiano effetti materiali sul corpo, sulla salute e la malattia. Nel campo della neuroendocrinologia sociale, per esempio, diverse ricerche hanno confermato che stati dell'umore, interazioni sociali di segno diverso e differenze di status influiscono sulle funzioni neuroendocrine. Poiché status sociale, interazioni o stati dell'umore sono indubbiamente caratteristiche sociali, che hanno una diversa configurazione negli uomini e nelle donne, non si può non concludere che le funzioni neuroendocrine debbano essere concepite, almeno in parte, come portate di variabili sociali¹⁸. Altro caso di grande interesse è quello del metabolismo del glucosio, un fattore di rischio non secondario per le malattie cardiovascolari. Osservazioni ripetute hanno rilevato differenze più o meno ampie fra maschi e femmine in questi processi metabolici. La prima spiegazione di queste differenze è stata cercata nella relazione glucosio-insulina a livello cellulare. E tuttavia uno studio sperimentale ha trovato che tali differenze venivano interamente spiegate dalla differente massa muscolare di uomini e donne¹⁹. Aggiungono gli autori che, di fronte alla grande quantità di dati che attestano le determinanti sociali sulla massa muscolare di uomini e donne (diversa nutrizione, norme estetiche, occupazione, frequenza di attività fisica all'aria aperta, ecc), non si può non pensare che le risultanze a livello cellulare portano le tracce del diverso stile di vita dei due generi e che sia riduttivo denominare queste differenze come differenze di sesso²⁰. Springer et al.¹⁷ concludono, quindi, che quanto di sesso e quanto di genere entra nei processi cellulari non è facilmente misurabile e che probabilmente aspetti di genere sono quasi sempre presenti nei processi biologici anche se non si conoscono i modi specifici in cui questi fattori influenzino i meccanismi cellulari. La soluzione proposta per superare questi problemi è di adottare l'espressione sesso/genere quali fattori inestricabilmente intrecciati tra loro in cui entrambi sono presenti nel determinare il risultato anche se non si conosce esattamente la quantità di influenza di ciascuno. Identificare un substrato biologico puro, impermeabile alle influenze del genere è probabilmente impossibile così com'è difficile rintracciare il genere nello studio di materiali cellulari e simili.

Da quanto detto sin qui, è chiaro che sarebbe più corretto parlare di farmacia genere - specifica e che l'attuazione di tale approccio è complesso. Si pensi che anche l'ubicazione geografica può influire direttamente sulla potenza del farmaco. In un recente lavoro, gli autori riportano alcune differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche per quanto riguarda la somministrazione di propofol e cisatracurio besilato in uomini e donne di etnia cinese Han e austriaca. In particolare, le differenze di sesso e genere sono presenti solo nelle coorti cinesi²¹. È

stato dimostrato che la localizzazione geografica influisce anche sui risultati. Per esempio, la sopravvivenza a un anno da un evento cardiovascolare è risultata maggiore negli uomini rispetto alle donne se vivono nell'Europa meridionale, mentre non sono state riscontrate differenze di sesso e di genere nelle coorti residenti nel Nord Europa²².

Lo stress fa parte della vita, ma uno stress prolungato e grave può influire negativamente sulla salute. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è coinvolto in modo cruciale. In situazioni di stress, le donne producono più fattore di rilascio della corticotropina, arginina vasopressina, ormone adrenocorticotropo e cortisolo, il che può portare a una maggiore sensibilità dei recettori per le corticotropine, mentre il feedback negativo è più elevato negli uomini che nelle donne e la corteccia surrenale femminile può rilasciare più ormoni da stress²³.

Lo stress psicologico legato al lavoro, alle relazioni di scarsa qualità, alla povertà e alla disoccupazione^{24,25} può influenzare la risposta farmacologica. Infatti, può modificare bersagli farmacodinamici come il gene del recettore dei glucocorticoidi nel sangue negli adolescenti²⁶, il recettore oppioide kappa nell'età adulta e il legame con il recettore delle benzodiazepine²⁷. Inoltre, può modificare la farmacocinetica elevando l'attività metabolica epatica dei farmaci, probabilmente attraverso l'induzione enzimatica promossa dai corticosteroidi²⁸. Lo stress può modificare le funzioni gastrointestinali, la distribuzione dei lipidi, il flusso sanguigno e la capacità di legare l'albumina e l'eliminazione renale^{29,30}.

Riepilogando lo stress, è un importante regolatore della farmacocinetica e della farmacodinamica, e gioca un ruolo importante nella variabilità interindividuale delle risposte ai farmaci. Questo aspetto è di particolare interesse per le donne perché lo stress, compresi i disturbi da stress post-traumatico, prevale nelle donne³¹. È inoltre importante ricordare che gli uomini e le donne sperimentano lo stress lavorativo e di vita in maniera differente^{32,33}, e questo può spiegare in parte le differenze nei livelli di burnout da malattia tra uomini e donne³².

L'effetto dello stress sulla risposta farmacologica è spesso ignorato per la complessità della ricerca e per i costi economici, ma necessita di essere studiato perché partecipa a pieno titolo a determinare la variabilità interindividuale sesso/genere mediata. Ed è proprio per questo che interventi narrativi possono colmare gap e produrre informazioni determinanti per la migliore terapia possibile. I protocolli degli studi clinici attuali non sono disegnati per studiare l'impatto dei fattori psico-sociali, degli stili di vita (che costituiscono l'essenza del genere) sull'efficacia e sul profilo di sicurezza dei farmaci³⁴, sebbene alcuni dati indichino l'importanza di queste variabili nella risposta farmacologica. Un esempio per tutti è l'effetto dello stress sulla risposta anticorpale nei già citati vaccini nei care-giver: è noto che uomini e donne divergono nelle risposte immunitarie indotte dal vaccino, negli eventi avversi e nella protezione. Dopo la vaccinazione, le donne hanno in genere risposte anticorpali più elevate e più effetti avversi rispetto agli uomini³⁵. Il ruolo di care-giver, cioè di responsabile dell'assistenza

sanitaria di soggetti malati, spesso ricoperto dalla donna, e che comporta alti livelli di stress, riduce la risposta anticorpale alle vaccinazioni³⁶.

La conoscenza delle influenze correlate al sesso/genere sull'attività dei farmaci può consentire di "confezionare su misura" i farmaci per uomini e donne. Il farmaco zolpidem, ipnotico non benzodiazepinico, con deboli proprietà sedative e miorilassanti, ha marcato una tappa importante in questa direzione³⁷. Nel 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato, rispetto alle precedenti formulazioni di zolpidem, la formulazione a basso dosaggio con dose massima consigliata distinta per genere: 1,75 mg per la donna contro i 3,5 mg nell'uomo. Episodi di ridotta capacità nella guida nelle donne dopo l'assunzione del farmaco hanno imposto per l'approvazione uno studio farmacocinetico *ad hoc*, che ha evidenziato ridotta eliminazione del farmaco nel sesso femminile.

The last but not the least, c'è la necessità che la medicina di genere, così come la farmacia di genere, oltre a tener conto di chi riceve le cure, deve considerare chi le prescrive, chi le dispensa e chi le somministra. La relazione medico-paziente o la relazione paziente-professionista della salute risente, in maniera considerevole, del genere del medico o del professionista³⁸. La diade più funzionale sembra essere quella dello stesso sesso, infatti le donne diabetiche trattate da medici donna raggiungono più facilmente i target terapeutici³⁹.

Va notato che anche la composizione sociale dei ricercatori è tendenzialmente *gendered*: a questa branca della medicina si dedicano in modo prevalente ricercatrici donne; il genere maschile sembra più presente negli studi più spiccatamente biologici mentre le ricercatrici più di frequente fanno ricerca su un solo sesso o affrontano direttamente i problemi legati al genere, comprese le questioni della disuguaglianza e dei rapporti sociali squilibrati tra uomini e donne¹⁵.

Conclusioni

L'obiettivo principale della moderna farmacoterapia è rappresentato da un approccio terapeutico individuale, volto a ottenere una risposta clinica massima con minimi effetti avversi. Appare evidente che in tutto il percorso di studio e sviluppo clinico dei farmaci è necessario considerare il genere, come parte sociale/culturale accanto al sesso come parte biologica. È altresì chiaro che gli studi *gender sensitive* richiedono nuovi paradigmi sperimentali che, insieme alle differenze biologiche, considerino l'impatto dei fattori sociali sulla risposta farmacologica, oltre che le varie fasi della vita della donna e l'uso di ormoni esogeni. La ricerca *qualitativa*, affiancata a quella squisitamente *quantitativa* può sicuramente favorire lo sviluppo di una medicina e di una farmacia "sensibile" al sesso/genere e la narrazione è lo strumento che, raccogliendo tutti quei fattori socio-culturali che determinano il genere, può contribuire a questo cambio di paradigma, promuovendo appropriatezza delle cure e personalizzazione delle terapie, temi attuali per un Sistema Sanitario Nazionale sempre più sostenibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere in attuazione della legge 3/2018 del Ministero della Salute. Disponibile online https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf ultimo accesso 2.01.2023
2. Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. Disponibile online https://www.medicinanarrativa.network/wp-content/uploads/2021/03/Quaderno_n._7_02_CONSENSUS-CONF-FINALE_compressed.pdf, ultimo accesso 02.01.2023
3. Faggiano M.E., Scala D. Farmacia Narrativa in Dizionario di medicina Narrativa. Parole e pratiche. Marinelli M. Brescia, Scólé – Editrice Morcelliana, 2022
4. Evans M, Greaves D. Exploring the medical humanities. *BMJ* 1999; 319: 1216
5. Charon R. Narrative medicine: Form, function, and ethics. *Ann. Intern. Med.* 2001;134(1):83-7
6. Charon R. The patient-physician relationship. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA.* 2001 Oct 17;286(15):1897-902
7. Bissell P, Ryan K, Morecroft C. Narratives about illness and medication: a neglected theme/ new methodology within pharmacy practice research. Part I: conceptual framework. *Pharm World Sci.* 2006 Apr;28(2):54-60
8. Ryan K, Bissell P, Morecroft C. Narratives about illness and medication: a neglected theme/ new methodology within pharmacy practice research. Part II: medication narratives in practice. *Pharm World Sci.* 2007 Aug;29(4):353-60
9. Corbetta, P. La ricerca sociale: metodologia e tecniche - III. Le tecniche qualitative. Il Mulino, Bologna, 2005
10. Kleinman A: The illness narrative, suffering, healing and the human condition. New York, Basic Book, 1989
11. Frank A W: The Wounded Storyteller. Univ. of Chicago Press, Chicago, IL, 1995
12. Launer, J. New stories for old: narrative-based primary care in Great Britain. *Families, Systems and Health.* 2006. 24(3):336-344
13. E. Berne A che gioco giochiamo? 2000 Editore Bompiani, 2000
14. WHO. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. Gender, Women and Health WHO; Geneva, Switzerland: 2009 disponibile online https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44168/9789241563857_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y ultimo accesso 02.01.2023
15. Oppo A. Verso una medicina di genere: una (incompleta) rassegna della letteratura sulle malattie cardiovascolari. In *Genere e salute in Italia*. Sassu A., Oppo A., Lodde S. e Porcu M. Roma. Caracci Editore. 2013
16. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007 Feb;55(2):81-95
17. Springer KW, Mager Stellman J, Jordan-Young RM. Beyond a catalogue of differences: a theoretical frame and good practice guidelines for researching sex/gender in human health. *Soc Sci Med.* 2012 Jun;74(11):1817-24
18. Haneishi K, Fry AC, Moore CA, Schilling BK, Li Y, Fry MD. Cortisol and stress responses during a game and practice in female collegiate soccer players. *J Strength Cond Res.* 2007 May;21(2):583-8
19. Rattarasarn C, Leelawattana R, Soonthornpun S. Contribution of skeletal muscle mass on sex differences in 2-hour plasma glucose levels after oral glucose load in Thai subjects with normal glucose tolerance. *Metabolism.* 2010 Feb;59(2):172-6
20. Richardson EA, Mitchell R. Gender differences in relationships between urban green space and health in the United Kingdom. *Soc Sci Med.* 2010 Aug;71(3):568-575

21. Dahaba AA, Xiao Z, Zhu X, Oettl K, Dong H, Xiong L, et al. Location matters: Overlooked ethnic-geographic effect in China and Austria on propofol/cisatracurium sex differences among a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PopPK/PD) covariate analysis in men, women, and one transgender subject. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Feb;36(1):182-198
22. Franconi F, Omboni S, Ambrosioni E, Reggiardo G, Campesi I, Borghi C. Effects of treatment with zofenopril in men and women with acute myocardial infarction: gender analysis of the SMILE Program. *PLoS One*. 2014 Nov 3;9(11):e111558
23. Kokras N, Hodes GE, Bangasser DA, Dalla C. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: An obstacle to antidepressant drug development? *Br J Pharmacol*. 2019 Nov;176(21):4090-4106
24. Lavretsky H, Feldman PhD JL. Precision Medicine for Breath-Focused Mind-Body Therapies for Stress and Anxiety: Are We Ready Yet? *Glob Adv Health Med*. 2021 Jan 13;10:2164956120986129.
25. Barfield WD. Social disadvantage and its effect on maternal and newborn health. *Semin Perinatol*. 2021 Jun;45(4):1514-07]
26. van der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, Verbiest MM, Verhulst FC, Oldehinkel AJ, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. *Transl Psychiatry*. 2014 Apr 8;4(4):e381
27. Reuveni I, Nugent AC, Gill J, Vythilingam M, Carlson PJ, Lerner A, et al. Altered cerebral benzodiazepine receptor binding in post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2018 Oct 4;8(1):206
28. Daskalopoulos EP, Malliou F, Rentesi G, Marselos M, Lang MA, Konstandi M. Stress is a critical player in CYP3A, CYP2C, and CYP2D regulation: role of adrenergic receptor signaling pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Jul 1;303(1):E40-54
29. Konstandi M, Johnson EO, Lang MA. Consequences of psychophysiological stress on cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Sep;45:149-67.
30. Antonia K, Anastasia A, Tesseromatis C. Stress can affect drug pharmacokinetics via serum/tissues protein binding and blood flow rate alterations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2012 Mar;37(1):1-7
31. Rincón-Cortés M, Herman JP, Lupien S, Maguire J, Shansky RM. Stress: Influence of sex, reproductive status and gender. *Neurobiol Stress*. 2019 Mar 9;10:100155
32. Quinn MM, Smith PM. Gender, Work, and Health. *Ann Work Expo Health*. 2018 Apr 18;62(4):389-392.
33. De Sio S, Cedrone F, Trovato Battagliola E, Buomprisco G, Perri R, Greco E. The Perception of Psychosocial Risks and Work-Related Stress in Relation to Job Insecurity and Gender Differences: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 19;2018:7649085
34. Miller VM, Kaplan JR, Schork NJ, Ouyang P, Berga SL, Wenger NK, et al. Strategies and methods to study sex differences in cardiovascular structure and function: a guide for basic scientists. *Biol Sex Differ*. 2011 Dec 12;2:14
35. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol*. 2019 Mar;41(2):239-249
36. Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom Med*. 2000 Nov-Dec;62(6):804-7
37. Farkas RH, Unger EF, Temple R. Zolpidem and driving impairment--identifying persons at risk. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):689-91
38. Enriquez JR, Pratap P, Zbilit JP, Calvin JE, Volgman AS. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *Gend Med*. 2008 Mar;5(1):53-61
39. Journath G, Hellénius ML, Carlsson AC, Wändell PE, Nilsson PM; Hyper-Q and Eko Study Groups, Sweden. Physicians' gender is associated with risk factor control in patients on antihypertensive and lipid lowering treatment. *Blood Press*. 2010 Aug;19(4):240-8.

CAPITOLO 4

NEOPLASIA MAMMARIA: PATOLOGIA RARA NELL'UOMO

Antonio Consiglio, Francesca Scicchitano

Introduzione

Il cancro al seno maschile (*Male Breast Cancer*, MBC) è sì una patologia rara ma, come dicono gli americani, “*rare, but where*”, ovvero “rari, ma ci sono”.

Secondo quanto riportato dalle Linee Guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)¹, esso rappresenta in termini di incidenza circa lo 0,5-1% di tutti i tumori della mammella¹⁻³, dato in sostanziale aumento. Secondo i dati AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori), infatti, solo nel 2020 sono state stimate 55.000 nuove diagnosi di tumori maligni della mammella nelle donne, a fronte di 500 diagnosi negli uomini⁴. Il tasso di mortalità associato al MBC negli uomini resta, comunque, decisamente contenuto (meno dello 0,2%)⁵⁻⁶.

Sebbene la conoscenza del cancro al seno femminile (*Female Breast Cancer*, FBC) possa fornire informazioni utili alla diagnosi ed al trattamento del MBC, le caratteristiche molecolari e clinico-patologiche differiscono tra FBC e MBC. I fattori biologici, come la differenza di sesso, la regolazione ormonale e la risposta al trattamento (sia in termini di tollerabilità che di attività), devono essere considerati quando tale tipologia di carcinoma si profila negli uomini, e si decidono le opzioni terapeutiche⁶. Attualmente, non esiste una cura standard per il MBC: sarebbero, difatti, necessarie maggiori informazioni, anche in vista dell'elaborazione di un numero più consistente di opzioni terapeutiche volte a migliorare il decorso della patologia.

Cancro al seno maschile: caratteristiche della malattia

La diagnosi iniziale di MBC si verifica spesso in una fase successiva rispetto al FBC, quando ormai MBC presenta spesso caratteristiche di malattia più avanzate, quali dimensione tumorale più grande, coinvolgimento dei linfonodi e metastasi a distanza⁶⁻⁹. Le stime del carcinoma in situ negli uomini sono di circa il 10%, mentre il restante 90% può essere attribuito a carcinoma duttale infiltrante.

te⁶⁻¹⁰. Il carcinoma lobulare infiltrante, le lesioni midollari e i tumori tubulari o neuroendocrini sono molto rari negli uomini, così come il BC triplo negativo (*Triple Negative Breast Cancer*, TNBC)⁹⁻¹¹.

I MBC esprimono generalmente il recettore degli estrogeni (*Estrogen Receptor*, ER), del progesterone (*Progesterone Receptor*, PR) e degli androgeni (*Androgen Receptor*, AR); sono ormonalmente reattivi e, più comunemente, presenti come tumori unilaterali¹¹⁻¹⁴. La retrazione del capezzolo o la palpazione di una massa retro-areolare è un risultato comune all'esame fisico e può essere la prima manifestazione clinica del BC maschile¹⁰.

Alterazioni genetiche/epigenetiche nel cancro al seno maschile

Uno studio di Johansson e colleghi ha rivelato che ci sono due sottotipi principali di MBC: il sottotipo complesso maschile, simile al FBC luminale, e il sottotipo semplice maschile, il cui corrispettivo non esiste nel FBC¹⁶⁻¹⁷. Questi risultati sono stati confermati dagli studi di ricerca del Programma Internazionale dedicato al Cancro al Seno Maschile (IMBCP, *International Male Breast Cancer Program*)⁹. A livello globale, l'espressione genica del BC, analizzata con l'analisi dei componenti principali, indica che il MBC è generalmente simile al FBC, poiché i componenti principali della variazione non si segregano per sesso, bensì per sottotipo intrinseco, con MBC che si sovrappone a casi di FBC luminali.

Analogamente ai tumori luminali femminili, le mutazioni individuali di glutamil-aminotrasferasi subunità A (GATA-3, *glutamyl aminotransferase subunit A*), e fosfatidilinosidie-3-chinasi subunità catalitica alfa (PIK-3CA, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*) sono frequenti, mentre non sono state rilevate mutazioni della Proteina Tumorale P-53 (TP-53, *Tumor Protein P-53*) nei campioni di MBC. In uno studio pubblicato di recente, i geni più frequentemente mutati nel MBC sono risultati essere PIK-3CA (20%) e GATA-3 (15%)¹⁹. Sebbene il MBC maschile sembri globalmente simile al FBC, caratteristiche genetiche comuni al FBC non si riscontrano, invece, nel MBC.

