



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

TESI DI LAUREA

***“Farmacologia di genere: un problema attuale di rilevante
impatto e quanto incide nella terapia”***

Relatrice

Chiar.ma Prof.ssa Antonietta Martelli

Candidato

Andrea De Santis

Anno Accademico 2021/2022

A mia madre e mio padre

Anna e Michele

*al loro cuore generoso e pieno d'amore
sempre pronto a sostenermi e soccorrermi
senza di voi tutto questo non sarebbe stato possibile*

INDICE

Abstract.....	pag. 3
Introduzione.....	pag. 6
1. La sperimentazione clinica nella registrazione dei nuovi farmaci e l’inizio delle differenze di genere.....	pag. 9
2. Differenze di genere nei consumi.....	pag. 13
3. Le principali differenze di genere farmacocinetiche e farmacodinamiche.....	pag. 16
3.1 Differenze di genere farmacocinetiche.....	pag. 16
3.1.1 Biodisponibilità.....	pag. 16
3.1.2 Distribuzione.....	pag. 18
3.1.3 Metabolismo.....	pag. 19
3.1.3.1 Interazioni tra farmaci e ormoni estro-progestinici.....	pag. 21
3.1.4 Eliminazione.....	pag. 22
3.1.5 Gravidanza e farmacocinetica.....	pag. 23
3.2 Differenze di genere farmacodinamiche.....	pag. 25
4. Le reazioni avverse ai farmaci in relazione al genere.....	pag. 27
4.1 Alcune reazioni avverse ai farmaci più comuni nella donna.....	pag. 29
5. Materiali e metodi.....	pag. 31
5.1 Esempio di differenze nell’effetto dei farmaci di alcune categorie di ampio uso...pag.	31
5.2 Dati relativi ad un’esperienza diretta: deferasirox.....	pag. 33
5.2.1 Risultati.....	pag. 34
6. Conclusioni.....	pag. 37
7. Bibliografia	pag. 40
8. Ringraziamenti.....	pag. 45

Abstract

L'uomo e la donna presentano differenze biologiche che influenzano anche le risposte ai farmaci; è stata perciò introdotta la farmacologia di genere che cerca di valutare gli aspetti che influenzano la diversa risposta ai farmaci. Nella tesi ne abbiamo analizzato le cause che possono essere ricondotte ad una diversa partecipazione dei due sessi alle sperimentazioni cliniche, a differenze che influenzano farmacodinamica e farmacocinetica, condizionando a volte effetti avversi differenti, spesso più comuni nel sesso femminile. Abbiamo poi riportato alcune differenze rilevate nell'impiego di alcune classi di farmaci nei due sessi per riferire infine le differenze casualmente riscontrate in una nostra sperimentazione con il farmaco deferasirox. Il farmaco è un chelante del ferro che si impiega contro l'emosiderosi in soggetti che ricorrono alle trasfusioni di sangue. Lo studio mirava a verificare caratteristiche di cinetica del farmaco in una popolazione di 47 soggetti di entrambi i sessi e non era prevista una valutazione di eventuali differenze legate al sesso. Tuttavia, nella valutazione dei dati si è riscontrato che la dose massima giornaliera di farmaco assunta dalle pazienti era maggiore rispetto a quella assunta dai maschi (1484 ± 573 rispetto ai 1300 ± 597 mg/die) e ciò comportava livelli di ferritina inferiori nel sesso femminile rispetto ai maschi (1267 ± 740 versus 1769 ± 1253 ng/mL) dopo 6 mesi di terapia; senza peraltro raggiungere la significatività statistica ($p > 0,05$). Poiché nei pazienti politrasfusi con emosiderosi i valori della ferritina plasmatica sono elevati ed il trattamento con deferasirox deve ridurli, il farmaco sembrerebbe più efficace nel sesso femminile. I dati riportati non giustificano la conclusione che deferasirox abbia un diverso comportamento nei due sessi, ma poiché sono stati osservati nel corso di uno studio non specifico sono sembrati adatti a sottolineare il ruolo delle possibili differenze di genere nella risposta alle terapie.

Abstract

Men and women have biological differences that also affect drug responses; gender pharmacology has therefore been introduced, in order to evaluate the aspects that influence the different response to medications. In this thesis we analyzed the causes responsible for these differences, i.e. a different participation of the two sexes in clinical trials, the differences in pharmacodynamics and pharmacokinetics that sometimes are responsible for different adverse effects, often more common in the female sex. We then reported some differences detected in the use of certain classes of drugs in the two sexes, and finally we refer the differences casually found in one of our trials with the drug deferasirox. The drug is an iron chelator used for control of hemosiderosis in subjects treated with blood transfusions. The study aimed to examine kinetics characteristics of the drug in a population of 47 subjects of both sexes and no assessment of sex-related differences was inquired. However, in the evaluation of the data it was found that the maximum daily dose of the drug taken by female patients was higher than that taken by males (1484 ± 573 compared to 1300 ± 597 mg/day) and this resulted in lower ferritin levels in female than in males (1267 ± 740 versus 1769 ± 1253 g/mL) after 6 months of therapy; without reaching statistical significance ($p>0.05$). Since in polytransfused patients with hemosiderosis the values of plasma ferritin are elevated and treatment with deferasirox should reduce them, it would seem that deferasirox is more effective in the females. However, these data do not justify the conclusion that the medicine has a different behaviour in the two sexes, but, since they have been casually observed, they seemed suitable to emphasize the role of the possible gender differences in response to therapies.

Introduzione

La medicina, fin dalle sue origini, ha avuto un'impostazione androcentrica: la donna veniva considerata come un "piccolo uomo" e gli interessi per la salute femminile erano relegati ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione.

La medicina di genere è una nuova branca della medicina che pone un approccio diverso alle diseguaglianze di salute, legate non solo a una differente appropriatezza diagnostico-prescrittiva, ma soggette anche a differenze sociali, culturali, etniche, psicologiche, economiche e politiche.

Parlando di medicina di genere non si può fare a meno di non sottolineare la differenza fra sesso e genere: il sesso si riferisce alle differenze biologiche, che sono universali e immutabili in quanto geneticamente determinate, mentre, il genere si riferisce a caratteristiche psichiche, sociali e culturali, che possono condizionare le differenze biologiche e che possono essere modificate.

Medicina di genere non vuol dire, quindi, porre l'attenzione del mondo scientifico e clinico sulle patologie che incidono più frequentemente nell'uomo o nella donna, oppure sulle patologie prettamente femminili, ma significa piuttosto comprendere in che modo le malattie di tutti gli organi e sistemi si manifestino nei due generi e, soprattutto, valutare le differenze di genere rispetto ai sintomi delle malattie, alla necessità di differenti percorsi diagnostici e interpretazioni dei risultati, alle differenze nella risposta ai farmaci e alla necessità di utilizzare farmaci diversi.

Gli uomini e le donne, infatti, pur essendo soggetti alle medesime patologie, presentano sintomi, progressione di malattie e risposta ai trattamenti molto diversi tra loro sia in termini di efficacia che di sicurezza dei farmaci. In particolare, a destare interesse è il fatto che, nella donna rispetto all'uomo, alcune manifestazioni considerate da sempre tipiche dell'infarto del miocardio sono meno frequenti, mentre altre ritenute più insolite si osservano più spesso; per esempio, un sintomo classico dell'infarto del miocardio, che nelle donne è meno comune che negli uomini, è il dolore al torace retro-sternale; mentre un sintomo più insolito, che il sesso femminile sperimenta più spesso del sesso maschile, è il dolore alla schiena, nausea e vomito. Da qui la necessità di porre particolare attenzione allo studio del genere, inserendo questa "nuova" dimensione della medicina in

tutte le aree mediche. In quest'ottica bisogna tenere conto, naturalmente, anche di molte altre differenze quali ad esempio del fatto che il bambino non è un piccolo adulto e che l'anziano ha caratteristiche mediche ancora più peculiari. Solo procedendo in questa direzione sarà possibile garantire a ogni individuo, maschio o femmina, l'appropriatezza terapeutica, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie".

Lo scopo della medicina di genere è quello di garantire parità di trattamenti e accesso alle cure, tuttavia, l'approccio di genere alla salute è anche un percorso culturale che richiede tempo per superare i pregiudizi e le diseguaglianze nella ricerca, nella sperimentazione dei farmaci, nello studio dei fattori di rischio e delle cause di una determinata malattia. Eppure, in un'epoca di attenzione alla spesa come la nostra, applicare una medicina che tenga conto delle differenze sessuali e di genere migliorerebbe la sanità portando a percorsi diagnostici e terapeutici, nonché ad interventi mirati e specifici che si tradurrebbe inevitabilmente anche in una riduzione dei costi, in un risparmio di tempo e di risorse.

Riflessioni che potrebbero apparire banali, ma che tuttavia non sono mai state implementate in maniera corretta nella pratica clinica.

La medicina di genere o genere-specifica non può avere una sua evoluzione senza agire di concerto con la farmacologia di genere.

Le donne sono le maggiori utilizzatrici di farmaci, con consumi superiori del 20-30% rispetto agli uomini, nonostante ciò, i farmaci sono poco studiati nelle donne; la maggior parte della ricerca che sta alla base delle strategie mediche è stata condotta su uomini giovani e su animali maschi. A tal proposito è sufficiente rilevare che i trial clinici relativi allo studio di terapie hanno arruolato una bassissima percentuale di donne, rimanendo molto spesso al di sotto della potenza statistica necessaria a evidenziare differenze di efficacia e di sicurezza dei farmaci sperimentati.

Il corpo maschile è sempre stato considerato la norma, trasferendo poi le conoscenze relative ad esso al corpo femminile (gender blindness).

La cecità di genere ha prodotto una marcata carenza sia di indentificazione che di riconoscimento delle differenze, non solo nella pratica clinica ma anche in quella relativa

alla ricerca. In alcuni casi, seppur sporadici, il pregiudizio di genere può essere rivolto anche verso l'uomo, infatti, patologie che sono ritenute tipiche delle donne come la depressione, emicrania e l'osteoporosi che può essere la causa della frattura al femore con una mortalità doppia nell'uomo rispetto alla donna, sono poco studiate nel soggetto maschile, perciò, si può dedurre che la cecità di genere non permette di offrire la migliore cura possibile a entrambi i generi.

Questo atteggiamento ha determinato forti carenze nelle conoscenze relative alla risposta ai farmaci, infatti, bisogna tenere presente che solamente testando un farmaco, nelle diverse categorie di pazienti e con un campione sufficientemente rappresentativo, è possibile raccogliere informazioni che possano anticipare le reali caratteristiche sia in termini di efficacia che di sicurezza in condizione d'uso sull'intera popolazione. Inoltre, il pregiudizio di genere spiega, almeno parzialmente, la maggiore frequenza e gravità delle reazioni avverse nelle donne rispetto agli uomini [1].

