Ministero della Salute

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

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

Versione 6 maggio 2019

Sommario

PREMESSA 3

PARTE I: Inquadramento generale della Medicina di Genere 4

Cos'è la Medicina di Genere 4

Ambiti prioritari per un approccio di genere in medicina 5

L'importanza di un approccio di genere in sanità per una centralità della persona 11

Analisi del contesto internazionale e nazionale 13

PARTE II: Principi, strategia di governance e obiettivi del Piano 17

Principi generali 17

Obiettivi generali e specifici del Piano 17

Strategia di *governance* per l'attuazione del Piano 19

Declinazione delle azioni previste per ogni area d'intervento 21

Area A) PERCORSI CLINICI DI PREVENZIONE, DIAGNOSI, CURA E RIABILITAZIONE 21

Area B) RICERCA E INNOVAZIONE 26

Area C) FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE 35

Area D) COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE 39

MONITORAGGIO E AGGIORNAMENTO DEL PIANO 45

Obiettivi dell'Osservatorio 45

APPENDICE 47

Bibliografia 47

Gruppo redazionale 57

Acronimi 59

PREMESSA

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

Il Piano è articolato in due sezioni: la prima di inquadramento generale in cui viene spiegato cosa è la Medicina di Genere, gli ambiti prioritari d'intervento, l'importanza di un approccio di genere in sanità per una centralità della persona e viene presentata un'analisi del contesto internazionale e nazionale relativo alla Medicina di Genere. La seconda sezione si apre con i principi e gli obiettivi del Piano, segue la strategia di *governance* per la sua implementazione, quindi vengono declinate nel dettaglio le azioni previste per la realizzazione dell'obiettivo generale e degli obiettivi specifici per ciascuna delle quattro aree d'intervento in cui si articola il Piano: Area A) Percorsi clinici di prevenzione, diagnosi e cura, Area B) Ricerca e innovazione, Area C) Formazione e aggiornamento professionale, Area D) Comunicazione e informazione, specificando anche gli attori coinvolti e gli indicatori principali da utilizzare per ogni azione.

Questo documento è stato predisposto dal Ministero della Salute, con il fondamentale supporto del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità e con la collaborazione di un Tavolo tecnico-scientifico nazionale di esperti regionali in Medicina di Genere e dei referenti per la Medicina di Genere della rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), i cui nominativi sono specificati nel "gruppo redazionale" riportato in Appendice.

[1] Ogni volta che nel testo sarà citata la parola "genere" andrà intesa più estesamente come l'insieme delle differenze biologiche (sesso), socio-economiche e culturali (genere)

PARTE I: Inquadramento generale della Medicina di Genere

Cos'è la Medicina di Genere

Il concetto di **Medicina di Genere** nasce dall'idea che le differenze tra uomini e donne in termini di salute siano legate non solo alla loro caratterizzazione biologica e alla funzione riproduttiva, ma anche a fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali definiti dal termine "**genere**". L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il **"genere"** come il risultato di criteri costruiti su parametri sociali circa il comportamento, le azioni e i ruoli attribuiti ad un sesso e come elemento portante per la promozione della salute. Le **diversità nei generi** si manifestano:

- **nei comportamenti**, negli stili di vita così come nel vissuto individuale e nel diverso ruolo sociale
- **nello stato di salute**, nell'incidenza di molteplici patologie, croniche o infettive, nella tossicità ambientale e farmacologica, nelle patologie lavoro correlate, salute mentale e disabilità, in tutte le fasce di età (infanzia, adolescenza, anziani) e in sottogruppi di popolazione svantaggiati
- **nel ricorso ai servizi sanitari** per prevenzione (screening e vaccinazioni), diagnosi, ricovero, medicina d'urgenza, uso di farmaci e dispositivi medici
- **nel vissuto di salute,** atteggiamento nei confronti della malattia, percezione del dolore, etc.

Pertanto, in base all'indicazione dell'OMS, si definisce **Medicina di Genere** lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Infatti, molte malattie comuni a uomini e donne presentano molto spesso differente incidenza, sintomatologia e gravità. Uomini e donne possono presentare inoltre una diversa risposta alle terapie e reazioni avverse ai farmaci. Anche l'accesso alle cure presenta rilevanti diseguaglianze legate al genere.

Le donne si ammalano di più, consumano più farmaci e sono più soggette a reazioni avverse, e sono "svantaggiate" socialmente rispetto agli uomini (violenze fisiche e psicologiche, maggiore disoccupazione, difficoltà economiche). 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). 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 nello stesso tempo mostrano una maggiore suscettibilità alle malattie autoimmuni. D'altro canto gli uomini hanno un'aspettativa di vita alla nascita inferiore alle donne e una maggiore probabilità di morire di cancro, di incidenti stradali e di altre importanti cause, incluso il suicidio. Inoltre sono più propensi delle donne a fumare, bere alcolici, avere una cattiva alimentazione, non accedere ai servizi socio-sanitari. Alcune patologie considerate classicamente femminili, inoltre, molto spesso non sono riconosciute nel maschio e quindi sono sottostimate. Esempi sono l'osteoporosi, che colpisce prevalentemente le donne, ma è una minaccia anche per gli uomini, e la depressione, che sembra essere meno frequente negli uomini probabilmente perché le statistiche non tengono conto del fatto che gli uomini tendono a ritardare il ricorso al medico e alle prestazioni sanitarie, inclusa l'assistenza psichiatrica. Questo comportamento potrebbe, almeno in parte, essere alla base della maggiore

frequenza di suicidio negli uomini. Inoltre, poiché gli studi sono stati condotti prevalentemente sulla popolazione femminile, la diagnosi di malattia psichiatrica negli uomini è più complessa perché questi non presentano i sintomi codificati dalle linee guida attuali.

Nei paesi occidentali, nonostante le donne vivano più a lungo, degli uomini l'aspettativa di "vita sana" è equivalente tra i due sessi; infatti, nelle donne, gli anni di vantaggio sono spesso gravati da disabilità, principalmente correlata alle conseguenze determinate da malattie croniche e scarsa qualità della vita, con un impatto anche sulla spesa sanitaria. Pertanto è fortemente auspicabile la messa a punto di strategie per supportare l'invecchiamento sano della popolazione tenendo conto del genere.

La risposta alle terapie, in ambito di differenze di genere, riveste un'importanza rilevante. Alcuni parametri fisiologici (altezza, peso, percentuale di massa magra e grassa, quantità di acqua, pH gastrico) sono differenti nell'uomo e nella donna e condizionano l'assorbimento dei farmaci, il loro meccanismo di azione e la loro successiva eliminazione. Nonostante queste variabili, gli effetti dei farmaci sono stati studiati prevalentemente su soggetti di sesso maschile e il dosaggio nella sperimentazione clinica definito su un uomo del peso di 70kg. Oltre ai fattori sopra citati, età ed etnia sono ulteriori variabili rilevanti nella risposta alla terapia. Analogo discorso può valere per le prestazioni dei dispositivi medici e gli effetti del loro utilizzo.

La Medicina di Genere è, quindi, una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina che vuole studiare l'influenza 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 negli uomini e nelle donne. La prassi medica ormai codificata dalla Evidence Based Medicine (EBM) e da Linee Guida è basata su prove ottenute da grandi sperimentazioni condotte quasi esclusivamente su un solo sesso, prevalentemente quello maschile. Quindi, non si tratta solo di aumentare la conoscenza delle patologie legate alle funzioni riproduttive dell'uomo o della donna ma di studiare o approfondire tutte le malattie che affliggono uomini e donne: malattie cardiovascolari, tumori, malattie metaboliche, osteoarticolari, neurologiche, infettive, autoimmuni anche derivanti dall'esposizione ad agenti inquinanti e/o tossici ambientali a titolo esemplificativo, ma non esaustivo. Da qui la necessità di porre particolare attenzione al genere inserendo questa "nuova" dimensione della medicina in tutte le aree mediche. 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 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 a ogni persona la migliore cura, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie", per garantire la piena appropriatezza degli interventi, nel rispetto delle differenze di genere rese evidenti dalla letteratura scientifica fino ad oggi.

Ambiti prioritari per un approccio di genere in medicina

La medicina di genere risponde al bisogno di una rivalutazione dell'approccio medico-scientifico in un'ottica di genere per migliorare non solo le conoscenze sui diversi aspetti alla base delle differenze

di genere, ma anche l'adeguatezza dell'intervento sulla salute. Premesso che un approccio di genere debba essere applicato in ogni branca e specialità della medicina, ci sono alcuni settori – elencati di seguito –per i quali tale diffusione è da attivare in via prioritaria, in quanto la valenza applicativa è stata già comprovata da evidenze cliniche, supportate dalla ricerca (Appendice 1).

- **Farmaci e dispositivi medici**. Le differenze di genere in farmacologia sono molto importanti e in parte attribuibili alla diversa biologia tra i due sessi: variazioni ormonali, peso, composizione corporea, acidità gastrica, filtrazione glomerulare. Tutti questi fattori influenzano l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. Rispetto agli uomini, le donne consumano più farmaci, spesso in politerapia, e registrano un maggior numero di eventi avversi. L'efficacia di alcuni farmaci è diversa nei due sessi. A tutt'oggi, la numerosità delle donne negli studi clinici d'intervento è molto bassa ed anche nella sperimentazione preclinica la maggior parte degli studi viene condotta su animali maschi. La medesima situazione si riscontra nell'ambito degli studi sui dispositivi medici, ad esempio le protesi o i cateteri venosi. Infatti un utilizzo dei dispositivi medici che tenga conto delle differenze anatomico-funzionali legate al genere non è ancora sufficientemente considerato, in questo settore, pur essendo stato riconosciuto rilevante in ambito sanitario. Alcuni studi hanno evidenziato, nell'uso di dispositivi, correlazioni tra rischi e caratteristiche fisiologiche associabili al sesso (ad es. maggiori rischi di ictus legati all'area della superficie corporea nell'uso di VAD – Ventricular Assist Devices - oppure usure e reazioni tissutali più frequenti negli impianti di protesi "metallo su metallo" sulle donne).

- **Malattie cardiovascolari**. Fino agli anni '90, l'importanza delle patologie cardiovascolari nelle donne è stata poco considerata e le donne scarsamente incluse negli studi clinici relativi alle patologie cardiache. Inoltre, non è ancora chiara la comprensione dei meccanismi fisiopatologici delle patologie cardiovascolari nella donna che può ad esempio presentare sintomi dell'infarto differenti. L'incidenza di patologie cardiovascolari è inferiore rispetto all'uomo durante l'età fertile, va ad eguagliare l'uomo dopo la menopausa, fino a superarlo dopo i 75 anni, questo in virtù delle variazioni endocrino-metaboliche dovute al venire meno della protezione estrogenica. Quindi, le giovani donne presentano minori probabilità di ammalarsi, ma maggiore mortalità e complicanze in caso di insorgenza della patologia ischemica. In Italia, la mortalità per malattie cardiovascolari (cardiache e cerebrali) è maggiore per le donne rispetto agli uomini e la prima causa di morte della donna, come in tutti i Paesi industrializzati, è l'infarto del miocardio. Anche lo scompenso cardiaco ha caratteristiche diverse nella donna rispetto all'uomo e colpisce dopo i 65 anni più donne che uomini.

- **Malattie neurologiche**. Il cervello differisce sia strutturalmente che funzionalmente nei maschi e nelle femmine. Le neuroimmagini hanno dimostrato la presenza di regioni cerebrali dimorfiche nei due sessi, con un volume maggiore della corteccia frontomediale, dell'amigdala e dell'ipotalamo nei maschi, e delle regioni frontali paralimbiche, della corteccia orbitaria, del giro precentrale e del giro linguale nelle femmine. Studi sul connettoma hanno dimostrato che il cervello dei maschi presenta maggiori connessioni a livello intra-emisferico, mentre quello delle femmine ha una connettività aumentata a livello inter-emisferico. Tali differenze strutturali spiegano la migliore integrazione tra percezione e azione

coordinata nei maschi, i quali hanno un vantaggio nei compiti visuospaziali, e tra elaborazione logica e pensiero intuitivo nelle donne, che sono più performanti nei compiti verbali. Studi epidemiologici di incidenza e prevalenza delle malattie neurologiche nei due sessi includono il dimorfismo cerebrale sessuale - insieme ai fattori genetici, ormonali, immunologici, e alla risposta a stress psicosociali - tra i fattori di rischio per specifiche condizioni morbose. Ad esempio, malattia di Alzheimer, sclerosi multipla e depressione maggiore colpiscono più frequentemente le donne, mentre la malattia di Parkinson ha una incidenza più elevata nei maschi. Il genere influenza anche le modificazioni cerebrali che si associano all'invecchiamento, modulate dalle variazioni ormonali che si verificano dopo la menopausa.