Come per molti tumori, la storia familiare gioca un ruolo preponderante nel rischio di un individuo di contrarre la malattia: una storia familiare di BC aumenta il rischio di MBC²⁰ (rischio relativo pari a circa 2,5²¹), e il 20% degli uomini affetto da BC ha un parente di primo grado con BC²⁰⁻²²; il rischio aumenta a più di 5 volte con l'accrescersi del numero di parenti con BC, in particolare in riferimento al MBC ad esordio precoce²³. Le mutazioni germinali ereditarie sono una probabile eziologia per il 4-40% dei MBC, rispetto al 30-86% dei FBC. In particolare, le mutazioni nei geni 1 e 2 del carcinoma mammario (BRCA-1 e BRCA-2, *Breast Cancer gene 1 & 2*) sono associate ad un aumento del rischio di BC: gli uomini portatori della mutazione BRCA-1 hanno un rischio di sviluppare

MBC compreso tra l'1% ed il 5%, mentre gli uomini portatori della mutazione BRCA-2 hanno un rischio compreso tra il 5% ed il 10%, rispetto allo 0,1% nella popolazione generale. Mutazioni in altri geni di riparazione del DNA, come CHEK-2 (*Checkpoint Kinase 2*) e PALB-2 (*Partner And Localizer of BRCA-2*), sono anch'esse associate a MBC. In uno studio recente su pazienti maschi con BC sottoposti a test con un pannello multigenico di 8 o più mutazioni comuni correlate al cancro, è stato dimostrato che oltre il 13,3% degli uomini è risultato positivo ad una o più mutazioni, e le mutazioni più comuni in quel sottogruppo di pazienti erano localizzate in BRCA-2 (47%), seguite da CHEK-2 (31%), PALB-2 (7%), BRCA-1 (9%) e ATM (4%)²⁰⁻²⁹. Inoltre, una variazione genetica nel CYP17, il gene che codifica per un enzima responsabile della produzione di steroidi sessuali, è stata proposta come fattore di rischio per il cancro al seno e alla prostata³⁰⁻³². Le alterazioni epigenetiche sono anche coinvolte nello sviluppo e nella progressione del cancro. Similmente al FBC, l'ipermetilazione è comune anche nel MBC, e i geni metilati sono comuni tra uomini e donne. La differenza è che molti dei geni studiati hanno ridotto la frequenza di metilazione nel MBC rispetto al FBC, il che fornisce ulteriori elementi di divergenza tra lo sviluppo e la progressione del BC nei due sessi³².

FATTORI DI RISCHIO ENDOCRINO ASSOCIATI AL CANCRO AL SENO MASCHILE

La sindrome di Klinefelter è una rara condizione genetica caratterizzata dalla presenza di un cromosoma X in più (genotipo XXY) e associata a disgenesia testicolare, ginecomastia, alterato equilibrio di androgeni ed estrogeni e aumento delle gonadotropine. Il rischio di sviluppare MBC aumenta fino a 50 volte negli uomini affetti da sindrome di Klinefelter rispetto agli uomini che non sono affetti da tale patologia genetica^{21,33}. Analogamente all'aumento dei livelli di estrogeni associati alla sindrome di Klinefelter, l'uso di estrogeni esogeni, come il trattamento estrogenico del cancro alla prostata e la terapia ormonale per i transgender³⁵, aumentano il rischio di MBC. Cause endogene di iperestrogenizzazione negli uomini, tra cui obesità, cirrosi, parotite orchite, criptorchidismo o lesioni testicolari sono anche associate ad un aumento del rischio di MBC^{20,21}.

Fattori di rischio aggiuntivi per il MBC sono rappresentati dal consumo di alcol, dall'occupazione e dall'esposizione alle radiazioni²¹. È interessante notare che il BC lobulare invasivo è molto raro negli uomini, a causa della mancanza di lobuli mammari terminali, ad eccezione di coloro che sono esposti ad un aumento degli estrogeni da fonti endogene o esogene³⁶.

OPZIONI DI TRATTAMENTO PER IL CANCRO AL SENO MASCHILE IN FASE INIZIALE

Il trattamento per il MBC in fase iniziale comprende 4 modalità di trattamento principali: chirurgia, radioterapia, chemioterapia e terapia endocrina^{6,7,37}. Tipi-

camente, gli uomini con BC sono trattati con mastectomia radicale modificata, con dissezione dei linfonodi ascellari o biopsia del linfonodo sentinella³⁸. In casi selezionati, possono essere valutate altre opzioni, come la conservazione del seno o le mastectomie che risparmiano il capezzolo o la pelle circostante; nei pazienti, le tecniche oncoplastiche devono essere utilizzate in considerazione del significativo impatto psicologico ed emotivo inevitabilmente correlato alle conseguenze fisiche delle terapie locoregionali. Gli uomini hanno maggiori probabilità rispetto alle donne di sottoporsi a mastectomia e di ricevere radioterapia adiuvante, in quanto il MBC viene spesso diagnosticato in una fase successiva rispetto al FBC, ed è caratterizzato da un coinvolgimento del capezzolo o della pelle circostante alla diagnosi²⁰. Mentre ci sono dati limitati sull'uso della chemioterapia per il MBC, i medici che scelgono di utilizzare questo approccio terapeutico, in genere, valutano fattori di rischio clinico patologici simili, tra cui le dimensioni del tumore, il coinvolgimento linfonodale, lo stato del recettore ormonale estrogenico (ER, *estrogen receptor*), lo stato del recettore per il fattore di crescita epidermico umano (HER-2, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) e la biologia del cancro, nei pazienti BC di sesso maschile, così come nelle pazienti BC di sesso femminile con malattia in fase iniziale.

Terapia ormonale adiuvante

Poiché la maggior parte dei MBC esprimono il recettore degli estrogeni (ER⁺), attualmente la terapia endocrina di scelta in tale frangente è il **tamoxifene**, modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, che ha anche dimostrato di migliorare il grado di sopravvivenza in FBC ER⁺^{6,21}. Sebbene il tamoxifene abbia dimostrato di essere efficace anche per il MBC maschile, esso presenta alcuni svantaggi, come ad esempio una certa frequenza di recidiva ed effetti collaterali che includono vampate di calore, cambiamenti nella visione, alterazioni cognitive e un calo del desiderio sessuale³⁹⁻⁴¹. Tali problematiche, correlate alla compromissione della qualità della vita, possono scoraggiare i pazienti di sesso maschile dal proseguire con il trattamento: i risultati di alcuni studi suggeriscono, infatti, come dal 20% al 25% degli uomini con BC interrompano l'assunzione del tamoxifene a causa del presentarsi di effetti collaterali fortemente limitanti^{21,41}. Gli inibitori dell'aromatasi non sono comunemente usati per il trattamento iniziale del MBC. Negli uomini con gonadi intatte, gli inibitori dell'aromatasi possono causare una parziale diminuzione degli estrogeni, ma causare, al contempo, un aumento degli androgeni, presumibilmente innescato da una mancanza di feedback negativo dell'estradiolo su rilascio di gonadotropina⁴²⁻⁴³. Tale aumento degli androgeni potrebbe essere problematico, data la sensibilità all'aromatasi (AR⁺) quasi universalmente tipica del MBC maschile. Inoltre, la produzione di estrogeni negli uomini avviene per circa l'80% attraverso l'aromatizzazione periferica e per circa il restante 20% tramite produzione testicolare diretta, la quale non può essere interrotta da un inibitore dell'aromatasi in

monoterapia. Per questi motivi, al paziente con BC al quale venga prescritto un inibitore dell'aromatasi si raccomanda l'effettuazione della castrazione chimica o chirurgica⁷. Tuttavia, questa combinazione ha sostanziali effetti collaterali, di solito associati ad una bassa *compliance*, e per tale ragione dovrebbe essere riservata a casi molto selezionati. Inoltre, la riduzione dei livelli di estrogeni circolanti può determinare un incremento dei livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH, *Follicle-Stimulating Hormone*), e testosterone, con aumento del substrato dell'enzima aromatasi e conseguente accresciutasintesi estrogenica. Per tale motivo, con Determinazione del 9 dicembre 2008, AIFA ha approvato l'uso degli inibitori dell'aromatasi in associazione ad analoghi dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LH-RH, *Lutein-hormone-releasing hormone*) nel trattamento del carcinoma della mammella maschile ormonopositivo. Ad oggi, pertanto, sulla base di quanto evidenziato, il tamoxifene rappresenta lo standard di trattamento in pratica clinica. Se controindicato, tuttavia, esso è sostituibile con un'associazione di analoghi LHRH analoghi ed inibitori delle aromatasi⁴⁴. Analisi retrospettive osservazionali dimostrano che la sopravvivenza degli uomini con BC ER⁺ linfonodi negativi aumenta con tamoxifene ma non con gli inibitori dell'aromatasi⁴⁵. Infatti, nei soggetti di sesso maschile con malattia positiva al recettore ormonale (*Hormone Receptor Positive*, HR⁺), una percentuale significativamente più elevata di soggetti che ricevono terapia ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi (32%) rispetto a pazienti in trattamento con tamoxifene (18%) non sopravvive; questo rappresenta un dato ad un ulteriore supporto del tamoxifene nel *setting* della terapia adiuvante⁴⁶.

Uno studio prospettico, randomizzato, di fase 2 che valuta il trattamento con tamoxifene con o senza l'analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH, *Gonadotropin-Releasing Hormone*,) rispetto al trattamento con analogo exemestano più GnRH sui cambiamenti endocrini negli uomini con BC HR⁺, ha rilevato che tamoxifene o exemestano somministrati in combinazione con l'analogo del GnRH riducono i livelli di steroidi sessuali (testosterone ed estradiolo) e gonadotropine, ormone follicolo-stimolante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) ed ormone luteinizzante (LH, *Luteinizing Hormone*), mentre il tamoxifene in monoterapia aumenta le concentrazioni di steroidi sessuali e gonadotropine, significativamente diverse con entrambe le combinazioni⁴⁷.

OPZIONI DI TRATTAMENTO PER IL CANCRO AL SENO MASCHILE METASTATICO

Poiché il MBC è quasi sempre ER⁺, l'opzione di trattamento preferenziale per la terapia di prima linea della malattia metastatica è la terapia endocrina⁴⁸. Il tamoxifene risulta, anche in questo caso, il trattamento di scelta, a meno che con esso non si verifichi una ricaduta di malattia. In tale circostanza, infatti, dovrebbero essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche,

come ad esempio un inibitore dell'aromatasi (preferibilmente associato ad un agonista dell'LHRH) o il fulvestrant. L'evidenza dell'attività degli inibitori dell'aromatasi o del fulvestrant nel MBC metastatico o localmente avanzato deriva principalmente da *case reports*⁴⁹. Nei pazienti con carcinoma mammario metastatico ER⁺/HER2⁻, il tamoxifene può anche essere associato ad un inibitore delle cicline CDK 4/6 (cycline D-kinase) come ad esempio palbociclib, ribociclib o abemaciclib, mentre la chemioterapia deve essere riservata a situazioni di crisi altamente sintomatiche o viscerali⁴⁸.

Fulvestrant. Le ultime linee guida della Società Americana di Oncologia (ASCO, *American Society of Cancer Oncology*) riguardo la gestione del carcinoma mammario maschile includono l'agente endocrino fulvestrant per la malattia metastatica, sulla base di evidenti risultati di una *pooled-analysis* di 5 *case reports*/raccolte⁵⁰. Ciò nonostante, quest'ultimo presenta indicazione registrata, in Italia, ristretta alle donne post-menopausali.

Pabociclib. Per l'utilizzo degli inibitori di CDK 4/6 in associazione con la terapia ormonale, non ci sono studi che abbiano valutato sia l'efficacia che la tollerabilità nel MBC. Tuttavia, nell'Aprile 2019 la FDA, ha esteso le indicazioni registrative di palbociclib al MBC in stadio avanzato, in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, sulla base di dati evidenti emersi da trial clinici randomizzati condotti in popolazioni di sesso femminile, e supportati dai risultati di studi *real-world* derivati da revisione di cartelle cliniche elettroniche e indennizzi assicurativi⁵¹⁻⁵³. In Italia, l'indicazione registrativa AIFA per il MBC prevede la rimborsabilità di palbociclib in associazione ad inibitori dell'aromatasi per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR⁺ /HER2⁻ (Determina AIFA del 6 dicembre 2017). Ben diversa la situazione riguardo al MBC metastatico HER2⁺ e triplo negativo, in quanto per i trattamenti bisogna attenersi alle indicazioni terapeutiche del FBC. Difatti, non ci sono studi clinici che hanno valutato l'efficacia delle terapie a bersaglio molecolare, come ad esempio terapie anti-HER2 nel carcinoma mammario HER2⁺, immunoterapia con anti PD-L1 (*Programmed Death Ligand-1*, Ligando di Morte Cellulare Programmata) / anti PD-1 nel carcinoma mammario triplo negativo, alpelisib nel carcinoma mammario ER⁺/HER2⁻ con mutazione di PIK3CA, e inibitori di Poli-ADP Ribosio Polimerasi (PARP, *PolyADP-Ribose Polymerase*) nel carcinoma mammario con mutazione germinale di BRCA1/BRCA2 nei pazienti di sesso maschile⁵¹⁻⁵⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida AOIM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) Neoplasie della Mammella – Edizione 2021 – aggiornata a 11.11.2021. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/11/2021_LG_AIOM_Neoplasie_Mammella_11112021.pdf. ultimo accesso 14.05.2021.
2. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* 2002;137:678-687.
3. Cutuli B, Le Nir C, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(3):246-54.
4. I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM AIRTUM-Siapec-Iap. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf ultimo accesso 14.05.2021.
5. Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006;449(5):507-512.
6. Darkeh MHSE, Azavedo E. Male breast cancer clinical features, risk factors, and current diagnostic and therapeutic approaches. *Int J Clin Med* 2014;(5):1068-1086.
7. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-2122.
8. Giotta F, Acito L, Candeloro G, Del Medico P, Gadaleta-Caldarola G, Giordano G et al. Eribulin in male patients with breast cancer: the first report of clinical outcomes. *Oncologist* 2016;21(11):1298-1305.
9. Giordano SH, Schröder CP, Poncet C, van Leeuwen-Stok E, Linderholm B, Abreu MH et al. Clinical and biological characterization of male breast cancer (BC) EORTC 10085/TBCRC 029/BOOG 2013-02/BIG 2-07: Baseline results from the prospective registry. *Cancer Research* 2018;78(4 Supplement): P5-23-01.
10. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacoter* 2007;8(2):193-202.
11. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29(2):405-417.
12. Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer Radiother* 2009;13(2):103-107.
13. Arslan UY, Oksuzoglu B, Ozdemir N, Aksoy S, Alkis N, Gok A et al. Outcome of non-metastatic male breast cancer: 118 patients. *Med Oncol* 2012;29(2):554-560;
14. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004 101(1): 51-57.
15. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol* 2013;24(6):1434-1443.
16. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringner M, Olsson H et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R31
17. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jonsson G, Staaf J et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):747-760.
18. Parker JS, Peterson AC, Tudor IC, Hoffman J, Uppal H. A novel biomarker to predict sensitivity to enzalutamide (ENZA) in TNBC. *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):1083-1083.

19. Pisuoglio S, Ng CK, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC et al. The genomic landscape of male breast cancers. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4045–4056.
20. Rudlowski C. Male breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008;3(3):183–189.
21. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510):595–604.
22. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20–26.
23. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 8:viii75–viii82.
24. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–689.
25. Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, Zurrada S, Renne G, Intra M et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Int J Oncol* 2004;24(3):663–670.
26. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):15.
27. Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Ceccarelli K, Zanna I, Calo V et al. BRCA1/BRCA2 rearrangements and CHEK2 common mutations are infrequent in Italian male breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(1):161–167.
28. Silvestri V, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Bianchi S et al. PALB2 mutations in male breast cancer: a population-based study in Central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):299–301.
29. Vogel Postula KJ, Andolina LM, Theobald K, McGill AK, Sutcliffe E, Arvai KJ et al. The role of multi-gene hereditary cancer panels in male patients with breast cancer. *Cancer Res* 2018;78(4 Suppl).
30. Young IE, Kurian KM, Annink C, Kunkler IH, Anderson VA, Cohen BB et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999;81(1):141–143.
31. Gudmundsdottir K, Thorlacius S, Jonasson JG, Sigfusson BF, Tryggvadottir L, Eyfjord JE. CYP17 promoter polymorphism and breast cancer risk in males and females in relation to BRCA2 status. *Br J Cancer* 2003;88(6):933–936.
32. Kornegoor R, Moelans CB, Verschuur-Maes AH, Hogenes M, de Bruin PC, Oudejans JJ et al. Promoter hypermethylation in male breast cancer: analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res* 2012;14(4):R101.
33. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4293–4297.
34. McClure J, Higgins C. Bilateral carcinoma of male breast after estrogen therapy. *J Am Med Assoc* 1951;146(1):7–9.
35. Symmers WS. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *Br Med J* 1968;2(5597): 83–5.
36. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(2):141–155.
37. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987;10(1):55–60.
38. Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999;126(4):775–80;discussion 780–1.

39. Kiluk JV, Lee MC, Park CK, Meade T, Minton S, Harris E, et al. Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J* 2011; 17(5):503–9.
40. Arnould N, Pouget O, Gharbi M, Brettes JP. Breast cancer in men: are there similarities with breast cancer in women? *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(5):413–9.
41. Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Curr Oncol* 2010;17(5):17–21.
42. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2370–7.
43. Trunet PF, Mueller P, Bhatnagar AS, Dickes I, Monnet G, White G. Open dose-finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor, CGS 20 267, in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2): 319–23.
44. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(16):1849-1863.
45. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 2010;116(15):3558–68.
46. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Rohl FW et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465–70.
47. Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T, Schmatloch S, Strittmatter HJ, Zahm DM et al. Male-GBG54: A prospective, randomised, multi-centre, phase II study evaluating endocrine treatment with either tamoxifen +/- gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) or an aromatase inhibitor + GnRHa in male breast cancer patients. Presented at the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium on December 5–9, 2017: San Antonio, Texas USA Poster PD7–10.
48. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28(12).
49. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010;21(6):1243–5.
50. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(1):269-275.
51. Wedam S, Lola FA, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, Theoret MR, Kordestani LA, Pazdur R, Beaver JA, 2020. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. CCR-19- 2580. *Clin Cancer Res.* 26 (6): 1208–1212.
52. SA M, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol* 2019;5:1-19.
53. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17 (4):e136] [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17 (7): e270]. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-439.
54. Greene MH (1997) Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 72(1): 54–65

CAPITOLO 5

LA DEPRESSIONE NEL CICLO DI VITA DEL SESSO FEMMINILE E DIFFERENZE DI GENERE

Nicoletta Bellato, Edoardo Calzavara, Maria Chiara Campanardi, Giulio De Vivo, Erica Magni, Gaetana Muserra, Sara Nobili, Pasqua Pastore, Paola Pennetta, Nicoletta Rossetti, Valeria Senatori

Introduzione

La depressione è una grave patologia che colpisce circa 280 milioni di persone nel mondo, il 3,8 % della popolazione globale secondo l'OMS¹. Anche in Italia la depressione è un disturbo mentale ampiamente diffuso e in crescita, che colpisce, secondo i dati dell'ISS circa il 6% degli adulti². I sintomi depressivi aumentano di frequenza con l'avanzare dell'età arrivando a sfiorare l'8% fra i 50-69enni. Colpisce in modo particolare le persone di sesso femminile (poco meno dell'8%), le classi socialmente più svantaggiate per difficoltà economiche (14%) o per istruzione, chi non possiede un lavoro regolare (8%), chi riferisce almeno una diagnosi di patologia cronica (13%) e chi vive da solo (8%)². Tale patologia è fortemente stigmatizzata, difficilmente riconosciuta e spesso affrontata con strumenti inappropriati per il sesso femminile. Nello specifico, la depressione maggiore, la forma più grave della malattia, si manifesta il doppio delle volte nel sesso femminile rispetto al sesso maschile, mentre la distimia (forma di depressione cronica più lieve ma più prolungata nel tempo) il triplo.

Nel sesso femminile, la depressione si manifesta con sintomi specifici e atipici, con un'elevata componente ansioso somatica. Anche il trattamento terapeutico presenta differenze relative al sesso del paziente, sia rispetto alla domanda di aiuto sia rispetto al setting. Inoltre, l'intervento farmacologico è diversificato tra pazienti di sesso maschile e femminile che presentano specifiche risposte alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del trattamento.

La causa esatta della depressione non è chiara, ma una serie di fattori può favorirne l'insorgenza.

Nello specifico, i fattori di rischio includono:

- predisposizione familiare (ereditarietà);

- eventi emotivamente stressanti, soprattutto se implicano una perdita;
- essere di sesso femminile, che implica la possibilità di variazioni nei livelli ormonali;
- alcuni disturbi fisici;
- effetti collaterali di alcuni farmaci^{3,4}.

L'avvento dell'emergenza sanitaria da Coronavirus ha inciso fortemente sull'aggravarsi della patologia depressiva. Fra lutti, isolamento, mancanza di contatti sociali e perdite economiche, i casi di depressione in Italia sono quintuplicati e nei mesi a venire si prevede un ulteriore aumento di pazienti (150 mila malati di depressione maggiore in più stimati). Ancora una volta, però, a subirne le conseguenze maggiori è il sesso femminile che nel biennio 2020-2021 aumenta la quota che riferisce sintomi depressivi (passando dal 7,3% nel 2016-2019 all'8,7% nel 2020-2021), mentre resta invariata intorno al 4,5% quella fra le persone di sesso maschile².

La depressione nel sesso femminile durante l'adolescenza

Fino al 50% delle condizioni di salute mentale hanno inizio prima dei 14 anni; una scarsa salute mentale adolescenziale è associata ad incremento di comportamenti ad alto rischio, includendo autolesionismo, tabacco, alcool e abuso di sostanze, comportamenti sessuali a rischio ed esposizione alla violenza, i cui effetti persistono nel corso della vita^{4,5}.

Il sesso femminile, particolarmente le giovani ragazze, affrontano il doppio del rischio dei disordini mentali più comuni rispetto al sesso maschile; nella depressione la differenza emerge all'età di 13-15 anni, e si va ampliando tra i 15 e i 18 anni⁶.