Per cercare di superare questo gender gap è nata la farmacologia di genere che cerca di mettere in evidenza eventuali diverse risposte ai farmaci nei due generi.

1. La sperimentazione clinica nella registrazione dei nuovi farmaci e l'inizio delle differenze di genere.

Gli studi randomizzati in doppio cieco rappresentano il gold standard della ricerca clinica perché riducono gli errori di selezione e offrono l'opportunità per il controllo statistico dei fattori che possono influenzare l'analisi; è quindi molto importante una maggiore presenza delle donne in tali studi. Purtroppo, fino al 1993, l'arruolamento delle donne negli studi clinici era sconsigliato dalla FDA in quanto si reputavano l'uomo e la donna molto simili e con differenze che riguardavano solo la sfera sessuale. In sintesi, si continuava ad utilizzare il concetto che era presente fin dai tempi di Ippocrate che definiva le donne come "piccoli uomini" tranne che per gli organi deputati alla vita riproduttiva.

Al contrario, pochi anni dopo il Medical Research Council del Canada nel 1998 [2] ha sostenuto che l'estrapolazione alle donne dei risultati della ricerca condotta sugli uomini minimizza l'utilità della ricerca stessa.

Anche la ricerca pre-clinica è prevalentemente condotta su animali maschi alimentando una ulteriore carenza di conoscenza del mondo femminile che pone un problema della trasferibilità dei risultati della ricerca pre-clinica sia nei modelli di malattia [3] che nei test da impiegare per evidenziare le differenze di genere [1].

L'inclusione delle donne nelle sperimentazioni dei farmaci d'altra parte porta inevitabilmente a una notevole lievitazione dei costi in quanto pone la necessità di un elevato numero di gruppi sperimentali, infatti, per correttezza scientifica dovrebbero essere arruolate donne nelle varie fasi della loro vita. La "variabilità femminile" dipende sia da variazioni ormonali fisiologiche che si hanno in funzione dell'età, ciclo mestruale, gravidanza e puerperio, e sia all'uso da parte della donna di farmaci estro-progestinici impiegati come contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva. Per tali motivi l'arruolamento in funzione della differenziazione delle donne in più gruppi porterebbe a un aumento sia dei tempi, ma anche dei costi della sperimentazione e costi assicurativi per coprire eventuali conseguenze negative. La mancanza di arruolamento delle donne causa però anche una lacuna sulle effettive risposte di efficacia o di sicurezza e sulle potenziali interazioni farmacologiche [4].

Bisogna anche considerare che le interazioni dei farmaci possono essere genere-specifiche, si può citare ad esempio l'interazione tra la digossina e il carvedilolo assunti per via orale; il beta-bloccante eleva i livelli di digossina, ma prevalentemente nei maschi che hanno una maggiore espressione della glicoproteina P [5].

Bisogna però anche tener conto di un altro fattore da non trascurare, ovvero, la reticenza da parte delle donne a partecipare alle sperimentazioni cliniche per timore di ledere la propria capacità riproduttiva a causa dei possibili effetti teratogeni dei farmaci e per carenza cronica di tempo dovuta al maggior impegno rispetto agli uomini nella cura della famiglia, al frequente ruolo di caregiver e al doppio impegno lavorativo e casalingo [6].

In parte sicuramente la maggiore reticenza alla partecipazione femminile agli studi dipende anche dalla scarsa attenzione dei reclutatori alle necessità pratiche e alle esigenze psicologiche femminili. A tal proposito sono emersi anche dei problemi di carattere etico che sono stati discussi dal Comitato Nazionale di Bioetica che ha elaborato delle raccomandazioni [7].

Importante sottolineare che il pregiudizio di genere non sempre riguarda la donna ma può anche investire i soggetti di sesso maschile, infatti, in alcune patologie a prevalenza femminile come la depressione, il pregiudizio può portare, nel maschio affetto, a una diagnosi errata o un trattamento non adeguato che comporta un rischio di suicidio più elevato negli uomini rispetto alle donne [8].

Il bias di genere del quale abbiamo parlato trova le sue origini tanto in una non corretta metodologia della ricerca, quanto nel permanere di un pregiudizio ad *excludendum* delle donne dalle sperimentazioni cliniche.

La sottorappresentazione delle donne nelle sperimentazioni cliniche è un problema noto da tempo ed è stato a lungo esaminato. Gli Stati Uniti e alcuni Paesi del Nord Europa sono stati a primi a stimolare un maggior arruolamento delle donne nei trial sperimentali e di conseguenza negli ultimi anni, si è assistito a un incremento di presenze femminili negli studi di sperimentazioni di fase III, ma purtroppo nelle fasi precoci, fase I e fase II, l'arruolamento delle donne è ancora molto carente anche se si registra un leggero trend positivo. E' proprio nelle fasi I e II che viene stabilita la dose, si evidenziano gli effetti avversi dose-dipendenti, si raccolgono i dati sull'efficacia del farmaco e viene studiata

anche la farmacocinetica, quest'ultima molto importante perché a parità di dose le differenze farmacocinetiche possono causare delle risposte differenti [4].

Dai dati raccolti dalla FDA si evince che la percentuale delle donne arruolate tra il 1995 e il 1999 per le fasi I e II erano del 22% e del 25%. Nel periodo tra il 2000-2002, il valore è rimasto basso, ossia del 25% rispetto al 63% degli uomini, ma tra il 2006-2007 si è notato un leggerissimo aumento percentuale [9]. Solo a titolo di esempio possiamo ricordare che in campo oncologico, le donne sono presenti per il 38% delle sperimentazioni [10] [11], mentre è più ridotta la partecipazione femminile nelle sperimentazioni sulle malattie cardiovascolari.

Non è solo importante un arruolamento delle donne nei protocolli sperimentali, ma è fondamentale anche che i diversi studi clinici tengano conto dell'analisi di genere per la cura. Dai dati raccolti dalla FDA, nel periodo 2000-2002, 25 su 58 farmaci ritenuti non genere-specifici hanno presentato differenze nella farmacocinetica, efficacia e sicurezza, ma solo il 71% degli studi presentati a supporto per l'autorizzazione all'immissione in commercio era accompagnato da un'analisi di genere [12].

L'introduzione di una linea guida che tenga conto di entrambi i generi nella sperimentazione clinica si deve alla pubblicazione nel 1988 da parte della FDA della "Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of new drug applications", che rileva la sottorappresentazione femminile nella sperimentazione farmacologica e raccomanda l'analisi di dati differenziati per sesso nei trials clinici. La guida stabilisce che nei dossier sperimentali presentati ai fini della registrazione dei farmaci siano inseriti dati demografici distinti per genere [13]. Nel 1993 nasce una seconda linea guida la "Guideline for the study and evaluation of gender differences in clinical evaluation of drugs", che, riconoscendo l'inferiorità percentuale di partecipazione delle donne a sperimentazioni cliniche in patologie non tipicamente femminili rispetto agli uomini, auspica l'inclusione delle donne nei protocolli di sperimentazione al fine di garantire un'eguale rappresentazione. La guida pone delle regole affinché entrambi i generi vengano presi in considerazione durante le fasi cliniche di sviluppo dei farmaci in modo da individuare sia le differenze farmacocinetiche che i risultati statistici su entrambi i generi [14].

Purtroppo, bisogna evidenziare che in Europa, l'EMA (European Medicines Agency) ha acquisito con un certo ritardo, cioè solo nel 2005, questi suggerimenti e d'altra parte a livello europeo le donne sembrano ancor più restie a partecipare alle sperimentazioni cliniche, quindi anche in Italia e in genere in Europa la partecipazione si limita generalmente agli studi di fase III.

Anche se il problema della sottorappresentazione della donna nella sperimentazione clinica sta lentamente migliorando, è importante che l'arruolamento delle donne aumenti in tutte le fasi della sperimentazione, in quanto le donne sono le maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini e inoltre le donne spesso sono in politerapia [15] e si riscontrano con maggior frequenza reazioni avverse [16].

Bisogna evidenziare un concetto fondamentale, ovvero, che se un farmaco o un dispositivo medico-chirurgico non è testato sulle donne, non si possono valutare i reali risultati di efficacia e di conseguenza non si hanno a disposizione terapie mirate per le donne e ancora peggio potrebbero sorgere dei problemi sulla sicurezza solo dopo che il farmaco è stato introdotto sul mercato.

Se dovessero emergere delle differenze tra uomo e donna è molto importante che vengano evidenziate delle raccomandazioni genere-specifiche [17]. A tale scopo è importante che ci sia una certa sensibilizzazione dell'industria farmaceutica alla problematica di genere in quanto si è notato che gli studi finanziati con i fondi pubblici arruolano in genere un numero maggiore di donne rispetto a quelli finanziati dal privato [10].

2. Differenze di genere nei consumi

E' ben evidente che nei paesi occidentali c'è un aumento dell'aspettativa di vita, complice un miglioramento del tenore di vita in comunione con i progressi della medicina, infatti, in Italia prima della pandemia da Covid-19 la speranza di vita alla nascita per la donna era di circa 86,6 anni e per l'uomo è del 80,9 anni, valori che, secondo l'ISTAT si sono ridotti di circa 1,2 anni dopo la pandemia. Nel 2017 il 35% della popolazione era costituito da soggetti di età pari o superiore a 65 anni.

In Italia, la prevalenza di soggetti anziani è di genere femminile, infatti il 52,4% di soggetti di sesso femminile è di età compresa tra 65 e 74 anni, e questa percentuale sale al 55,3% in donne con età superiore a 75 anni [18, 19]. Questi valori nei prossimi decenni tenderanno a crescere con un forte impatto a livello socio-sanitario e richiederanno non solo un maggior sforzo di utilizzo di risorse, ma anche l'attuazione di strategie gender-specifiche che tengano conto delle differenze di genere. Anche se l'aspettativa di vita è in crescendo, si è potuto riscontrare che spesso gli uomini guadagnano anni in salute in contrapposizione agli anni di disabilità che invece guadagnano le donne.

La donna nell'ultimo secolo ha modificato in maniera considerevole le abitudini di vita che spaziano dal suo nuovo ruolo sociale fino all'assunzione di comportamenti tipici dell'uomo come il bere e il tabagismo. Per quanto riguarda il ruolo sociale la donna ha acquisito maggiori ruoli nella vita pubblica che porta avanti con grande impegno e devozione, però, non è diminuito il carico di responsabilità familiare a cui costantemente si continua a dedicare. Il risultato di questi cambiamenti è un aumento nella donna di malattie che un tempo erano tipiche dell'uomo, come le patologie coronariche.