- **Malattie dell'osso**. Tra le malattie dell'osso, l'osteoporosi è ancora oggi una patologia percepita come caratteristica del sesso femminile legata alla carenza di estrogeni che si verifica in età postmenopausale. In realtà gli studi epidemiologici dimostrano che in Europa il 6% degli uomini tra i 50 e i 90 anni presenta osteoporosi. L'osteoporosi, e il conseguente aumento del rischio di frattura, vengono studiate prevalentemente nella donna, sebbene, con ritardo di 10 anni, anche l'uomo nella terza età sviluppi osteoporosi e rischio di frattura. Inoltre la mortalità dopo frattura dell'anca è superiore nell'uomo rispetto alla donna. Eppure la determinazione della densità minerale ossea è testata 4 volte di meno nell'uomo. La maggior parte dei farmaci per l'osteoporosi sono stati studiati solo nella donna e non sono attualmente prescrivibili agli uomini.
  L'osteoartrosi in Italia colpisce oltre 4 milioni di persone, con costi associati di oltre 6,5 miliardi di euro. Uomini e donne prima dei 50 anni ne soffrono in percentuale simile ma, superati i 60 anni, le donne sono progressivamente più a rischio, fino a soffrirne il doppio degli uomini, con un crescente numero di articolazioni coinvolte ed una crescente gravità del danno con l'età. Il genere femminile è un fattore di rischio per protesizzazione e le donne presentano maggior dolore e disabilità funzionale a parità di grado radiologico. Risulta quindi importante focalizzare gli sforzi della ricerca sullo studio di soluzioni di genere che permettano di prevenire/ostacolare la degenerazione articolare.

- **Malattie psichiatriche**. I grandi studi di popolazione hanno in generale confermato la prevalenza significativamente maggiore (mediamente doppia) di depressione maggiore, distimia, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo di panico, fobia sociale e fobie specifiche nel genere femminile, a fronte di tassi significativamente maggiori di disturbi di personalità antisociale e disturbi da uso di sostanze e di alcol nel genere maschile. L'esposizione maggiore delle donne a certi eventi e situazioni di vita fortemente stressanti contribuirebbe in maniera molto significativa al maggior rischio femminile di ammalarsi di determinati disturbi. L'esempio più calzante è dato dall'esposizione alla violenza, subita nel corso della vita da una percentuale stimata di donne che va dal 16 al 50%; questa, sia fisica che sessuale o psicologica, è fortemente correlata come fattore di rischio a patologie tipicamente più frequenti nelle donne, quali depressione, disturbo postraumatico da stress, disturbi dissociativi, tentativi di suicidio, disturbi somatoformi (disturbi mentali caratterizzati dalla presenza di sintomi fisici riferiti dal paziente, ma privi di una base medica). Sul piano fenomenico, è ben noto come le donne affette da depressione riportino più sintomi somatici rispetto agli uomini, quali ad esempio astenia, disturbi dell'appetito e del sonno, mentre nella schizofrenia, nelle donne sono più frequenti i sintomi depressivi e le forme schizoaffettive (definite dalla contemporanea

presenza di sintomi tipici della schizofrenia e del disturbo dell'umore) mentre negli uomini sembrano più frequenti l'apatia, la povertà del linguaggio, l'isolamento sociale e i deficit cognitivi. Le donne hanno inoltre un approccio diverso all'utilizzo dei servizi rispetto agli uomini, essendo più propense a far richiesta di aiuto e a riferire i propri problemi emotivi al proprio medico di famiglia o ai servizi di salute mentale.

- **Malattie respiratorie**. Le malattie respiratorie costituiscono oggi uno degli ambiti di indagine più interessanti rispetto alle differenze di genere. Differenze di genere in ambito respiratorio sono infatti presenti già nel periodo embrionale. Nei due sessi il polmone e le vie aeree presentano significative differenze in termini di sviluppo embrionale, caratteristiche anatomiche e funzionali. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato sia in Europa che negli USA, una "femminilizzazione" di molte patologie che prima costituivano un "primato maschile". Sia la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che l'asma sono state ad esempio riconosciute come patologie con differenze di genere per quanto riguarda le manifestazioni cliniche, la presenza di comorbilità, gli aspetti funzionali e radiologici, la risposta alla terapia. Un ruolo fondamentale sembra essere rappresentato dai fattori di rischio, ad esempio gli stili di vita e l'esposizione ad agenti inquinanti.

- **Malattie autoimmuni**. Le malattie reumatiche in generale, ed autoimmuni in particolare, hanno una predominanza femminile molto significativa. L'uomo contrae più facilmente infezioni batteriche e virali perché ha un sistema immune meno potente della donna, ma questo aspetto lo porta ad avere meno malattie autoimmuni della donna. In compenso, se l'uomo si ammala, ad esempio di malattia di Graves o lupus eritematoso sistemico, ha una prognosi peggiore. Pertanto, ogni sforzo di ricerca deve considerare le differenze di genere sia dal punto di vista preclinico (con modelli che rispecchino entrambi i sessi), sia da quello clinico (in termini di fattori di rischio, trattamento e storia naturale).

- **Malattie dermatologiche**. Anche le malattie dermatologiche riconoscono un'importante influenza del genere sotto molti aspetti, quali la qualità di vita ed il vissuto della propria pelle e, di conseguenza, anche l'approccio clinico-terapeutico ne può essere influenzato. Alcune peculiarità di genere interessano le malattie dermatologiche di tipo allergico, in particolare le dermatiti da contatto. L'allergia al colore nero della tintura per capelli dovuta all'allergene p-fenilendiammina interessa maggiormente la popolazione femminile così come la più nota allergia al nichel. Il sesso femminile deve essere considerato anche nell'ambito dello screening e follow up di lesioni melanocitarie per evitare un "overtreatment" di lesioni clinicamente e dermatoscopicamente atipiche che si possono presentare alle donne in sedi particolari come i glutei e le pieghe. Il melasma è un comune disturbo della pigmentazione che porta ad una iperpigmentazione del volto in soggetti di sesso femminile. La patogenesi di tipo multifattoriale è dovuta ad una stimolazione da parte degli ormoni sessuali femminili in soggetti predisposti ad un fotodanneggiamento.

- **Vaccini**. E' noto che le donne sviluppano risposte immunitarie innate e acquisite, sia umorali che cellulo-mediate, più intense rispetto agli uomini. Questo si riflette in una diversa risposta ai vaccini nei due sessi: nelle donne si raggiungono titoli di anticorpi protettivi in risposta ai vaccini significativamente più elevati che negli uomini. Tuttavia, le donne manifestano più

spesso reazioni avverse ai vaccini. Infatti le segnalazioni pervenute all'AIFA di reazioni avverse per soggetti femminili sono circa il doppio di quelle registrate per il sesso maschile; tuttavia bisogna tenere conto che questo dato risente, oltre che del fatto che la popolazione femminile è più numerosa di quella maschile, anche da una possibile influenza di fattori biologici, ormonali e genetici non ancora completamente definiti, e da una maggiore attenzione che le donne hanno al proprio stato di salute che comporta, quindi, una maggiore attitudine all'osservazione di reazioni avverse ai farmaci. Gli ormoni sessuali, fattori genetici ed epigenetici e la diversa composizione del microbiota hanno un ruolo chiave e possono influenzare le risposte immunitarie e l'outcome della vaccinazione negli uomini e nelle donne. La scoperta dei meccanismi coinvolti contribuirà ad identificare le modalità per ridurre le reazioni avverse ai vaccini nelle donne e ad aumentare la risposta immunitaria negli uomini.

- **Infezioni virali**. Le infezioni virali presentano importanti differenze nel sesso maschile e nel sesso femminile per quanto riguarda la loro prevalenza, intensità, outcome e i meccanismi patogenetici. Queste differenze sono in parte giustificate dalla diversa risposta immunitaria nei due sessi (maggiore nella femmina), ma altri fattori, ad esempio legati agli stili di vita o alle caratteristiche stesse dell'agente patogeno, possono giocare un ruolo importante. Un esempio paradigmatico è rappresentato dal virus HIV. Nell'infezione da HIV, infatti, le differenze di genere possono influenzare il rischio di infezione, la progressione della malattia e la risposta alla terapia antiretrovirale. Infatti, le donne sono maggiormente suscettibili all'infezione da HIV rispetto agli uomini e tale suscettibilità è sicuramente favorita da una serie di fattori anatomici, biologici e sociali. Non bisogna dimenticare, inoltre, il ruolo favorente di altre infezioni sessualmente trasmesse e dei contraccettivi ormonali, spesso utilizzati al posto di contraccettivi di "barriera", come il condom. La possibilità di trasmettere l'infezione per via orizzontale (eterosessuale) e verticale inserisce la donna sieropositiva al centro di complesse problematiche che richiedono una gestione specifica e un supporto maggiore rispetto a quello fornito ai pazienti di sesso maschile. Il genere può giocare un ruolo importante anche nel processo dell'immunoattivazione, influenzando differenti outcome clinici. Esiste, per esempio, una più alta prevalenza di infarto del miocardio tra le donne HIV-positive rispetto alle donne sieronegative, ma anche rispetto agli uomini HIV-positivi. Aumentare il numero delle donne negli studi clinici randomizzati e controllati in modo da comprendere il diverso metabolismo ed i meccanismi specifici di tossicità, potrebbe aiutare ad identificare una terapia "personalizzata" sulla base delle caratteristiche del sesso del paziente.

- **Infezioni batteriche**. E' stato dimostrato che molte malattie infettive di origine batterica presentano un dimorfismo sessuale. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i soggetti maschi sono più inclini a sviluppare la maggior parte delle malattie infettive rispetto alle femmine. Tra queste la batteriemia da Pseudomonas aeruginosa, alcune zoonosi, la legionellosi e la tubercolosi. Tra i pazienti con febbre Q, una zoonosi da Coxiella burnetii, gli uomini sono sintomatici più spesso rispetto alle donne, con un rapporto maschi:femmine di 2,5. In oltre il 70% dei casi, l'infezione da Legionella pneumophila si verifica in soggetti di sesso maschile. La tubercolosi è una malattia mondiale con crescente incidenza nei paesi a basso e medio reddito e le meta-analisi hanno mostrato che la prevalenza ponderata degli effetti casuali complessivi per 100.000 individui è circa 2 volte più elevata negli uomini che

nelle donne. Inoltre, il sito di infezione, che influenza l'esito, differisce tra uomini e donne. Le infezioni del tratto urinario sono più comuni nelle donne, mentre l'endocardite e la mediastinite si verificano più frequentemente negli uomini. Va ricordato che gli ormoni sessuali svolgono un ruolo nell'espressione clinica dimorfica delle malattie infettive acute, cosa che in parte può spiegare la differenza nelle incidenze segnalate di malattie infettive.

- **Malattie metaboliche**. La composizione corporea di uomini e donne è molto diversa. Le donne hanno una maggior percentuale di massa grassa e gli uomini più massa muscolare. Le donne sono più propense a depositare grasso sottocutaneo e sugli arti inferiori, mentre gli uomini sono più propensi ad accumulare grasso viscerale. Dopo la menopausa, la distribuzione del tessuto adiposo delle donne si modifica aumentando nella regione tronculare. Sebbene gli uomini e le donne siano entrambi suscettibili all'obesità, le conseguenze sulla salute differiscono tra i sessi. Il legame tra mortalità ed indice di massa corporea è più forte nella donna che nell'uomo. Inoltre, a parità di età e grado di sovrappeso, l'aumento del tessuto adiposo viscerale è più fortemente associato ai marcatori di rischio cardio-metabolico (insulino-resistenza, dislipidemia, sindrome metabolica) nelle donne che negli uomini, in cui è invece più dannoso l'aumento del grasso intramuscolare. Il tessuto adiposo sottocutaneo degli arti inferiori è protettivo verso l'aterosclerosi nelle donne e non negli uomini perché probabilmente rappresenta una conseguenza evolutiva della necessità di accumulare in maniera più efficiente energia nel tessuto adiposo delle donne coinvolte nel processo riproduttivo. A causa della loro maggior propensione ad essere sovrappeso e della caduta degli estrogeni che influenzano positivamente l'omeostasi glucidica, la prevalenza di diabete mellito di tipo 2 è maggiore tra le donne che tra gli uomini solo dopo i 70 anni. Le donne diabetiche, rispetto agli uomini, hanno un rischio doppio di cardiopatia, una più precoce incidenza di infarto miocardico con maggior mortalità, un aumentato rischio d'insufficienza cardiaca, ictus e claudicatio. E' tuttora incerta l'influenza degli steroidi sessuali sul diverso livello di rischio e raggruppamento dei fattori di rischio nei due generi.