Le teorie sullo sviluppo delle psicopatologie si sono concentrate nella spiegazione sull'affioramento della differenza di genere nell'adolescenza. Alcune ipotesi sullo sviluppo della depressione sono state correlate a fattori come il temperamento, la vulnerabilità cognitiva, le interazioni stressanti e la pubertà^{7,8}. Il trattamento della depressione nell'adolescenza può includere la psicoterapia, la farmacoterapia o entrambe⁹.

Farmaci che possono essere utilizzati in affiancamento alla psicoterapia possono essere gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), come fluoxetina o escitalopram che hanno dimostrato efficacia e sicurezza nei pazienti di questa fascia di età. Gli effetti collaterali più rilevanti degli SSRI includono dolore addominale, agitazione, nervosismo, irrequietezza, diarrea, mal di testa, nausea e cambiamenti di abitudini del sonno. L'utilizzo del citalopram deve essere valutato attentamente a causa degli effetti collaterali cor-

relati al prolungamento del tratto QT, che può condurre ad aritmia. Paroxetina e fluvoxamina non sono utilizzati comunemente, a causa della ridotta efficacia a questa età. Altri farmaci che possono essere utilizzati sono gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina e Noradrenalina (SNRI, *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) come, ad esempio, la venlafaxina, che sembra avere un'efficacia simile agli SSRI sulla depressione resistente, e non presenta effetti avversi significativamente differenti. Tuttavia, essendo l'ipertensione un possibile effetto collaterale, tale parametro dovrebbe essere rivalutato periodicamente⁹.

Sono stati studiati bupropione e duloxetina, anche se le evidenze a supporto dell'utilizzo negli adolescenti sono ancora limitate, bupropione può risultare utile nel trattamento dei pazienti in sovrappeso e duloxetina può essere utilizzata in adolescenti affetti da depressione in comorbilità con dolore. Gli effetti collaterali più comuni del principio attivo includono l'insonnia, l'agitazione e attacchi epilettici; esso è controindicato in pazienti affetti da disturbi alimentari.

Gli antidepressivi triciclici non hanno dimostrato effetti significativi nel trattamento della depressione negli adolescenti, e comunque presentano effetti collaterali significativi come secchezza delle fauci, ipotensione ortostatica, tremori e vertigini⁹.

In Italia, solo fluoxetina e sertralina sono registrati in Italia con l'indicazione pediatrica.

Diversi studi suggeriscono un'associazione tra l'uso degli antidepressivi e un aumentato rischio suicidario; nonostante questo, il rapporto rischio-beneficio di questa strategia terapeutica deve essere attentamente valutato^{7,8}.

Sindrome premestruale e disturbo disforico premestruale

La sindrome premestruale (PMS, *premenstrual syndrome*) diventa patologica quando la sua severità è tale da interferire con la normale attività domestica o lavorativa e anche la sfera emotiva può essere coinvolta, con depressione del tono dell'umore, ansia, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva e iritabilità¹⁰.

Nella maggioranza delle persone di sesso femminile, questi sintomi sono lievi e compaiono solitamente una settimana o due prima della mestruazione, e spariscono successivamente nel giro di un paio di giorni dall'inizio della mestruazione. Alcune possono però soffrire di una variante grave di questa condizione, che potrebbe portare a una drastica riduzione della qualità della vita, e probabilmente a un maggior rischio di sviluppare altri disturbi dell'umore¹⁰. Questa forma di sindrome premestruale è chiamata Disturbo Disforico

co Premestruale (PMDD, *Premenstrual dysphoric disorder*), incluso come categoria diagnostica definita tra i disturbi depressivi nell'ultima versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5)¹¹. Alla base di PMS e DDPM ci possono essere molteplici fattori, socioculturali, psicologici e biologici che, agendo sinergicamente, ne determinano il quadro clinico e, per le forme più gravi, si arriva anche alla somministrazione di psicofarmaci: quelli più utilizzati sono rappresentati dagli antidepressivi della categoria degli SSRI o gli SNRI, che agiscono sulla cascata ormonale del progesterone, migliorando i sintomi fisici e psichiatrici nella maggior parte dei pazienti¹²⁻¹⁴. In particolare, nelle donne la cui sintomatologia rientri fra i criteri diagnostici del DDPM, è consigliato l'impiego degli SSRI. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci nel migliorare sia i sintomi psichiatrici che fisici, con un basso profilo di effetti collaterali¹⁵⁻¹⁹.

La somministrazione va limitata alla fase luteale (periodo di 14 giorni prima della data attesa per il mestruo), ad un dosaggio inferiore a quello normalmente utilizzato nella terapia della depressione.

Tra i diversi antidepressivi somministrati, quello con più efficacia nell'alleviare i sintomi della PMS è la fluoxetina, che migliora in modo statisticamente superiore al placebo i sintomi affettivi, ansia, la concentrazione, i disturbi neurovegetativi e quelli fisici associati alla fase premenstruale, come gonfiore addominale e dolore al seno¹⁵⁻¹⁹.

In conclusione, sebbene la maggioranza delle donne lamenti sintomi premenstruali, solo una minoranza di esse riporta situazioni che limitano la loro attività. Tali condizioni devono essere valutate attentamente per un corretto inquadramento diagnostico, e per scegliere la linea terapeutica più appropriata per il singolo paziente.

Depressione in gravidanza

La gravidanza è un periodo di grandi cambiamenti biologici e psicologici nella donna, uno stato di alta sensibilità e instabilità emozionale. Lo sviluppo della depressione, ad oggi, è una delle maggiori problematiche riguardanti lo stato di salute della donna in gravidanza, che è più propensa a sviluppare disturbi depressivi durante questa fase della vita, probabilmente a causa della fisiologica alterazione dello stato ormonale.

Alcuni studi hanno dimostrato che la depressione in gravidanza si manifesta approssimativamente in una donna su cinque, ed è maggiore nel primo e terzo trimestre della gravidanza²⁰.

In generale, ci sono molti fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia come, ad esempio, una storia di depressione personale o familiare, la giovane età, il basso livello scolastico, le condizioni economiche precarie, il fumo,

una storia di aborto, l'alto livello di stress della madre, la paura del parto²⁰. Sebbene l'uso in gravidanza di antidepressivi potrebbe essere responsabile di malformazioni congenite (i.e. rischio teratogeno) e di tossicità neonatale, soprattutto relativa a sintomi da sospensione e a disturbi neuro-comportamentali a lungo termine, non trattare o interrompere un trattamento antidepressivo può avere conseguenze fisiche e fisiologiche sia per il feto che per la madre, inclusa un'alta frequenza di ricadute²¹⁻²³.

Molti farmaci antidepressivi influenzano il sistema serotoninergico e catecolaminergico del cervello e, inoltre, superano la barriera placentare, influenzando lo sviluppo fetale²¹⁻²³.

Gli SSRI sembrano essere i più utilizzati ed efficaci (3-5% delle donne li ha usati durante la gravidanza). La revisione degli studi di farmacovigilanza indica che gli SSRI, considerati al momento gli antidepressivi di scelta nel trattamento della depressione e dei gravi disturbi d'ansia in gravidanza, hanno un rischio teratogenico sostanzialmente sovrapponibile a quello dei controlli non esposti. Per gli altri antidepressivi (triciclici, mirtazapina, venlafaxina, escitalopram, duloxetina) le evidenze sul livello di rischio, benché sostanzialmente rassicuranti, sono ancora numericamente poco consistenti, e necessitano di essere chiarite da ulteriori studi di farmacovigilanza²⁴⁻²⁶.

Nel 2005, sulla base dei primi risultati di due studi epidemiologici, la FDA ha avvertito gli operatori sanitari che la precoce esposizione prenatale alla paroxetina può aumentare il rischio di malformazioni cardiache congenite tra gli SSRI; la sertralina era utilizzata più frequentemente, seguita da paroxetina e fluoxetina²⁷.

La depressione nel Post Partum

La gravidanza, il travaglio e il puerperio sono eventi centrali nella vita delle donne, tanto da indurre, talvolta, dei cambiamenti fisici e psicologici che le rendono vulnerabili ad alcuni disturbi psichici. Sono stati identificati tre gradi di disturbi dell'umore post-partum che sono, in ordine crescente di gravità, il "baby blues" (o mal di maternità), la depressione post-partum (PPD, *post-partum depression*) e la psicosi post partum (PPP, *post-partum psychosis*)²⁸⁻³⁰. In genere, il *baby blues* inizia uno-tre giorni dopo il parto e si manifesta tipicamente attraverso sbalzi d'umore improvvisi, pianto inspiegabile e inconsolabile, irritabilità, impazienza, accessi d'ira, mancanza di sonno, ansia, solitudine e senso di vulnerabilità. Tale fenomeno raramente richiede un supporto farmacologico, e si risolve in circa due settimane di tempo²⁸⁻³⁰.

La PPD si definisce come un episodio temporaneo di depressione maggiore associato al parto e, dal momento che attualmente i dati della letteratura non riportano forti evidenze, le raccomandazioni che riguardano il trattamento

farmacologico nelle pazienti in gravidanza o che allattano al seno prevedono che il clinico valuti con attenzione il rapporto rischio/beneficio nella somministrazione della terapia antidepressiva, e che lo discuta con la paziente^{31,32}. Il trattamento della PPD prevede, come opzione di prima linea, il supporto farmacologico a base di antidepressivi. In questo contesto, l'anamnesi, la ricognizione e la riconciliazione farmacologica sono strumenti di eccezionale importanza per guidare la scelta del clinico verso un particolare farmaco antidepressivo nelle donne che non allattino al seno. Qualora non sia possibile raccogliere sufficienti informazioni riguardanti la storia della paziente, la sertralina e il citalopram si sono dimostrati più efficaci e meglio tollerati rispetto ad altri SSRI³³⁻³⁴. I trattamenti disponibili prevedono diverse categorie di farmaci antidepressivi:

- 1) SSRI. La terapia di prima linea per la PPD da moderata a grave è in genere con un SSRI. Sebbene i risultati della letteratura siano contrastanti in termini di efficacia antidepressiva, rimane un consenso generale tra i clinici a sostegno dell'uso degli SSRI nella PPD. Nel complesso, la sertralina è l'SSRI che ha a supporto la maggior parte delle prove nel trattamento della PPD. Una revisione Cochrane ha condotto una metanalisi di tre studi che hanno confrontato il trattamento con SSRI vs placebo per il trattamento della PPD, da cui è emerso che i pazienti randomizzati al trattamento con SSRI avevano maggiori probabilità di rispondere alla terapia, o addirittura di andare in remissione della PPD al follow-up³³⁻³⁴.
- 2) SNRI e altri antidepressivi. Studi in aperto suggeriscono che la venlafaxina e la desvenlafaxina possono portare al miglioramento o, addirittura, alla risoluzione dei sintomi, e in ogni caso non sono disponibili dei dati di Trial Randomizzati Controllati (RCT, *Randomized Clinical Trials*) che sostengano l'uso di bupropione, mirtazapina, trazodone o nefazodone come trattamenti per PPD³³⁻³⁴.
- 3) Antidepressivi triciclici (TCA, Tricyclic Antidepressants) e inibitori delle monoaminoossidasi (MAO-I, Monoamine-oxidase inhibitors). Ad oggi, la nortriptilina è l'unico TCA ad essere stato analizzato in uno studio controllato sulla PPD. Non sono invece disponibili dati di RCT che sostengano l'uso dei MAO-I nel trattamento della PPD³³⁻³⁴.

La depressione post partum è riportata in letteratura non solo riferita alla madre ma anche al padre perché, com'è noto, gravidanza e parto possono comportare dei cambiamenti nello stato d'animo non solo nel sesso femminile ma anche nel sesso maschile³⁵⁻³⁷. Rispetto alla PPD materna, quella paterna presenta una sintomatologia meno grave ma al tempo stesso una maggiore durata e una remissione completa più lenta. Le sue principali manifestazioni sono sia somatiche che psicologiche: da un lato, possono infatti comparire

impotenza, diminuzione della libido, nausea e gonfiore addominale; dall'altro le manifestazioni più frequenti sono irrequietezza, tristezza, malinconia, umore depresso, preoccupazione costante, insonnia, ansia elevata, crisi di rabbia e ipocondria. Rispetto alla relazione coniugale, sono talvolta presenti acting-out comportamentali come fughe, relazioni extraconiugali, disturbi di dipendenza, attività fisiche o sessuali con carattere di compulsione. La letteratura ha rivolto progressivamente sempre maggiori attenzioni alla depressione paterna post partum per il fatto che in alcuni casi può aumentare il rischio di problemi emotivi, comportamentali e di patologie psichiatriche non solo nel padre e nella coppia, ma anche nei bambini. Dagli studi di letteratura sulla prevalenza, è emerso che fino al 7,82%-13,59% dei padri è colpito dalla depressione post partum nelle diverse fasi della gravidanza³⁵⁻³⁷. Raramente è necessario passare alla terapia psicofarmacologica.

La depressione nel sesso femminile in menopausa

L'OMS definisce la menopausa come un periodo di almeno 12 mesi continuativi, caratterizzato da amenorrea determinata da una bassa funzione ovarica³⁸. La menopausa è un normale cambiamento fisiologico e, durante questo periodo, le pazienti di sesso femminile sperimentano sintomi che includono disturbi legati al sistema nervoso centrale, alterazioni metaboliche, ponderali, cardiovascolari e muscolo-scheletriche, atrofia urogenitale e cutanea, oltre che disfunzione sessuale³⁹.

In generale, l'arrivo della menopausa è associato a importanti cambiamenti fisici e psicologici³⁹. La depressione è uno dei sintomi più gravi della menopausa, in alcuni casi grave al punto da essere disabilitante e compromettere la qualità di vita della persona. Addirittura, i sintomi più comuni osservati nelle donne in perimenopausa sono rappresentati da disturbi del tono dell'umore e disturbi del sonno, che vengono riferiti ai clinici da circa il 75% delle donne³⁹. Anche se è stato oramai ampiamente dimostrato che l'utilizzo di estrogeni sostitutivi per il trattamento dei sintomi della menopausa migliora il "benessere psicologico"⁴⁰⁻⁴¹, in letteratura non sono disponibili molti studi clinici randomizzati sugli effetti antidepressivi degli estrogeni nelle donne in menopausa, sicché non è ancora stato definito il rapporto beneficio/rischio del loro uso. Un'altra strategia terapeutica si basa sull'impiego combinato di farmaci antidepressivi tradizionali, associati a terapia estrogenica: ad esempio, citalopram (SSRI) e mirtazapina (inibitore dei recettori presinaptici alfa-2 posti sulla terminazione nervosa presinaptica di tipo noradrenergico) sono stati somministrati in donne depresse in peri- e post-menopausa, con elevati tassi di remissione (87,5% con mirtazapina e 91,6% con citalopram)⁴².

Data l'incidenza di categorie di donne che non possono essere sottoposte, per la loro storia clinica (precedente tumore al seno, alle ovaie o all'utero, problemi della coagulazione del sangue, pressione sanguigna alta, malattie al fegato) a terapia ormonale sostitutiva, è necessario evidenziare anche i risultati ottenuti dalla monoterapia.

Infatti, il trattamento a base di SSRI o di SNRI si è rivelato efficace in quanto, oltre ad alleviare i sintomi depressivi, ha portato ad un significativo miglioramento dei sintomi fisici legati alla menopausa (i.e. vampate di calore, sudorazioni notturne, insonnia, etc.). A supporto, in uno studio clinico in aperto, le donne depresse in post-menopausa trattate con la duloxetina (SNRI), dopo otto settimane, hanno ottenuto un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi dello spettro depressivo, di quelli vasomotori, del sonno, e dell'ansia; anche il trattamento con venlafaxina (SNRI) ha migliorato il benessere generale delle donne depresse in perimenopausa, riducendo sia i sintomi depressivi che quelli vasomotori⁴³⁻⁴⁶.

Nonostante la buona risposta degli antidepressivi nelle donne in menopausa, questi non sono esenti dagli effetti collaterali tipici di tale classe di farmaci: a seconda del farmaco, possono verificarsi, infatti, disturbi quali disfunzione sessuale, nausea, diarrea, perdita di peso (nel breve periodo), aumento di peso (nel lungo periodo), sonnolenza, bocca secca, sensazione di stato confusionale e aumento o diminuzione della pressione sanguigna⁴³⁻⁴⁶.

Negli ultimi anni, la ricerca endocrino-ginecologica si è posta come nuovo obiettivo quello di offrire terapie efficaci e personalizzate che tengano conto da un lato delle esigenze terapeutiche effettive della persona, e dall'altro le sue preferenze, al fine di garantire il diritto di vivere serenamente e in completo benessere psicofisico il periodo postmenopausale^{47,48}.

Farmacologia di genere nel trattamento della depressione

Nonostante da decenni ci si interroghi sulla differenza di efficacia relativa al sesso e al genere nel trattamento della depressione, ancora non si è giunti ad un consenso unanime. Ciò è dovuto, in parte, alle differenze metodologiche e diagnostiche utilizzati dai diversi studi che introducono significativi effetti di confondimento nell'interpretazione. Il peso e il grasso corporeo, la velocità di metabolizzazione del fegato, i cambiamenti ormonali e fisiologici, la velocità di svuotamento gastrico, il volume plasmatico, i livelli proteici, l'attività enzimatica sono solo alcuni dei fattori presi in considerazione per tentare di adattare l'interpretazione dell'efficacia di trattamento tra i due sessi/generi⁴⁹. Si espongono qui di seguito le differenze rilevate per classe terapeutica.

ANTI DEPRESSIVI TRICICLICI (TCA TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT)

Sono stati rilevati livelli plasmatici più elevati e ridotta clearance di TCA nel sesso femminile rispetto al sesso maschile, dovuti probabilmente ad una maggiore percentuale di tessuto adiposo a cui questi farmaci risultano più affini, a causa della loro natura lipofila. In diversi studi è stata rilevata una significativa migliore risposta terapeutica nel sesso maschile rispetto al sesso femminile con il trattamento a base di imipramina, anche se non è stata dimostrata una risposta preferenziale ai TCA rispetto ad altri antidepressivi nel sesso maschile. Al fine di verificare questa ipotesi, è stata anche condotta una metanalisi su 30 studi randomizzati e controllati che utilizzavano imipramina e amitriptilina, che includevano un totale di 3886 pazienti (1555 di sesso maschile e 2331 di sesso femminile). La metanalisi ha concluso che non sembra esserci una differenza di efficacia rispetto al sesso per i TCA^{49,50}.

INIBITORI SELETTIVI DEL RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR)

Come può emergere dai contenuti del capitolo, tra gli antidepressivi, gli SSRI sono i farmaci maggiormente prescritti per il trattamento della depressione. A tal proposito, diversi studi hanno suggerito che le pazienti di sesso femminile rispondono in modo diverso ai pazienti di sesso maschile ai trattamenti con queste molecole. Le possibili fonti di questo divario includono differenze nel peso corporeo, nel volume del plasma, nello svuotamento gastrico e nella produzione di acidi, nel flusso sanguigno splancnico, nei livelli di proteine plasmatiche, nell'attività dell'enzima, nonché differenze nel trasporto del farmaco e nel tasso di clearance tra i sessi^{51,52}.

In un articolo pubblicato sul *Journal of Clinical Psychopharmacology*⁵², un totale di 15 studi randomizzati, controllati con placebo, sono stati esaminati per verificare le differenze di sesso nella risposta al trattamento antidepressivo. È stata condotta una meta analisi basata su dati relativi a 323 pazienti ambulatoriali depressi trattati con placebo o SSRI (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram); la significatività della risposta antidepressiva con gli SSRI si è dimostrata essere doppia nelle pazienti di sesso femminile rispetto ai pazienti di sesso maschile⁵². Anche nella valutazione della sicurezza di questa classe di farmaci sono emerse differenze di sesso; gli effetti avversi (ADE, *Adverse Drug Events*) da SSRI sono abbastanza comuni e sembrano essere più frequenti e gravi nel sesso femminile. Da alcuni studi, ad esempio, è emerso che gli SSRI sono stati associati nei pazienti di sesso femminile a stroke emorragico fatale⁵³⁻⁵⁴.

Inoltre, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2011 ha pubblicato due note informative dalle quali si evidenzia che l'utilizzo di citalopram ed escitalopram possano provocare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma. Tale evento si è manifestato con una prevalenza maggiore nelle pazienti di sesso femminile con preesistenti patologie cardiache⁵⁵.

ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE SEROTONINERGICA MISTA (SARI SE- ROTONIN ANTAGONIST AND REUPTAKE INHIBITOR)

Esistono differenze tra i profili farmacocinetici dei pazienti di sesso maschile e femminile che includono il peso corporeo, il volume di plasma, lo svuotamento gastrico e la produzione di acido, l'attività enzimatica, nonché differenze di trasporto e clearance. Numerosi studi suggeriscono che le pazienti di sesso femminile rispondono meglio agli antidepressivi serotoninergici rispetto ai pazienti di sesso maschile^{49,56}.