Si è riscontrato che le variazioni di genere sono presenti anche nell'accesso alle cure e nel consumo dei farmaci, infatti, le donne risultano maggiori consumatrici di farmaci nella fascia di età tra 15- 54 anni rispetto ai maschi. Questo si ripercuote con un aumento di reazioni avverse dei farmaci sulle donne.

Il consumo dei farmaci viene misurato tramite i valori di riferimento standard come le DDD o dosi giornaliere definite (Defined Daily Dose). La DDD è la dose media giornaliera di mantenimento di un farmaco in pazienti adulti. I consumi, per rendere più facile la lettura dei dati, vengono espressi in DDD/1000 abitanti die, ossia il numero medio di dosi di un

farmaco consumate giornalmente ogni 1000 abitanti. La spesa farmaceutica territoriale espressa in euro, è la spesa a carico del SSN per i farmaci distribuiti nelle farmacie pubbliche e private comprensiva sia degli sconti obbligatori che della quota per la compartecipazione da parte del cittadino, incluso il ticket per le Regioni se questo è applicato.

Sia i consumi che la spesa farmaceutica sono diversi nel genere maschile e femminile, e sono diversi anche in rapporto all'età. In età pediatrica l'uso dei farmaci è maggiore nei maschi, mentre poi risulta maggiore nelle femmine dall'inizio dell'età fertile tra 15 e in età pre- e post-menopausa. Nella fascia di età tra i 45-54 anni inizia a incrementarsi il consumo dei farmaci da parte degli uomini e, dai 55 anni, si nota un rovesciamento del rapporto con consumo maggiore da parte dei maschi. Sono complesse e molteplici le ragioni delle differenze di utilizzo dei farmaci. Le ipotesi circa le motivazioni del più alto consumo dei farmaci nelle donne nelle età centrali possono essere:

1. Le donne si ammalano di più e manifestano maggiormente sintomatologie dolorose (es. emicrania, dolori muscoloscheletrici, ecc).
2. A causa di eventi fisiologici come mestruazioni, gravidanza, allattamento e manifestazioni menopausali, le donne ricorrono maggiormente al supporto del sistema sanitario.
3. Le donne si rivolgono più di frequente al medico rispetto al maschio per alleviare il disagio derivante dall'eccesso dei ruoli sociali in cui la donna è maggiormente coinvolta (lavori stressanti o eccessivo carico familiare). I soggetti di sesso maschile tentano invece più spesso di risolvere i problemi legati allo stress al di fuori del sistema sanitario.
4. Le donne in genere hanno anche minori risorse finanziarie ed è nota la relazione inversa povertà-salute.
5. Le donne sono più spesso vittime di violenze.
6. Pare inoltre che ci sia una maggiore tendenza da parte dei medici prescrittori, in presenza di una uguale sintomatologia e diagnosi, a prescrivere terapie alle donne piuttosto che agli uomini [20].

Uno studio svedese condotto su donne e uomini anziani ha evidenziato che circa il 25% delle donne riceve una terapia non appropriata, mentre, negli uomini la percentuale scende al 19 % [17].

Dai dati raccolti si è potuto riscontrare che sussistono anche delle differenze di genere nel consumo di farmaci nelle diverse categorie distribuite per fasce di età. Nella fascia pediatrica e adolescenza non si osservano significative differenze di trattamento nei bambini e nelle bambine. Nell'età fertile, in categorie come quella dei farmaci antimicrobici, o del sistema nervoso centrale (in maggior percentuale gli antidepressivi), si hanno maggiori prescrizioni nelle donne con consumi quasi doppi rispetto agli uomini. Gli uomini consumano nella fascia di età fertile e nelle successive fasce di età più farmaci per l'apparato cardiovascolare e farmaci dermatologici. Con l'avanzare dell'età, l'uomo diventa il maggiore consumatore di farmaci della sfera del sistema genito-urinario e degli ormoni sessuali, in cui spiccano i farmaci alfa-bloccanti e gli inibitori della 5-alfa-reduttasi per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (IPM).

I farmaci antineoplastici risultano maggiormente consumati dalle donne in tutte le fasce di età.

3. Le principali differenze di genere farmacocinetiche e farmacodinamiche

3.1 Differenze di genere farmacocinetiche

L'uomo e la donna presentano delle differenze biologiche e quindi possono influenzare i parametri farmacocinetici e rispondere in maniera diversa ai farmaci.

Esistono numerose differenze nelle quattro principali determinanti della variabilità farmacocinetica: biodisponibilità, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. I fattori che determinano queste differenze tra generi sono molteplici e riguardano in gran parte il diverso metabolismo dei farmaci: entrano in gioco l'età, il peso, la percentuale di grasso corporeo, gli enzimi del fegato, il sistema polmonare, la cute, la variabilità ormonale, le diverse situazioni della donna come menarca, età fertile, gravidanza e allattamento in cui il metabolismo ossidativo è più elevato e la menopausa [1]. Riportiamo qui un brevissimo excursus relativo alle differenze di genere in ambito farmacocinetico.

3.1.1 Biodisponibilità

Con il termine biodisponibilità si intende la quota di farmaco che realmente raggiunge la circolazione sistemica dopo l'assunzione; la biodisponibilità è quindi anche influenzata dalla via di somministrazione del farmaco stesso.

Se consideriamo i farmaci assunti per bocca, la biodisponibilità dipende dal tempo di svuotamento gastrico, dagli enzimi gastrointestinali e dal pH gastrico, fattori strettamente correlati alle differenze fra i due sessi. Nelle donne sono diminuite la velocità di svuotamento gastrico, le secrezioni e la motilità intestinale che sono influenzate dagli ormoni, pertanto, variano durante il ciclo mestruale e la gravidanza. Se la motilità intestinale femminile è inferiore, un farmaco tenderà a sostare più a lungo nel lume intestinale variando la sua capacità di essere assorbito; in relazione alle possibili interferenze del cibo nell'assorbimento dei farmaci, la minore motilità intestinale potrebbe richiedere un prolungamento dell'intervallo tra l'assunzione di cibo e farmaco [1]; per i farmaci che devono essere assunti a stomaco vuoto, bisognerebbe prestare attenzione a questo aspetto.

Gli enzimi responsabili del metabolismo gastrointestinale dei farmaci differiscono anche in base al sesso. Per esempio, è noto da molti anni, che le donne hanno un metabolismo dell'etanolo diverso rispetto a quello dell'uomo perché uno degli enzimi coinvolti, l'alcoldeidrogenasi gastrica, è meno rappresentato nel sesso femminile rispetto a quello maschile e ciò aumenta la biodisponibilità dell'etanolo, tanto che a seguito dell'assunzione di una medesima bevanda alcolica, nelle donne si riscontrano concentrazioni di alcol più elevate. La diversità della risposta ad agenti esterni, quindi, è più vasta di quella pensata fino a pochi anni fa e questo può avere importanti conseguenze sulle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo, farmaco-rimedi botanici.

Gli enterociti dell'epitelio intestinale esprimono alti livelli di isoenzimi CYP, che contribuiscono in modo significativo al metabolismo di primo passaggio di numerosi farmaci somministrati per via orale. Alcuni studi hanno dimostrato, per esempio, che il midazolam e il verapamil hanno una maggiore biodisponibilità nelle donne.

La donna, nell'assunzione orale di medicinali basici, come ad esempio le benzodiazepine e gli antidepressivi, può manifestare un assorbimento più rapido in quanto la minor acidità del succo gastrico è causa di una minore ionizzazione delle molecole [1].

Le differenze di genere nell'assorbimento si estendono ad altri sistemi importanti per l'assorbimento dei farmaci come il sistema polmonare e la cute. Il sistema polmonare è sessualmente dimorfico e ciò, anche in assenza di dettagliati e puntuali studi specifici, ci porta a ipotizzare un differente assorbimento dei farmaci come è stato descritto per la ciclosporina A; infatti essa, quando somministrata per via inalatoria, è meno assorbita nelle donne che negli uomini [21].

La via transdermica è molto utilizzata, ma solo pochi studi hanno focalizzato la loro attenzione sulle possibili differenze di genere con questa via di somministrazione, che peraltro è generalmente impiegata solo per ottenere effetti topici.

3.1.2 Distribuzione

La distribuzione di un farmaco rappresenta il suo passaggio dalla circolazione sistemica all'organo bersaglio; essa è influenzata da numerosi fattori tra cui l'indice di massa corporea, la composizione e il volume plasmatico.

Il dosaggio medio di un farmaco viene calcolato su un maschio caucasico del peso di 70 kg [1], normalmente una donna sana pesa in media il 25-30% in meno di un uomo. Se il fattore peso non viene considerato nel dosaggio di un farmaco, a parità di dosaggio, la quantità di principio attivo che assume una donna in proporzione al peso è maggiore. A queste differenze di dosaggio assunto potrebbe essere legata la maggiore incidenza di effetti avversi che si può osservare nei soggetti di sesso femminile.

Il corpo femminile e quello maschile differiscono anche per la composizione corporea: infatti, il sesso femminile ha una quantità superiore di massa grassa (25%) e una minore quantità di massa muscolare (10%) e di acqua totale (15-20%) avendo anche organi più piccoli. Questi parametri variano con l'età, infatti il grasso cresce dal 33% delle donne adulte e fertili al 48% delle donne in menopausa, negli uomini si passa invece, per quanto riguarda la massa grassa dal 18% dell'adolescenza al 36% dei soggetti anziani, in presenza di una massa muscolare superiore.

D'altra parte l'acqua e il volume degli organi diminuiscono con l'età, inoltre, l'acqua extracellulare e gli elettroliti variano, nelle donne giovani, in funzione del ciclo mestruale; l'acqua corporea è massima durante la fase follicolare e ovulatoria.

I farmaci lipofili tenderanno ad accumularsi nel tessuto adiposo che è più rappresentato nelle donne nelle quali perciò il rilascio successivo sarà prolungato nel tempo.

I soggetti anziani di entrambi i sessi sono assai raramente presenti come partecipanti alle sperimentazioni sui farmaci, quindi le possibili differenze di genere nella distribuzione dei farmaci in età più avanzata sono generalmente poco conosciute [1] [22] [23].

Riassumendo, le donne hanno un volume di distribuzione minore per quanto riguarda i farmaci idrofili, mentre, il contrario si realizza con i farmaci lipofili e questo appare importante e rilevante per i farmaci a basso indice terapeutico.

Le differenze potrebbero essere in parte corrette somministrando una dose normalizzata per il peso o per la superficie corporea.