- **Oncologia**. In campo oncologico sono state descritte molte differenze di genere, tuttavia le donne rimangono ancora sottorappresentate nelle sperimentazioni cliniche in aree importanti come l'oncologia non genere-specifica dove, ad esempio, costituiscono appena il 38,8%. L'efficacia dei chemioterapici è diversa e la differenza delle caratteristiche cliniche delle neoplasie, con la stessa istologia e stadio, è talora osservata, ma non inserita nell'attenzione clinica quotidiana e nelle linee guida. La mortalità per cancro del polmone dagli anni '50 ad oggi è aumentata del 500 per cento nella donna e la donna sviluppa il cancro del polmone 2,5 volte in più dell'uomo, anche se non fumatrice. Non si conoscono ancora le ragioni di queste differenze, che non sono solo legate a fattori ormonali, ma anche genetici e metabolici, e la ricerca in questo campo è assolutamente prioritaria. Il ruolo degli estrogeni inoltre sembra avere un'influenza negativa poiché alcuni tumori a grandi cellule esprimono recettori per estrogeni. Comprendere l'impatto dei fattori ormonali sullo sviluppo e la progressione dei tumori potrebbe avere importanti risvolti terapeutici, cosi come già accaduto per i tumori della prostata e della mammella. Il cancro del colon è la seconda causa di morte in ambedue i sessi in Europa e negli USA, ma colpisce la donna con 5 anni di ritardo rispetto all'uomo, di solito nel colon ascendente e nell'uomo nel discendente, e anche la mortalità nella donna è ritardata di 5 anni. Per questo sarebbe più appropriato estendere lo screening nella donna oltre i 70

anni. Il melanoma è una neoplasia che può presentare una localizzazione diversa nelle donne e negli uomini (più frequentemente tronco nell'uomo e arti nella donna) e vede una maggiore sopravvivenza nella donna. Il cancro della tiroide è più frequente nelle donne, ma ha una prognosi peggiore negli uomini. Le ragioni di queste differenze epidemiologiche non sono note, ma è stato proposto che gli ormoni possano svolgere un ruolo importante. Differenze di genere sono, ovviamente, alla base di alcuni tipi di tumore esclusivi (prostatico e ovarico) o quasi (mammario) di un solo genere. Recentemente, anche studi epidemiologici hanno evidenziato significative differenze di genere nell'incidenza, nell'aggressività, nella progressione, nella prognosi e nella risposta alla terapia, inclusa l'immunoterapia, in molte tipologie di tumori comuni ai due sessi.

- **Pediatria**. L'appartenenza ad un genere può condizionare lo sviluppo psico-fisico della persona fin dai primi anni di vita. Già dalla vita fetale le differenze di genere influenzano la possibilità di sviluppare anomalie diverse. Il rischio di parto cesareo o di prematurità è più frequente nel maschio. In età pediatrica alcuni dati mostrano differenze legate al genere, ad esempio per alcune malattie infettive in cui l'incidenza è maggiore nei maschi (bronchiolite, osteomielite, meningite meningococcica), mentre nelle femmine si sviluppa una risposta immunitaria, sia umorale che cellulo-mediata, superiore e prolungata che risulta protettiva verso le infezioni, ma che espone ad un maggiore rischio di sviluppo di patologie autoimmuni e infiammatorie. Un'altra evidenza clinica in età pediatrica riguarda la prevalenza dei disordini dello spettro autistico (DAS) che è maggiore nei maschi, tuttavia la diagnosi di DAS nelle femmine si associa ad una maggiore gravità della patologia e ad un più basso quoziente intellettivo. Anche il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) ha un'incidenza molto più alta nei maschi. Altri esempi di differenze in pediatria riguardano alcuni tipi di tumore (linfomi e tumori cerebrali più frequenti nei maschi) e patologie metaboliche (diabete di tipo I più frequente nelle femmine), respiratorie (asma più frequente nei maschi) o autoimmuni (il lupus eritematoso pediatrico, molto più frequente nelle bambine).

- **Disordini dello sviluppo sessuale.** Particolare attenzione, nell'ambito della Medicina di Genere, meritano i disordini dello sviluppo sessuale (Disorders of Sex Development, DSD). I DSD sono definiti come condizioni congenite in cui lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o anatomico è atipico. L'ampia variabilità fenotipica di queste condizioni va da minime alterazioni a un quadro di severa ambiguità genitale. Sviluppare una corretta diagnosi è un obiettivo complesso, ma necessario per la corretta gestione dei pazienti, sia per le problematiche mediche, poiché alcune condizioni mettono a rischio la vita dell'affetto (ad esempio l'iperplasia surrenalica congenita), sia per l'impatto psicologico che questa condizione presenta sull'affetto e sulla famiglia a breve e lungo termine. I DSD costituiscono una sfida per la corretta applicazione della Medicina di Genere, ma rappresentano anche un'importante opportunità al fine della comprensione dei processi che determinano l'identità sessuale e di genere.

L'importanza di un approccio di genere in sanità per una centralità della persona

L'approccio clinico che caratterizza la Medicina di Genere è, non solo interdisciplinare e trasversale riguardando ogni branca e specialità, ma soprattutto pluridimensionale. Secondo una visione globale

del concetto di salute, 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'ISS[2], 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. La "centralità" della/del paziente, l'acquisizione della consapevolezza per la partecipazione alla costruzione del percorso assistenziale, e la tutela della relazione di cura, rappresentano oramai un modello clinico assistenziale di riferimento, rispondente all'evoluzione culturale e sociale, dettato da linee di indirizzo di tipo normativo e di governance e sulla qualità dell'assistenza.

In quest'ottica, anche la valutazione di efficacia degli interventi ha di recente subito una variazione nella prospettiva: i Patient Reported Outcomes (PROs), gli esiti di cura secondo la/il paziente, sembrano portare a risultati talora superiori rispetto all'utilizzo dei parametri standardizzati tradizionali, e se ne raccomanda l'introduzione nella ricerca. Sarebbe al riguardo importante che anche questi indicatori fossero considerati nell'ambito della ricerca clinica pensando al genere come determinante per la salute. Il genere influenza in maniera significativa sia il numero che la tipologia delle comorbilità. Le donne hanno, indipendentemente dall'età, un numero di comorbilità maggiore rispetto agli uomini, ma mostrano differenze in termini di "tipologia". Queste peculiarità, unitamente alla diversa compromissione dell'unità muscolo-ossea genere-specifica, rappresentano fattori determinanti per i risultati della riabilitazione cardio-respiratoria e neuromotoria. Inoltre, nell'ambito dello sviluppo di modelli di innovazione nel contesto di salute, si assiste alla comparsa di modalità e strumenti di dialogo, anche nella relazione di cura, ad esempio di tipo digitale, talora promossi dalle/gli stesse/i pazienti innovatori. Modelli innovativi che riguardano l'approccio clinico, gli indicatori di esito di cura condivisi con i pazienti, l'utilizzo di strumenti digitali per la conoscenza e l'integrazione del vissuto della/del paziente con i dati clinici offrono la possibilità di contribuire allo sviluppo di sistemi sanitari più efficaci ed efficienti. La possibilità di applicare tali aspetti alla pratica clinica presuppone la validazione degli stessi modelli attraverso progetti di ricerca clinica mirata che tengano in considerazione il genere. L'utilizzo 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 il sesso e genere siano in relazione con altri fattori significativi per promuovere lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata. A tal fine, la valutazione di come questi indicatori s'intersechino tra loro ed influenzino la diagnosi, la prognosi e la risposta ai farmaci e ai dispositivi medici, deve essere parte integrante della ricerca preclinica propedeutica allo sviluppo della medicina di precisione, sempre più personalizzata, che tenga in considerazione le varie differenze tra uomo e donna. Perseguire l'obiettivo della promozione della cultura della medicina della persona richiede, anche, di

[2] "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" , "I Quaderni di Medicina" de Il Sole24 Ore Sanità (Allegato al N.7, 24 feb.-2mar.2015)

adeguare la formazione del personale sanitario e di svolgere attività di sensibilizzazione ed educazione dei pazienti.

Analisi del contesto internazionale e nazionale

La medicina, fin dalle sue origini, ha avuto un'impostazione androcentrica relegando gli interessi per la salute femminile ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione. Dagli anni settanta è diventato sempre più evidente come lo sviluppo della medicina fosse avvenuto attraverso studi condotti prevalentemente su soggetti maschi, nell'errata convinzione che, a parte i diversi apparati sessuali e riproduttivi, uomini e donne fossero equivalenti. Dagli anni novanta in poi, la medicina tradizionale ha subito una profonda evoluzione attraverso un approccio innovativo che mira a studiare l'impatto delle variabili biologiche, ambientali, culturali, psicologiche e socio-economiche determinate dal genere sulla fisiologia, sulla patologia e sulle caratteristiche cliniche delle malattie. E' quindi storia recente l'inclusione della tematica "differenze di genere" nella sperimentazione farmacologica e nella ricerca scientifica.

L'attenzione per una medicina che tenga conto delle differenze di genere, infatti, comincia a sorgere negli anni ottanta con la stipula da parte dell'ONU di una convenzione volta all'eliminazione di tutte le forme di discriminazione contro le donne. Gli stati membri vengono sollecitati a prendere "appropriate misure per eliminare le discriminazioni verso le donne nel campo delle cure sanitarie". Negli anni successivi diversi altri organismi internazionali, quali l'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS), la Comunità Europea (CE), l'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA), l'Agenzia Europea per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro (OSHA), i National Institutes of Health (NIH) negli USA, intervengono con azioni specifiche volte a: i) riconoscere il genere come determinante fondamentale di salute, ii) eliminare le disuguaglianze di genere in campo sanitario, iii) fornire indicazioni sull'interfaccia farmaci/dispositivi medici e differenze di genere, iv) ridurre i rischi lavoro-correlati sulla salute delle donne, v) garantire, nelle sperimentazioni cliniche di farmaci e dispositivi medici, una rappresentanza paritetica delle donne, ancora classificate come "sottogruppo demografico". In particolare, l'OMS nel 2009 istituisce un dipartimento dedicato alla salute delle donne e attento alle differenze di genere. Successivamente, l'OMS identifica il "genere" come tema imprescindibile della programmazione sanitaria (Action Plan 2014-19). Un gruppo di esperti dell'ufficio Regionale Europeo dell'OMS si è riunito nel settembre 2017 a Copenaghen per sviluppare la prima strategia sulla salute maschile. E' auspicabile che tali attività possano incentivare lo sviluppo di politiche sanitarie nazionali specifiche per le donne e per gli uomini.
In accordo con le politiche Internazionali in materia di Medicina di Genere, la CE interviene con la pubblicazione del documento "Lo stato di salute delle donne europee"(1997) che approfondisce il tema degli indicatori di salute specifici per il sesso femminile. Fonda inoltre due istituti dedicati, l'Istituto europeo della salute delle donne (2007) e l'Istituto Europeo per l'Equità di genere (2011), organizzazioni che contribuiscono ad affermare come il genere sia una fondamentale variabile di salute e malattia. La CE cura inoltre il "Rapporto 2011 sullo stato di salute degli uomini d'Europa", contribuendo a mettere in luce le grandi disparità di salute tra gli uomini di nazioni diverse e successivamente con il lancio del programma "Europa 2020" pone l'attenzione all'importanza dell'uguaglianza di genere nell'ambito del progresso sociale. All'inizio degli anni 2000 la CE propone le prime linee guida per l'inserimento del genere nei progetti di ricerca finanziati dalla CE e

nel 2011 istituisce un gruppo di esperti con il compito di fornire una revisione dettagliata sull'innovazione "attraverso il genere", che porterà nel 2013 alla pubblicazione del rapporto "Gendered Innovations". Tale pubblicazione pone le basi per rafforzare la "dimensione genere" nel nuovo programma di ricerca Horizon 2020 (2014-2020). Nel 2016 la CE pubblica un "position paper" che propone nuove modalità per una migliore integrazione della dimensione genere nel Programma Quadro 2018-2020.
In parallelo al crescente interesse delle maggiori organizzazioni internazionali alla Medicina di Genere, vengono fondate società scientifiche internazionali, quali la **"Associazione Internazionale per la salute dell'uomo" (IAMH)** nata nel 2001 che denuncia come le diseguaglianze di salute siano causate dalla mancanza conoscenza dell'impatto di determinanti genere-specifici sulla salute. Nel 2005 nasce la "**Società Internazionale di Medicina di Genere**" **(IGM)** che nel 2017 ha tenuto l'ottavo congresso internazionale. L'anno successivo nasce l'**Organizzazione americana per lo studio delle differenze sessuali (OSSD)**, ora ente no profit.