Studi condotti in vitro sui microsomi epatici umani indicano che il trazodone viene principalmente metabolizzato dal citocromo P4503A4 (CYP3A4) che è più rappresentato nel sesso femminile rispetto a quello maschile, portando quindi ad una maggior biodisponibilità del farmaco in quest'ultimo⁵⁶. Altri studi hanno indicato l'efficacia del trazodone per le disfunzioni sessuali nella popolazione maschile, comprese le disfunzioni sessuali indotte da SSRI. Ciò può essere spiegato dal fatto che il trazodone inibisce il trasporto della serotonina e, allo stesso tempo, inibisce i recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, il che determina un'azione antidepressiva senza disturbi sessuali⁵⁶.

Un raro (1 su 6.000 pazienti di sesso maschile), ma grave, effetto collaterale che si può verificare in seguito all'assunzione del trazodone è il priapismo, condizione in cui il pene resta involontariamente in erezione per un periodo di tempo superiore alle 4 ore. Questo effetto nella popolazione maschile è stato attribuito alle proprietà di blocco dell'alfa-adrenocettore da parte del trazodone, che interferisce con il controllo simpatico della detumescenza del pene⁵⁷.

INIBITORI SELETTIVI DEL RICAPTAZIONE DELLA NORADRENALINA (NARI NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITOR)

La reboxetina è indicata nel trattamento acuto della depressione e per il mantenimento del miglioramento clinico nei pazienti che inizialmente hanno risposto positivamente al trattamento.

L'efficacia è stata chiaramente dimostrata solo in pazienti con depressione severa o molto severa. Negli studi controllati a breve termine in pazienti depressi, non è stata osservata alcuna differenza clinicamente

significativa tra i due sessi nella frequenza di sintomi derivanti dal trattamento, con l'eccezione degli eventi di tipo urologico (come la sensazione di svuotamento incompleto della vescica, disuria e la frequenza urinaria), che sono stati riportati in percentuale superiore nei pazienti di sesso maschile trattati con reboxetina (31,4%) rispetto alle pazienti di sesso femminile (7%)^{58,59}.

INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA (SNRI *SEROTONIN-NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITOR*)

Ne fanno parte venlafaxina (primo SNRI approvato dalla FDA per il trattamento della depressione) e la più recente duloxetina.

La venlafaxina, somministrata con un dosaggio inferiore ai 150 mg, si comporta come un SSRI, inibendo il reuptake della serotonina, mentre a dosaggi superiori inibisce anche il reuptake della noradrenalina. Sulla base di tale meccanismo d'azione, alcuni studi mostrano che non ci sono differenze di efficacia/sicurezza tra i due sessi in trattamento con SNRI e SSRI, anche se le pazienti di sesso femminile mostrano un migliore controllo della depressione rispetto ai pazienti di sesso maschile⁴⁹.

Gli effetti collaterali sono simili a quelli che si manifestano con gli SSRI, ma con la componente tipica noradrenergica, che comporta tachicardia, variazione della pressione arteriosa, ritenzione urinaria, nausea, costipazione in entrambi i sessi. Le donne in trattamento possono andare incontro a sanguinamento vaginale anormale, con cicli mestruali abbondanti, irregolari, dolorosi o prolungati. In gravidanza, gli SNRI non dovrebbero essere assunti in quanto aumentano la probabilità di ipertensione polmonare persistente nel neonato alla nascita. La compromissione della sfera sessuale riguarda entrambi i sessi, con riduzione della libido, disfunzione erettile, ritardo nell'eiaculazione e anorgasmia, dolore al testicolo e allo scroto, iperprolattinemia e rischio di emorragie post-partum in donne in trattamento con la duloxetina^{60,61}. La venlafaxina ha, inoltre, evidenziato effetti positivi nel trattamento dei sintomi vasomotori associati alla menopausa⁶⁰.

MODULATORI DELLA TRASMISSIONE NORADRENERGICA E SEROTONINERGICA (NASSA *NORADRENERGIC AND SPECIFIC SEROTONERGIC ANTIDEPRESSANT*)

Sono molecole che esplicano un'azione antidepressiva aumentando la disponibilità di serotonina e noradrenalina a livello centrale, grazie all'antagonismo nei confronti dei recettori adrenergici α -2 presinaptici e dei recettori serotoninergici 5HT-2A, 5HT-2C e 5HT-3. Il principale farmaco

di questa famiglia è la mirtazapina, che presenta una farmacologia variabile a seconda del sesso e dell'età⁶¹: infatti, le pazienti di sesso femminile e gli anziani mostrano concentrazioni plasmatiche più elevate sia degli enantiomeri della molecola che del suo metabolita demetile rispetto ai pazienti di sesso maschile e ai giovani adulti; inoltre, l'emivita media di eliminazione della mirtazapina è più lunga nelle persone di sesso femminile rispetto al sesso maschile (37 ore vs 26 ore)^{62,63}. Questi elementi sono probabilmente dovuti al diverso impatto del sesso sull'effetto di primo passaggio epatico e sulla clearance sistemica^{64,65}.

INIBITORI DELLE MONOAMINO OSSIDASI DI TIPO A (MAO-I MONOAMINE OXIDASE INHIBITOR)

Sono stati i primi antidepressivi introdotti in commercio nel 1950, e attualmente vengono utilizzati come antidepressivi di terza linea o come coadiuvanti per le malattie neurodegenerative. L'uso è diminuito negli anni a causa del limitato profilo di sicurezza, che espone gli utilizzatori a reazioni avverse frequenti e possibili interazioni farmaco-cibo. A tal proposito, i pazienti in trattamento con MAO-I devono seguire un'alimentazione molto selettiva, in quanto l'introduzione con la dieta di ammine esogene (i.e. tiramina) può determinare la comparsa di crisi ipertensive che possono essere fatali⁶⁶⁻⁶⁸. Nello studio di Kornstein e colleghi⁶⁹, è stato dimostrato come le pazienti di sesso femminile giovani presentino una risposta superiore al trattamento rispetto ai pazienti di sesso maschile giovani, mentre lo stesso risultato non è stato riscontrato nella popolazione anziana dei due sessi. Tali risultati possono essere spiegati dalla maggior prevalenza di casi di depressione femminile e dai sottotipi depressivi: le pazienti di sesso femminile hanno maggiore probabilità di presentare sintomi depressivi atipici che rispondono preferenzialmente ai MAO-I, mentre i pazienti di sesso maschile spesso hanno "caratteristiche neurovegetative" non responsive a tali farmaci. Queste distribuzioni non uniformi di sesso dei sottotipi depressivi possono aver dato origine a risultati di differenze nella risposta a diverse tipologie di antidepressivi⁶⁹.

STABILIZZANTI DELL'UMORE

Questa classe di farmaci costituisce la prima scelta per trattare il disturbo bipolare (BD, bipolar disorder), patologia caratterizzata dall'alternanza di episodi depressivi ed episodi maniacali.

I farmaci più utilizzati nel trattamento della depressione sono il litio, la carbamazepina ed il valproato, impiegati in monoterapia o in combinazione con altri medicinali⁷⁰⁻⁷².

I sali di litio, scoperti come efficaci normotimizzanti già negli anni '50, rappresentano tutt'oggi il gold standard nel trattamento di tutte le fasi del BD. Il meccanismo dell'azione terapeutica del litio è tutt'ora incerto. Le analogie fra lo ione litio e gli ioni sodio, potassio, calcio e magnesio potrebbero essere correlate ai suoi effetti terapeutici⁷².

Il sesso non sembra influenzare la risposta al litio, anche se uno studio condotto in Svezia da Karanti e colleghi⁷³ ha posto in evidenza come le pazienti di sesso femminile affette da BD mostrassero una risposta al trattamento con il litio leggermente più pronunciata rispetto ai pazienti di sesso maschile.

A fronte dell'efficacia dei sali di litio nel trattamento del DB, esistono tuttavia alcune problematiche di gestione e diversi potenziali effetti collaterali che potrebbero limitarne l'impiego nella pratica clinica come il controllo regolare del dosaggio plasmatico a causa del ristretto indice terapeutico e della funzionalità renale e tiroidea, in quanto è segnalato un potenziale effetto del trattamento a lungo termine con litio su tali organi. Nei pazienti in cui i sali di litio presentano scarsa efficacia o sono controindicati, come, ad esempio, in pazienti con ridotta funzionalità renale, tiroidea o paratiroidea o, ancora, in pazienti obesi, gli anticonvulsivanti, carbamazepina e sodio valproato, sono stati proposti come terapia alternativa o aggiuntiva al litio. Sul piano clinico, il sodio valproato si è dimostrato un farmaco con un profilo di sicurezza e maneggevolezza maggiore rispetto al litio e alla carbamazepina.

Sebbene il decorso e le caratteristiche cliniche differiscano tra pazienti dei due sessi, non ci sono prove che il sesso influisca sulla risposta al trattamento con gli stabilizzatori dell'umore^{74,75}.

Conclusioni

La depressione è una patologia ampiamente diffusa nella popolazione¹ che colpisce in modo prevalente il sesso femminile e compare nelle diverse fasi della vita³⁻⁴. Sebbene in letteratura si rilevino molti contributi professionali relativi alle differenze relative alla patogenesi, sintomatologia e terapie nei due sessi, molto c'è ancora da lavorare sul genere. Infatti, la maggior parte delle pubblicazioni rintracciate, pur facendo chiaramente riferimento alle differenze tra il sesso maschile e femminile, riportano la parola "gender" creando quindi confusione. Mancano studi di genere in questo ambito, che è critico, in quanto la salute mentale impatta notevolmente sulla vita dei pazienti. I dati sarebbero utili a ridefinire le strategie di presa in carico, trattamenti e reinserimento sociale dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). Disponibile on line: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> Ultimo accesso 04.03. 2023).
2. Gigantesco A, Minardi V, Contoli B, Masocco M. Depressive symptoms among adults in 2018-2019 and during the 2020 COVID-19 pandemic in Italy. *J Affect Disord*. 2022 Jul 15;309:1-8.
3. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull* 2017;143(8):783-822.
4. Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological Review* 2008;113(2): 291-313.
5. Beirao D, Monte H, Amaral M, Longras A, Matos C, Villas-Boas F. Depression in adolescence: a review. *Middle East Current Psychiatry* 2020;27:50.
6. Essau CA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Sasagawa SJ. Gender differences in the developmental course of depression. *Affect Disord* 2010;127(0):185-190.
7. Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instrument, prevention programs, and treatments. *Front Psychol* 2019;10:543.
8. Hankin BL, Young JF, Abela JR, Smolen A, Jenness JL, Gulley LD, et al. Depression from childhood into late adolescence: Influence of gender, development, genetic susceptibility, and peer stress. *J Abnorm Psychol* 2015;124(4):803-816.
9. Beirão D, Monte H, Amaral M, Longras A, Matos C, Villas-Boas F. Depression in adolescence: a review *Middle East Current Psychiatry* 2020, 27:50
10. SR Johnson, McCesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a non-clinical sample. I. Prevalence natural history and helpseeking behaviour. *J Reprod Med* 1988;33:340-346.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: Fourth Edition 1994.
12. Wetzel RD, Reich T, McClure JN, Wald JA. Premenstrual affective syndrome and affective disorder. *Br J Psychiatry* 1975;127:219-221.
13. Harrison MH, Endicott J, Nee J, Glick H, Rabkin JG. Characteristics of Women Seeking Treatment for Premenstrual Syndrome. *Psychosomatics* 1989;40:405-411.
14. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician* 2016;94(3):236-40.
15. Marjoribanks J, Brown J, Shaughn O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001396.
16. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, Spears GFS, Howard RC. Fluoxetine treatment of severe premenstrual syndrome. *BMJ* 1992;305:346-347.
17. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, Howard RC. Fluoxetine's spectrum of action in premenstrual syndrome. *International Clinical Psychopharmacology* 1993;8:95-102.
18. Stone AB, Pearstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:331-335.
19. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, Moossazadeh F, Yen SSC. Treatment of Premenstrual Syndrome with Fluoxetine: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Obstet Gynecol* 1992;80:339-344.
20. Khanghan A, Khalesi ZB, Afagh RH. The importance of depression during pregnancy. *JBRA Assisted Reprod* 2020;24(4):405-410.

21. Howdeshell KL, Asher Ornoy, Depression and Its Treatment During Pregnancy: Overview and Highlights, *Birth Defects Res* 2017;109(12):877–878.
22. Mikšič Š, Miškulin M, Juranić B, Rakošec Ž, Včev A, Degmečić D. Depression and Suicidality during pregnancy, *Psychiatr Danub* 2018;30(1):85–90.
23. Wichman CL, Stern TA. Diagnosing and Treating Depression During Pregnancy. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17(2):10.4088/PCC.15f01776.
24. Goracci A, Valdagno M, Maltinti E, Sillari S, Fagiolini A. Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: una revisione della letteratura. *Riv Psichiatr* 2015;50(3):118-126.
25. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects. *N Engl J Med* 2014; 370:2397-2407.
26. Stock SJ, Norman JE. Medicines in pregnancy. *F1000Research* 2019;8:F1000 Faculty Rev-911.
27. O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, Groom HC, Burda BU, Henderson JT, et al. Screening for Depression in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 128. AHRQ Publication No. 14-05208-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016
28. Zanardo V, Volpe F, de Luca F, Giliberti L, Giustardi A, Parotto M, et al. Maternity blues: a risk factor for anhedonia, anxiety, and depression components of Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33:23,3962-3968.
29. Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:23142.
30. Manjunath NG, Venkatesh G, Rajanna. Postpartum Blue is Common in Socially and Economically Insecure Mothers. *Indian J Community Med* 2011;36(3):231-233.
31. Breese McCoy SJ. Postpartum depression: an essential overview for the practitioner. *South Med J* 2011;104(2):128-32.
32. Howard LM, Hoffbrand S, Henshaw C, Boath L, Bradley E. Antidepressant prevention of postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 200518;(2):CD004363.
33. Frieder A, Fersh M, Hainline R, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs* 2019; 33(3):265-282.
34. Guille C, Newman R, Fryml LD, Lifton CK, Epperson CN. Management of postpartum depression. *J Midwifery Womens Health* 2013; 58(6):643-653.
35. Cicchiello S. La depressione perinatale materna e paterna. Fattori di rischio, aspetti clinici e possibili interventi. *Cognitivismo clinico* 2017;14(1):22-45.
36. Rao WW, Zhu XM, Zong QQ, Zhang Q, Hall BJ, Ungvari GS, et al. Prevalence of prenatal and postpartum depression in fathers: A comprehensive meta-analysis of observational surveys. *J Affect Disord* 2020;263:491-499.
37. Goodman JH. Influences of maternal postpartum depression on fathers and on father-infant interaction. *Infant Ment Health J*. 2008;29(6):624-643.
38. Report of the WHO scientific group. Research on the menopause. Disponibile on line http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41526/WHO_TRS_670.pdf;jsessionid=2D1CFB8275E97B5CAC4B9FED9D7D54C6?sequence=1 Ultimo accesso 09-05-2023.
39. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini S. Symptoms of menopause - Global prevalence, physiology, and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(4):199-215.
40. Whittlesea C., Hodson K. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2019. Print
41. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(1):CD003799.

42. Parry BL. Optimal management of perimenopausal depression. *Int J Womens Health* 2010;2:143-51.
43. Azizi M, Khani S, Kamali M, Elyasi F. The Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review of Clinical Trials. *Iran J Med Sci.* 2022 May;47(3):173-193..
44. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. . An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(10):999-1004.
45. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, Viguera AC, Somley BL, Koch JK, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):943-50.
46. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN, Ladd CO, et al. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22(2):94-7.
47. Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliuomini S, Lenzi E, Casarosa E, et al. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectrum* 2005;10:449-457.
48. Genazzani AR, Begliuomini S, Lenzi E, Bernardi F. Menopausa e sistema nervoso centrale. *Giorn It Ost Gin Vol. XXVII - n. 11/12 Novembre-Dicembre* 2005.
49. Sramek J, Murphy F, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2016;18(4):447-457.
50. Wohlfarth T, Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, Fouwels A, van den Brink W. Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *Am J Psychiatry* 2004;161(2):370-372.
51. Khan A, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. BMI, sex, and antidepressant response. *J Affect Disord* 2007;99(1-3):101-6.
52. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):318-24.
53. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf* 1999;20(3):277-87.
54. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, Curb JD, Perlis RH, Robinson JG, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women. Health Initiative study. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2128-39.
55. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (aifa) Associazione tra Escitalopram (Cipralex® / Entact®) e prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT, su associazione tra Seropram® / Elopam® (Citalopram) (25/10/2011 e 05/12/2011)
56. Cuomo A, Ballerini A, Bruni A, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr* 2019;54(4):137-149.
57. Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt T. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2003;92(4):441-6.
58. Carabal E. Absolute bioavailability of reboxetine enantiomers and effect of gender on pharmacokinetics. *Drugs Today (Barc)* 1999;9(35):719-724.
59. Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;1:23-35.
60. Grigoriadis S, Robinson GE. Gender Issues in Depression, *Annals of Clinical Psychiatry*,

2007 19:4, 247-255

61. Howland RH, Wilson MG, Kornstein SG, Clayton AH, Trivedi MH, Wohlreich et al. Factors Predicting Reduced Antidepressant Response: Experience with the SNRI Duloxetine in Patients with Major Depression, *Annals of Clinical Psychiatry* 2008,20:4, 209-218
62. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(6):461-74.
63. Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandell P, Mendonça Lima CA, Perrenoud P, Kemmerling K, et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(5):622-9.
64. Borobia AM, Novalbos J, Guerra-López P, López-Rodríguez R, Tabares B, Rodríguez V, et al. Influence of sex and CYP2D6 genotype on mirtazapine disposition, evaluated in Spanish healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2009;59:393-8.
65. Reis M, Prochazka J, Sitsen A, Ahlner J, Bengtsson F. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6- month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit* 2005;27:469-77.
66. Wimbiscus M, Kostenko O, Malone D. MAO inhibitors: Risks, benefits, and lore. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010;77(12):859-882.
67. Carradori S, Secci D, Petzer J P. MAO inhibitors and their wider applications: A patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2018; 28(3):211-226.
68. Tripathi AC, Upadhyay S, Paliwal S, Saraf SK. Privileged scaffolds as MAO inhibitors: Retrospect and prospects. *Eur J Med Chem* 2018; 145:445-497.
69. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner G I, et al. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord* 2000; 60(1):1-11.
70. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011;133(3):443-449.
71. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(3):595-620.
72. Muller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, et al. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:218-22.
73. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm, Runeson D. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patient. *J Affect Disord*
74. Mosti N, Perugi G. Role of valproic acid in the treatment of bipolar disorder. Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa.
75. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE: The role of gender in mixed mania. *Compr Psychiatry* 2000;41:83-87.

CAPITOLO 6

LA SCLEROSI MULTIPLA: UNA PATOLOGIA DI GENERE?

Rossella Centola, Martina Di Mauro, Valeria Sgarbi

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica infiammatoria neurodegenerativa caratterizzata dall'infiltrazione di cellule linfocitarie a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), che causano demielinizzazione, danno assonale e morte neuronale.

Tale danno è rappresentato da lesioni in diverse sedi del SNC, con sintomi di natura eterogenea e molteplici disfunzioni neurologiche, seguite da episodi di recupero o da una disabilità crescente dovuta ad un danno funzionale e progressivo sul SNC, irreversibile nel tempo, che incide molto sulla qualità di vita del paziente, e molto poco o in maniera quasi nulla sull'aspettativa di vita. Rappresenta una delle malattie neurologiche più frequenti in età giovane-adulta, con un esordio tra i 20 e i 40 anni, e una delle principali cause di disabilità, con forte impatto a livello sociale. Obiettivo primario della terapia è la prevenzione della progressione a lungo termine della disabilità, e la gestione della malattia lungo un percorso terapeutico che dura per tutta la vita del paziente.

Sulla base dei dati dell'OMS, si stima che più di due milioni di persone (2,3-2,5 milioni) nel mondo convivono con la SM, e la malattia è una tra le cause più comuni di disabilità neurologica¹.

L'eziologia della SM è ancora ignota, anche se è confermato trattarsi di una patologia multifattoriale in cui sono coinvolti sia meccanismi autoimmuni che risposte antivirali. Diversi determinanti innescano lo sviluppo di linfociti T auto-reattivi (principali cellule, assieme ai linfociti B, responsabili del danno assonale), e sono considerati tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo della SM: fattori genetici, infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), fattori di rischio ambientali (latitudine), carenza di vitamina D, stile di vita².