3.1.3 Metabolismo

Il metabolismo costituisce la terza tappa della farmacocinetica ed è responsabile della trasformazione dei farmaci per facilitarne la successiva escrezione.

La superfamiglia del citocromo CYP450 è uno dei principali sistemi responsabili del metabolismo dei farmaci: circa il 50% dei farmaci sia nella donna che nell'uomo viene metabolizzato dal sistema enzimatico CYP450 che comprende numerosi enzimi la cui singola attività può variare in base al sesso.

Sono state infatti dimostrate alcune differenze fra i due generi nell'attività degli enzimi del CYP450. Tali differenze possono essere attribuite a cambiamenti nella regolazione della loro espressione e della loro attività, dovuti molto probabilmente a fattori ambientali e a influenze di ormoni endogeni. Queste differenze possono influenzare la maggiore o minore efficacia (o tollerabilità) di un determinato farmaco nei due sessi.

Il CYP3A4, è l'enzima principalmente responsabile del metabolismo dei farmaci; esso metabolizza circa il 50-60% dei farmaci.

E' stato dimostrato da vari studi che questa isoforma è:

- 1) più manifesta nelle donne ed è modulata dagli estrogeni, dai progestinici e, in senso negativo dall'età;
- 2) indotta dagli xenobiotici fra cui vari farmaci (es. rifampicina, fenobarbitale, ecc.) ma anche da cibi, rimedi botanici, contaminanti ambientali in maniera genere-specifica [24].

In linea generale, molti substrati di CYP3A4 hanno una maggiore clearance nelle donne, e come conseguenza i farmaci che sono il substrato di questo enzima potrebbero svolgere una minore azione terapeutica.

Infine, sono possibili interazioni dinamiche per gli stessi substrati con la P-glicoproteina, un trasportatore che facilita l'efflusso dei farmaci dalle cellule, e quindi regola la

disposizione e la concentrazione intracellulare dei medicinali genere-dipendenti, perché l'espressione epatica della P-glicoproteina è minore nelle donne e questo può portare una variazione dei parametri farmacocinetici [25]. Le donne, in sintesi, per la minore presenza della glicoproteina P, possono in qualche caso accumulare più farmaco nelle cellule epatiche dove può essere metabolizzato più rapidamente.

Le altre isoforme del CYP450 maggiormente coinvolte nel metabolismo dei farmaci sono la CYP2D6, la CYP2E1, la CYP1A2, la CYP1A6 e la CYP2B6.

La CYP2D6 è più attiva e più espressa nel fegato dell'uomo, il che comporta una maggiore clearance dei farmaci metabolizzati da questa via metabolica nell'uomo. Questo enzima metabolizza farmaci antiaritmici come flecainide [26], beta-bloccanti e antidepressivi. Fra i beta-bloccanti, il metoprololo e il propranololo presentano livelli maggiori nella donna, per altri, come il carvedilolo, nebivololo, alprenololo, non si osservano significative differenze, altri ancora come l'atenololo non sono substrati dell'enzima. Le differenze appena elencate sono anche alla base delle maggiori reazioni avverse viste con beta-bloccanti substrati del CYP2D6.

Le isoforme CYP2C9 e CYP2C19 sembrano avere un declino età dipendente maggiore del 25% nelle donne in confronto agli uomini.

Le isoforme CYP2E1 e CYP1A2 sembrano essere più espresse nell'uomo, mentre CYP1A6 e CYP2B6 sembrano essere più attivi nella donna che non nell'uomo [1] [24].

Il metabolismo epatico dei farmaci è tuttavia rappresentato da due tappe che avvengono in genere in sequenza: le reazioni di fase I, che includono ossidazione, riduzione e idrolisi, soprattutto mediate dal sistema del citocromo P450 appena descritto e le reazioni di fase II, che includono reazioni di coniugazione con vari substrati (es glucuronazione, solfatazione, ecc) del farmaco originale o del metabolita frutto della reazione di fase I.

Specifiche differenze di genere sono presenti anche per gli enzimi responsabili del metabolismo di fase II, essendo la glucuronazione maggiore negli uomini che nelle donne. Tuttavia la glucuronazione è incrementata nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali; queste differenze sono state ben evidenziate nella coniugazione con acido glicuronico del paracetamolo.

La sulfotransferasi, la glutatione-S-transferasi e la UDP-glucuronil-transferasi sono più espresse nelle donne. I processi di solfatazione per entrambi i sessi invece non sono diversi [1]

E' stato dimostrato che le COMT (catecol-O-metiltransferasi) hanno nelle donne un'attività di circa il 25% inferiore rispetto a quelle delle uomini [27]. Tali variazioni possono essere di notevole importanza per i farmaci che hanno un basso indice terapeutico, ma sono importanti anche perché riguardano ovviamente anche il metabolismo dei neurotrasmettitori, influenzando l'effetto di farmaci che agiscono a livello del sistema nervoso centrale.

Tuttavia queste osservazioni sono spesso di scarso significato a causa delle variazioni, assai maggiori, indotte sul metabolismo dai polimorfismi genetici e anche dall'effetto di altri farmaci e sostanze che possono agire sugli enzimi metabolizzanti quali induttori o inibitori; ciò rende le considerazioni generali poco significative e costringe a valutazioni caso per caso.

3.1.3.1 Interazioni tra farmaci e ormoni estro-progestinici

L'uso frequente da parte delle donne di estrogeni e progestinici rende indispensabile conoscere le interazioni fra questi e gli altri medicinali. Interazioni che possono aumentare e/o diminuire l'attività degli ormoni oppure possono diminuire o aumentare l'attività del farmaco associato.

Gli estrogeni dei contraccettivi orali possono determinare un debole effetto di inibizione degli enzimi del sistema dei citocromi con conseguente potenziale inibizione del metabolismo di altri farmaci. Questo effetto si manifesta, ad esempio, con le benzodiazepine che vanno incontro a idrossilazione epatica (es. alprazolam, diazepam, triazolam e altri). L'uso contemporaneo di questi farmaci con i contraccettivi orali potrebbe aumentare gli effetti sedativi e ipotensivi delle benzodiazepine, situazione di rischio soprattutto durante la guida di veicoli e per le donne che svolgono lavori in cui sono richieste attenzione e vigilanza continua [28].

Si è anche riscontrata la presenza di effetti degli altri farmaci sulla pillola, ovvero,

la maggior parte di queste interazioni ha come bersaglio la farmacocinetica o la farmacodinamica dell'etinilestradiolo, portando ad una riduzione dell'efficacia dell'estrogeno. Ciò può causare irregolarità mestruali, perdite ematiche intermestruali o una gravidanza inattesa.

Le classi di farmaci che interagiscono maggiormente con la pillola contraccettiva, riducendone l'effetto, sono alcuni antibiotici (rifampicina, rifabutina), antifungini (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo) e gli antiepilettici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina). Le formulazioni con basso dosaggio di estrogeno risulterebbero a maggior rischio di questi effetti.

E' stata documentata per gli antiepilettici la capacità di provocare un aumento della clearance degli estrogeni e dei progestinici contenuti nella pillola, a causa della loro capacità di agire come induttori enzimatici. Nelle pazienti in terapia con antiepilettici a cui si debba prescrivere un contraccettivo orale, è quindi opportuno privilegiare pillole con un contenuto di estrogeni maggiore [28].

3.1.4 Eliminazione

La principale via di eliminazione dei farmaci è l'escrezione renale. L'eliminazione dei farmaci avviene più lentamente nelle donne. Essa è determinata dal tasso di filtrazione glomerulare (GRF), che è proporzionale al peso corporeo; generalmente il GRF ha un valore maggiore negli uomini rispetto alle donne, per cui si potrebbe pensare che le differenze di genere che si osservano siano esclusivamente dovute al differente peso corporeo e che sarebbe sufficiente fare un aggiustamento con il peso corporeo per non osservare le differenze.

In realtà la velocità di filtrazione glomerulare e il flusso sanguigno renale sono più bassi nella giovane donna che non nell'uomo giovane. La velocità di filtrazione renale rimane più bassa (10%) nelle donne anche dopo la correzione per il peso [1].

Ancora non si sa molto sulle differenze di genere a livello dei trasportatori renali e di altri organi, ma i pochi lavori che si concentrano su questa tematica sembrano suggerire che esistano delle differenze anche a questo livello [1].

La velocità della filtrazione glomerulare e il flusso renale decadono con l'età in maniera maggiore nell'uomo che non nella donna e all'età di 70 anni essi sono uguali nei due sessi. Ciò suggerisce che l'eventuale correzione della dose e/o del regime terapeutico deve essere fatta attraverso algoritmi che considerino la clearance della creatinina, l'età, il sesso, la creatinina sierica [1].

In conclusione, è arrivato il momento di iniziare a pensare che la disponibilità dei farmaci nell'organismo umano possa dipendere anche dal genere, ma senza dimenticare che tali differenze potrebbero essere funzione del singolo farmaco, dell'età, della via di somministrazione utilizzata e della politerapia assunta.

3.1.5 Gravidanza e farmacocinetica

Poiché in questa tesi affrontiamo il problema delle differenze di genere, non è possibile non considerare la condizione più particolare della donna, impossibile nel maschio, cioè il periodo del puerperio e della gravidanza che naturalmente influenzano anche il comportamento di farmaci eventualmente assunti. Pur senza entrare nel dettaglio è facile sostenere che la gravidanza determina dei cambiamenti dal punto di vista farmacocinetico che riguardano soprattutto:

1. L'alterazione dell'assorbimento dei farmaci per via orale che, nel primo trimestre di gravidanza, può derivare dalla nausea e vomito frequenti, oppure dalle alterazioni ormonali che rallentano sia lo svuotamento gastrico che il transito intestinale [29]. Nel secondo trimestre a causa dell'aumento del flusso polmonare, anche i farmaci assunti per via inalatoria presentano un assorbimento incrementato.
2. La distribuzione dei farmaci subisce delle variazioni a causa dell'aumento del volume sia plasmatico che extraplasmatico e del peso corporeo. Inoltre, in gravidanza, la distribuzione varia anche in relazione alla diminuzione del legame dei farmaci con le proteine, ovvero con la diminuzione della principale proteina di trasporto che è l'albumina.