In Italia, l'attenzione alla Medicina di Genere si manifesta per la prima volta nel 1998 quando i Ministeri per le Pari Opportunità e della Salute avviano il progetto "Una salute a misura di donna".
Nel 2005, poi, fu istituito presso il Ministero della Salute il Tavolo di Lavoro "Salute delle donne e farmaci per le donne", cui hanno partecipato l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF), coordinato dal Sottosegretario Elisabetta Alberti Casellati. Nel 2007 l'allora Ministro della Sanità Livia Turco, istituì la Commissione sulla Salute delle Donne che pubblicò il Rapporto "Stato di salute delle donne in Italia", in cui si raccomanda di raccogliere i dati di genere sulla salute, definire percorsi di formazione specifica a livello universitario e per gli operatori del SSN e promuovere programmi di ricerca in una prospettiva di genere. Il Ministero della Salute e AIFA, in quegli anni, finanziano progetti di ricerca nel campo della medicina di genere. Il Comitato Nazionale di Bioetica pubblica, nel 2008, il rapporto "La sperimentazione farmacologica sulle donne". Altrettanto importante è l'indagine conoscitiva svolta dalla 12a commissione permanente del Senato (Igiene e Sanità) che in molte sue parti evidenzia la necessità di considerare il determinante genere per programmare nuovi interventi sanitari. Inoltre, nel 2010-2011, l'AGENAS ha istituito gruppi di lavoro per linee guida di genere nelle malattie cardiovascolari e respiratorie. Un importante rilievo alla Medicina di Genere è stato attribuito nel documento *Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale* (paragrafo 6.6.2) prodotto dal tavolo istituzionale Ministero-AGENAS-Regioni coordinato dalla stessa Agenzia, il cui iter di approvazione è in corso di perfezionamento in Conferenza Stato-Regioni, tramite il previsto Accordo.
Nel 2011 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) formalizza il "Gruppo di Lavoro su Farmaci e genere" per approfondire le problematiche inerenti agli aspetti regolatori e farmacologici della Medicina di Genere e richiede alle aziende farmaceutiche di sviluppare disegni di ricerca orientati al genere e di elaborare i dati ottenuti considerando la variabile sesso. Nel 2016 l'AIFA è la prima organizzazione ad includere la Medicina di Genere come area tematica nel bando pubblicato per la ricerca indipendente sui farmaci e la tematica è stata riproposta anche nel bando 2017. L'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) recentemente ha introdotto la cosiddetta "sesso-stratificazione" come strumento metodologico per l'analisi dei dati epidemiologici al fine di individuare caratteristiche differenti secondo indicatori specifici di genere. Nel 2005 nasce a Milano l'Osservatorio Nazionale

della Salute della Donna (ONDA), che successivamente ha aggiunto alla propria denominazione "e di genere" e si è costituita in Fondazione. Obiettivo della Fondazione è quello di promuovere una cultura della salute di genere a livello istituzionale, sanitario-assistenziale, scientifico-accademico e sociale e di garantire alle donne il diritto alla salute secondo principi di equità e pari opportunità.

L'ISS fin dal 2011 pone attenzione alla Medicina di Genere attivando all'interno del Dipartimento del Farmaco, il Reparto "Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di Genere". Dal 2017 viene istituito il "Centro di Riferimento per la Medicina di Genere" che svolge attività di ricerca biomedica, di formazione e comunicazione, oltre che attività istituzionale in un'ottica di genere. Il Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS, con l'associazione "Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere", nata a Padova nel 2009, e con l'associazione "Gruppo Italiano Salute e Genere" (GISeG), nata a Bari nello stesso anno, creano la Rete Italiana per la Medicina di Genere con l'obiettivo di sviluppare la ricerca scientifica, di promuovere la formazione di medici e operatori sanitari e l'informazione della popolazione. Tale Rete è stata presentata dal Ministero della Salute attraverso la pubblicazione di un numero dei Quaderni del Ministero della Salute intitolato "Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della Medicina di Genere per garantire equità e appropriatezza della cura" n. 26 aprile 2016.
La Rete si avvale inoltre dell'attiva collaborazione di:

- FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri) che ha costituito un gruppo di lavoro specifico con l'obiettivo di sensibilizzare tutti gli Ordini dei Medici italiani all'approfondimento e formazione della Medicina di Genere
- FADOI (Federazione della Associazioni dei Dirigenti Medici Internisti) che fin dal 2011 ha istituito una Sezione di Medicina di Genere, con un gruppo di lavoro di giovani internisti, e promuove nell'ambito del congresso nazionale un corso di Medicina di Genere, giunto alla 7° edizione
- SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie) che ha un'area "Salute della Donna" che si occupa di Medicina di Genere

Più recentemente anche altre società scientifiche come ad esempio la SIR (Società Italiana di Reumatologia) e la SIP (Società Italiana di Pediatria) hanno costituito gruppi di studio specifici sulla Medicina di Genere. La Rete italiana è anche in stretta collaborazione con la Società Internazionale di Medicina di Genere (IGM): in particolare l'attuale Presidente del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere è membro eletto del Direttivo di tale società internazionale. Dal 2015 i soggetti costituenti la rete hanno fondato l'"Italian Journal of Gender Specific Medicine" uno strumento di fondamentale importanza nella diffusione della ricerca e della cultura di genere. L'ISS ha inoltre attivo un accordo di collaborazione scientifica con l'Università di Ferrara, con particolare interesse per il Centro Universitario di Studi sulla Medicina di Genere.

Il concetto di Medicina di Genere è stato inoltre recepito da alcune regioni italiane attraverso il suo inserimento nel Piano Socio-Sanitario Regionale, la costituzione di tavoli tecnici e centri regionali, l'attribuzione di obiettivi di genere ai Direttori generali delle aziende sanitarie, l'organizzazione di corsi di formazione e aggiornamento per gli operatori sanitari.

L'importanza della Medicina di Genere è stata recepita anche dalle università. Per garantire la conoscenza e l'applicazione di una visione di genere nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura, con specifici studi presso i corsi di laurea delle professioni sanitarie, nonché nell'ambito

dei piani formativi delle aziende sanitarie, con requisiti per l'accreditamento nell'educazione continua in medicina, viene predisposto il "Piano formativo nazionale per la Medicina di Genere" in ottemperanza al comma 4 dell'articolo 3 della Legge 3/2018, a cui si rimanda e che risulta coerente con il presente Piano.

Il tema della Medicina di Genere è stato per la prima volta menzionato nel 2011 dal Decreto Legge "Omnibus" e nello stesso anno è stato istituito l'intergruppo parlamentare "Sostenitori della Medicina di Genere". E' grazie all'attività di questo gruppo che nel marzo 2012 è stata approvata alla Camera dei Deputati la mozione unitaria sulla Medicina di Genere. L'anno successivo vengono depositate alla Camera dei Deputati due proposte di legge molto simili nel testo ed entrambe intitolate "Norme in materia di Medicina di Genere" finalizzate al "riconoscimento della Medicina di Genere". Tuttavia tali proposte non hanno completato l'iter parlamentare. La proposta di Legge, n. 3603 del 12 febbraio 2016 "Disposizioni per favorire l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere", di cui è stata prima firmataria Paola Boldrini, già Deputata, poi Senatrice della XVIII Legislatura, è stata sintetizzata come **articolo 3 "Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio Sanitario Nazionale" della Legge 11 gennaio 2018, n.3** "*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*" pubblicata nella G.U. Serie Generale n.25 del 31-01-2018, di cui il presente Piano rappresenta una delle norme derivate. Con l'approvazione della Legge 3/2018, per la prima volta in Italia è garantito l'inserimento del parametro "genere" nella medicina, che così potrà considerare tale determinante sia nella sperimentazione clinica dei farmaci (Art.1), che nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici e formativi per studenti e professionisti della salute nonché di disseminazione alla popolazione (Art.3).

PARTE II: Principi, strategia di governance e obiettivi del Piano

Principi generali

Al fine di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per diffondere la Medicina di Genere sul territorio nazionale e garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal SSN, il presente Piano è adottato nel rispetto dei seguenti principi:

a) previsione di un approccio interdisciplinare tra le diverse aree mediche e le scienze umane che tenga conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire l'appropriatezza della ricerca, della prevenzione, della diagnosi e della cura

b) promozione e sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere

c) promozione e sostegno dell'insegnamento della Medicina di Genere, garantendo adeguati livelli di formazione e di aggiornamento di tutto il personale medico e sanitario

d) promozione e sostegno dell'informazione pubblica sulla salute e sulla gestione delle malattie, in un'ottica di differenza di genere

Obiettivi generali e specifici del Piano

In coerenza con detti principi il Piano è articolato nelle seguenti **quattro aree** per ognuna delle quali sono definiti gli **obiettivi generali** e gli **obiettivi specifici** come di seguito indicato:

A) PERCORSI CLINICI (PREVENZIONE, DIAGNOSI, CURA e RIABILITAZIONE)

Obiettivo generale:

Garantire la prevenzione, diagnosi e cura ad ogni persona con un approccio che tenga conto delle differenze di genere, in tutte le fasi della vita e in tutti gli ambienti di vita e di lavoro

Obiettivi specifici:

A.1) Ottenere un quadro completo dal punto di vista strutturale, organizzativo e delle risorse (umane, strumentali, servizi) della Medicina di Genere in Italia

A.2) Promuovere, sulla base dei dati epidemiologici, la prevenzione e la diagnosi precoce delle patologie in un'ottica di genere

A.3) Sviluppare soluzioni innovative di accesso ai servizi, anche valorizzando le esperienze già presenti sul territorio nazionale, attuando percorsi di presa in carico della persona in un'ottica di genere, al fine di favorire una maggiore appropriatezza e personalizzazione dei percorsi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione

A.4) Promuovere azioni volte ad applicare un approccio di genere alle politiche sanitarie sul territorio e sulla sicurezza negli ambienti di lavoro

B) RICERCA E INNOVAZIONE

Obiettivo generale:

Promozione e sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere e trasferimento delle innovazioni nella pratica clinica

Obiettivi specifici:

- **B.1)** Identificare e implementare il tema della Medicina di Genere come area prioritaria nell'ambito dei bandi di ricerca regionali, nazionali e, ove possibile, internazionali
- **B.2)** Sviluppare la ricerca biomedica di base, pre-clinica e clinica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere
- **B.3)** Trasferire al SSN, in ambito preventivo, diagnostico, terapeutico e organizzativo, le innovazioni scaturite dalla ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere

C) FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

Obiettivo generale:

Garantire adeguati livelli di formazione e di aggiornamento di tutto il personale medico e sanitario in tema di Medicina di Genere

Obiettivi specifici:

- **C.1)** Costruire, validare e utilizzare strumenti dedicati alla formazione in Medicina di Genere, che siano efficaci e replicabili
- **C.2)** Promuovere la consapevolezza sulle differenze di genere in ambito sanitario al fine di trasferire nelle attività professionali le acquisizioni e le competenze maturate

D) COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE

Obiettivo generale:

Promuovere la conoscenza della Medicina di Genere presso tutti gli operatori della sanità e la popolazione generale, coinvolgendo il mondo del giornalismo e dei media

Obiettivi specifici:

- **D.1)** Individuare strumenti dedicati al trasferimento dei contenuti di comunicazione ai target di riferimento
- **D.2)** Informare e sensibilizzare i professionisti sanitari e i ricercatori sull'importanza di un approccio di genere in ogni settore della medicina
- **D.3)** Informare e sensibilizzare la popolazione generale e i pazienti sulla Medicina di Genere, attraverso campagne e iniziative di comunicazione con il coinvolgimento del giornalismo e dei media

All'interno del Piano per ogni obiettivo specifico sono definite le azioni prioritarie, gli attori coinvolti e gli indicatori utili per il loro monitoraggio. L'attuazione di dette azioni potrà prevedere successivi piani operativi e documenti tecnici, nazionali, regionali e locali, per l'individuazione di dettagliate e specifiche attività e responsabilità operative, anche attraverso la costituzione di gruppi di lavoro interistituzionali.

Strategia di *governance* per l'attuazione del Piano

La diffusione della Medicina di Genere, prevedendo interventi in diversi settori, richiede necessariamente una *governance* che assicuri un efficace coordinamento delle azioni a livello nazionale, regionale e locale. Pertanto, condizione indispensabile per il governo delle azioni previste dal presente Piano, è la realizzazione di iniziative in grado di garantire:

- la partecipazione attiva di tutte le istituzioni interessate
- l'individuazione delle risorse necessarie

A tal fine, per l'applicazione del presente Piano, si raccomandano le seguenti azioni a livello regionale:

1. **Identificare un Referente Regionale in Medicina di Genere**. Il Referente dovrà promuovere e coordinare le attività intraprese a livello regionale, risultare responsabile dell'implementazione e del monitoraggio del Piano e attivarsi nel recepimento dei documenti emanati a livello nazionale. Il Referente Regionale partecipa ai tavoli tecnici nazionali e alla predisposizione delle linee strategiche e dei documenti attuativi nazionali.
2. **Istituire un Gruppo tecnico regionale per la programmazione delle attività di diffusione della Medicina di Genere**, coordinato dal suddetto Referente Regionale. L'esperienza in Medicina di Genere dei componenti del Gruppo tecnico potrà essere accertata attraverso il possesso di almeno uno dei seguenti requisiti:
   - Incarichi di responsabilità all'interno di Ministeri, Istituti, Enti, Università o Aziende del SSN, nell'ambito della Medicina di Genere
   - Attività di docenza nell'ambito della Medicina di Genere (Master Universitari, Congressi, Corsi di formazione e di aggiornamento accreditati ECM)
   - Incarichi di responsabilità in Società Scientifiche
   - Partecipazione a Commissioni Ordinistiche o Comitati Scientifici nell'ambito della Medicina di Genere
   - Partecipazione ad Editorial board di riviste scientifiche che pubblicano lavori che riguardano la Medicina di Genere
   - Attività di Ricerca nell'ambito della Medicina di Genere (ad esempio pubblicazioni scientifiche, libri o capitoli di libro)

   Il gruppo dovrà redigere annualmente un documento riassuntivo delle attività svolte contenente indicatori di processo e di esito
3. **Identificare le modalità di implementazione** delle azioni previste dal Piano a livello regionale, anche attraverso la definizione di linee di indirizzo e obiettivi strategici per le Direzioni generali

4. **Realizzare un sistema di rete per la promozione e lo sviluppo della Salute e Medicina di Genere** su tutto il territorio regionale
5. **Definire indicatori stratificati per genere** da inserire nella raccolta e nell'elaborazione dei flussi informativi e nella formulazione dei budget sanitari
6. **Attivare sul sito regionale un'area dedicata alla Medicina di Genere** supervisionata dal tavolo tecnico regionale
7. **Promuovere la definizione di obiettivi per aziende sanitarie e IRCCS** che prevedano:

- definizione di obiettivi genere-specifici per i Direttori generali
- definizione di interventi nell'ambito dei percorsi di umanizzazione che contemplino la specificità di genere
- istituzione di un gruppo di coordinamento per la Medicina di Genere a valenza aziendale con la partecipazione di un esperto di Medicina di Genere (come sopra delineato). Il gruppo dovrà redigere annualmente una relazione riassuntiva sulle attività orientate al genere contenente indicatori di processo e di esito
- inserimento di un esperto di Medicina di Genere nei comitati scientifici aziendali, collegi dei sanitari, comitati etici, prontuari terapeutici ospedalieri, commissioni
- attivazione sul sito aziendale di una sezione di Medicina di Genere.