Il decorso clinico della SM mostra una certa eterogeneità tra i pazienti e, per ridurre il rischio di confondimento tra una terminologia e l'altra, è stata decisa dal Comitato consultivo della National Multiple Sclerosis Society (NMSS) la seguente classificazione³:

- **SM recidivante-remittente (SM-RR):** una malattia chiaramente definita da recidive (o ricadute, periodi alternati di disfunzione neurologica) con pieno recupero o con recupero parziale, e periodi, tra le ricadute, caratterizzati da una mancanza di progressione della malattia e di stabilità clinica (remissioni). La frequenza delle ricadute può variare da paziente a paziente, ma generalmente non supera le 1,5 ricadute/anno. È il fenotipo più comune, riscontrato in circa l'85% dei pazienti. Le ricadute non sono altro che le rispettive correlazioni cliniche della ridotta conduttività assonale, innescata da un aumento dell'attività autoimmune localizzata all'interno del SNC⁴;
- **SM recidivante progressiva (SM-RP):** malattia progressiva dall'esordio, con evidenti ricadute anche sovrapposte, con o senza pieno recupero, e periodi, tra le ricadute, caratterizzati da progressione continua;
- **SM secondariamente progressiva (SM-SP):** malattia con decorso recidivante-remittente iniziale, seguita da progressione, con o senza ricadute occasionali. Le remissioni e le fasi di *plateau* sono sempre meno frequenti. La maggior parte dei pazienti con SM-RR non trattati progredisce in SM-SP dopo circa 10/19 anni dalla diagnosi di SM;
- **SM primariamente progressiva (SM-PP):** malattia con progressione dall'esordio, con fasi di *plateau* e miglioramenti di breve durata o quasi nulli. Circa il 10% -20% dei pazienti sviluppa questo fenotipo, caratterizzato dalla quasi completa mancanza della fase recidivante-remittente iniziale, e da una rapida progressione fin dall'esordio precoce, che porta ad una disabilità marcata in un tempo relativamente molto breve (circa 5 anni).
Il NMSS, unitamente al Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca nella SM, hanno inoltre individuato due nuovi decorsi di malattia⁵:
- **Sindrome radiologicamente isolata (RIS):** il termine, introdotto per la prima volta nel 2009, identifica i pazienti con anomalie della risonanza magnetica (RM), riscontrate casualmente con evidenze di demielinizzazione, in assenza di segni o sintomi clinici. I pazienti con questo tipo di diagnosi presentano un rischio maggiore di sviluppare una SM clinicamente definitiva col tempo. Si stanno attualmente cercando di individuare fattori prognostici e di rischio correlati a questo sottotipo clinico di SM. Secondo diversi studi^{5,6}, la RIS ha il 33-37% di rischio di evolvere col tempo in una sindrome clinicamente isolata.
- **Sindrome clinicamente isolata (CIS):** il termine descrive un primo evento clinico di malattia demielinizzante del SNC, con lesioni non ancora sufficientemente disseminate in grado di fornire una diagnosi

certa di SM. I sintomi neurologici che accompagnano questo episodio infiammatorio demielinizzante sono generalmente monofocali, evolvono in modo acuto o sub-acutamente per giorni o settimane coinvolgendo il nervo ottico, il midollo spinale, il tronco cerebrale o il cervelletto. Il 50-70% dei pazienti con CIS mostra anomalie della sostanza bianca in T2 asintomatiche alla RM basale, indice, quest'ultimo, della presenza di lesioni demielinizzanti. Un maggior numero di lesioni è correlato ad un maggiore rischio di evoluzione in SM.

La comprensione dei meccanismi alla base delle differenze di genere nella malattia può portare alla scoperta di modificatori naturali della stessa. La SM può essere considerata il paradigma di una patologia che presenta peculiarità di genere, sia in termini di suscettibilità alla malattia, che di caratteristiche cliniche e di risposta ai trattamenti farmacologici⁷. È importante studiare entrambi i generi per molte ragioni. Il genere di un paziente spesso cambia il rischio di suscettibilità o progressione della malattia, nonché la risposta ai trattamenti. Infatti, il dosaggio ottimale delle terapie, considerando l'efficacia e gli effetti collaterali, può differire tra i due generi. Oggigiorno, ottimizzare la dose per uno di essi e presumere che i risultati non siano diversi nell'altro induce la clinica a correre il rischio di sottovalutare gran parte dei pazienti. È necessario, pertanto, che il rapporto rischio/beneficio per una data dose sia determinato per ciascuno dei due generi, e che per ciascuno di essi venga condotto e approfondito lo studio dell'evoluzione della patologia, da cui può scaturire la scoperta di modificatori naturali inaspettati. Dalla comprensione dei ruoli fisiologici e patologici del dimorfismo sessuale nella risposta immunitaria, infine, potrebbe con buone probabilità derivare l'elaborazione di migliori strategie di terapia clinica specifiche per genere⁸.

Differenze di genere e sesso nell'epidemiologia della SM

Sebbene già nel 1868 il neurologo francese Jean Martin Charcot avesse definito nelle sue "lezioni del martedì" alla Salpêtrière la SM come la "*maladie de femme*", individuando per primo la sua prevalenza nel genere femminile, fino al XX secolo la SM era considerata una malattia a predominanza maschile. Ciò accadeva poiché, per un fattore prettamente sociale, si riteneva più importante che gli uomini, essendo a capo della famiglia, dovessero essere in grado di lavorare: ciò condusse quindi, presumibilmente, ad una prevalenza diagnostica maschile. D'altra parte, la diagnosi più frequente nelle donne dell'epoca, soprattutto quando non si riusciva a risalire ad una diagnosi specifica, era quella di isteria. Risulta evidente, dunque, come molte possibili forme di SM

(come di altre patologie ad oggi conosciute) fossero sotto-diagnosticate, o addirittura mal diagnosticate, nel genere femminile⁹.

Negli anni '40, il rapporto di prevalenza tra i generi iniziò ad invertirsi, con studi che descrivevano un rapporto di 1:1, arrivando col tempo a documentare un'evidente eccedenza femminile. Negli ultimi decenni, infatti, il costante incremento delle forme di SM-RR nel genere femminile è passato da 2:1 a 3:18. Tale rapporto presenta comunque differenze a seconda della fascia di età di esordio della malattia, con valori fra 1.4-1.8:1 nelle forme ad esordio dopo i 50 anni (esordio tardivo), e senza un *bias* di genere nelle forme ad esordio prepuberale¹⁰. A tal proposito, per quanto riguarda la SM pediatrica, la preponderanza femminile è osservata principalmente dopo i 10 anni, suggerendo un possibile ruolo di fattori ambientali nella fase prepubere.

La differenza nelle tendenze di incidenza della SM tra i generi suggerirebbe che le donne potrebbero essere più sensibili ai cambiamenti ambientali. Al momento non si può escludere che gli uomini abbiano subito gli stessi cambiamenti nello stile di vita ma, a causa di possibili differenze biologiche, non sono influenzati nella stessa misura dagli stessi fattori (carenza di vitamina D, esposizione alla luce solare, infezione da EBV, fumo)⁹.

Tra i candidati che sono stati riconosciuti come fattori predisponenti alla malattia figurano l'aumento dell'abitudine al fumo nelle donne, modificazioni dietetiche con aumento del tasso di obesità, la minor esposizione al sole correlata ad un maggior utilizzo di filtri protettivi e conseguente carenza di vitamina D, il minor numero di gravidanze, insieme a quelle in età avanzata, e l'anticipazione progressiva della pubertà¹⁰.

Il ruolo della vitamina D è recentemente emerso nella patogenesi della SM, soprattutto in relazione agli ormoni sessuali. All'interno di campioni di siero di pazienti che hanno sviluppato la SM sono stati riscontrati bassi livelli della vitamina ¹¹, il che ha portato allo studio del suo effetto benefico nel modello animale della malattia, l'Encefalomielite Autoimmune Sperimentale (EAE, *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*): negli esemplari femmine, una dieta arricchita con tale micronutriente ha portato ad un decorso clinico più blando, anche se tale beneficio risultava meno marcato in seguito ad ovariectomia. In più, sono state osservate una maggior secrezione di Interleuchina 10 (IL-10) ed un aumento dei Linfociti T regolatori (T-reg). Cambiamenti simili sono stati indotti nelle cellule maschili in seguito all'esposizione al 17- β -estradiolo, supportando il ruolo protettivo della combinazione estrogeni-vitamina D nei confronti del decorso della malattia e della reattività dei linfociti T.

Uno dei maggiori cambiamenti nella vita della donna contemporanea è la tendenza ad avere meno figli, e ad averli più tardi nella vita, rispetto alle generazioni precedenti. Fino a 20 anni fa, affrontare una gravidanza era fortemente sconsigliato nelle donne affette da SM. Da allora, molte cose sono cambiate:

in particolare, lo studio PRIMs (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*, Gravidanza durante la Sclerosi Multipla) ha contribuito a fornire maggiori risposte e sicurezza sull'argomento, evidenziando una riduzione della SM-RR di circa il 70% durante la gravidanza, periodo di massima immunotolleranza mediato dagli estrogeni, come protezione del rigetto del feto⁷. A causa dell'immunosoppressione temporanea che si verifica nel corso della gravidanza (in particolare durante il terzo trimestre, quando i livelli di estrogeni sono al loro massimo livello)¹³, la gravidanza stessa potrebbe esercitare un effetto protettivo contro la SM, e un'età maggiore alla nascita del primo figlio, o un numero inferiore di gravidanze, potrebbe avere un ruolo nell'aumento di incidenza della SM nelle donne⁹. In uno studio condotto da Ponsonby e colleghi¹³ è stato dimostrato come le donne con un maggior numero di figli presentassero un minor rischio di sviluppare un primo evento clinico demielinizzante. Durante il puerperio si verifica, invece, un aumento di 3 volte del rischio di ricadute rispetto all'anno precedente la gravidanza. Infatti, già dal terzo mese di gravidanza in poi si osserva un graduale ritorno ai valori medi del tasso di ricadute pre-gravidanza¹⁵. Tali fluttuazioni sono attribuibili alla caduta improvvisa dei livelli di estrogeni, progesterone e glucocorticoidi che si verifica nel *post-partum*, fenomeno che prende il nome di "sindrome da immuno-ricostituzione infiammatoria", con rebound in numero e funzione di cellule pro-infiammatorie. Ugualmente degna di nota è la fase dell'allattamento al seno, caratterizzata da un aumento dei livelli di glucocorticoidi, progesterone, ossitocina e prolattina. Quest'ultima, da un lato, parrebbe mostrare un effetto protettivo contro l'eccito-tossicità, oltre che favorire i processi di rimielinizzazione; dall'altro, tuttavia, potrebbe promuovere l'autoreattività cellulo-B mediata¹⁶.

Le tecniche di riproduzione assistita in gravidanza (ART, *Assisted Reproductive Technology*) hanno permesso di verificare ulteriormente le ipotesi ormonali sull'incidenza e sul rischio di sviluppare la malattia, in quanto trattasi di protocolli farmacologici che modificano lo stato ormonale della paziente¹⁰. La terapia ormonale prevede l'utilizzo del GnRH e del suo antagonista. La correlazione tra la ART e le recidive della SM è stata esaminata attraverso uno studio retrospettivo condotto in 13 ospedali universitari francesi¹⁷. È stato osservato un aumento nel tasso di recidiva durante i 3 mesi successivi alla riproduzione assistita rispetto al periodo appena precedente l'inizio del trattamento e a quello dopo un anno dal trattamento. L'aumento delle recidive è stato correlato all'utilizzo degli agonisti del GnRH e al fallimento della fecondazione in vitro. In un secondo studio recente, 16 pazienti con SM sono stati sottoposti a 26 cicli di trattamento ART con agonisti GnRH e ormone follicolostimolante ricombinante (FSH). I risultati, valutati clinicamente, immunologicamente e mediante RM, hanno mostrato un aumento di sette volte del rischio di esacerbazione della SM e un aumento di nove volte del rischio di una maggiore attività della malattia alla RM. Il trattamento con ART è associato ad un aumento

da tre ad otto volte dei livelli basali di estrogeni e progesterone nelle donne, livelli comunque significativamente inferiori rispetto a quelli riscontrati durante una gravidanza normale. Da qui, la conferma dell'effetto protettivo degli estrogeni nei confronti della SM dipendente dalla loro concentrazione: è molto probabile che gli ormoni sessuali esercitino lo switch ad una risposta antinfiammatoria di tipo Th2 soltanto ad alte concentrazioni, fisiologicamente associate al primo trimestre di gravidanza. Concentrazioni più basse, come quelle indotte dalla terapia ART, possono promuovere un ambiente pro-infiammatorio, aumentando anche la migrazione delle cellule immunitarie attraverso la barriera emato-encefalica (BEE). Anche il progesterone promuove la deviazione Th2 in vitro¹².

Non solo la gravidanza, ma anche la pubertà sembra essere associata ad un aumentato rischio di SM. Nelle donne europee nate dal 1935, il menarca si manifesta 1-4 mesi in anticipo per ogni decennio, probabilmente a causa dei cambiamenti nell'alimentazione, nell'igiene e nelle condizioni di salute generale nelle popolazioni occidentali. Questo risultato coincide con un aumento dell'incidenza della SM. Inoltre, è stato dimostrato¹⁸ che il menarca precoce è associato ad un aumentato rischio di SM e ad un esordio precoce di malattia. Gli studi epidemiologici caso-controllo condotti negli uomini non hanno riscontrato, invece, differenze nell'età della pubertà tra uomini con SM e soggetti sani^{18,19,20}. Al contrario, l'età al menarca tra le donne con SM è generalmente inferiore rispetto alle donne che non sviluppano la malattia, suggerendo un'associazione inversa tra età di sviluppo e rischio di SM. Per ogni anno di età in cui il menarca è ritardato, il rischio di SM cala del 13%. La pubertà influenza anche il decorso della malattia, e il tasso di ricadute aumenta nelle ragazze durante il periodo che precede il ciclo mestruale¹⁸.

Oltre agli ormoni femminili, quali estrogeni e progesterone, anche gli ormoni maschili sembrano essere coinvolti in interessanti meccanismi di sviluppo della SM. Si ritiene, infatti, che gli androgeni svolgano un ruolo positivo nello sviluppo e nella funzionalità della risposta immunitaria innata, inibendo il sistema immunitario adattativo e, quindi, in una certa misura, proteggendo dallo sviluppo di meccanismi autoimmuni.

I livelli di androgeni sono più elevati nei maschi, e infatti l'incidenza di malattie autoimmuni nel sesso maschile è generalmente inferiore. Gli effetti degli androgeni sulla funzione immunitaria includono un aumento della produzione delle interleuchine IL-5 e IL-10, e una diminuzione delle citochine pro-infiammatorie tra cui IFN- γ , TNF- α e IL-17¹⁸.

Diversi studi^{18,21} descrivono un possibile effetto neuroprotettivo del testosterone, poiché può attraversare la BEE ed influenzare direttamente le cellule neuronali. È stato anche dimostrato che gli androgeni proteggono i neuroni del midollo spinale in coltura dalla tossicità del glutammato.

In linea con questi risultati, i livelli di testosterone misurati negli uomini con

SM a diverse età generalmente supportano l'idea che la riduzione delle concentrazioni di testosterone sia un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia¹⁸. Sulla base di studi epidemiologici, si potrebbe ipotizzare che la tarda età di insorgenza della SM negli uomini, rispetto alle donne, possa derivare dal declino correlato all'età dei livelli plasmatici di testosterone protettivo²¹. Recentemente, è stata inoltre segnalata un'associazione tra disturbi dell'identità di genere (DIG) negli uomini e rischio di SM, in cui è dimostrato che il rischio relativo di sviluppo della SM nei pazienti con DIG era significativamente aumentato. La probabile influenza e il ruolo cardine degli ormoni femminilizzanti (o dei bassi livelli di testosterone) è l'elemento chiave alla base di questa ipotesi, e fornisce ulteriore evidenza dell'importanza degli ormoni sessuali nella fisiopatologia della malattia¹⁸.

Nell'ambito del dimorfismo sessuale, è stato poi individuato il diverso coinvolgimento non soltanto a livello ormonale ma anche cromosomico tra uomo e donna²². È stato postulato che il cromosoma X, di cui la donna possiede due copie (genotipo XX donna, genotipo XY uomo) possa avere un ruolo diretto nell'autoimmunità²³. Nel modello animale di SM, è stato dimostrato che la presenza di due cromosomi X aumenta la suscettibilità all'EAE, indipendentemente dai livelli degli ormoni sessuali¹⁰.

Differenze di genere e sesso nel decorso clinico della SM

Anche sul piano clinico della SM esistono delle differenze tra uomini e donne. Le donne hanno un esordio precoce della malattia, presentano un maggiore sviluppo di lesioni infiammatorie visibili alla RM, sperimentano una maggiore frequenza di recidive (+17,7%), e mostrano in generale una minore progressione verso la disabilità^{18,24}. Gli uomini, invece, mostrano una progressione più rapida e ricorrono in tempi più brevi ad un peggioramento della disabilità tale da richiedere la necessità di dispositivi di deambulazione assistita, un maggiore coinvolgimento cerebellare delle lesioni, compromissione cognitiva, atrofia della sostanza grigia e lesioni T1, ed un rischio più elevato di malattia primariamente-progressiva (fattori associati ad una prognosi più sfavorevole)^{9,18}.

Studi di follow-up longitudinali su ampie popolazioni di pazienti hanno riportato che il genere del paziente è, quindi, un'importante variabile prognostica, e gli ormoni, soprattutto, giocano un ruolo fondamentale.

Una spiegazione di tale meccanismo la ritroviamo nel fatto che gli estrogeni esercitano effetti su tutte le cellule immunitarie, attraverso meccanismi dipendenti e indipendenti dal loro recettore esposto sulla superficie cellulare^{25,26,27}.

Questi recettori agiscono come fattori di trascrizione attivati dal ligando, rego-

lando direttamente un'ampia gamma di geni sensibili agli estrogeni presenti in tutte le cellule del sistema immunitario innato e adattativo. L'estradiolo (E2), forma predominante nelle donne in premenopausa, esercita principalmente effetti anti-infiammatori, inibendo la produzione e la segnalazione di citochine pro-infiammatorie. Tuttavia, a concentrazioni più basse (equivalenti ai livelli pre-ovulatori del ciclo mestruale) E2 stimola la produzione di fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α), interferone-c (IFN-c), interleuchina-1 (IL-1) e l'attività delle cellule Natural Killer (NK), probabilmente promuovendo un ambiente pro-infiammatorio¹⁸.

Così come gli estrogeni, anche il progesterone sembra giocare un ruolo importante nella clinica della SM. Il progesterone appartiene alla famiglia degli ormoni steroidei progestinici, così chiamata per il suo effetto pro-gestazionale mediato dal recettore del progesterone (PR, *Progesterone Receptor*) che fa parte della superfamiglia dei fattori di trascrizione dei recettori ormonali nucleari. I PR sono ampiamente distribuiti sulle cellule immunitarie, tra cui granulociti, cellule NK, cellule dendritiche, cellule T e cellule B.

In generale, il progesterone cambia la risposta immunitaria da pro-infiammatoria ad antinfiammatoria, favorendo la differenziazione delle cellule T-reg e la *down-regulation* della produzione di interferone-gamma (IFN- γ) da parte delle cellule NK, e dell'apoptosi dei timociti mediata da glucocorticoidi¹⁸.

Il progesterone promuove la riparazione della mielina e riduce la neuroinfiammazione in modo dose-dipendente. Allo stesso modo, l'allopregnanolone (un derivato del progesterone) ha mostrato effetti neuroprotettivi con un'ulteriore influenza sulla segnalazione neuronale, diminuendo il danno assonale e ripristinando l'espressione genica della mielina da parte degli oligodendrociti²⁸.

È stata riportata una riduzione del 70% dei tassi di recidiva durante il terzo trimestre di gravidanza (ovvero quando i livelli di ormone sono più alti) rispetto al periodo pre-gestazionale, ed un aumento dei tassi di recidiva a 3-6 mesi dopo il parto di quasi tre volte superiori rispetto a quelli pre-gestazionali¹⁸.

Contrariamente, durante il puerperio è stato osservato un netto aumento dei tassi di recidiva. Le ragioni dell'aumento dell'attività della malattia dopo il parto includono un brusco calo di estrogeni, progesterone e livelli di glucocorticoidi, ed una rapida normalizzazione della funzione immunitaria alle condizioni pre-gestazionali¹⁸.

Infine, è da considerare anche il ruolo cardine degli ormoni maschili. Gli androgeni sono ormoni steroidei comunemente associati con lo sviluppo delle caratteristiche maschili, la formazione del testicolo, la spermatogenesi, la crescita della massa muscolare e la maturazione ossea. Tra gli ormoni androgeni, il più conosciuto e con ruolo di maggiore rilevanza è il testosterone, la maggior parte del quale (98%) viene convertito irreversibilmente in metabolita attivo 5 α -diidrotosterone. Il 5 α -diidrotosterone si lega con maggiore affinità rispetto al testosterone al recettore degli androgeni (AR, *Androgen*

Receptor), espresso a diversi livelli nei leucociti, caratteristica che ne influenza la regolazione della trascrizione genica. Negli uomini con SM si nota una relativa carenza di androgeni. Bassi livelli di testosterone sono stati correlati anche con la gravità della disabilità, e si sono rivelati predittivi di diminuzioni della funzione cognitiva. Nelle donne con SM, infatti, si è visto che l'aumento del grado di disabilità è anche associato a livelli ridotti di testosterone²⁹.

In uno studio pilota di Sicotte e colleghi³⁰, 10 uomini con SM sono stati trattati con 10 grammi di testosterone in gel (testosterone 10 mg/g di gel, 100 mg/die), con osservazione di 6 mesi seguita da 12 mesi di trattamento. Il trattamento ha comportato un significativo rallentamento dell'atrofia cerebrale misurata dalla RM mensile, nonché un miglioramento dei test cognitivi. Tuttavia, non sono stati osservati effetti significativi del trattamento sulle lesioni captanti gadolinio. Tutti questi risultati sono coerenti nel suggerire un effetto immunomodulante e potenzialmente neuroprotettivo del trattamento con testosterone nella SM.