3. Il flusso renale aumenta in relazione all'aumento dei liquidi presente durante la gestazione e questo si ripercuote con la maggior eliminazione per via urinaria dei farmaci, specialmente di quelli eliminati in maniera immodificata [30].
4. Anche il metabolismo di alcuni farmaci si presenta aumentato, infatti, verso la fine della gravidanza si è potuto riscontrare che i farmaci metabolizzati dal CYP2D6 come la fluoxetina, o dal CYP2A6 come la nicotina e dal CYP3A4 come gli inibitori delle proteasi, presentano concentrazioni inferiori nel sangue. Per tutto il periodo della gestazione l'attività del CYP1A2 è ridotta causando alterazione della concentrazione dei farmaci che esso stesso metabolizza [30] [31]. Inoltre bisogna anche ricordare che la presenza della placenta altera ulteriormente il metabolismo in quanto in essa sono presenti enzimi capaci di metabolizzare i farmaci.

Concludendo è importante tenere presente il cambiamento che l'organismo materno subisce durante la gravidanza, in modo tale da cercare di azzerare eventuali effetti avversi dei farmaci sulla madre, o peggio, effetti tossici precoci che si possono manifestare sull'embrione o tardivi che colpiscono il feto.

3.2 Differenze di genere farmacodinamiche

Le differenze di genere farmacodinamiche sono meno studiate, tuttavia non è difficile ipotizzare un ruolo degli ormoni eventualmente assunti dalle donne nelle varie fasi della vita, sul meccanismo d'azione di alcuni farmaci.

Infatti, gli ormoni si legano a recettori sia di membrana che endocellulari; i primi mediano azioni rapide senza l'intermezzo dell'attivazione genica. Un esempio sono gli estrogeni che legandosi a recettore GPR30 e al recettore ER-X (attivato principalmente dall'alfa-estradiolo) attivano numerose chinasi e modulano il calcio intracellulare. I recettori endocellulari interagiscono con gli estrogeni e innescano dei meccanismi di regolazione genica che portano alla sintesi di proteine coinvolte nella risposta infiammatoria, come la COX-2, nella trasduzione del segnale, nel citoscheletro e stress ossidativo e regolazione della morte cellulare [32][33]. Gli ormoni influenzando lo stato redox cellulare, perciò, indirettamente possono essere coinvolti in diverse patologie, infatti lo stato redox cellulare è in prima battuta coinvolto nell'eziopatogenesi di molte patologie. Una ricerca ha evidenziato come le specie reattive dell'ossigeno, oltre a causare danno cellulare, siano anche delle molecole che partecipano al signalling mediato dall'angiotensina II, dall'insulina e dal Tumor Necrosis Factor alfa (TNF alfa) [32].

Alcuni studi hanno riscontrato che gli steroidi sono in grado di influenzare i meccanismi del dolore, della memoria e dell'apprendimento attraverso la modulazione dei recettori degli oppioidi, della glicina, del GABA e del glutammato [34] [35]. Inoltre, i neurosteroidi che derivano dal progesterone sono in grado di influenzare il tono dell'umore, l'ansia e le convulsioni stimolando l'attivazione del recettore GABA-A [36].

Gli androgeni sono in grado di controllare la pompa NA/K ATPasi, la proteina-chinasi A/C e le MAP-chinasi [37] e inoltre, gli estrogeni, androgeni e progesterone modulano i canali ionici voltaggio-dipendenti del calcio con importanti conseguenze a livello cardiaco e neuronale [38].

La cellula maschile è caratterizzata dalla presenza di un cromosoma X e un cromosoma Y che contiene 140 geni. Quella femminile ha due cromosomi X con più di mille geni, e per compensare la presenza del doppio cromosoma X nella donna, uno di questi viene inattivato durante lo sviluppo dell'embrione. Questo fa sì che i geni del cromosoma X (X-

linked imprinted genes) di origine materna saranno più espressi nei maschi, mentre nelle femmine saranno presenti anche quelli di origine paterna [39]; inoltre, il silenziamento del cromosoma X è spesso imperfetto per cui alcuni geni possono sfuggire al meccanismo di inattivazione con una maggiore espressione dei geni nel sesso femminile determinando delle risposte sessualmente dimorfiche. Alcuni geni possono essere diversamente espressi sui cromosomi autosomici nei due sessi e per tale motivo possono contribuire alla differente risposta ai farmaci da parte dell'uomo e della donna [40].

Infine, sia l'ambiente esterno (fattori ambientali, sociali) sia quello interno (nutrienti, dieta, composti chimici) possono influenzare in maniera genere-specifica l'attività di regolazione dei geni anche in età molto precoce, ed è proprio grazie all'epigenetica che possiamo capire come i fattori ambientali possono impattare sull'organismo.

Le differenze di genere di tipo farmacodinamico sono difficili da studiare sia in fase pre-clinica che in fase clinica, in quanto bisognerebbe impiegare modelli di malattia che siano trasferibili all'uomo ma ciò non sempre accade. Da studi sull'animale si è evidenziato che la mortalità per l'infarto del miocardio nei topi maschi è maggiore (60%) rispetto alle femmine e ciò ha consentito di scegliere gli animali maschi per studiare eventuali nuovi farmaci per la protezione dall'infarto cardiaco [41-42]. Purtroppo un principio attivo che dimostrasse di ridurre la mortalità del 30 % in questi modelli potrebbe non avere un effetto statisticamente significativo nelle femmine.

4. Le reazioni avverse ai farmaci in relazione al genere

La letteratura riporta differenze legate al sesso per diversi parametri ed è dimostrato che le donne hanno un profilo di sicurezza in genere peggiore, con reazioni avverse al farmaco (Adverse Drug Reaction, ADR) più frequenti e più gravi [43].

Da diversi studi si evince che le ADR nelle donne siano circa 1.7 volte più frequenti che negli uomini [44]; questo comporta conseguenze cliniche maggiori che si ripercuotono su maggiori ricoveri ospedalieri di pazienti di sesso femminile [45].

Essere donna sembra costituire un fattore di rischio per le reazioni avverse ai farmaci che può portare a un aumento di morbilità e di mortalità [46].

Le già ricordate differenze tra uomo e donna di natura morfologica, biochimica e fisiologica sicuramente possono entrare a far parte delle diverse cause che portano a queste differenze di genere nell'incidenza di effetti avversi.

Per spiegare la maggiore incidenza di ADR nelle donne si considerano una serie di fattori:

- la politerapia: è più frequente nelle donne. Infatti, le donne assumono più farmaci, integratori alimentari e rimedi botanici rispetto agli uomini e questo causa un maggior rischio di interazioni tra farmaci e tra farmaci e cibo [47]. Le motivazioni che portano le donne ad assumere più farmaci sono molteplici: come abbiamo già visto, si ammalano di più nonostante la loro aspettativa di vita più lunga; sono più numerose nella popolazione anziana; hanno una maggiore attitudine a prestare maggiore attenzione al proprio stato di salute; tendono ad essere medicalizzate nei vari momenti fisiologici della loro vita (mestruazione, gravidanza, menopausa), ad esempio circa 1 donna su 3 in età fertile utilizza costantemente anticoncezionali orali e in concomitanza con altre terapie;
- l'età: le reazioni avverse ai farmaci aumentano con l'età e le donne prevalgono nella popolazione ultrasessantacinquenne essendoci più donne anziane che uomini anziani;
- possibilità di sovradosaggio: il dosaggio da assumere viene individuato considerando un soggetto di sesso maschile di 70 kg, questo porta inevitabilmente a possibilità di sovra-dosaggio nel sesso femminile specialmente per le donne dalla corporatura esile; la correzione dei dosaggi in rapporto alla diminuzione del peso

della donna permette un nuovo approccio alla terapia in base al diverso genere con un miglioramento di salute nella donna [22]. Il dosaggio standard dei farmaci non tiene conto della diversa farmacocinetica e farmacodinamica della donna, infatti è calcolato solo sui soggetti maschi.

- la depressione: questa patologia è associata a un maggior rischio di eventi avversi [48] e la depressione è più frequente nelle donne che negli uomini;
- il diverso atteggiamento del medico;
- una particolare suscettibilità femminile: (vedi sindrome del QT lungo iatrogena, fratture da tiazolidindioni, ecc.).

E' evidente che le reazioni avverse ai farmaci aumenti con l'età, in politerapia, ma non è chiaro del tutto se l'età e il sesso siano correlati al maggior consumo di farmaci o all'aumento della tossicità del farmaco.

La classe di soggetti di entrambi i sessi con incidenza maggiore di effetti avversi da farmaci è quella compresa fra 65 e 74 anni che risulta in genere anche la fascia d'età che consuma il maggior numero di farmaci.

Concludendo, visto che le patologie iatrogene presentano incidenza, morbilità, mortalità, costi economici elevati paragonabili alle patologie non iatrogene come il diabete, l'ipertensione e altre, nasce l'esigenza di studiare in maniera più approfondita le differenze di genere dei farmaci cercando di raccogliere, da parte degli operatori sanitari, più dati e informazioni dettagliate e complete distinguendo per genere le ADR e segnalandole all'organo di farmacovigilanza.

4.1 Alcune reazioni avverse ai farmaci più comuni nella donna

È importante ricordare che le ADR non sono solo più frequenti nelle donne, ma sono anche in genere più gravi.

Una particolare menzione merita la sindrome del QT lungo iatrogena, che causa episodi di sincopi e che talvolta può andare verso le torsades de pointes, una grave aritmia che può essere anche fatale. La sindrome del QT lungo ha un'incidenza maggiore nelle donne (65-75%), quindi il sesso femminile è un fattore di rischio per questa patologia.

Le cause della maggiore incidenza non sono del tutto chiarite però gli ormoni sessuali hanno un ruolo fondamentale, infatti, il tratto QT alla nascita nei due sessi è simile ma, fisiologicamente, la ripolarizzazione cardiaca diventa più lunga di circa 20 msec nelle donne dopo la pubertà. Nelle donne fertili, l'intervallo QT e il rischio di eventi aritmici nelle pazienti con sindrome del QT lungo, fluttua durante il ciclo mestruale ed è influenzato dagli ormoni sessuali femminili e quindi dalla terapia ormonale sostitutiva. Il periodo critico per lo sviluppo di reazione avversa è il puerperio, mentre in gravidanza il rischio è ridotto [38]. Più di 100 principi attivi possono allungare il tratto QT come alcuni antiaritmici, antipsicotici, antidepressivi, antibiotici macrolidi (per es., l'eritromicina), diventa perciò importante porre particolare attenzione all'uso di questi farmaci nelle donne. Il rischio aritmogeno può aumentare se si associano due farmaci che possiedono entrambi la capacità di prolungare l'intervallo QT, ma può anche accadere che un farmaco che prolunga il QT venga associato a un altro farmaco che ne inibisce il metabolismo, anche in questo caso è favorita la comparsa dell'allungamento del tratto QT.