Declinazione delle azioni previste per ogni area d'intervento

Area A) PERCORSI CLINICI DI PREVENZIONE, DIAGNOSI, CURA E RIABILITAZIONE

Come già detto, la Medicina di Genere si propone di garantire a ogni individuo l'appropriatezza nella prevenzione, nella diagnosi, nella cura e nella riabilitazione. Ha come obiettivo la valutazione delle malattie che presentano rilevanti differenze di genere non solo nell'incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella diagnosi, nella prognosi e nella risposta ai trattamenti. La Medicina di Genere considera, oltre le somiglianze e le differenze fenotipiche della persona, i determinanti di salute che dipendono dagli stili di vita (fumo, alcol, alimentazione, attività fisica, peso corporeo) e dal contesto socio-culturale e ambientale, capaci di condizionare lo sviluppo e l'evoluzione della malattia, l'accesso alle cure e la risposta alle stesse.

Per l'attivazione di percorsi di prevenzione, diagnosi e cura genere-specifici è necessario coinvolgere e responsabilizzare tutte le componenti, dalla persona al "macrosistema-salute", formato non solo dai servizi sanitari, ma da tutti gli attori istituzionali e sociali che hanno influenza sulla salute delle comunità e dei singoli individui. Si deve partire da una profonda riflessione sulle tendenze e sugli indirizzi dei servizi e dei professionisti, promuovendo una nuova cultura, anche attraverso la definizione di PDTA genere specifici, che dovrà impregnare, al di là delle differenze di ruolo, tutte le scelte di politica sanitaria, le strategie assistenziali, la tipologia dell'organizzazione, l'assetto operativo delle strutture e la conseguente offerta dei servizi.

Il Piano vuole essere promotore di un sistema organizzato su tale visione, ma ogni Regione, esercitando la propria autonomia nelle scelte organizzative e operative, dovrà tener conto delle potenzialità e delle criticità presenti nei contesti locali per disegnare progetti di innovazione sulla Medicina di Genere in armonia con il disegno nazionale.

Obiettivi specifici per l'Area d'intervento A "Percorsi Clinici di Prevenzione, Diagnosi, Cura e Riabilitazione"

Al fine quindi di assicurare la realizzazione dell'**Obiettivo generale dell'Area d'intervento A**, "*Percorsi Clinici di Prevenzione, Diagnosi e Cura",* di ***Garantire la prevenzione, diagnosi e cura ad ogni persona con un approccio che tenga conto delle differenze di genere, in tutte le fasi della vita e in tutti gli ambienti di vita e di lavoro*** sono definiti i seguenti obiettivi specifici che richiedono l'attuazione delle azioni previste, da parte degli attori individuati, da misurare attraverso gli indicatori di seguito specificati:

- **A.1)** Ottenere un quadro completo dal punto di vista strutturale, organizzativo e delle risorse (umane, strumentali, dei servizi) della Medicina di Genere in Italia
- **A.2)** Promuovere, sulla base dei dati epidemiologici, la prevenzione e la diagnosi precoce delle patologie in un'ottica di genere
- **A.3)** Sviluppare soluzioni innovative di accesso ai servizi, anche valorizzando le esperienze già presenti sul territorio nazionale, attuando percorsi di presa in carico della persona in un'ottica di genere, al fine di favorire una maggiore appropriatezza e personalizzazione di tali percorsi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione

A.4) Promuovere azioni volte ad applicare un approccio di genere alle politiche sanitarie sul territorio e sulla sicurezza negli ambienti di lavoro

Obiettivo specifico A.1:

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

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.1.1) Individuare i percorsi integrati di assistenza, dichiaratamente attenti alle differenze di sesso e genere	Ministero della Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN (Policlinici Universitari, IRCCS, Aziende Ospedaliere e Aziende sanitarie, Aziende Ospedaliere Universitarie, ecc)	Questionari online Report
A.1.2) Documentare e rendere fruibili per gli operatori le buone pratiche individuate	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Siti web dedicati e aggiornamenti
A.1.3) Produrre in modo sistematico e diffuso le analisi dei ricoveri ospedalieri, della riabilitazione post-acuzie e del consumo di farmaci e dell'utilizzo di dispositivi medici, con dati sesso-stratificati	Ministero della Salute, ISS, AIFA, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Questionari online, Report
A.1.4) Costruire mappe online di ambulatori, ospedali e istituti di ricovero e cura e riabilitazione che applichino la Medicina di Genere	Ministero Salute, ISS, IRCCS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Siti web dedicati e aggiornamenti

Obiettivo specifico A.2:

Promuovere, sulla base dei dati epidemiologici, la prevenzione e la diagnosi precoce delle patologie in un'ottica di genere

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.2.1) Utilizzare in un'ottica di genere, i sistemi di sorveglianza definendo indicatori genere-specifici sulla prevalenza di fattori di rischio nella popolazione generale, al fine di seguire i fenomeni nel tempo, raffrontare le diverse realtà (a livello locale, regionale, nazionale e internazionale) e valutare l'efficacia degli interventi	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Società scientifiche	Report online Pubblicazioni scientifiche
A.2.2) Realizzare strategie di popolazione per la prevenzione e il contrasto di fattori legati agli stili di vita (scorretta alimentazione, sedentarietà, sovrappeso/obesità, dipendenze, etc) previsti a livello nazionale dai principali programmi di promozione della salute e di prevenzione (Piano Nazionale di Prevenzione) anche sulla base dei dati epidemiologici regionali, in un'ottica di genere	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni	Piani nazionali e regionali di prevenzione e promozione della salute definiti in un'ottica di genere
A.2.3) Promuovere programmi di screening e loro monitoraggio in un'ottica di genere	Ministero della Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Programmi di screening realizzati Report sui programmi di screening

Obiettivo specifico A.3:

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

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.3.1) Proporre raccomandazioni e documenti utili nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) e definire piani sanitari inclusivi di indicatori di processo e di esito stratificati per sesso e genere (livello di istruzione, nazionalità, ecc) e per tutte le categorie professionali operanti nel settore sanitario	Ministero Salute, ISS, AGENAS, AIFA, Regioni, Enti e Aziende del SSN, FNOMCeO, FNOPI, FNOPO, FOFI, MMG, PLS	Proposte di PDTA, indicatori di processo ed esito, genere-specifici, nei piani sanitari
A.3.2) Predisporre e implementare PDTA in un'ottica di genere nell'ambito delle U.O. esistenti	Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici Universitari, IRCCS	PDTA implementati in un'ottica di genere
A.3.3) Monitorare e valutare gli effetti di PDTA genere-specifici	Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici Universitari, IRCCS	Report con indicatori di processo ed esito genere-specifici
A.3.4) Valorizzare le diverse e specifiche competenze anche attraverso la creazione di reti specialistiche multidisciplinari che assicurino la continuità assistenziale	Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici Universitari, IRCCS	Reti multidisciplinari con attenzione al genere

Obiettivo specifico A.4:

Promuovere azioni volte ad applicare un approccio di genere alle politiche sanitarie sul territorio e sulla sicurezza negli ambienti di lavoro

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.4.1) Promuovere azioni sul territorio per una prevenzione genere-specifica e valutazioni ecotossicologiche	Enti e Aziende del SSN, AGENAS, Regioni, ISS	Survey e Report con dati stratificati per genere
A.4.2) Censire l'applicazione dei principi della legge 81/08 in tema di differenze di genere e sicurezza sul posto di lavoro	INAIL, Ministero del lavoro, ISS, Ministero della Salute	Questionari on line Report con dati stratificati per genere
A.4.3) Analizzare i dati relativi alla salute sul lavoro tenendo conto delle differenze di genere: infortuni e malattie professionali	ISS, INAIL	Report con dati stratificati per genere
A.4.4) Promuovere azioni a livello nazionale e regionale volte all'applicazione dei principi della legge 81/08 in tema di differenze di genere e sicurezza negli ambienti di lavoro	INAIL, Ministero del lavoro, Ministero della Salute, ISS, Enti e Aziende del SSN	Piani nazionali e regionali

Area B) RICERCA E INNOVAZIONE

Ricerca scientifica e innovazione costituiscono la base delle politiche nazionali e internazionali per la diffusione e l'applicazione della Medicina di Genere, nonché condizioni essenziali per identificare e trasferire nella pratica assistenziale nuovi strumenti tecnologici sesso e genere specifici. I maggiori organismi internazionali, compresi gli organismi istituzionali europei, hanno raccomandato che le attività di ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale tengano conto delle differenze di genere, promuovendo lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata, fondata sull'appropriatezza degli interventi.

La ricerca nel settore della Medicina di Genere ha diversi ambiti di interesse, alcuni mirati all'individuazione di comportamenti, stili di vita e abitudini alimentari genere-specifici, altri invece mirati allo sviluppo di nuove tecnologie (dispositivi medici, test diagnostici, prognostici e predittivi, strumenti di digital health), nonché all'individuazione di nuove terapie genere-specifiche. Fondamentale, inoltre, per la comprensione delle differenze di genere nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta alle terapie sono la modalità di raccolta e la valutazione dei dati epidemiologici analizzati in base al sesso. E' di basilare importanza prestare attenzione agli aspetti legati al sesso e al genere in tutte le fasi e le tipologie della ricerca (pianificazione, raccolta ed elaborazione dei dati, interpretazione e comunicazione dei risultati della ricerca).

La ricerca preclinica

La ricerca preclinica è propedeutica alla ricerca clinica. Nonostante ciò, la gran parte del lavoro sperimentale non tiene adeguatamente in considerazione il corredo cromosomico dei modelli cellulari o il sesso degli animali utilizzati, nonchè le possibili conseguenze derivanti dall'ignorare questa variabile biologica. Numerose sono le patologie che mostrano differente suscettibilità tra i due sessi, da qui l'importanza di utilizzare modelli sperimentali secondo una distribuzione bilanciata e rigorosa tra maschi e femmine. Attualmente in circa l'80% degli studi effettuati in vitro su modelli cellulari non viene specificato il sesso di origine del donatore. Poiché l'utilizzo di modelli cellulari rappresenta uno strumento indispensabile della ricerca scientifica, l'omissione della variabile sesso può rappresentare una perdita di opportunità nella comprensione della biologia di base e dello sviluppo, così come nella definizione di terapie. Inoltre, può rappresentare una delle componenti della non riproducibilità sperimentale tra i laboratori. E' estremamente importante che qualunque analisi sperimentale su cellule derivate da tessuti normali e patologici tenga conto del sesso del "donatore", poiché è noto che cellule di origine maschile e femminile rispondono diversamente a stimoli chimici, ormonali e stress del microambiente: a parità di "stress" infatti le cellule "femminili" sono più capaci di reagire, sono più plastiche e hanno maggiore capacità di adattamento.

Per quanto riguarda i modelli animali, ad oggi, nella maggior parte dei casi gli studi preclinici sono condotti su gruppi di animali di sesso maschile o con rapporti sbilanciati maschio/femmina. I risultati sperimentali così ottenuti non ne consentono quindi l'estrapolazione da un sesso all'altro e, ancor meno, supportano un loro possibile corretto trasferimento in ambito clinico.