Il monitoraggio dei pazienti che hanno sviluppato la SM dopo i 50 anni ha suggerito tassi simili di progressione della malattia per entrambi i generi, con gli uomini che sperimentano una progressione più rapida se si verifica l'insorgenza della malattia tra i 18 e i 49 anni¹⁸. Il peggioramento della SM dopo la menopausa suggerisce che la privazione di steroidi gonadici che si verifica in questo periodo di vita può essere causalmente collegata alla neurodegenerazione, come è stato osservato in un recente studio condotto da Graves e collaboratori²⁹, in cui l'invecchiamento ovarico, misurato secondo i livelli dell'ormone anti-mulleriano (AMH, *Anti-Mullerian Hormone*), glicoproteina prodotta dai tessuti riproduttivi, ovvero dai testicoli negli uomini e dai follicoli ovarici nelle donne, è stato associato ad una perdita di volume della materia grigia e ad un più alto grado di disabilità nelle donne con SM, indipendentemente dall'età cronologica e dalla durata della malattia.

Le differenze nel sistema immunitario fra i due sessi sono ben note, e rappresentano la causa della maggiore incidenza dei disordini immunitari in quello femminile rispetto al maschile. Recenti studi preclinici condotti sul modello animale della SM, l'EAE, hanno rilevato differenze nella suscettibilità alla malattia, attribuibili alla diversa risposta immunitaria che si verifica negli esemplari di sesso diverso³⁰. I topi femmina hanno mostrato maggior incidenza, malattia severa e un andamento recidivante-remittente rispetto ai topi maschi. La risposta risiede nella differente risposta immunitaria messa in atto e dalle citochine rispettivamente prodotte. Negli esemplari femmina, infatti, viene generata una risposta pro-infiammatoria IFN- γ dominante, mentre nei maschi prevale una risposta non patogena con produzione dell'interleuchina-4 (IL-4) e dell'interleuchina-10 (IL-10)^{33,34}. È stato, pertanto, ipotizzato in un primo momento e, successivamente, verificato in vivo il ruolo del testosterone come ormone protettivo nei confronti dello sviluppo della malattia, individuando

l'interleuchina-33 (IL-33) come sostanza chiave della differente risposta immunitaria. Senza la risposta mediata dall'IL-33, nelle femmine viene generata una risposta pro-infiammatoria Th17 anti-mielina. Così, come il testosterone nei topi femmina causa una reversione da una risposta pro-infiammatoria IFN- γ dominante ad una non patogena mediata da IL-4 e IL-10, così nei topi maschi la castrazione o il trattamento con flutamide (antagonista del recettore degli androgeni) porta ad un peggioramento della malattia. L'azione protettiva del testosterone è mediata dall'IL-33, prodotta dai mastociti, e la sua espressione genica è indotta dall'ormone stesso durante lo sviluppo del mastocita.

Il risultato dello studio supporta il meccanismo d'azione di molti farmaci che alterano la risposta infiammatoria nella SM, come il glatiramer acetato e il dimetilfumarato, che causano lo switch dalla risposta immunitaria Th1/17 a quella mediata dalle cellule Th2^{35,36}. Ad oggi, non esistono dati relativi all'efficacia dell'IL-33 nella specie umana, ma la sua espressione genica è aumentata nella sostanza bianca sana e nelle lesioni dei pazienti con SM, indicando forse un suo ruolo nel meccanismo compensatorio in risposta al danno infiammatorio^{37,38}. Sebbene si tratti ancora di uno studio preclinico, la scoperta del ruolo chiave dell'IL-33 potrebbe essere l'inizio dello sviluppo di nuovi farmaci che prevengono la progressione della malattia, bloccando il danno infiammatorio e promuovendo la riparazione della mielina e del danno neuronale, attraverso il pathway del testosterone. Ciò non prevede, tuttavia, la sua diretta somministrazione, che comporterebbe sicuramente effetti collaterali imprescindibili nelle donne, soprattutto per quelle in età fertile.

L'impatto del genere e del sesso nella terapia della SM

È noto ormai che alcuni parametri fisiologici, come altezza, peso, percentuale di massa magra e grassa, quantità di acqua, pH gastrico, influenzano gli aspetti farmacodinamici e farmacocinetici nei due generi in modo differente. Negli ultimi anni, le opzioni terapeutiche disponibili per la SM sono notevolmente aumentate, e ad oggi le terapie modificanti il decorso della malattia (DM-Ts, *Disease-Modifying Therapies*) sono molteplici, con differenti profili di efficacia e sicurezza. Nell'ottica della "medicina di precisione", è aumentato l'interesse verso l'individuazione di marcatori genetici e biologici che possano predire la risposta al trattamento già all'esordio clinico della malattia. Ciò nonostante, le differenze di efficacia e sicurezza delle DM-Ts relativamente al genere non sono state sufficientemente indagate nei trials, e i pochi dati a disposizione sono ottenuti per lo più dalle analisi post-hoc.

Gli studi sull'efficacia del trattamento in relazione al sesso del paziente mostrano risultati contrastanti. Alcuni trials non mostrano differenze significative legate al sesso, mentre altri ne segnalano un effetto significativo sulla risposta al trattamento alla terapia, soprattutto con interferone-beta (IFN- β)³⁹. Trojano e colleghi³⁹ hanno analizzato prospetticamente, per un massimo di 7 anni, una coorte di 2.570 pazienti affetti da SM-RR trattate con IFN- β in 15 centri italiani per la SM. I parametri analizzati includevano il rischio di raggiungere la prima ricaduta, e il rischio di progressione di 1 punto sul punteggio *Expanded Disability Status Scale* (score di disabilità EDSS). I pazienti di sesso maschile mostravano un rischio significativo ($p=0,0097$) inferiore per lo sviluppo della prima ricaduta ($p=0,0097$) ed un rischio maggiore di raggiungere una progressione dell'EDSS di 1 punto rispetto alle femmine ($p=0,0897$). Inoltre, il sesso maschile mostrava una significativa riduzione del rischio di una prima ricaduta (HR=0,86; IC 95%=0,76-0,98; $p=0,0226$) nel sottogruppo con un basso numero di attacchi pre-trattamento con IFN- β , e un aumento significativo nel rischio di progressione dell'EDSS di 1 punto (HR=1,33; IC 95%: 1,00-1,76; $p<0,05$) nel sottogruppo con trattamento ritardato, ma in età ancora giovane all'inizio della somministrazione di IFN- β . Ciò suggerirebbe come gli uomini rispondano in modo diverso rispetto dalle donne alla terapia con IFN- β .

Altri dati sono stati raccolti dagli studi AFFIRM e SENTINEL⁴⁰, condotti per determinare l'efficacia di natalizumab in sottogruppi di pazienti definiti in base a determinate caratteristiche basali: storia di ricadiva un anno prima della randomizzazione (1, 2, > 3), punteggio EDSS (< 3,5, > 3,5), numero di lesioni T2 (< 9, > 9), presenza di lesioni che potenziano il gadolinio (Gd+) (0, > 1), età (< 40 anni, > 40 anni) e sesso (maschio, femmina). In entrambi gli studi AFFIRM e SENTINEL, natalizumab ha ridotto i tassi annualizzati di ricadiva in tutti i sottogruppi (tranne i piccoli sottogruppi con < 9 lesioni T2 basali) in 2 anni, e la risposta in termini di disabilità progressiva è stata significativamente favorevole per le donne, mentre negli uomini ha solamente mostrato un andamento favorevole. L'effetto sul tasso di ricadiva è stato invece simile per uomini e donne.

Un altro studio condotto da Manni e colleghi⁴¹ su 225 pazienti affetti da SM-RR in terapia con fingolimod (FNG) ha mostrato differenze di genere nella tolleranza al trattamento. 24 pazienti hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di effetti collaterali mentre una donna ha abbandonato in seguito a gravidanza. Durante il periodo di osservazione, 72 pazienti (32%) hanno sperimentato almeno una reazione avversa. Gli eventi avversi più comuni registrati corrispondevano a infezioni: 24 (10,7%) pazienti hanno manifestato un'infezione, generalmente lieve, durante il trattamento con FNG, principalmente a carico delle vie respiratorie superiori e del tratto urogenitale. I pazienti che mostravano un episodio infettivo dopo il primo anno di terapia (8,8%) erano per lo più donne ($p = 0.04$). Queste ultime tendono a sviluppare una risposta

immunitaria più marcata, che le aiuta a debellare le infezioni più velocemente e a ridurre il rischio di persistenza dell'infezione stessa; sebbene questa risposta aiuti a combattere i patogeni infettivi, d'altro canto rende le donne più suscettibili alle patologie autoimmunitarie⁴².

Ogni 3 mesi, inoltre, sono stati condotti dei test di valutazione della funzionalità epatica (LFT, *Liver Function Tests*) basati su specifici esami di laboratorio. È stato registrato un aumento dell'LFT, inferiore a 5 volte il range normale, nel 13,3% della coorte al 3° mese di follow-up, nel 17,24% dei pazienti al 6° mese di follow-up e nel 21,4% dei pazienti al 12° mese del follow-up. Caratterizzando meglio il sottogruppo di pazienti che hanno sviluppato alterazioni dell'LFT, è stato riscontrato che al 3° mese di follow-up si è verificato un aumento dei valori di aspartato aminotransferasi (AST, *aspartate aminotransferase*) in 11 pazienti (4,9%). Un aumento dei valori di alanina aminotransferasi (ALT) si è verificato in 21 pazienti, per lo più maschi (22,7% vs. 4,4%, $p < .0001$); così anche per i valori di gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT), che si sono dimostrati più elevati nei maschi più anziani all'inizio della terapia con FNG (21,2% contro 11,7%, $p = .06$; $44,6 \pm 8,5$ contro $37 \pm 9,3$, $p < .0001$) e all'esordio della malattia ($31,3 \pm 9,7$ vs $24,4 \pm 7,5$, $p < .0001$).

Nei pazienti di sesso maschile si sono verificate alterazioni dei valori AST a 6 mesi dal trattamento (17,4% vs. 2,5%, $p = .004$), e al 12° mese sono state osservate principalmente alterazioni di AST e ALT (28,6% contro 3,5%, $p = .002$ e 38,41% contro 10%, $p = .01$, rispettivamente).

Studi in vitro con microsomi epatici umani e studi su animali hanno dimostrato che il citocromo P450 (CYP) 4F2 e altri enzimi della sottofamiglia CYP4F, con un contributo minore riportato da altri enzimi CYP, sono in gran parte responsabili del metabolismo ossidativo e della conseguente eliminazione di FNG. L'espressione sesso-dipendente dei citocromi P450 e la loro influenza sul metabolismo dei farmaci riscontrate grazie a studi preclinici sugli animali, principalmente nei ratti, hanno rivelato che è presente un'espressione proteica considerevolmente più alta nel fegato femminile^{35,43}. Questi risultati hanno dunque dimostrato come il sesso e l'età possano effettivamente costituire una variabile predittiva responsabile dell'aumento in LFT.

Un'attenta valutazione dei pazienti prima dell'inizio della terapia e successivamente un monitoraggio personalizzato possono ridurre il rischio di complicanze.

Lo studio, in questo caso, potrebbe evidenziare la necessità di applicare un approccio specifico per sesso alle procedure di monitoraggio della terapia con FNG: si suggerisce di prestare particolare attenzione ai pazienti di sesso maschile e più anziani all'esordio della malattia, e all'inizio del trattamento con FNG per la rilevazione delle anomalie nei valori epatici; le pazienti di sesso femminile, invece, devono essere controllate per segni e sintomi di infezioni per un periodo più lungo e, naturalmente, devono essere avvertite del

potenziale effetto teratogeno del farmaco. Ulteriori studi chiariranno meglio se queste strategie di gestione potrebbero entrare nella pratica clinica quotidiana, affrontando una delle aree più difficili della SM: la medicina personalizzata.

Nella revisione sistematica di Houtchens e collaboratori⁴⁴, sono stati esaminati i dati relativi alle differenze di genere nell'efficacia o nella sicurezza di due trattamenti di recente approvazione per la sclerosi multipla.

L'ocrelizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD20 che lega i linfociti B, è indicato sia per la SM-RR che per la SM-PP. Dai trials clinici OPERA I e OPERA II relativi al farmaco, in cui due terzi dei partecipanti erano di sesso femminile, non sono emerse differenze di genere nella riduzione della *relapse rate* nella forma RR di malattia⁴⁵, mentre nella forma PP l'efficacia risultava maggiore negli uomini rispetto alle donne, che manifestavano un tasso di progressione a 12 settimane sovrapponibile al gruppo placebo⁴⁹. Tuttavia, poiché la differenza di genere è stata esclusa dalle caratteristiche basali dello studio clinico, non è possibile determinare se realmente l'efficacia di ocrelizumab sulla progressione della disabilità nel gruppo SM-PP sia correlabile alle differenze di genere o ad altro. Nel caso specifico, inoltre, non si sa se le donne arruolate fossero più anziane o avessero una disabilità più avanzata al basale.

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossiadenosina, indicato per la SM-RR. Negli studi registrativi di tale farmaco non risultano indagini sulle potenziali differenze farmacocinetiche negli uomini e nelle donne. Lo studio CLARITY, però, mette in luce le differenze circa l'efficacia e la sicurezza della terapia a base di cladribina nei due sessi. Dal punto di vista dell'efficacia, sono stati osservati maggiori benefici negli uomini rispetto alle donne, sia nella riduzione dei tassi di recidiva annui ($p = 0,0338$) che nell'attività di malattia misurabile tramite lesioni visibili alla RM ($p = 0,0002$), e nei pazienti più giovani (≤ 40 anni, interazione $p = 0,0422$). Per quanto concerne la sicurezza, non sono emerse differenze sostanziali nella frequenza o nella gravità degli eventi avversi nei due generi. Rilevante è stato il numero di gravidanze inaspettate sia da donne arruolate che da partners femminili di uomini trattati con il farmaco oggetto dello studio.

È noto come, in generale, vi sia una maggiore frequenza di reazioni avverse ai farmaci nelle donne. Nella SM vi sono possibili effetti collaterali specifici per alcune DM-Ts, come ad esempio la lipoatrofia da glatiramer acetato, il flushing da dimetilfumarato e l'assottigliamento dei capelli da teriflunomide, che possono essere più difficili da tollerare per le donne, riducendo l'aderenza al trattamento. Questo dato è confermato da uno studio italiano di *real world* che ha raccolto le segnalazioni di ADR nella Rete Nazionale di FV dal 2002 al 2020, da cui è emerso che circa il 72% delle reazioni avverse a farmaci per la SM riguardava il sesso femminile⁴⁶.

In ultima battuta, anche l'aderenza al trattamento nella SM ha un impatto sulla gestione della malattia, ma anche sulla salute generale della persona. Secondo uno studio prospettico longitudinale su 97 pazienti con SM in trattamento con DM-Ts, il 73% ha saltato almeno 1 dose, il 10% ha saltato più di 10 dosi in un periodo di 6 mesi, mentre il 25% ha interrotto del tutto le DM-Ts. I regimi posologici tipici per le DM-Ts variano e possono prevedere somministrazioni giornaliere, trisettimanali, settimanali e mensili.

È stato dimostrato che la non aderenza porta a ricadute più frequenti e a uno scompenso della salute, che aumenta il consumo complessivo di risorse sanitarie.

Esistono numerosi e divergenti fattori che influenzano la dimenticanza e l'interruzione del trattamento con DM-Ts, quali problemi cognitivi, paura della somministrazione o disagio nell'utilizzo, disinformazione, percezioni o aspettative inadeguate sull'efficacia farmacologica, effetti indesiderati e comorbidità^{47,48}.

Lo studio di coorte condotto da Higuera e colleghi⁴⁹ ha messo in luce diverse associazioni tra caratteristiche individuali dei pazienti e l'aderenza alle DM-Ts. In generale, i pazienti di età pari o superiore a 45 anni hanno maggiori probabilità (+13,7-18,6%) di essere aderenti rispetto ai pazienti più giovani. Le donne, d'altro canto, hanno mostrato un'aderenza minore del 5,5% rispetto agli uomini.

Condizioni cliniche come la depressione, patologia riscontrata principalmente nelle donne, è un effetto collaterale comune delle DM-Ts per la SM, ma anche una condizione comune di comorbidità, che conduce ad una scarsa aderenza terapeutica. Nel modello di base, i pazienti con una diagnosi di depressione nell'anno precedente alla diagnosi di SM hanno mostrato tassi di aderenza leggermente inferiori rispetto a quelli in assenza di diagnosi depressiva, e tale andamento è stato riscontrato ancor più significativamente nelle terapie iniettive. L'aspetto riguardante le modalità di somministrazione di DM-Ts ha, invece, evidenziato come pazienti in terapia con un farmaco auto-iniettabile avente come effetto collaterale la reazione al sito di iniezione, si dimostrino meno aderenti (-9,1%) rispetto a coloro che assumono qualsiasi altro tipo di DM-Ts per via orale o infusione, compresi altri auto-iniettabili.

DM-Ts e gravidanza

Un importante focus per quanto riguarda la terapia con DM-Ts nella SM è da considerarsi per le pazienti in età fertile, che desiderano una gravidanza. Non tutti i farmaci DM-Ts utilizzati nel trattamento della SM, infatti, sono indicati in gravidanza e/o allattamento, e spesso le pazienti che desiderano un figlio sono costrette a rivedere la loro terapia, interrompendo anche precocemente

e per un determinato periodo il trattamento farmacologico, per tutto il periodo di gestazione, e talvolta anche fino al termine dell'allattamento.

Sebbene la gravidanza, come precedentemente specificato, induca degli effetti positivi nel ridurre la sintomatologia e la progressione della malattia (soprattutto nel terzo trimestre gestazionale), finora la letteratura scientifica ha indicato che le donne affette da SM hanno un maggior rischio di partorire prima del termine, e di far nascere neonati con minor peso rispetto a donne sane⁵⁰.

Nel 2018, la pubblicazione delle linee guidaECTRIMS/EAN⁵¹ (Commissione Europea per il Trattamento e la Ricerca sulla Sclerosi Multipla, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sul trattamento farmacologico della SM ha fornito ulteriori dettagli e importanti aggiornamenti sulla gestione delle donne in gravidanza e sull'approccio delle situazioni più complesse in relazione all'attività di malattia, e alla necessità di controllare adeguatamente una delle fasi più importanti della vita di una donna.

L'impatto della gravidanza e dell'eventuale sospensione della terapia in atto sul decorso della SM richiede, tuttavia, un'adeguata pianificazione familiare e il rispetto di alcuni passaggi fondamentali per la sicurezza della donna e del nascituro.

L'arricchimento dello scenario terapeutico della SM, e le indicazioni ad un trattamento precoce nelle pazienti neo-diagnosticate, solleva ancor di più la necessità di una scelta terapeutica condivisa da una parte e di una corretta pianificazione della gravidanza dall'altra, nell'ottica di non modificare la qualità di vita delle pazienti e rendere il percorso "gravidanza" una scelta possibile e serena.

La donna in trattamento viene invitata a rimanere aderente al programma terapeutico per almeno un anno, alla fine del quale l'assenza di nuove ricadute e la stabilizzazione della RMN (assenza di nuove o allargate lesioni in T2 o lesioni Gd+) permetteranno di programmare una gravidanza in discreta sicurezza. Anche la durata di tale osservazione, tuttavia, va personalizzata e adattata all'evoluzione clinica e alla tipologia di trattamento scelto⁵⁰⁻⁵².

Medicinali come glatiramer acetato, teriflunomide, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, fingolimod, siponimod sono controindicati in gravidanza, mentre l'interferone è l'unico farmaco che non presenta una controindicazione assoluta. Nella tabella 1, sono riassunte le principali caratteristiche delle terapie modificanti la malattia attualmente in uso nel trattamento della SM, con relative controindicazioni in gravidanza e allattamento, raccolte dalle schede tecniche e dai riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ciascun farmaco.

TABELLA 1. PANORAMICA SULLE RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE IN GRAVIDANZA E IN CORSO DI ALLATTAMENTO AL SENO PER LE DM-TS PER LA SCLEROSI MULTIPLA SECONDO LE INDICAZIONI DEGLI RCP DI OGNI FARMACO.