Quindi prima di prescrivere un farmaco che induce un prolungamento del tratto QT, si dovrebbe considerare:

- a) la disponibilità di alternative terapeutiche ugualmente efficaci ma con un miglior profilo di sicurezza;
- b) la storia personale o familiare (per es., una storia di episodi di sincope in età infantile o giovanile, casi in famiglia di morte improvvisa in giovane età);
- c) evitare nei pazienti in trattamento con farmaci che allungano il QT, se possibile, la co-somministrazione di farmaci che possano a loro volta indurre lo stesso effetto o che inibiscano il metabolismo del farmaco in questione.

I tiazolidindioni, agonisti selettivi del fattore di trascrizione PPAR γ usati nel diabete, oltre alle problematiche di cardiotoxicità, ormai ben note che hanno portato al ritiro dal mercato del rosiglitazone e che sono risultate più frequenti nelle donne, sembrano favorire le fratture delle estremità distali degli arti, ovvero, in siti diversi da quelli associati all'osteoporosi [49], e, su questo effetto negativo, sembra che giochino un ruolo importante gli estrogeni [50]. E' stato osservato, sempre con i glitazoni, anche un aumento di fratture dell'anca in entrambi i sessi, ma molto più frequenti nelle donne [51].

L'acido valproico e alcuni antipsicotici causano alterazioni metaboliche (diabete e aumento del peso) ed ematiche in genere più frequenti nella donna (37%) che nell'uomo [52] [53], causando un maggior sviluppo di insulino-resistenza.

È inoltre noto, dal 1980, che le donne sanguinano di più in corso di terapia eparinica ed essere donna comporta una maggiore frequenza di porpora trombocitopenica, una patologia su base immunitaria più frequentemente indotta dall'eparina ad alto peso molecolare [54].

5. Materiali e metodi

5.1 Esempio di differenze nell'effetto dei farmaci di alcune categorie di ampio uso

Nel trattare l'argomento della Farmacologia di genere, che purtroppo è quasi sempre trattata da persone di sesso femminile, si nota subito che vengono molto sottolineate le diverse caratteristiche dei due generi, ma cercando poi di valutare nella realtà differenti usi dei farmaci, il tutto si limita a riflessioni generiche sul fatto che generalmente le donne usano più farmaci degli uomini e che possono manifestare più spesso effetti avversi ai farmaci, senza fare riferimenti precisi a differenti usi e problemi nell'impiego di specifiche classi di farmaci nei due generi.

Abbiamo quindi condotto un lavoro, non semplice per l'assenza di dati disponibili, relativo alla ricerca reale di differenze in relazione a specifiche classi di farmaci nei due sessi.

La prima classe di farmaci sulla quale ci siamo soffermati è quella degli **antianemici**. Qui si nota una netta differenza fra i sessi nell'età di impiego, infatti, le donne ricorrono ovviamente agli antianemici nelle fasi di vita giovanili, in relazione alle possibili carenze fisiologiche di ferro ed eventualmente vitamina B12, legate all'età fertile. In genere il consumo di questi farmaci ha un picco verso i 30-40 anni anche in relazione alla possibile comparsa di fibromi e altre patologie uterine che si associano a perdite ematiche consistenti, quindi il ricorso a farmaci antianemici cala nel sesso femminile per poi riprendere eventualmente verso i 70 anni a causa di eventuali altre più gravi patologie ematologiche. Nell'uomo invece il ricorso ai farmaci antianemici è molto basso e generalmente saltuario fino a circa i 50 anni di età, momento nel quale solitamente incrementa e tale aumentato uso è stato tentativamente ricondotto ad un maggior ricorso a terapie con antiaggreganti e anticoagulanti assunti per il controllo di patologie ischemiche; verso i 70 anni di età, l'incidenza dell'uso si normalizza fra i due sessi con un impiego che riguarda circa il 60% dei soggetti di entrambi i sessi.

L'analisi di farmacoutilizzazione per sesso conferma questo differente andamento nell'uso dei farmaci antianemici; benché globalmente queste differenze siano da indagare con maggiore attenzione, questo è, a nostro parere, un esempio concreto di differenze nell'impiego dei farmaci nei due sessi.

Un dato, desunto anch'esso dai dati di farmacoutilizzazione, che ha richiesto una valutazione approfondita perché risultato incomprensibile di primo acchito, è quello relativo alla classe dei farmaci **antineoplastici**, intesi in toto, appunto come classe. I dati infatti indicano un impiego maggiore di questi farmaci nel sesso femminile anche in età abbastanza giovanili, mentre è noto che l'incidenza di tumori è sostanzialmente simile fra i maschi e le femmine.

Questa "strana" differenza è stata interpretata con la rilevante incidenza di carcinoma della mammella nelle donne anche in età giovanili. Bisogna infatti considerare che in questo ambito si sono fatti notevoli progressi di cura consentendo diagnosi precoci che ben rispondono alle terapie antineoplastiche. I passi avanti della terapia in questo tipo di tumore, che appunto colpisce anche in giovane età, fa sì che le donne vengano trattate precocemente e con successo, accedendo quindi più precocemente e evidentemente anche con maggiore efficacia e in maggior numero a queste terapie.

Un'altra differenza si registra nell'ambito dei farmaci **antipertensivi**; in questo caso il dato relativo alle differenze riguarda l'aderenza che sembra andare in controtendenza rispetto ad altri trattamenti risultando migliore presso il sesso maschile rispetto al femminile. Le ragioni di questa differenza sono difficili da indagare, ma è possibile che la maggiore attenzione alle patologie cardiache da sempre riservata agli uomini rispetto alle donne che ne risulterebbero protette per l'azione degli estrogeni, renda il sesso maschile più attento al rispetto delle terapie.

D'altra parte con l'aumento dell'attenzione alle differenze di genere è stato possibile evidenziare delle differenze nella manifestazione di alcune patologie nei due sessi; ad esempio uno studio coreano del 2020 [55], quindi assai recente, riporta come il dolore indotto da una sindrome ostruttiva coronarica si manifesti in modo differente nei due sessi, infatti nell'uomo il dolore viene generalmente riferito alla parte sinistra del petto, mentre nelle donne è più comune che il dolore si manifesti in sede retrosternale ed epigastrica ed anche la dispnea è segno relativamente frequente nel maschio e più raro nel sesso femminile. Queste differenze, che dovranno essere indagate più a fondo, possono spiegare anche le differenze nelle corrette diagnosi delle patologie nei due sessi.

5.2 Dati relativi ad un'esperienza diretta: deferasirox

I dati che verranno ora riportati si riferiscono ad un'esperienza diretta di possibili diverse risposte legate al genere, condotta su alcuni pazienti trattati con il farmaco deferasirox.

Deferasirox è in commercio da vari anni con il nome commerciale di Exjade® e si può dire che la sua introduzione nell'uso clinico abbia rivoluzionato la terapia dei pazienti che, a causa delle loro patologie, devono far ricorso a periodiche trasfusioni di sangue. Si tratta ovviamente di soggetti affetti da patologie genetiche quali la talassemia, oppure da patologie più caratteristiche dell'età avanzata quali le sindromi mielodisplastiche.

Nel corso di uno studio volto a verificare le caratteristiche di cinetica del farmaco, quindi non specificamente mirato alla ricerca di differenze di genere, abbiamo però notato delle differenze, in parte correlate anche con le risposte cliniche dei pazienti, fra soggetti di sesso maschile e femminile.

Poiché non si trattava di studio specificamente mirato sulla farmacologia di genere i risultati riportati non hanno generalmente raggiunto la significatività statistica, anche a causa di una numerosità insufficiente per tale valutazione, ma riteniamo interessante, proprio perché si è trattato di un'osservazione sorta casualmente dall'esame dei dati, riferirli al termine di questa tesi.

I pazienti che effettuano frequenti trasfusioni di sangue vanno incontro, come noto, ad un eccessivo accumulo di ferro che provocando emosiderosi, induce danni in vari tessuti. Questo accumulo di ferro deve quindi essere rimosso con il ricorso a farmaci specifici.

Il più noto dei chelanti del ferro è notoriamente la deferoxamina utilizzata tutt'ora e da più di 40 anni. Tuttavia, la deferoxamina per la sua bassissima biodisponibilità orale (inferiore al 2%) e la breve emivita, richiede la somministrazione sottocutanea protratta oppure l'infusione endovenosa con ricorso a pompe di infusione. La procedura è quindi assai pesante per i pazienti e la compliance al trattamento non supera il 70% ed è ben inferiore se si tratta di bambini e ragazzi [56]. Per questo motivo l'introduzione di deferasirox (DFX), un chelante del ferro con attività simile a quella della deferoxamina, ma somministrabile per bocca, ha modificato in maniera sostanziale la strategia terapeutica nei pazienti soggetti a trasfusioni di sangue frequenti.

Lo studio [57] in cui si intendevano valutare varie caratteristiche del deferasirox era prevalentemente rivolto a soggetti in giovane età che sono quelli che si sono maggiormente avvantaggiati dalla disponibilità del farmaco orale, ma ha poi inserito alcuni soggetti più anziani per le valutazioni di confronto, inoltre, poiché non si trattava di una valutazione di genere, non ha bilanciato per sesso gli arruolati, questi sono i motivi per cui i dati che qui riferiremo non hanno raggiunto la significatività statistica, ma, a nostro parere, sono interessanti quali esempio di una differenza di genere inattesa.

5.2.1 Risultati

Il campione era costituito da 32 soggetti di sesso femminile e 15 di sesso maschile, abbastanza omogenei per età in quanto l'età media delle femmine era di 29 ± 14 anni e 33 ± 26 anni nei maschi.

Per giustificare le considerazioni di genere abbiamo a posteriori considerato anche alcune altre caratteristiche che avrebbero potuto essere correlate ai diversi dati ottenuti, così il grasso corporeo era, come atteso, maggiore nel sesso femminile con un BMI pari a 24 ± 4 e un valore di massa magra LBM medio di 40 ± 7 , mentre nei maschi gli stessi parametri erano rispettivamente 21 ± 4 con LBM di 43 ± 13 . Le dosi di deferasirox, stabilizzate da tempo, espresse in mg/kg/die si trovavano per tutti i pazienti nel range 4-82 e risultavano sostanzialmente sovrapponibili nei gruppi dei due sessi e con lo stesso range di variazione; ciò che invece variava era la loro espressione come dose totale giornaliera (mg/die) le femmine risultavano ricevere una dose di DFX assai superiore ai maschi con valore medio di 1484 ± 573 rispetto ai 1300 ± 597 mg/die dei maschi.

La più pratica valutazione dell'efficacia del trattamento chelante è il dosaggio della ferritina che, come noto, è la proteina che nell'organismo umano "gestisce" le scorte di ferro. Pur essendo presente in molti tessuti, nel sangue è presente con funzione di trasportatore del ferro e poiché la concentrazione plasmatica è direttamente proporzionale alle quantità totali, il suo dosaggio consente di ottenere una stima realistica delle quantità di ferro nell'organismo.