Nella ricerca preclinica è ormai indispensabile non limitarsi all'utilizzo di linee cellulari stabilizzate in cultura, che non rappresentano dei modelli adeguati per ricapitolare la complessità della patologia riscontrata nel paziente. A tal fine, i ricercatori devono sviluppare modelli preclinici che derivano da

cellule/tessuti del donatore/paziente. In questi modelli è necessario tener conto delle differenze di sesso e genere. Analizzare queste differenze e comprendere in che proporzione siano dovute al sesso o a fattori epigenetici socio-culturali e psicologici più collegati al genere, deve costituire il razionale per lo sviluppo di nuovi progetti di ricerca in modelli preclinici che derivano dal paziente (per esempio culture primarie, organoidi, patient-derived xenografts (PDX).

Nell'ambito della ricerca preclinica è inoltre fondamentale l'identificazione di fattori determinanti le differenze di sesso e genere, come ad esempio quelli associati a comportamenti, stili di vita e abitudini alimentari genere-specifici che possono influenzare la diagnosi, la prognosi e la risposta ai farmaci o l'efficienza, l'efficacia e la funzionalità dei dispositivi medici. A tal fine, nella ricerca preclinica è necessario tenere conto delle seguenti indicazioni:

- Progettare studi in vitro che utilizzino cellule/tessuti che derivano da pazienti di entrambi i sessi
- Utilizzare in modelli multidimensionali co-culture di cellule (per esempio cellule immuni e cellule tumorali) o cellule e elementi del microambiente (per esempio cellule tumorali e microbiota) che derivano da individui dello stesso sesso
- Includere animali maschi e femmine in egual numero negli studi in vivo al fine di verificare se i meccanismi biologici sottostanti abbiano basi comuni o distinte
- Per i modelli sperimentali che derivano da paziente (patient-derived xenografts, PDX), si deve tenere in considerazione il sesso del "donatore" (paziente) e del "ricevente" (modello animale)
- Elaborare statisticamente i risultati delle ricerche su modelli preclinici in funzione di sesso e genere

La ricerca clinica

La ricerca clinica rappresenta un punto nodale nello sviluppo della Medicina di Genere, ma ancora oggi essa tiene scarsa considerazione le differenze legate al genere. Per esempio, negli studi di fase I sui farmaci, indispensabili per valutarne la sicurezza e individuarne la dose più appropriata, molto spesso le donne, nonostante siano le principali consumatrici di farmaci, sono sottorappresentate o non comprese affatto nel campione. Ciò può avere importanti ricadute sulla salute, poiché il dosaggio e la tossicità del farmaco vengono generalmente determinati sulla base della risposta della popolazione maschile. A riguardo è importante sottolineare che sia il metabolismo dei farmaci che la loro detossificazione presentano rilevanti differenze di genere.

Anche i protocolli utilizzati nelle indagini cliniche sui dispositivi medici spesso non prevedono una rappresentanza bilanciata di uomini e donne nel campione da arruolare, né un'esposizione dei dati che faccia correttamente riferimento alle variabili sesso e genere, e a quelle ad esse correlabili, laddove ciò sia opportuno. Ad esempio, la ricerca e lo sviluppo di dispositivi medici in ambito ortopedico o cardiologico hanno evidenziato alcune differenze funzionali significative tra i sessi. Ne consegue la necessità di ottimizzare il disegno ed i materiali dei dispositivi per renderli il più possibile idonei a sostenere le diversità. Le modalità di acquisizione e interpretazione dei dati clinici in fase di indagine pre- e post-market sono 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 dispositivi. Affinché gli sviluppatori e i produttori di tecnologie riservino una

migliore attenzione alle esigenze di genere nell'innovazione e nell'appropriatezza dei prodotti è necessario che nella fase di valutazione clinica pre-market e nel follow-up clinico post-market il disegno degli studi tenga conto alle differenze, anche anatomiche, tra donne e uomini.

Tale scenario sottolinea il bisogno di una rivalutazione dell'approccio medico-scientifico in un'ottica di genere per migliorare non solo le nostre conoscenze sui diversi aspetti alla base delle differenze di genere, ma anche l'adeguatezza dell'intervento sulla nostra salute.

Prima del 1993 le donne erano escluse dalle sperimentazioni cliniche, fatta eccezione per alcune limitatissime patologie tipicamente femminili. Ancora oggi la percentuale di donne arruolate negli studi clinici supera difficilmente il 20% nelle fasi III. Purtroppo questo 20% si avvicina allo zero negli studi relativi alle prime fasi della ricerca, sia quella condotta sui volontari sani in fase I, che quella di fase II dove si testano i dosaggi dei farmaci. In Italia, nel 2015, solo il 2,8% di studi di fase I e II è stato condotto sulle donne. Tra i motivi di questa esclusione vi sono certamente la variabilità ormonale e il rischio della gestione della gravidanza. Inoltre è inutile negare che vi è anche una differenza di genere che tiene lontano le donne dalle sperimentazioni, e che è in qualche modo legata al ruolo delle donne: all'impegno familiare, alla cura dei figli, o più semplicemente al reddito. Partecipare a un protocollo può richiedere, ad esempio, di recarsi diverse volte alla settimana nel centro clinico che può essere lontano da casa. Tali aspetti, che implicano una flessibilità in termini di tempo e denaro, possono scoraggiare la partecipazione delle donne.

Attualmente è fuori discussione l'importanza di coinvolgere, all'interno della sperimentazione, fin dalle prime fasi della ricerca, un numero significativo di donne nelle varie fasi del ciclo riproduttivo (per esempio età fertile e menopausa), per poter ottimizzare una raccolta di dati che migliorerebbe non di poco la cura delle donne anche nella pratica clinica. Infatti, la storia naturale riproduttiva della donna presenta di per sé variabili che possono incidere in maniera importante nei risultati in ambito di ricerca. L'implementazione degli aspetti legati a sesso e genere in tutte le fasi della ricerca clinica (pianificazione, elaborazione dei dati, interpretazione dei risultati e comunicazione) è cruciale ai fini di renderla più mirata allo sviluppo di strategie di prevenzione, diagnosi e cura che tengano conto delle differenze derivanti sia da attributi biologici che da ruoli, identità e comportamenti socialmente costruiti di donne e uomini. In assenza di un'adeguata pianificazione dello studio, sarà molto difficile estrapolare ex post i risultati ottenuti dall'analisi di dati aggregati. I metodi della ricerca devono essere quindi adattati in modo da "catturare" quanto più possibile contenuti e contorni multiformi legati a sesso e genere. In questo contesto diventa quindi necessario trasmettere la consapevolezza dell'importanza di un approccio di genere nella ricerca a pazienti e cittadini, promuovendo progetti mirati di informazione con il fine di favorire le opportunità di arruolamento agli studi clinici. Anche se consigliati e promossi, non vi sono attualmente dei veri e propri obblighi a tal riguardo. A tale proposito occorre sensibilizzare i Comitati Etici nella verifica del reclutamento e della rappresentazione della componente femminile negli studi clinici. Sarebbe infatti necessario indagare l'impatto di sesso o genere sull'efficacia dei farmaci o dei relativi eventi avversi, sulla efficacia e validità sesso-specifica dei dispositivi medici, o effettuare analisi biologiche complete e dettagliate in base al sesso. L'esecuzione di revisioni sistematiche e meta-analisi della letteratura potrebbe infine risultare preziosa anche per la pianificazione di studi innovativi "*gender tailored*".

La ricerca umanistica

Nell'ambito della Medicina di Genere sono ancora scarse e frammentarie le esperienze di ricerche in campo umanistico che possano concretizzare l'intersettorialità auspicabile in un orientamento alla prevenzione, diagnosi e cura che veda intrecciato l'aspetto biologico con quello psicologico-sociale. I metodi di ricerca delle scienze umane sono in buona parte basati sul "*self-reporting*", spesso condizionato dalla percezione personale e sociale di ruolo, adattamento alla salute/malattia e fattori non medici che possono influenzare l'accesso alle cure. I metodi a disposizione delle scienze umane vanno dalla ricerca-azione, alla ricerca descrittiva, partecipativa, sperimentale, etnografica, attraverso l'analisi discorsiva, allo studio di documenti e dati d'archivio, di storie orali o scritte, di storie di vita, casi-studio, con strumenti di rilevazione quali interviste, questionari, test e scale di misura, non ancora modellati tenendo conto del genere. Questi metodi sono infatti in buona parte strutturati nella formula "io-ti-chiedo-tu-mi-rispondi o mi-racconti" e necessitano quindi della collaborazione attiva della persona che partecipa al campione di ricerca. La persona coinvolta nel campione deve quindi essere dotata di disponibilità di tempo, propensione alla relazione, alla confidenza e alla verità, nonché essere abile nell'autodescrizione dei propri pensieri, sentimenti, opinioni. Tutti aspetti sui quali esistono prove certe di una differenza sostanziale tra i generi. Le donne, per esempio, sono più propense a manifestare e raccontare sintomi di stress, mentre negli uomini troviamo minore disponibilità ad esplicitare il malessere e a chiedere aiuto, il che lascia supporre esista un consistente fenomeno di non-richiesta di aiuto in generale e di non-accesso ai servizi, in particolare. Inoltre, aspetti legati al genere di natura psico-sociale rappresentano importanti fattori che influenzano la salute e la malattia. Nel 2000 l'OMS ha preso in considerazione l'aspettativa di vita degli uomini, significativamente più breve rispetto a quella delle donne, ipotizzandola collegata anche a fattori legati al genere. Molti studi confermano una maggiore propensione delle donne a preservare la propria e altrui salute, mentre la maggiore propensione degli uomini ad abitudini di vita malsane (fumo, alcol) e al rischio fisico (sport o gesti pericolosi ed estremi), associata a una minore attenzione ai pericoli, ma anche a sintomi e malesseri, può considerarsi un fattore che influenza salute o malattia. I risultati della ricerca, se divulgati, porranno le basi per riequilibrare il rapporto donna-salute, uomo-salute, e limitare le interferenze e penalizzazioni date dal genere.

Obiettivi specifici per l'Area d'intervento B "Ricerca e Innovazione"

I seguenti obiettivi proposti sono da intendersi in primo luogo applicabili alle aree in cui il genere ha un'evidenza scientifica già riconosciuta, come precedentemente evidenziato, e in secondo luogo come propedeutici allo sviluppo di aree in cui la valenza applicativa di un approccio di genere non sia ancora, o sia solo parzialmente comprovata. L'attenzione alle differenze di genere in medicina e biologia è infatti solo agli inizi del suo percorso e nuove indicazioni e risultati stanno già implementando le nostre conoscenze in nuovi campi di intervento sanitario (ad esempio gli studi sull'emicrania, l'ematologia o i trapianti).
Al fine quindi di assicurare la realizzazione dell'**Obiettivo generale dell'Area d'intervento B** "*Ricerca e Innovazione",* di ***Promozione e sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere e trasferimento delle innovazioni nella pratica clinica*** sono definiti i seguenti **obiettivi specifici** che richiedono l'attuazione delle azioni previste, da parte degli attori individuati, da misurare attraverso gli indicatori di seguito specificati**:**

B.1) Identificare il tema della Medicina di Genere come area prioritaria nell'ambito dei bandi di Ricerca Nazionali, Regionali e, ove possibile, Internazionali

B.2) Sviluppare la ricerca biomedica di base, pre-clinica e clinica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere

B.3) Trasferire al SSN, in ambito preventivo, diagnostico, terapeutico e organizzativo, le innovazioni scaturite dalla ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere

Obiettivo specifico B.1:

Identificare e implementare il tema della Medicina di Genere come area prioritaria nell'ambito dei bandi di ricerca regionali, nazionali e, ove possibile, internazionali

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
B.1.1) Formulare proposte utili a identificare risorse per progetti di ricerca che abbiano come area prioritaria la Medicina di Genere nell'ambito di bandi di ricerca regionali, nazionali e, ove possibile, internazionali	Ministero Salute, MIUR, ISS, AGENAS, Regioni Società scientifiche, IRCCS, AIFA, Fondazioni, Commissione Europea	Stanziamento di fondi mirati per Progetti che includono la Medicina di Genere
B.1.2) Garantire l'inserimento, nell'ambito dei bandi di ricerca (ad es. Ricerca finalizzata, Ricerca indipendente AIFA, CCM, MIUR, ricerca finanziata dalle Regioni, etc.) delle seguenti tematiche: • fattori di rischio e prevenzione primaria e secondaria delle malattie, differenziati in base al sesso e al genere • marcatori diagnostici, prognostici e predittivi di risposta alla terapia sesso e genere specifici • marcatori prognostici e predittivi di tossicità indotta dalla terapia sesso e genere specifici • bersagli terapeutici sesso e genere specifici • impatto ambientale sulla salute della persona in base al genere • impatto socio-economico e culturale sulla salute della persona in base al genere • valutazione del "peso" del genere nella salute e nella malattia • variazioni dell'impatto di farmacocinetica, farmacodinamica e di gestione complessiva del farmaco in relazione al sesso • confronto delle tossicità rapportate ai parametrici biometrici e morfologici della femmina e del maschio • validazione di modelli di strumenti digitali per la conoscenza e l'integrazione dei dati clinici del paziente con il suo vissuto • utilizzo di modelli preclinici adeguati allo studio della Medicina di Genere	Ministero Salute, MIUR, AGENAS, Regioni, AIFA, Fondazioni, IRCCS(per i bandi di ricerca multicentrici anche autofinanziati), Associazioni, altre reti del Ministero Salute, ERANET, ERC	Bandi che includono la Medicina di Genere