FARMACO DM	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
Interferone (IFN)	Nessuna controindicazione assoluta, discutere rischi e benefici con la paziente. Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali, esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio. Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di IFN durante la gravidanza.	Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. IFN può essere utilizzato durante l'allattamento.
Glatiramer acetato (GA)	Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva. I dati attuali sull'uso di GA nelle donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale /neonatale. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di GA durante la gravidanza, a meno che il beneficio per la madre superi il rischio per il feto.	Non è noto se GA o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti non sono stati osservati effetti significativi sulla prole, ad eccezione di una lieve riduzione degli aumenti di peso corporeo nella progenie delle madri trattate durante la gravidanza e durante l'allattamento. Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con GA tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.
Dimetilfumarato (DMF)	I dati relativi all'uso del dimetilfumarato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. DMF non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive appropriate.	Non è noto se dimetilfumarato/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con DMF tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.
Teriflunomide (TFN)	Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e dopo il trattamento se le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide sono superiori a 0,02 mg/l. Durante questo periodo le donne devono parlare con il medico di eventuali intenzioni di interrompere o cambiare la contraccezione. TFN resta controindicata in gravidanza.	Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di TFN nel latte materno. Le pazienti non devono allattare in corso di trattamento

FARMACO DM	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
Natalizumab (NTZ)	<p>Nel caso una paziente rimanga incinta durante il trattamento con questo medicinale, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere il trattamento. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.</p> <p>Il registro prospettico di gravidanza di NTZ completato conteneva 355 gravidanze con esiti disponibili. Ci sono stati 316 nati vivi, e per 29 di loro sono stati segnalati difetti alla nascita. Sedici dei 29 sono stati classificati come difetti maggiori. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di trombocitopenia in neonati figli di donne esposte a natalizumab durante la gravidanza.</p> <p>NTZ deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se una donna avvia una gravidanza durante l'assunzione di NTZ, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.</p>	<p>NTZ è escreto nel latte materno. L'effetto su neonati/lattanti è sconosciuto. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con NTZ.</p>
Ocrelizumab (OCR)	<p>Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare misure contraccettive durante la terapia con OCR, e per 12 mesi dopo l'ultima infusione. OCR è un anticorpo monoclonale umanizzato di un sottotipo di immunoglobulina G1 ed è noto che le immunoglobuline attraversano la barriera placentare.</p> <p>In neonati nati da madri esposte ad altri anticorpi anti-CD20 durante la gravidanza sono state riferite deplezioni transitorie delle cellule B periferiche e linfocitopenia. Gli studi sugli animali (tossicità embrio-fetale) non indicano effetti teratogeni.</p> <p>OCR deve essere evitato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto.</p>	<p>Non è noto se i metaboliti di OCR siano escreti nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di ocrelizumab nel latte. Non può essere esclusa la sussistenza di un rischio per i neonati e i lattanti. Le donne devono essere invitate a interrompere l'allattamento al seno durante la terapia con OCR.</p>
Alemtuzumab (ALZ)	<p>Come per ocrelizumab, anche ALZ essendo un'immunoglobulina è in grado di attraversare la placenta. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Non è noto se ALZ possa causare danni al feto quando somministrato a donne in gravidanza o se possa compromettere la capacità riproduttiva.</p> <p>Resta in ogni caso controindicato in gravidanza.</p>	<p>ALZ è stato rilevato nel latte materno e nella prole di topi femmina in fase di allattamento.</p> <p>Non è noto se sia escreto nel latte umano, non si può quindi escludere un rischio per il bambino/neonato allattato con latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno deve essere sospeso durante ogni ciclo di trattamento con ALZ, e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento.</p>

FARMACO DM	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
Cladribina (CLD)	<p>Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci.</p> <p>Nelle donne in età fertile, una gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con CLD nell'anno 1 e nell'anno 2, e prevenuta usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.</p> <p>Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina, e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento.</p> <p>Considerando l'effetto sull'essere umano di altre sostanze che inibiscono la sintesi del DNA, la cladribina potrebbe causare malformazioni congenite quando somministrata durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. CLD è controindicata in donne in gravidanza.</p>	<p>Non è noto se CLD sia escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi che potrebbero verificarsi nei bambini allattati al seno, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con CLD e per 1 settimana dopo l'ultima dose.</p>
Fingolimod (FNG), Ozanimod e Siponimod	<p>L'uso di FNG e di altri modulatori del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P) è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.</p> <p>Pertanto, prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili, deve essere disponibile un test di gravidanza negativo e devono essere fornite informazioni sui gravi rischi per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2/3 mesi dopo l'interruzione del trattamento, poiché i modulatori del recettore S1P richiedono circa 2/3 mesi per essere eliminati dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento. L'uso di queste molecole è associato ad un aumento di 2 volte del rischio di gravi malformazioni congenite quando sono somministrate durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale. Le seguenti gravi malformazioni sono state segnalate più frequentemente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Malattia cardiaca congenita come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot Anomalie renali Anomalie muscoloscheletriche Malformazioni dei vasi sanguigni Edema generalizzato (anasarca) Malposizione testicolare e vertebrale. <p>L'utilizzo di questa classe di farmaci resta pertanto controindicato in gravidanza.</p>	<p>I modulatori del recettore S1P e i loro metaboliti sono escreti nel latte materno, pertanto a causa delle potenziali reazioni avverse gravi / metaboliti nei lattanti, le donne trattate con questa classe di farmaci non devono allattare con latte materno.</p>

Sin dalle prime fasi di pianificazione della gravidanza, le decisioni terapeutiche nella SM dovrebbero prevedere:

- una condivisione del processo decisionale con la paziente e il partner, con particolare riferimento al rapporto beneficio/rischio delle terapie relativo a ciascuna fase;
- una valutazione dell'andamento di malattia nella fase pre-gravidica;
- una considerazione delle possibilità di mantenere la terapia durante la gravidanza nelle forme ad elevata attività di malattia;
- la discussione preventiva delle possibili decisioni terapeutiche nel post-partum.

Anche a seguito di questo particolare tipo di attenzione della gestione delle DM-Ts nelle donne affette da SM, si può affermare che la SM è a tutti gli effetti una patologia di genere.

Conclusioni

Nell'ambito delle malattie neurodegenerative, la SM rappresenta un paradigma della medicina genere-specifica. Essa è una malattia che presenta differenze di genere su molteplici aspetti, dalla suscettibilità al decorso, espressione di una complessa interazione di fattori genetici, ormonali ed epigenetici.

La qualità della vita è un fattore determinante nell'evoluzione della patologia, che può, infatti, contribuire ad un buon adattamento della stessa. Uno studio italiano apparso sul *Journal of Neurology* nel 2012, ha indagato il punteggio QoL (*Quality of Life*) nei pazienti affetti da SM, i sintomi di depressione legati alla malattia e le possibili strategie per migliorare entrambi gli indicatori⁵³. Lo studio ha valutato la qualità di vita e la depressione in 1.077 pazienti affetti da SM per due anni, trattati con IFNbeta-1b, e valutato l'impatto di diversi elementi di un programma di sostegno del paziente e di strategie di *coping* (modalità di affrontare le situazioni problematiche o difficili) su qualità della vita e depressione. La qualità di vita è stata misurata tramite il sistema della valutazione funzionale della SM, FAMS (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*). I sintomi della depressione sono stati valutati utilizzando la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, mentre le strategie di coping sono state valutate somministrando un questionario ai pazienti arruolati. Lo studio ha dimostrato che fornire strategie di coping ed elementi di supporto migliorano l'aderenza ai trattamenti, ed hanno un impatto significativo sulla qualità della vita e sulla depressione⁵⁴. Tuttavia, in letteratura, gli studi che misurano la qualità della vita non differenziano questo parametro nei due

generi, a causa della natura della patologia prevalente nel sesso femminile. Nonostante ciò, è ben noto che le donne, più degli uomini, si vedono costrette ad affrontare delle problematiche che coinvolgono più aspetti esistenziali, i quali possono avere un impatto negativo in ambito familiare, lavorativo e psicosociale. Ad esempio, i disturbi della sfera sessuale sono frequenti e per lo più caratterizzati da calo della libido, incapacità o difficoltà nel raggiungere l'orgasmo, e spesso possono essere fonte di grave disagio ed insoddisfazioni⁵⁵. I progetti di genitorialità sono altamente rilevanti per le pazienti, e richiedono considerazioni attente da condividere con il partner ed il clinico di riferimento. La gravidanza è notoriamente sicura sia per la madre che per il bambino, con qualche criticità a seconda della terapia seguita e della severità della malattia, per cui va pianificata attentamente, cercando un equilibrio tra il desiderio di diventare genitori ed il mantenimento della stabilità clinica e neuroradiologica.

In ultima analisi, una problematica che ancora oggi sussiste, nonostante sia noto che la SM abbia un decorso diverso negli uomini e nelle donne, riguarda i trials registrativi di nuovi farmaci, che spesso non sono pianificati tenendo conto delle specificità di genere e/o del genere, dal momento del disegno dello studio fino all'interpretazione dei dati. Ciò disorienta i prescrittori, in primis, ma anche l'utenza, specialmente in riferimento alla prescrizione della cura, di volta in volta, più adatta per ciascun singolo paziente, con conseguente aumento della spesa sanitaria e sprechi delle risorse disponibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 372;2008:502-1517.
2. Tarlington RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis, *Int J Mol Sci* 2019;20(303):1-16.
3. Lublin FD, Rengold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results from an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials on New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
4. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2015;44:199-214.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-286.
6. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglesse M, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2016;79(2):288-294.
7. Zuliani C. Medicina di Genere: specificità nella donna con sclerosi multipla. *Smile Journal, Medimay Communication* 2020.
8. Golden LC, Voskuhl R. The Importance of Studying Sex Differences in Disease: The Example of Multiple Sclerosis. *J Neurosci* 2017;95(1-2):633-643.

9. Magyari M. Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response. *Dan Med J* 2016;63(3):B5212.
10. Harbo H, Gold R, Tintorè M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2013;6(4):237-48.
11. Décard BF, von Ahnen N, Grunwald T, Streit F, Stroet A, Niggemeier P, et al. Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein-Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(12):1170-3.
12. Correale J, Villa A. Role of CD8+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67(5):625-38.
13. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(4):392-402.
14. Ponsonby AL, Lucas RM, Van Der Mei IA, Dear K, Valery PC, Pender MP, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune study. *Neurology* 2012;78(12): 867-74.
15. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998;;339(5):285-91.
16. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B, Marrosu MG, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci* 2017 ; 38(10) : 1849-1858.
17. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP). Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ;83(8):796-802.
18. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology* 2018;156:9-22.
19. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-212.
20. Angeloni B, Bigi R, Bellucci G, et al. A Case of Double Standard: Sex Differences in Multiple Sclerosis Risk Factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3696.
21. Ogata T, Nakamura Y, Tsuji K, Shibata T, Kataoka K. Steroid hormones protect spinal cord neurons from glutamate toxicity. *Neuroscience* 1993;55(2):445-9.
22. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol* 2013; 149(2):201-10.
23. Selmi C. The X in sex: how autoimmune diseases revolve around sex chromosomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):913-22.
24. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, et al. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med* 2008;205(5):1099-108.
25. Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *J Neurol Sci* 2009;286(1-2):14-17.
26. Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2015;132(199):62-70.
27. Shuster EA. Hormonal influences in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008.318:267-311.
28. Voskuhl RR, Wang H, Wu TCJ, Sicotte NL, Nakamura K, Kurth F, et al. Estradiol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:35-46.
29. Noorbakhsh F, Baker GB, Power C. Allopregnanolone and neuroinflammation: a focus on multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci* 2014;8:134.

30. Bove R, Musallam A, Healy BC, Raghavan K, Glanz BI, Bakshi R, et al. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:1584.
31. Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, Klutch R, Steiner B, Drain AE, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:683.
32. Graves JS, Henry RG, Cree BACC, Lambert-Messerlian G, Greenblatt RM, Waubant E, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology* 2017;90:e254–60.
33. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(7):E1520–E1529.
34. Bebo BF Jr, Zelinka-Vincent E, Adamus G, Amundson D, Vandenbark AA, Offner H. Gonadal hormones influence the immune response to PLP 139-151 and the clinical course of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1998;84(2):122–30.
35. Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol* 1997;159(1):3–6.
36. Kalsotra A, Anakk S, Boehme CL, Strobel HW. Sexual dimorphism and tissue specificity in the expression of CYP4F forms in Sprague Dawley rats. *Drug Metabolism and Disposition* 2002;30(9):1022–1028.
37. Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination - the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. *J Autoimmun* 2014 ;54:81–92.
38. Allan D, Fairlie-Clarke KJ, Elliott C, Schuh C, Barnett SC, Lassmann H, et al. Role of IL-33 and ST2 signalling pathway in multiple sclerosis: expression by oligodendrocytes and inhibition of myelination in central nervous system. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4(1):75.
39. Christophi GP, Gruber RC, Panos M, Christophi RL, Jubelt B, Massa PT. Interleukin-33 upregulation in peripheral leukocytes and CNS of multiple sclerosis patients. *Clin Immunol* 2021;142(3):308–19.
40. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore Gb, Tortorella C et al. Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: an exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. *J Neurol Sci* 2009;286:109–113.
41. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C., Giovannoni G., Galetta SL et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256(3):405–415.
42. Manni A, Drenzo V, Iaffaldano A, Di Lecce V, Tortorella C, Zoccollella S, et al. Gender differences in safety issues during Fingolimod therapy: Evidence from a real-life Relapsing Multiple Sclerosis cohort. *Brain and Behavior* 2017;7(10):e00804.
43. Fish, EN. The X-files in immunity: Sex-based differences predispose immune responses. *Nature Reviews* 2008;8:737–744.
44. Jin Y, Zollinger M, Borell H, Zimmerlin A, Patten CJ. CYP4F enzymes are responsible for the elimination of fingolimod (FTY720), a novel treatment of relapsing multiple sclerosis. *Drug Metab Dispos* 2011;39(2):191–198.
45. Houtchens MK, Bove R. A case for gender-based approach to multiple sclerosis therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2018;50:123–134.
46. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221–234.
47. Barbieri M., Sorbara EE., Battaglia A., Cicala G., Rizzo V., Spina E, et al. Adverse Drug Reactions with Drugs Used in Multiple Sclerosis: An Analysis from the Italian Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol* 2022;13:808370.

48. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonnel R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur JNeurology* 2011;18(1):69-77.
49. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer adherence* 2010;4.
50. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;12:1394-1401.
51. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(5):523-534.
52. Montalban X, Gold R, Thompson A, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
53. Pozzilli C, Schweikert B, Ecari U, Wolfgang O, Bugge JP. Quality of life and depression in multiple sclerosis patients: longitudinal results of the BetaPlus study. *J Neurol* 2012;259:2319-2328.
54. Voskuhl R, Montazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics* 2017;14(4):974-984.
55. Polat Dünya C, Tulek Z, Uchiyama T, Haslam C, Panicker JN. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neuro-urol Urodyn* 2020;39(1):83-95.

CAPITOLO 7

SPERIMENTAZIONI CLINICHE E GENERE

Mariarosanna De Fina, Andrea Marinozzi, Giacomo Polito

La ricerca scientifica, nell'ambito della Medicina di Genere, ha fatto passi da gigante negli ultimi decenni ma, nonostante tutto, le differenze di sesso e genere sono ancora troppo poco considerate nel disegno degli studi scientifici, nella raccolta dei dati, nell'elaborazione dei risultati e nella comunicazione scientifica in generale, in considerazione del valore aggiunto che possono fornire e far emergere nella ricerca scientifica stessa¹. Quando si parla di Sperimentazione Clinica di genere, secondo la definizione dell'OMS di Medicina di Genere, si parla dello studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso e dall'età) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona, che genera anche una differenza di tollerabilità e risposta clinica, ad un determinato programma terapeutico e di cura²⁻³.

La Medicina di Genere inizia scientificamente a proporsi in maniera significativa all'inizio degli anni '90 in campo cardiologico, quando Bernardine Patricia Healy, nominata Direttrice dell'Istituto di Cardiologia afferente all'Istituto Nazionale della Salute (NIH, *National Institute of Health*) degli Stati Uniti, si accorse che la ricerca scientifica era ivi condotta solo sugli uomini e sugli animali di sesso maschile, e che a livello clinico le donne erano sottoposte molto meno degli uomini a procedure come coronarografie, trombolisi, stent coronarici. Scrisse, allora, un famoso editoriale⁴ sul *New England Journal of Medicine* intitolato "The Yentl Syndrome", in cui Yentl, l'eroina di una storia di B. Singer, dovette rasarsi il capo e vestirsi da uomo per poter entrare nella scuola ebraica e studiare il Talmud. Di fronte a questa "discriminazione" in campo medico, la Healy si chiedeva se le donne dovessero vestirsi da uomo per essere curate⁵⁻⁷. Come si può immaginare, l'editoriale fece molto scalpore e diede impulso alla ricerca e alla pratica clinica; difatti, da allora, numerose sono le pubblicazioni scientifiche in campo cardiologico, nel quale si inizia a parlare anche di necessità di linee guida che tengano conto delle differenze tra uomini e donne e di diverso approccio per fascia di età. Molto interessante è il fatto che, da quel momento, si è iniziato a parlare ed evidenziare il "gender bias" in tutte le discipline biomediche, dando anche risalto, per entrambi i sessi, a patologie che, seppur più rappresentate nelle donne, possono colpire anche l'uomo; una di queste, ad esempio, è il carcinoma della mammella che, nel Mondo Occidentale, colpisce

circa 1 uomo ogni 100 donne, e che ha una prognosi peggiore nell'uomo, legata soprattutto al ritardo diagnostico e ad una terapia studiata specificamente per il sesso femminile⁸⁻⁹. Altro tipico esempio di malattia più frequentemente presente nel sesso femminile è l'osteoporosi che, per questo motivo, come nel carcinoma della mammella, viene sottovalutata, sottodiagnosticata e sottotrattata nell'uomo e che, per quanto ne sia affetto meno frequentemente, presenta un rischio di mortalità da frattura dell'anca superiore a quello della donna. Per cui, queste evidenze, scientificamente significative, hanno sottolineato la necessità di identificare nuovi biomarcatori prognostici e predittivi e nuovi target terapeutici specifici per sesso.

Pur essendo evidente, pertanto, che la salute può essere influenzata da differenze biologiche (sesso) e socio-economiche, nonché culturali (identità di genere) e, nella stessa malattia, persone di sesso e genere diverso possono avere incidenza, sintomatologia e gravità diverse, la medicina e la ricerca biomedica ancora faticano ad abbandonare il genere maschile come standard di riferimento. Inoltre, ancora più rilevante, in senso negativo, il genere femminile può essere considerato solo come una deviazione dal maschile, assunto che può determinare un'alterazione della conoscenza riguardante la complessità dei processi fisiologici e patologici, conducendo, talvolta, a risultati anomali ed in alcuni casi devianti, in modo catastrofico, nell'interpretazione del risultato¹⁰⁻¹¹. Un esempio interessante ed eclatante, a queste ultime considerazioni, è quello avvenuto negli Stati Uniti, quando tra il 1997 e il 2001 sono stati ritirati dieci farmaci, otto dei quali a causa degli effetti collaterali che si manifestavano con una gravità maggiore nelle donne. Queste differenze, con ogni probabilità, erano state ignorate a causa dell'insufficiente o inappropriata analisi dei dati riguardanti sesso e genere durante gli studi clinici che ne avevano consentito la commercializzazione. Se si andassero ad effettuare delle metanalisi epidemiologiche, gli indizi sull'importanza di includere i dati sulle differenze di genere nella ricerca clinica sarebbero innumerevoli. Le donne, ad esempio, se colpite da infarto del miocardio, hanno una probabilità più alta di morire, perché presentano sintomi diversi, meno conosciuti e riconoscibili, rispetto a quelli che da sempre sono considerati lo standard, ovvero quelli tipici del maschio. Inoltre, maschi e femmine differiscono per il funzionamento della risposta immunitaria, fattore che rende le donne più suscettibili allo sviluppo di malattie autoimmuni e alle reazioni avverse ai vaccini, e gli uomini più esposti alle malattie infettive. Incentivare l'approccio di genere nella ricerca non significa solo studiare meglio le donne, e non bisogna cadere in errore parlando di ricerca di genere come se essa non sia a favore delle donne¹²⁻¹⁶. Alcune patologie, infatti, come le malattie respiratorie in età pediatrica o la malattia di Parkinson, sono più frequenti nei maschi mentre altre, come l'osteoporosi, sono più frequenti nelle donne. La disaggregazione dei dati in base a sesso e genere potrebbe agevolare la conoscenza del reale impatto di queste malattie sui due sessi, e

permettere un intervento terapeutico più mirato. La ricerca basata sui dati di genere è, quindi, importante non solo per migliorare la comprensione dei fattori determinanti la salute e la malattia in senso più ampio, ma anche perché rappresenta un anello di congiunzione fondamentale verso una maggiore equità di accesso alle cure ed una medicina sempre più focalizzata sulle caratteristiche del paziente. La Medicina di Genere, quindi, costituisce oggi una dimensione trasversale del sapere medico ed un criterio complesso di valutazione scientifica, fondamentali per valutare l'influenza del sesso e del genere sulla fisiopatologia umana e sulla sintomatologia clinica, diventando essenziale anche per garantire equità ed appropriatezza delle cure, oltre che una corretta programmazione sanitaria. Le differenze di genere sono presenti in ogni specialità della medicina: per tale motivo, si dovrebbe parlare solo di Medicina di Genere medico-specifica.