Come noto, nei soggetti non affetti da patologie, i livelli normali di ferritina plasmatica variano in un ambito da 20 a 300 ng/mL. Nei pazienti politrasfusi con accumulo di ferro i

valori della ferritina plasmatica sono di gran lunga maggiori ed il trattamento chelante con deferasirox deve ridurli come verifica indiretta di efficacia che è stato uno dei parametri considerati nella nostra ricerca.

Ebbene, a conferma che le femmine ricevevano una dose espressa come mg/die maggiore rispetto ai maschi, le concentrazioni di ferritina nelle donne risultavano minori e precisamente pari a 1267 ± 740 ng/mL, mentre nei maschi il valore medio era assai più alto e pari a 1769 ± 1253 ng/mL dopo 6 mesi di terapia.

Benché le differenze non risultino statisticamente significative sia per la dispersione dei dati che per la diversa numerosità dei campioni fra i due sessi, possiamo aggiungere che le differenze erano più pronunciate nei bambini e adolescenti dove le differenze salivano a 1174 ± 719 ng/mL, valore medio di ferritina nelle femmine, rispetto a 2183 ± 1662 ng/mL nei maschi; il numero esiguo di soggetti non ha permesso al valore di raggiungere la significatività statistica ($p > 0,05$).

Tabella relativa alla sintesi delle caratteristiche del campione di pazienti trattati con deferasirox.

Parametro	Femmine	Maschi
Numero	32	15
Età (anni \pm D.S.)	29 ± 14	33 ± 26
BMI	24 ± 4	21 ± 4
LBM	40 ± 7	43 ± 13
Deferasirox (mg/die)	1484 ± 573	1300 ± 597
Ferritina (ng/mL) dopo 6 mesi	1267 ± 740	1769 ± 1253
Ferritina (ng/mL) nei ragazzi	1174 ± 719	2183 ± 1662

Ovviamente i dati qui riportati, che sono troppo ridotti e parziali e privi di significatività statistica, non giustificano la conclusione che deferasirox abbia un diverso comportamento nei due sessi, in quanto ovviamente è necessario, per giungere a conclusioni in questo senso, indagare anche altri parametri come eventuali differenze genetiche nella competenza metabolica dei soggetti, la loro compliance ai trattamenti e soprattutto raggiungere una casistica assai più rilevante, ma poiché sono stati osservati nel corso di uno studio non specifico e volto a monitorare nel tempo gli effetti di una terapia

potenzialmente salvavita sia nei soggetti più giovani che più anziani, ci sono sembrati adatti a sottolineare il ruolo delle possibili differenze di genere nella risposta alle terapie.

6. Conclusioni

In questa tesi abbiamo voluto indagare un problema la cui importanza è stata di recente sottolineata in molti ambiti scientifici, ovvero le differenze di genere nell'impiego dei farmaci.

Spesso ascoltando interventi relativi a questo problema si sentono affermazioni molto drastiche e poco ragionevoli dovute all'improprio inquadramento del problema che è rilevante per molti aspetti, non ultimo anche quello del costo delle terapie, così come è frequente sentire proposte altrettanto drastiche sui rimedi da apportare alla situazione che molto spesso fanno riferimento a vie non realmente perseguibili.

E' infatti normale sentire affermare che è necessario incrementare il numero di donne nelle sperimentazioni cliniche sui farmaci di fase I e II, ma, come riportato anche in questa tesi, ciò non è affatto facile in quanto le donne non si prestano volentieri a questi studi che, in particolare quando si tratta di fase I, arruolano "volontari sani". Sarebbe quindi necessario che le donne si offrissero volontariamente per partecipare a queste sperimentazioni, ma generalmente nessuna donna partecipa volentieri in considerazione dei potenziali rischi che potrebbero senz'altro compromettere anche la sua capacità di procreare.

Sembrerebbe perciò assai più proficuo provare a proporre strategie alternative più facilmente applicabili, apprezzando lo spirito più intraprendente e meno "vincolato" dei soggetti di sesso maschile che partecipano come volontari consentendo la messa in commercio di farmaci di cui poi si avvantaggia anche il sesso femminile.

A nostro parere una proposta più ragionevole e fattibile potrebbe essere quella di prevedere valutazioni di cinetica, aggiuntive e specifiche su pazienti di sesso femminile, nelle fasi successive di sperimentazione nelle quali la partecipazione delle donne è maggiore; si coprirebbe così probabilmente il divario di conoscenze relativo al possibile diverso movimento del farmaco nel corpo delle donne rispetto ai maschi e forse si potrebbe riuscire a individuare eventualmente una dose di farmaco più appropriata per le donne che effettivamente hanno un peso corporeo e una diversa distribuzione dei farmaci legata ad una diversa massa grassa corporea.

Un'altra possibile modifica che forse avvantaggerebbe l'uso corretto dei farmaci nel sesso femminile potrebbe essere la somministrazione dei farmaci non in dose fissa, ma a dosaggio riferito al peso corporeo come attualmente viene fatto solo in casi particolari o con farmaci a più elevata tossicità. Questa modifica peraltro non viene attualmente applicata di routine perché, in particolare per i trattamenti prolungati, riduce l'aderenza al trattamento, rendendolo più complicato. Poiché tuttavia probabilmente ridurrebbe l'incidenza di effetti avversi nel sesso femminile, si potrebbe forse immaginare una strategia di questo tipo con confezioni a dosaggio diverso da prescrivere in relazione al peso del soggetto, ad esempio per i farmaci per i quali sia riferito un numero di segnalazioni di effetti avversi elevato.

Un'alternativa a ciò potrebbe essere il ricorso al cosiddetto "drug monitoring", cioè al dosaggio, eventualmente una tantum, ad esempio con un prelievo effettuato durante analisi del sangue già altrimenti programmate, del farmaco nel sangue del soggetto che lo assume; ciò infatti consente di conoscere, nella maggior parte dei casi se le concentrazioni sono in range terapeutico o meno.

Ciò ci porta a commentare i dati osservati con il normale uso del farmaco deferasirox che abbiamo casualmente osservato su una ridotta popolazione di pazienti trattati, proprio durante uno studio di drug monitoring.

Come riferito, nonostante nella piccola casistica dei nostri pazienti la dose di deferasirox stabilizzata nel tempo espressa come mg/kg/die fosse sostanzialmente sovrapponibile, la dose totale plasmatica giornaliera risultava maggiore nel sesso femminile con un presumibilmente migliore effetto di chelazione del ferro. Benché, come già ampiamente riportato, i dati, troppo limitati, non bilanciati per genere e soprattutto osservati casualmente nel corso di altre indagini, non consentano di concludere nulla, sottolineano come eventuali studi in real life, possano consentire di aumentare le conoscenze relative a eventuali differenze di genere nell'impiego dei farmaci.

Nel nostro caso abbiamo ipotizzato che i più elevati livelli di massa grassa del sesso femminile si associno ad un più elevato volume di distribuzione per i composti lipofili, quale è deferasirox, e pertanto ad una più ampia chelazione del ferro nei tessuti. Ovviamente però sarebbe necessaria un'analisi ben più dettagliata nella quale si considerino anche le differenze genetiche e sesso-specifiche degli enzimi di

metabolizzazione del farmaco, cioè in questo caso la glucorono-transferasi (UGT), i cui possibili polimorfismi sono già stati citati come possibili cause di variazione dell'effetto chelante. Pertanto, senza alcuna pretesa di trarre conclusioni dai nostri dati, li abbiamo impiegati solo per sottolineare che le differenze dell'effetto dei farmaci nei due sessi possono effettivamente essere frequenti e possibili.

In estrema sintesi possiamo concludere che questa tesi ha voluto semplicemente portare alla luce questo particolare aspetto delle terapie farmacologiche, da sempre impiegate con uguali modalità in pazienti di entrambi i sessi, che hanno invece caratteristiche differenti e quindi possono mostrare effetti diversi; a nostro avviso, il problema, con l'attuale indicazione, spesso poco ponderata, di applicare sempre le terapie indicate dalle linee guida, indipendentemente dal sesso del paziente, potrebbe amplificare le complicazioni.

Infine, dobbiamo considerare che sempre più si cerca di trovare terapie specifiche analizzando caratteristiche molecolari e genetiche legate alle patologie per instaurare terapie più efficaci e mirate, a maggior ragione ci pare quindi che la valutazione del sesso del paziente con le potenziali differenze, in parte note, della risposta ai farmaci, debba essere presa in debita considerazione.

7. Bibliografia

- [1] Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*; 55: 81-95
- [2] Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (1998). *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans*. Government of Canada; August 1998
- [3] Franconi F, Seghieri G, Canu S, Straface E, Campesi I, Malorni W (2008). Are the available experimental models of type 2 diabetes appropriate for a gender perspective? *Pharmacol Res*; 57: 6-18
- [4] Wizemann TM, Pardue ML (a cura di) (2001). *Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?* Washington, DC: National Academy Press; pp. 117-72
- [5] Baris N, Kalkan S, Güneri S, Bozdemir V, Guven H (2006). Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference? *Eur J Clin Pharmacol*; 62: 535-8
- [6] Ding EL, Powe NR, Manson JE, Sherber NS, Braunstein JB (2007). Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials: a randomized study of cardiovascular prevention trials. *Arch Intern Med*; 167: 905-12
- [7] Comitato Nazionale per la Bioetica (2008). *La Sperimentazione Farmacologica sulle Donne*. Disponibile su:
http://www.governo.it/bioetica/testi/SPERIMENTAZIONE_FARMACOLOGICA_SULLE_DON-NE.pdf (ultimo accesso: agosto 2010)
- [8] Risberg G, Johansson EE, Hamberg K (2009). A theoretical model for analysing gender bias in medicine. *Int J Equity Health*; 8: 28
- [9] Pinnow E, Sharma P, Parekh A, Gevorkian N, Uhl K (2009). Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Womens Health Issues*; 19: 89-93
- [10] Jaggi R, Motomura AR, Amarnath S, Jankovic A, Sheets N, Ubel PA (2009). Under-representation of women in high-impact published clinical cancer research. *Cancer*; 115: 3293-301
- [11] Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP (2004). Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA*; 291: 2720
- [12] Yang Y, Carlin AS, Faustino PJ, Motta MI, Hamad ML, He R et al (2009). Participation of women in clinical trials for new drugs approved by the Food and Drug Administration in 2000-2002. *J Wo-mens Health (Larchmt)*; 18: 303-10