Obiettivo specifico B.2:

Sviluppare la ricerca biomedica di base, pre-clinica e clinica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
B.2.1) Individuare strumenti operativi per promuovere: • l'informazione sulle opportunità di finanziamento sui temi della Medicina di Genere • la creazione di reti collaborative per partecipare a "Joint Action"	Ministero Salute, MIUR, ISS, AIFA, AGENAS, Regioni, Società scientifiche, IRCCS, ERANET, ERC, CNR	Pubblicazioni su siti istituzionali Incontri dedicati Seminari
B.2.2) Sviluppare la ricerca sui comportamenti di genere in relazione ai fattori di rischio, alla prevenzione primaria e secondaria di malattie valutando anche l'impatto di fattori ambientali, socio-economici e culturali	Ministero della salute, ISS, Regioni, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche	Convegni e seminari Pubblicazioni scientifiche Progetti finanziati Questionari sulla aderenza alle terapie a ai comportamenti di salute
B.2.3) Sviluppare la ricerca sui meccanismi di patogenesi, sull'identificazione di marcatori diagnostici, prognostici e predittivi di risposta alla terapia e di bersagli terapeutici e sull'utilizzo di dispositivi medici in un'ottica di genere	Ministero della salute, ISS, AIFA, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche	Convegni e seminari Pubblicazioni scientifiche Progetti finanziati
B.2.4) Condurre studi post-registrazione a lungo termine e studi farmaco-epidemiologici con particolare attenzione alle differenze di genere	ISS, AIFA, Regioni, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche, Istituti privati accreditati, Servizi di farmacovigilanza	Consulenza scientifica pareri del CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products), gestione dei rischi
B.2.5) Svolgere indagini specifiche riguardanti le differenze di genere nell'assetto genetico, epigenetico, trascrizionale, metabolico, ormonale nello studio della fisiopatologia e dei meccanismi di azione dei farmaci e dei dispositivi medici	ISS, AIFA, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche	Pubblicazioni scientifiche Progetti finanziati
B.2.6) Sviluppare la ricerca psico-sociale nell'ambito della Medicina di Genere	ISS, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche	Convegni e seminari Pubblicazioni scientifiche Progetti finanziati Uso di questionari sulla QdV

		Questionari sul benessere Questionari sulla aderenza alle terapie a ai comportamenti di salute
B.2.7) Sviluppare linee di ricerca per ridurre la tossicità indotta dalle terapie in ottica di genere	ISS, AIFA, Regioni, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche, Associazioni, Fondazioni, Servizi di farmacovigilanza	Convegni e seminari Pubblicazioni scientifiche Progetti finanziati Survey specifiche
B.2.8) Sviluppare linee di ricerca sui Patients-Reported Outcomes	ISS, AIFA, AGENAS, IRCCS, CNR, Università, Enti e Aziende del SSN, Società scientifiche, Associazioni, Fondazioni	Indicatori di esito di cura condivisi con i pazienti Strumenti digitali per la conoscenza alimentati dai pazienti
B.2.9) Promuovere l'attività degli Osservatori Epidemiologici Regionali anche attraverso l'outcome research, utilizzando i flussi regionali, al fine di ottenere dati sull'epidemiologia e sul consumo dei farmaci e dei dispositivi medici stratificati per sesso e genere	ISS, AGENAS, AIFA, Regioni, IRCCS, Enti e Aziende del SSN	Convegni e seminari Pubblicazioni scientifiche su siti istituzionali Report istituzionali
B.2.10) Richiedere sin dalla Fase I della sperimentazione dei farmaci e dalle indagini cliniche iniziali sui dispositivi medici una stratificazione dei dati in base al genere	ISS, AIFA, IRCCS, Comitati etici	Report genere-specifici

Obiettivo specifico B.3:

Trasferire al SSN, in ambito preventivo, diagnostico, terapeutico e organizzativo, le innovazioni scaturite dalla ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale sulla Medicina di Genere

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
B.3.1) Contribuire alle linee di implementazione di piani sanitari nazionali e regionali e di linee guida sulla base delle conoscenze e innovazioni derivate dalle ricerche specifiche nell'ambito della Medicina di Genere	Ministero Salute, AGENAS, ISS, IRCCS, Regioni, AIFA	Piani sanitari Linee guida
B.3.2) Predisporre le linee di attuazione delle conoscenze e innovazioni derivate dalle ricerche specifiche nell'ambito della Medicina di Genere nel SSN, attuazione di PDTA dedicati	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni, AIFA, IRCCS	Innovazioni metodologiche (metodi diagnostici, terapeutici e assistenziali diversificati per genere)
B.3.3) Diffondere e rendere reperibili e applicati i risultati delle attività di ricerca	Ministero Salute, MIUR, ISS, AGENAS, Regioni, IRCCS, AIFA, CNR, Università, Aziende Ospedaliere e territoriali, Società scientifiche	Pubblicazioni su siti istituzionali Rapporti Incontri dedicati Seminari

Area C) FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

La necessità che la Medicina di Genere entri a far parte a pieno titolo dei percorsi formativi di ogni ordine e grado è convinzione irrinunciabile e condivisa dalla comunità scientifica. Oramai non è più procrastinabile l'inserimento di questa tematica trasversale, fino ad oggi trascurata, nei programmi accademici e nei piani formativi sanitari aziendali

Le iniziative in Italia sono attualmente molteplici. Su tutto il territorio nazionale numerose aziende sanitarie hanno intrapreso interventi formativi e azioni di contrasto al pregiudizio di genere al fine di favorire una medicina più equa. Diventa quindi importante potenziare la rete italiana, creare alleanze scientifiche, trasferire i risultati della ricerca sul territorio e attuare una formazione continua del personale operante in sanità. Infatti, la realizzazione di attività formative dedicate agli operatori sanitari diventa strumento essenziale per il miglioramento professionale e costituisce il presupposto per la corretta applicazione e introduzione della Medicina di Genere. L'obiettivo principale della formazione è favorire e consolidare il processo di crescita individuale e della collettività scientifica al fine di rendere ciascun discente consapevole della centralità della Medicina di Genere nei processi di prevenzione, diagnosi e cura che tendono ad una medicina personalizzata attenta anche ai determinanti biologici e sociali.

Le attività di formazione e aggiornamento nell'ambito della Medicina di Genere hanno come obiettivo quello di rendere consapevoli e competenti gli operatori del comparto sanitario dell'impatto della dimensione di genere sul concetto di salute, di malattia, di benessere psicofisico. La formazione e l'aggiornamento diventeranno gli strumenti più rilevanti per combattere disuguaglianze e discriminazioni, secondo quanto previsto dalla Costituzione e dal diritto comunitario, anche nel settore sanitario.

Il documento dell'OMS "Integrating gender into the curricula for health professionals" Meeting Report, 2006, indica le competenze minime in Medicina di Genere per i professionisti della salute esperti di Medicina di Genere.

La formazione in Medicina di Genere può essere implementata essenzialmente nei:

- percorsi universitari pre-e post-laurea (corsi di laurea in medicina e chirurgia, farmacia, biologia e delle professioni sanitarie, e relative scuole di specializzazione)
- corsi di perfezionamento
- master universitari di I e II livello
- corsi di educazione continua in medicina (ECM), sia residenziali che in modalità FAD

Sebbene la materia sarà affrontata più dettagliatamente nel previsto Piano formativo nazionale per la Medicina di Genere, che sarà elaborato ai sensi dell'art. 3 comma 4 della citata l. 3/2018, questo paragrafo intende dare indicazioni ai fini di garantire adeguati livelli di formazione e di aggiornamento del personale medico e sanitario sulla Medicina di Genere. In particolare per quanto attiene alla formazione universitaria essa sarà predisposta con l'apporto del competente Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, e la parte attinente alla formazione ECM, la formazione in Medicina di Genere, andrà condivisa con la Commissione Nazionale ECM, con l'apporto di AGENAS, per quanto di competenza, e raccordata con le scelte e le esigenze regionali e aziendali, anche all'interno del piano sulla formazione aziendale, annualmente elaborato dalle

aziende, sulla base dei bisogni formativi degli operatori e dell'analisi della situazione esistente nonché degli indirizzi derivati dal piano strategico aziendale e dai Piani nazionali regionali sanitari e formativi.

Livelli di competenza per il ruolo di formatore in Medicina di Genere

E' auspicabile che il curriculum del **FORMATORE** in Medicina di Genere, dotato di una approfondita conoscenza della materia, soddisfi almeno uno dei seguenti criteri:

- Partecipazione a gruppi di lavoro nell'ambito della Medicina di Genere all'interno di società scientifiche specifiche nazionali ed internazionali
- Comprovata attività di docenza nell'ambito della Medicina di Genere (Master Universitari, Congressi scientifici, Corsi di formazione e di aggiornamento accreditati ECM)
- Comprovata attività di ricerca nell'ambito della Medicina di Genere (pubblicazioni scientifiche, libri o capitoli di libro)
- Partecipazione ai *board* di riviste scientifiche orientate alla Medicina di Genere

Obiettivi specifici per l'Area d'intervento C "Formazione e aggiornamento professionale"

Al fine quindi di assicurare la realizzazione dell'**Obiettivo generale dell'Area d'intervento C** "*Formazione e aggiornamento professionale",* di ***Garantire adeguati livelli di formazione e di aggiornamento del personale medico e sanitario in tema di Medicina di Genere*** sono definiti i seguenti **obiettivi specifici** che richiedono l'attuazione delle azioni previste, da parte degli attori individuati, da misurare anche attraverso gli indicatori di seguito specificati**:**

C.1) Costruire e validare strumenti dedicati alla formazione in Medicina di Genere, che siano efficaci e replicabili

C.2) Promuovere la consapevolezza sulle differenze di genere in ambito sanitario al fine di trasferire nelle attività professionali le acquisizioni e le competenze maturate

Obiettivo specifico C.1:

Costruire, validare e utilizzare strumenti dedicati alla formazione in Medicina di Genere, che siano efficaci e replicabili

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
C.1.1) Prevedere nel Piano formativo regionale la formazione in Medicina di Genere	Regione	Previsione nel Piano formativo regionale della formazione in Medicina di Genere
C.1.2) Prevedere nel Piano formativo aziendale la formazione in Medicina di Genere	Enti e Aziende del SSN Università	Previsione nel Piano formativo aziendale della formazione in Medicina di Genere
C.1.3) Pianificare attività formative finalizzate alla promozione e alla diffusione della cultura della Medicina di Genere come di seguito indicato: • corsi residenziali e/o a distanza (FAD) accreditati ECM • frequenza presso laboratori didattici specifici caratterizzati da un approccio esperienziale di genere • tirocinio in strutture sanitarie caratterizzate da esperienze di genere • master universitari, comprendenti programmi multidisciplinari, mirati alla preparazione di figure professionali in grado di diffondere ed applicare le conoscenze scientifiche della Medicina di Genere • partecipazione piattaforme e-learning attraverso WEB seminar dedicati, • utilizzo di biblioteche multimediali di genere	ISS, AIFA, AGENAS, Enti e Aziende del SSN Università	Numero di iniziative formative pianificate per tipologia
C.1.4) Costruire strumenti formativi innovativi al fine di favorire la migliore acquisizione delle conoscenze sulla Medicina di Genere in tutte le discipline in ambito sanitario	Enti e Aziende del SSN Università	Strumenti innovativi sviluppati
C.1.5) Verificare i fattori capaci di influenzare il successo delle attività formative attuate per ogni target di riferimento individuato	Enti e Aziende del SSN Università	Verifica dell'appropriatezza dei fattori individuati, mediante questionari ad hoc

Obiettivo specifico C.2:

Promuovere la consapevolezza sulle differenze di genere in ambito sanitario al fine di trasferire nelle attività professionali le acquisizioni e le competenze maturate

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
C.2.1) Attivare Corsi ECM obbligatori che affrontino le specifiche tematiche specialistiche in un'ottica di genere e la comunicazione efficace con la/il paziente	Enti e Aziende del SSN, Università, Società scientifiche	Numero corsi ECM e Master Universitari attivati
C.2.2) Predisporre una relazione annuale sulle attività formative svolte con evidenza di positività e criticità (punti forza e debolezza)	Regioni	Relazione annuale

Area D) COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE

Mentre la nuova dimensione del genere entra nell'ambito di tutte le aree mediche (cliniche, farmacologiche, diagnostiche e di ricerca), declinata secondo le specifiche implicazioni, la comunicazione è chiamata ad apportare un contributo fondamentale per la conoscenza e la diffusione dell'approccio di genere in medicina. La comunicazione istituzionale dovrà necessariamente accompagnare le novità che la Medicina di Genere apporta negli altri campi di applicazione e non potrà prescindere dalla stretta relazione con gli altri settori interessati. Innanzitutto, a livello generale, l'attività di comunicazione istituzionale può portare all'attenzione dell'opinione pubblica questa nuova dimensione e favorire la sua conoscenza, contribuendo a creare e diffondere una vera e propria cultura della Medicina di Genere. La comunicazione rappresenta la leva strategica affinché la Medicina di Genere trovi piena attuazione e compimento.