Nel 2020, la Commissione Europea ha dichiarato che avrebbe richiesto a tutti i destinatari delle sovvenzioni del programma "Horizon Europe"¹⁷, che gestisce un budget di 95,5 milioni di euro, di incorporare una specifica analisi per sesso e genere nel disegno delle ricerche, diventando così il primo grande finanziatore a incentivare l'inclusività nella ricerca. Un significativo numero di dati presenti in letteratura in ambito epidemiologico, clinico e sperimentale indica l'esistenza di differenze rilevanti nell'insorgenza, nella progressione e nelle manifestazioni cliniche delle malattie, nella risposta e negli eventi avversi associati ai trattamenti, nonché negli stili di vita e nel condizionamento dell'ambiente sulla salute. Differenze di genere significative sono descritte anche nelle modalità di accesso alle cure. I passi per colmare il divario di genere, però, devono essere compiuti anche dagli altri due importanti pilastri della ricerca scientifica: le Università e le riviste scientifiche. Secondo un editoriale pubblicato su Nature¹⁸ poco dopo l'annuncio della Commissione Europea, le riviste scientifiche avrebbero dovuto incoraggiare i ricercatori e le ricercatrici a rendere più inclusiva la metodologia di ricerca, richiedendo l'analisi dei dati legati a sesso e genere come requisito per la pubblicazione.

Nonostante alcune riviste seguano questa direzione già da diversi anni e ci sia stato un effettivo incremento del numero di studi più inclusivi negli ultimi vent'anni, il "gender research gap" continua a persistere e, soprattutto, rimane insufficiente la disaggregazione dei dati basati su sesso e genere. Nel Maggio 2022, la stessa rivista Nature¹⁹, alza l'asticella in fatto d'inclusività, pretendendo una dichiarazione delle modalità con le quali sesso e genere venissero considerati nel disegno dello studio e, in caso contrario, fornirne una valida motivazione. Inoltre, sarebbe stata prevista la raccolta e la trasmissione di dati disaggregati per sesso e genere, per eventuali considerazioni scientifiche e valutazioni di ricerca secondarie.

La variazione al codice etico della politica editoriale di Nature, che si basa sulle "linee guida SAGER" (*Sex and Gender Equity in Research*, ovvero Uguaglianza

nella Ricerca per Sesso e Genere), verrà quindi applicata a tutti gli studi che prevedano la partecipazione di esseri umani o altri vertebrati, oltre a quelli che si svolgono su linee cellulari. C'è da aggiungere anche, come annunciato e avvertito anche dallo stesso editore, di essere cauti nella comunicazione delle evidenze ottenute dall'analisi del sesso e del genere, per evitare l'insorgere di eventuali conseguenze negative, soprattutto quando queste possono avere un risvolto impattante a livello sociale e politico.

Anche dalla recente esperienza maturata nel corso della pandemia da COVID-19, sono state dimostrate numerose differenze di genere, sia in ambito di prevalenza di malattia che di mortalità nei due sessi, che hanno stimolato la ricerca ad evidenziare meccanismi biologici di risposta e reazione con diversità di genere, capaci in parte di spiegare le differenze evidenziate nello sviluppo e nella gravità dell'infezione¹⁰. È stata, infatti, descritta una maggiore diffusione dell'infezione tra le donne, in particolare durante la prima ondata della malattia, perché più esposte a professioni a rischio (infermiere, operatrici sanitarie, badanti). Relativamente, invece, alla mortalità, questa è risultata essere più elevata nell'uomo, fenomeno legato in parte ad una maggiore esposizione a fattori di rischio (fumo, alcol). Uomini e donne che muoiono con COVID-19 presentano manifestazioni cliniche e transizioni diverse nei vari setting assistenziali. Nei due sessi sono state, inoltre, descritte differenze biochimiche, immunologiche e genetiche. Il recettore di membrana ACE-2 lega, internalizza e blocca la successiva entrata del virus nella cellula, e gli estrogeni modulano questa azione positiva. Al contrario, il testosterone facilita l'infezione delle cellule, stimolando la proteina di membrana serina proteasi 2 (TMPRSS-2, *transmembrane serine protease-2*), capace di legare SARS-CoV-2. Questo evidenzia come il sistema immunitario sia un determinante primario delle differenze di genere, grazie a fattori genetici ed epigenetici ed alla diversa attività degli ormoni sul sistema immunitario, che ne influenzano significativamente i meccanismi fisiopatologici. Le manifestazioni caratteristiche della cosiddetta "long COVID" sembrano avere il doppio delle probabilità di insorgere nelle donne rispetto agli uomini, con un ulteriore effetto negativo sia sulla disabilità mentale che sulle preoccupazioni sociali e lavorative. Significative differenze, durante la pandemia da COVID-19, sono state dimostrate nelle donne anche in ambito di manifestazioni psicologiche, con un aumentato rischio di sviluppare problemi mentali, sia a breve che a lungo termine. Tuttavia, oltre a queste cause già discusse, bisogna tenere conto che un'altra differenza di genere relativa alla COVID-19 è il fatto che prevalenza, durata, esito e mortalità della malattia sono state legate all'organizzazione sanitaria e all'adeguatezza del sistema in termini di numero di professionisti, strutture, dispositivi, poiché a diversa disponibilità di questi può conseguire un diverso esito in funzione di dove il paziente è in cura^{10,20-25}. Inoltre, alcune considerazioni sociali possono incidere sui differenti esiti di malattia e, soprattutto, informare l'opinione pubblica che alcune abitudini, quali la

propensione delle donne a ridurre i tempi di ricovero e degenza a causa della responsabilità nei confronti della famiglia, di cui spesso la donna è caregiver, e le più precarie condizioni economiche delle stesse, costituiscono un indicatore significativo di differenze di esito e di sopravvivenza. In questa dimensione nasce in Italia la prima Legge in Europa e nel mondo sulla Medicina di Genere, promulgata nel Gennaio 2018, i cui decreti attuativi, firmati dal Ministro il 13 Giugno 2019, sono pubblicati nel sito del Ministero della Salute (D.Lgs. 3/2018, art. 321). Questa Legge cambia radicalmente la necessità di azione a livello italiano. Regioni, Università, Ordini dei Medici, Società Scientifiche, Agenzie Regolatorie e Industrie Farmaceutiche sono impegnate a organizzare prassi e formazione, secondo le finalità della legge²⁶⁻²⁸.

Nel Gennaio 2021, come previsto dalla Legge n. 3/2018, art. 3 comma 5, è stato istituito l'Osservatorio Nazionale dedicato alla Medicina di Genere, che "ha la funzione di monitorare l'attuazione delle azioni di promozione, applicazione e sostegno alla Medicina di genere previste nel Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere predisposto dal Ministero della Salute e dal Centro di riferimento per la medicina di genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)²⁹, con la collaborazione di un Tavolo tecnico-scientifico di esperti regionali e dei referenti per la medicina di genere della Rete degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), nonché dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas)"²⁷. È in cantiere anche il secondo Decreto attuativo "Piano Nazionale della Formazione in Medicina di Genere", che consentirà di allineare gli aspetti formativi sia di futuri professionisti sanitari, sia di professionisti già attivi che non hanno potuto formarsi precedentemente sull'approccio.

La sensibilità del Centro di Riferimento sulla Medicina di Genere dell'ISS²⁹, del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e del Gruppo Italiano Salute e Genere ha portato l'Italia alla formazione di una rete di Medicina genere-specifica. A questo nucleo hanno aderito FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri), e alcune società scientifiche (SIMMG, FADOI, AIDM, SIOT ecc.); questa collaborazione ha portato al moltiplicarsi di attività di sensibilizzazione e formazione sulla Medicina genere-specifica. Nel 2005 è stata fondata a livello internazionale la International Gender Medicine Society, che ha lo scopo di coordinare le Società Nazionali e stimolare la ricerca e la formazione tramite Congressi Internazionali biennali. A supporto della Medicina di Genere vi è anche la Medicina digitale, utilizzabile come strumento di amplificazione e definizione di tanti aspetti del genere ma, per fare ciò, devono essere definiti alcuni presupposti e innescate alcune azioni importanti.,

Tra queste, la necessità di un'opportuna e puntuale formazione di tutti gli operatori sanitari (Medici, Farmacisti, Infermieri, Tecnici, Ingegneri clinici, etc.) è il presupposto cardine sia della Medicina genere-specifica, sia della Medicina

digitale.

La cultura alla base della Medicina genere-specifica, a partire dal linguaggio e dalla terminologia correlata al genere (“sesso e genere sono sinonimi?”), può far sì che venga posta in essere l’equità tra generi. La chiarezza dei termini aiuta a costruire la sensibilità di approccio, e fornisce gli strumenti per parlare con pazienti e caregiver.

Comunicatori, giornalisti, associazioni pazienti e caregiver e la popolazione generale dovrebbero essere parte del successivo, naturale passaggio verso la consapevolezza della Medicina genere-specifica. Parallelamente, l’utilizzo degli strumenti offerti dalla Medicina digitale non può che supporre la *digital literacy* di tutte le figure coinvolte che, anche in questo senso, non si limitano al medico e al farmacista, ma coinvolgono anche infermieri, tecnici, ingegneri clinici etc. Non meno importante, la tecnologia può fornire anche gli strumenti utili a fare formazione (es. e-learning).

È essenziale, quindi, che i professionisti siano preparati alla gestione della visita da remoto e, soprattutto, all’importanza del mantenimento della personalizzazione, anche in ottica di genere, dell’umanizzazione delle cure e della prevenzione/gestione dei timori di “abbandono” nell’approcciarsi all’uso razionale della telemedicina.

L’affinità di genere per la tipologia di strumento (es. diverso utilizzo degli strumenti in funzione della fascia di età, maggior propensione delle donne all’uso dei *social network* e al monitoraggio sul medio-lungo periodo) dovrebbe essere tenuta in considerazione nella formazione di chi propone le soluzioni a pazienti e caregiver.

La valutazione dell’efficacia delle soluzioni proposte in ottica di genere può avvenire solo se sono definiti a priori corretti e misurabili indicatori, che possono avere un impatto sulla valutazione degli esiti. Gli indicatori possono essere distinti e classificati come:

- biologici: sesso, età, etnia (in particolare se a questa conseguono vincoli di comunicazione o di opzioni terapeutiche) e, non meno importanti, marker specifici della patologia e *outcomes* clinici opportunamente definiti dal team;
- non biologici: di contesto della realtà geografica, culturale e della condizione socio-economica del singolo paziente;
- individuali: che esprimano la soddisfazione del paziente in termini generali e specifici sul rapporto con il medico; il riscontro da parte del paziente è imprescindibile quando sono proposte soluzioni innovative e di carattere digitale;
- di programmazione sanitaria e di organizzazione (personale, strutture disponibili) che, quindi, permettano la valutazione in ottica di adeguatezza del sistema;

- di sistema: relativi all'intero processo di cura e assistenza, oltre a quelli di esito dello specifico intervento, anche relativamente alla facilitazione del percorso e alla soddisfazione del paziente.

L'identificazione degli indicatori appropriati è il presupposto della valutazione oggettiva dell'esito, in termini di utilizzo delle risorse economiche e umane, della disponibilità delle risorse strutturali, della modifica dei tempi di accesso o di *outcomes*, e degli eventuali sprechi²⁵⁻³¹.

Percorsi Diagnostici-Terapeutici-Assistenziali

Alla luce di ciò, si rende necessaria una revisione urgente dei Percorsi Diagnostici-Terapeutici-Assistenziali (PDTA) in ottica di genere, così come la contestuale digitalizzazione dei processi, a supporto del medico nell'identificazione dei diversi step genere-specifici. Tale approccio dovrebbe essere integrato in ogni fase del PDTA: prevenzione, diagnosi, terapia, prognosi, assistenza.

A partire dall'iter diagnostico, l'equità di accesso deve essere garantita indipendentemente dalle caratteristiche biologiche (sexo, età, etnia) e non biologiche (condizione socio-economica, culturale, geografica e di credo) della persona³¹.

La Medicina genere-specifica è uno strumento forte di ottimizzazione dei percorsi, soprattutto per le patologie croniche, ove insiste un maggior dispendio economico, specie nelle fasi in cui l'assistenza sanitaria è poco presente. Esemplicativo è il momento in cui il paziente con patologia cronica viene dimesso da una struttura ospedaliera per essere preso in carico dal territorio. La mancanza di un percorso che strutturi il rapporto tra coloro che hanno gestito la presa in carico in ospedale e chi invece è preposto all'assistenza nella quotidianità della vita familiare è causa di spreco di risorse. Proprio in tale contesto dovrebbe essere mandatorio l'inserimento di un referente della Medicina di Genere nel gruppo di lavoro di sviluppo dei PDTA digitalizzati. In questo senso sta lavorando l'Osservatorio sulla Medicina di Genere dell'ISS, che auspica l'inserimento della strutturazione di percorsi declinati in ottica di genere tra gli obiettivi dei Direttori Generali di Aziende Ospedaliere e Sanitarie^{24,25}.

La digitalizzazione dei PDTA permetterà di prevedere sistemi di allerta in presenza di fattori di rischio o fragilità (anche di genere) e la possibilità di riferire direttamente al paziente (prenotando la prestazione)²⁷⁻²⁹.

Doveroso, infine, che vengano coinvolte le gestioni operative degli ospedali e le Centrali Operative Territoriali (COT) previste dal PNRR (Piano Nazionale di Resistenza e Resilienza), al fine di promuovere verso il loro operato un'azione di sensibilizzazione, e dar loro mandato di verificare l'attenzione alle performance, in ottica di genere, da parte dei medici specialisti e della medicina territoriale²⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Baggio G, Bartolo M, Campione E, Celano A, Civitelli S, Corazza V, et al. Doc di posizione: Medicina di Genere e Medicina Digitale. ExHealth Helaglobe. Disponibile on-line: <https://helaglobe.com> Ultimo accesso 09/05/2023.
2. Horizon Europe Research and innovation Disponibile on-line: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en Ultimo accesso 09/05/2023.
3. The Gender Policy Committee. Linee guida SAGER Sex and Gender equity in research. Disponibile on-line: <https://www.ease.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/Sager-for-web.pdf> Ultimo accesso 09/05/2023.
4. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991. 25;325(4):274-6.
5. EpiCentro. Medicina di genere. Disponibile on-line: <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere> Ultimo accesso 09/05/2023.
6. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):713-727.
7. Ambrosino I, Gallone MS, Patano F, Giannico OV, Barbagelata E, Gnerre P, et al. Gender differences in chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of hospitalization indicators. *Ital J Med* 2019;13(1):38-44.
8. Baggio G. From gender medicine to gender-specific medicine. *Italian Journal of Gender-Specific Medicine* 2022;7.
9. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991;325(4):274-276.
10. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38(16):1849-1863.
11. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2105.
12. Ferroni E, Mangia C. State of the art and prospects of gender medicine during the COVID-19 pandemic. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):16-18.
13. Moretti B, Spinarelli A, Varrassi G, Massari L, Gigante A, Iolascon A, et al. Influence of sex and gender on the management of late-stage knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg*. 2022;106(4):457-467.
14. Spuri M, Cataldo C, Manso MD, Fabiani M, Petrone D, Boros S, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy: an analysis from a sex/gender perspective. *Ital J Gend-Specif Med* 2022.8(1):3-9.
15. Raparelli V, Palmieri L, Canevelli M, Pricci F, Unim B, Lo Noce C, et al. Sex differences in clinical phenotype and transitions of care among individuals dying of COVID-19 in Italy. *Biol Sex Differ* 2020. 11(1):57.
16. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020. 108:154252.
17. Klinge I. Gender medicine 2.0. *Ital J Gender-Specific Med* 2019.5(1):1-2
18. Accounting for sex and gender makes for better science. *Nat Med*. 2020. 588. 196.
19. Raising the bar on sex and gender reporting in research. *Nat Med*. 2022. 28. 1099.
20. Bucciarelli V, Nasi M, Bianco F, Seferovic J, Ivkovic V, Gaalina S, et al. Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: Gender makes a difference. *Trends Cardiovasc Med*. 2022.32(1):12-17.
21. Smith LE, Amlôt R, Fear NT, Michie S, Rubin GJ, Potts HWW. Psychological wellbeing in the English population during the COVID-19 pandemic: A series of cross-sectional surveys. *J Psychiatr Res* 2022.153:254-259.

22. Pieh C, Budimir S, Probst T. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. *J Psychosom Res* 2020.136:110186.
23. Bigalke JA, Greenlund IM, Carter JR. Sex differences in self-report anxiety and sleep quality during COVID-19 stay-at-home orders. *Biol Sex Differ* 2020.11(1):56.
24. Larsen PD. The Reality of Racial/Ethnic Health Disparities Inequities. *Rehabil Nurs Off J Assoc Rehabil Nurses* 2021.46(1):1-2.
25. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. *Nature* 2020.585(7825):410-413.
26. Chang S, Pierson E, Koh PW, Gerardine J, Redbird B, Grusky D, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature* 2021.589(7840):82-87.
27. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science*. 2021.372(6545):eabg5298.
28. Gazzetta Ufficiale. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019) (GU Serie Generale n.25 del 31-01-2018). Disponibile on line <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/31/18G00019/sg> Ultimo accesso 13.06.2023
29. Osservatorio Nazionale dedicato alla medicina di genere dell'ISS. Disponibile on line <https://www.iss.it/osmg-l-osservatorio>. Ultimo accesso 09/05/2023.
30. L'importanza di chiamarsi farmacologia di genere. SIF Magazine. Disponibile on line <https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/l-importanza-di-chiamarsi-farmacologia-di-genere-2022-03-02>. Ultimo accesso 09/05/2023.
31. Franconi F, Campesi I. Farmacologia di genere. *Boll SIFO* 2011;57(3):157-174.

CONCLUSIONI

Mariarosanna De Fina, Maria Ernestina Faggiano, Daniela Scala

In pochi paragrafi non si può certo esaurire un argomento come quello della medicina o della farmacia di genere che proprio ora, nel 2023, vede licenziati due importanti documenti dall'ISS¹⁻², in cui l'Osservatorio della Medicina di Genere sottolinea l'importanza dei determinanti di sesso e genere nei protocolli di ricerca pre-clinica e clinico-epidemiologica, così come negli aggiornamenti delle Linee Guida Nazionali. Ciò vuol dire che le differenze o le discordanze di genere hanno sicuramente un'origine primordiale a cui tornare per essere moderni e vicini alle cure innovative e alle novità terapeutiche che la ricerca ci mette a disposizione.

La medicina di genere costituisce un valido strumento di clinical governance perché supera il concetto di medicina neutra “uguale per tutti” il cui scopo ultimo dev'essere una migliore appropriatezza dei trattamenti sanitari nella loro totalità (prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione).

Analogamente, per cogliere differenze e diversità di genere è necessario mettersi in ascolto, reindirizzare la comunicazione su canali profondi che sappiano cogliere sfumature utili alla migliore cura possibile. Impostare le attività di cura nel segno della medicina di genere fa bene anche alla sostenibilità del SSN: tenere conto della cinetica e della dinamica dei farmaci, delle differenze fisio-anatomiche tra maschio e femmina nella prescrizione non solo dei farmaci ma anche dei dispositivi medici, vuol dire allocare al meglio le risorse e contribuire al sostentamento dell'etica delle cure³.

Un elemento determinante e da non sottovalutare è rappresentato dal clinico, perché se la medicina non può essere praticata in modo neutro la chiave di volta dev'essere per forza di cose anche il ruolo dei clinici che non può essere neutro. Considerata la complessità dei percorsi di cura, nei diversi setting assistenziali, dovrebbe essere considerata ed analizzata anche l'influenza del sesso-genere, dalle caratteristiche intrinseche multi-sfaccettate, dell'operatore sanitario sulla sua performance e sull'approccio alla cura.

BIBLIOGRAFIA

1. Medicina di Genere e Società scientifiche Roma, 21 novembre 2022 - Abstract Book - Documento approvato in seduta plenaria dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data: 17/01/2023 disponibile online:www.iss.it ultimo accesso 4/6/2023
2. Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici. disponibile online:www.iss.it ultimo accesso 4/6/2023
3. Warner AS, Lehmann LS. Gender Wage Disparities in Medicine: Time to Close the Gap. *J Gen Intern Med.* 2019 Jul;**34**(7):1334-1336

ELENCO DEGLI AUTORI

Bellato Nicoletta

Calzavara Edoardo

Cananzi Pasquale

Campanardi Maria Chiara

Centola Rossella

Consiglio Antonio

De Fina Mariarosanna

De Vivo Giulio

Di Mauro Martina

Faggiano Maria Ernestina

Lacaita Maria Vittoria

Magni Erica

Marinozzi Andrea

Monzillo Janette

Muserra Gaetana

Nobili Sara

Pastore Pasqua

Pennetta Paola

Polito Giacomo

Rossetti Nicoletta

Scala Daniela

Scicchitano Francesca

Senatori Valeria

Sgarbi Valeria

RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento per la collaborazione scientifica alla redazione del testo va all'Area scientifico-culturale SIFO Farmacovigilanza e Dispositivovigilanza, Psichiatria e Sperimentazione Clinica: farmaci, dispositivi medici ed altre tecnologie.

Stampato nel mese di Settembre 2023
presso Intergrafica Verona s.r.l.



SIFO - Società Italiana di Farmacia
Ospedaliera e dei servizi farmaceutici
delle aziende sanitarie

SIFO
Via Carlo Farini, 81
20159 MILANO
Tel. +39 2 6071934

info@sifo.it
www.sifoweb.it