- [13] FDA (1988). Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of new drug applications. Washington, DC
- [14] FDA (1993). Federal register, 58(139), 39406-39416. Guideline for the study and evaluation of gender differences in clinical evaluation of drugs. Washington, DC
- [15] Rademaker M (2001). Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*; 2: 349
- [16] Government Accountability Office (GAO) (2001). Drugs withdrawn from market. Drug safety: Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. GAO-01-286R, 2001. Disponibile su: <http://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf> (ultimo accesso agosto 2010)
- [17] Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J (2009). Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacother*; 43: 1233-5
- [18] Rapporto Osservasalute 2008 (2009). Stato di salute e qualità dell'assistenza delle Regioni Italiane. Milano: Prex; p. 20-5
- [19] OsMed (2008). L'uso dei Farmaci in Italia, Rapporto Nazionale Anno 2008, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali – Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco. Roma: Il Pensiero Scientifico
- [20] Hamberg K, Risberg G, Johansson E (2004). Male and female physicians show different patterns of gender bias: a paper-case study of management of irritable bowel syndrome. *Scand J Public Health*; 32: 144-52
- [21] Anthony M, Berg MJ (2002). Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II. *J Womens Health Gend Based Med*; 11: 617-29
- [22] Soldin OP, Mattison DR (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*; 48: 143-57
- [23] Rohatagi S, Calic F, Harding N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of inhaled cyclosporin A (ADI628) after single and repeated administration in healthy male and female subjects and asthmatic patients. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40: 1211-26
- [24] Waxman DJ, Holloway MG. (2009) Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Molecular Pharmacology*; 76: 215-28
- [25] Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. *Current Drug Metabolism* 2009; 10: 322-8

- [26] Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Sakai S, Yamaguchi I et al (2007). Gender-associated differences in pharmacokinetics and anti-arrhythmic effects of flecainide in Japanese patients with supraventricular tachyarrhythmia. *Eur J Clin Pharmacol*; 63: 951-7
- [27] Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1990; 48:381-9
- [28] <https://pdf4pro.com/view/news-amp-views-le-interazioni-dei-contraccettivi-16c0d5.html>
- [29] Legato MJ (a cura di) (2004). *Principles of Gender-Specific Medicine*. London: Elsevier
- [30] Anderson GD (2005). Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*; 44: 989-1008
- [31] Pavek P, Ceckova M, Staud F (2009). Variation of drug kinetics in pregnancy. *Curr Drug Metab*; 10: 520-9
- [32] Malorni W, Campesi I, Straface E, Vella S, Franconi F (2007). Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxid Redox Signal*; 9: 1779-801
- [33] Maselli A, Matarrese P, Straface E, Canu S, Franconi F, Malorni W (2009). Cell sex: a new look at cell fate studies. *FASEB J*; 23: 978-84
- [34] Li W, Jin X, Covey DF, Steinbach JH (2007). Neuroactive steroids and human recombinant rho1 GABAC receptors. *J Pharmacol Exp Ther*; 323: 236-47
- [35] Jiang P, Kong Y, Zhang XB, Wang W, Liu CF, Xu TL (2009). Glycine receptor in rat hippocampal and spinal cord neurons as a molecular target for rapid actions of 17-beta-estradiol. *Mol Pain*; 5: 2
- [36] Mostallino MC, Sanna E, Concas A, Biggio G, Follesa P (2009). Plasticity and function of extrasynaptic GABA(A) receptors during pregnancy and after delivery. *Psychoneuroendocrinology*; 34 (Suppl. 1): S74-S83
- [37] Boonyaratankornkit V, Bi Y, Rudd M, Edwards DP (2008). The role and mechanism of progesterone receptor activation of extra-nuclear signaling pathways in regulating gene transcription and cell cycle progression. *Steroids*; 73: 922-8
- [38] Furukawa T, Kurokawa J (2007). Regulation of cardiac ion channels via non-genomic action of sex steroid hormones: implication for the gender difference in cardiac arrhythmias. *Pharmacol Ther*; 115: 106-15
- [39] Gabory A, Attig L, Junien C (2009). Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. *Mol Cell Endocrinol*; 304: 8-18
- [40] Zhang W, Bleibel WK, Roe CA (2007). Gender-specific differences in expression in human lymphoblastoid cell lines. *Pharmacogenet Genomics*; 17: 447

- [41] Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS et al (2005). Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol*; 564: 619-30
- [42] Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Feldman AM (2000). Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression. *J Clin Invest*; 106: 589-97
- [43] Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *British Journal of Pharmacology* 2013; 171(3):580-94
- [44] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ*; 329: 15-9
- [45] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*; 279: 1200-5
- [46] Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ (2002). Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*; 58: 479-84
- [47] Keitt SK, Wagner CR, Marts SA (2003). Understanding the biology of sex and gender differences: using subgroup analysis and statistical design to detect sex differences in clinical trials. *MedGenMed*; 5: 39-41
- [48] Onder G, Liperoti R, Soldato M, Cipriani MC, Bernabei R, Landi F. Depression and risk of nursing home admission among older adults in home care in Europe: results from the Aged in Home Care (AdHOC) study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1392-8
- [49] Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K (2009). Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care*; 15: 491-6
- [50] Hong L, Sultana H, Paulius K, Zhang G (2009). Steroid regulation of proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells: a gender difference. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 114: 180-5
- [51] Colhoun H, Cefalu WT. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions: Abstract 0074-OR. Presented June 26, 2010
- [52] El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M et al (2007). Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*; 16: 226-32
- [53] Mencacci C, Cerveri GC (2007). Antipsicotici e genere. *Quaderni SIF*; 11: 8
- [54] Walker AM, Jick H. Predictors of bleeding during heparin therapy. *JAMA* 1980; 244: 1209

- [55] Cho D-H, Choi J, Kim M-N et al. Gender differences in the presentation of chest pain in obstructive coronary artery disease: results from the Korean Women's Chest Pain Registry. *K.J. Int. Med.* 35: 582-592, 2020
- [56] Meerpohl J.J., Antes G, Rucker G. et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 2 CD007476
- [57] Mattioli F., Puntoni M., Marini V. et al. Determination of deferasirox plasma concentrations: do gender, physical and genetic differences affect chelation efficacy? *Eur. J. Haematol.* 94: 310-317, 2015

8. Ringraziamenti

Questa tesi di laurea coincide per me con il raggiungimento di uno dei più importanti obiettivi della mia vita, essere qui a scrivere oggi i ringraziamenti è una grande vittoria! Desidero ringraziare, quindi, tutti coloro che hanno permesso e favorito il raggiungimento di tale obiettivo.

Un ringraziamento particolare va alla mia relattrice, Prof.ssa Antonietta Martelli, per la sua gentilezza, i suoi innumerevoli incoraggiamenti ad andare sempre avanti e il costante impegno che mi ha dedicato per la realizzazione di questo meraviglioso progetto. Porterò sempre con me i suoi preziosi consigli.

A tutti i miei docenti, che ho avuto il piacere d'incontrare nel mio percorso, vorrei rivolgere un sincero grazie per la loro grande professionalità, dedizione e passione con cui formano noi studenti di medicina.

Ho dedicato questa tesi ai miei genitori, perché sono contento di poter dare loro questa grande gioia, perciò il ringraziamento più importante e più sentito va a mia madre e mio padre, pilastri della mia vita e fondamenta dei miei giorni. Grazie, perché so che tutte le volte che pensavo di mollare mi davate forza e coraggio per andare avanti. Mi avete sostenuto con ogni mezzo possibile e mi avete fornito innumerevoli insegnamenti, tra cui il più importante è stato quello di non arrendermi mai di fronte alle avversità, ma anzi, di continuare a lottare perché la vita è fatta sia di gioie ma anche di dolori, che bisogna affrontare cercando di superarli nel miglior modo possibile. Nonostante tutto ce l'ho fatta. E questo grande traguardo è tutto e solo dedicato a voi due.

Ai miei fratelli Francesco, Daniele, Matteo e Alessandro, le mie cognate e Francesca, a tutti voi vorrei dire grazie per le belle parole di incoraggiamento che mi hanno portato al termine questo lungo e tortuoso percorso.

Un ringraziamento colmo d'amore va ai miei nipotini Michael, Alessia e Francesco per tutti i sorrisi che riescono a strapparmi e i tanti momenti di gioia che mi regalano quando riesco a rivederli.

Vorrei ringraziare i miei nonni materni e paterni che purtroppo mi hanno lasciato ma che non potrò mai dimenticare, in modo particolare, un affettuoso grazie e un bacio speciale va mia nonna Elvira, per tutto l'amore che ha saputo trasmettermi e per le sue

innumerevoli preghiere fatte pensando a me. Nonna avrai sempre il tuo posto fisso nel mio cuore.

Un grande ringraziamento va a zia Marina e zio Pasquale per la loro capacità di mettermi sempre di buon umore e per l'autostima che riescono ad infondermi.

Un ringraziamento sincero va ai miei due cugini, che ho visto crescere, Giuseppe ed Enza, sempre pronta a trasmettere entusiasmo e coraggio. A entrambi voglio un bene immenso.

Ringrazio zia Maria, è stata la prima persona ad accogliermi in questa città a me sconosciuta dandomi il tempo di ambientarmi e crescere. Grazie per l'affetto.

Un ringraziamento affettuoso va a Suor Pasqualina, un'anima unica e riflessiva che con parole tenere e piene di saggezza, ha saputo sempre infondermi coraggio e fiducia nel mio percorso di vita.

Ai miei vecchi amici Francy, Chiara, Simo e Mile con cui ho iniziato questo percorso.

Nonostante in questi ultimi anni la distanza ci ha allontanato fisicamente, il tempo non ha mai intaccato l'affetto che proviamo quando abbiamo l'occasione di poterci rivedere. Li ringrazio per i meravigliosi momenti che rimarranno per sempre nei miei ricordi più belli.

Ringrazio Giuseppe, un amico leale, onesto e sincero che tutti vorrebbero avere a loro fianco e che ho avuto la fortuna di incontrare nel mio cammino di vita. Sempre pronto ad aiutare il prossimo senza mai chiedere nulla in cambio. Sono così tanti i ricordi che mi passano per la testa che è impossibile trovare le parole giuste per onorarli. A farlo saranno le mie emozioni e i miei sorrisi che insieme, si mescolano in un bagaglio di affetto sincero e gratitudine per una persona di cui so di potermi sempre fidare e per cui provo un grande stima.

Un ringraziamento generale, ma non per questo meno importante, va a tutti gli altri miei parenti che per via della distanza vedo poco durante l'anno. Ringrazio zii e cugini per l'interesse e l'affetto che mi hanno manifestato.

Le persone che andrebbero ringraziate sono molte di più. Vi ho pensato tutti.