L'attività di comunicazione e informazione istituzionale assume un ruolo strategico in quanto diffonde una migliore conoscenza dei fattori che incidono sulla salute, può favorire una maggiore consapevolezza presso la popolazione e stimolare così la responsabilità del singolo (c.d. *empowerment*). Si riconosce così all'individuo un ruolo da protagonista che lo trasforma da semplice e passivo destinatario delle informazioni a vero e proprio alleato nella strategia di prevenzione e nella costruzione della salute. Risulta, a tal proposito indispensabile che gli individui e le comunità abbiano accesso a informazioni affidabili, autorevoli e indipendenti in grado di orientarli verso comportamenti salutari. Nonostante la mole di informazioni che la tecnologia ha contribuito ad aumentare a dismisura, i bisogni primari della persona sono sempre gli stessi: tutti, operatori, cittadini, pazienti desiderano e pretendono di essere riconosciuti, ascoltati, accolti e valorizzati, soprattutto in un'ottica di genere. La tecnologia ci offre oggi strumenti preziosi che ci consentono non solo di comunicare, ma soprattutto di interagire con il pubblico. La relazione/comunicazione virtuale (online) infatti, deve essere vista come mezzo che rinforza e supporta quella analogica (offline). L'una non può escludere l'altra: entrambe vanno migliorate ed ottimizzate con percorsi specifici.

Obiettivo strategico oggi non è solo curare, ma anche prevenire l'insorgenza delle malattie e favorire il mantenimento di una buona salute nel corso di tutta la vita. Molte malattie si possono evitare intervenendo sui principali fattori di rischio modificabili (tabagismo, abuso di alcol, scorretta alimentazione, sedentarietà), molte si possono prevenire con le vaccinazioni e, soprattutto, molte altre si possono curare tempestivamente grazie alla diagnosi precoce nei programmi di screening. Per l'efficace perseguimento di tali obiettivi è fondamentale la "motivazione" al cambiamento in favore di stili di vita e di comportamenti salutari che le istituzioni riescono ad innescare. La divulgazione di conoscenze e di informazioni corrette è un presupposto essenziale per la diffusione della Medicina di Genere. E' quindi fondamentale il coinvolgimento di esperti al fine di garantire una corretta informazione della popolazione generale. Nel corso degli ultimi anni la circolazione di notizie inesatte, infondate o, in molti casi, deliberatamente false ha avuto ricadute a volte drammatiche sulla salute di singoli cittadini o di intere fasce della popolazione. Offrire servizi diretti e trasversali ai cittadini per facilitare la corretta e coerente circolazione delle informazioni e sostenerne il buon uso è essenziale per promuovere stili di vita sani ed orientare su percorsi appropriati di assistenza.

In quest'ottica, la promozione della salute e la tutela del benessere psicofisico della persona richiedono di impostare strategie di comunicazione mirate ad un approccio che tenga conto delle differenze di sesso e genere. Un esempio paradigmatico, già accennato nella prima sezione, di come il **sesso** e il **genere** influenzino la salute, riguarda l'alimentazione.

Sesso:

- **Il tessuto adiposo si localizza in aree differenti del corpo negli uomini e nelle donne:** gli uomini accumulano grasso soprattutto nella regione addominale e le donne presentano un maggiore accumulo di grasso sottocutaneo nella parte inferiore del busto. Le due diverse localizzazioni di grasso hanno un impatto differente sul metabolismo; un eccesso di grasso addominale è determinante per la comparsa di uno stato infiammatorio cronico che si accompagna alle malattie quali diabete di tipo 2, patologie cardiovascolari e cancro

Genere:

- **Uomini e donne hanno abitudini alimentari differenti:**la donna tende a fare colazione e a consumare una maggiore quantità di frutta e verdura rispetto agli uomini che mangiano soprattutto cibi proteici, vino, birra e bevande gassate. D'altra parte, le donne scelgono, come snacks, per lo più cibi ad elevato contenuto di carboidrati (dolci), spesso definiti "comfort foods". La società impone dei modelli di bellezza che possono fortemente condizionare, specialmente nella donna, la percezione della propria immagine corporea fino a sfociare in disordini alimentari
- **Uomini e donne percepiscono in modo diverso il proprio peso:** essere in sovrappeso per una donna è un evento negativo da affrontare, un uomo diventa consapevole del suo peso al limite dell'obesità

Un ulteriore esempio di malattia in cui sesso e genere giocano un ruolo fondamentale è l'emicrania. L'emicrania è una condizione patologica molto diffusa che ha un impatto rilevante sulla qualità della vita degli individui che ne soffrono.

Sesso:

- Le donne sono i soggetti maggiormente colpiti dall'emicrania: in Italia 6 milioni di persone soffrono di questa patologia e, di queste, 4 milioni sono donne. L'emicrania può presentare anche delle differenze nei sintomi: sensibilità alla luce e depressione per gli uomini, forte sensibilità agli odori e nausea per le donne. Gli aspetti biologici riguardano le differenze ormonali uomo/donna, il passaggio dal periodo fertile alla menopausa per la donna e le sue modificazioni ormonali, e l'attivazione di un meccanismo cerebrale che porta al rilascio di neuromediatori (CGRP, Calcitonin Gene Related Peptide, il principale) e sostanze infiammatorie che provocano sensibilizzazione dei nervi cranici e del comparto vascolare, con conseguente dolore, prevalentemente unilaterale e che possono essere associate a fattori ormonali

Genere:

- Gli stili di vita, la cura della prole, lo stress lavorativo, la cura della casa, l'uso di alcool, il fumo, l'alimentazione, rappresentano delle variabili rilevanti sia nel contribuire all' insorgenza dell'attacco emicranico che nella sua durata. L'emicrania è una patologia ad alto impatto economico e sociale, ma è soprattutto una malattia di genere: gli uomini, che hanno redditi mediamente più alti rispetto alle donne, sostengono spese più elevate per prestazioni sanitarie e non sanitarie e riportano maggiori perdite di produttività. Le donne rispetto agli uomini hanno una sintomatologia peggiore con qualità di vita peggiore, perdono un maggior

numero di giornate lavorative e di attività sociali/vita privata, ma nonostante questo si recano più spesso al lavoro con dolore o malessere (presenteismo)

La nuova sfida per la comunicazione è quindi coinvolgere ed ottenere la collaborazione attiva del singolo nel processo di costruzione della salute intervenendo sulle variabili individuali comprese quelle influenzate da sesso e genere. L'attività di informazione in questo settore sarà sempre più articolata e dovrà rivolgersi anche ai professionisti della sanità, della salute e agli stessi ricercatori. Non solo campagne rivolte alla popolazione generale o ai pazienti (uomini e donne), ma anche interventi presso gli operatori affinché, sensibilizzati e informati, a loro volta diventino partner essenziali nella costruzione della Medicina di Genere. Occorre informare i ricercatori e gli operatori sanitari perché utilizzino la propria competenza in interventi mediatici, in collaborazione con gli addetti alle attività di informazione/comunicazione, affinché tutti siano divulgatori di iniziative e progetti condotti in un'ottica di genere. Accanto a specifici interventi di formazione nei programmi di ECM, sono opportune iniziative di informazione sulla Medicina di Genere per sensibilizzare i professionisti sanitari e diffondere questa nuova cultura che porti ad offrire ad ogni persona una medicina sempre più personalizzata.

Questa attività di comunicazione e informazione dovrà essere monitorata, in modo da poter capire quanto di tutto ciò che verrà veicolato riuscirà ad indurre una vera e propria consapevolezza sulle differenze di genere nella cittadinanza, nei pazienti e negli operatori del SSN, compresi i ricercatori che dovranno sempre di più inserire lo studio dell'influenza del genere nei loro rispettivi campi di ricerca.

Obiettivi specifici per l'Area d'intervento D "Comunicazione e Informazione"

Al fine quindi di assicurare la realizzazione dell'**Obiettivo generale dell'Area d'intervento D**, "*Comunicazione e informazione",* di ***Promuovere la conoscenza della Medicina di Genere presso i professionisti della sanità e la popolazione generale, coinvolgendo il mondo del giornalismo e dei media*** sono definiti i seguenti obiettivi specifici che richiedono l'attuazione delle azioni previste, da parte degli attori individuati, da misurare attraverso gli indicatori di seguito specificati:

- **D.1)** Individuare strumenti dedicati al trasferimento dei contenuti di comunicazione ai target di riferimento
- **D.2)** Informare e sensibilizzare i professionisti sanitari e i ricercatori sull'importanza di un approccio di genere in ogni settore della medicina
- **D.3)** Informare e sensibilizzare la popolazione generale e i pazienti sulla Medicina di Genere, attraverso campagne e iniziative di comunicazione con il coinvolgimento del giornalismo e dei media.

Obiettivo specifico D.1:

Individuare strumenti dedicati al trasferimento dei contenuti di comunicazione ai target di riferimento

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
D.1.1) Condurre indagini sulla conoscenza della popolazione generale in merito alle differenze di genere nella salute	Ministero Salute, MIUR, ISS, AGENAS, Regioni Società scientifiche, IRCCS, AIFA, Fondazioni	Questionari online o cartacei
D.1.2) Individuare modelli comunicativi (mezzi e strumenti) adeguati al target	Ministero Salute, MIUR, ISS, AGENAS, Regioni Società scientifiche, IRCCS, AIFA, Fondazioni	Strumenti e modelli di comunicazione
D.1.3) Individuare, per ogni target, i fattori che potrebbero influenzare il successo della comunicazione. Attenzione particolare in tale ambito sarà rivolta alla iconografia ed al linguaggio, sia nelle sue componenti emotive che logiche	Ministero Salute, MIUR, ISS, AGENAS, Regioni, AIFA, Fondazioni	Focus groups Questionari di gradimento online o cartacei
D.1.4) Predisporre strategie di comunicazione destinate al personale sanitario e ai ricercatori	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni Società scientifiche, IRCCS, Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici, AIFA, Fondazioni	Incontri Seminari Corsi (frontali o online)
D.1.5) Effettuare indagini successive alle iniziative di informazione e comunicazione per valutarne l'efficacia	Ministero Salute, ISS, AIFA, AGENAS, Regioni, IRCCS, Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici, Fondazioni	Indagini post campagna (CAWI-CATI- questionari)

Obiettivo specifico D.2:

Informare e sensibilizzare i professionisti sanitari e i ricercatori sull'importanza di un approccio di genere in ogni settore della medicina

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
D.2.1) Predisporre risorse informative disponibili online per gli operatori sanitari e per i ricercatori	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni, AIFA	Creazione siti internet dedicati Pubblicazioni online Creazione di centri di documentazione all'interno delle biblioteche scientifiche
D.2.2) Rendere disponibile sui siti web istituzionali, regionali e aziendali e sulle Biblioteche multimediali, risorse informative sulle differenze di genere nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie comuni ai due sessi	Ministero Salute, ISS, AIFA, AGENAS, Regioni, IRCCS, Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici, Fondazioni	Dati e informazioni su nuove evidenze scientifiche Linee guida Raccomandazioni e altri documenti

Obiettivo specifico D.3:

Informare e sensibilizzare la popolazione* generale *e i pazienti sulla Medicina di Genere, attraverso campagne e iniziative di comunicazione con il coinvolgimento del giornalismo e dei media

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
D.3.1) Realizzare campagne di informazione sulle differenze di genere in sanità, indirizzata alla popolazione generale e ai pazienti avvalendosi di diversi canali comunicativi, sia tradizionali che innovativi	Ministero Salute, MIUR, ISS, Regioni Società scientifiche, IRCCS, AIFA, Fondazioni	Opuscoli, video, conferenze, monitoraggio social network
D.3.2) Fornire ai media informazioni appropriate e rilevanti, attraverso specifiche linee-guida, sulla Medicina di Genere, ad opera di esperti nazionali e regionali	Ministero Salute, MIUR, ISS, AGENAS, Regioni, Società scientifiche, IRCCS, AIFA	Linee guida, Raccomandazioni, articoli su nuove evidenze scientifiche, interviste, conferenze stampa

MONITORAGGIO E AGGIORNAMENTO DEL PIANO

L'attuazione delle azioni di promozione, applicazione e sostegno alla Medicina di Genere previste nel presente Piano sarà monitorata dall' **Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere**, che verrà istituito ai sensi del Comma 5 dell'art.3 della Legge 3/2018. L'ISS è stato individuato quale ente vigilato titolare dell'Osservatorio e garante della attendibilità e appropriatezza dei dati rilevati, anche con il coinvolgimento degli altri enti vigilati (IRCCS, AIFA, AGENAS, etc.). L'allestimento dell'Osservatorio prevede anche la consultazione della Commissione dei rappresentanti regionali, in parte già individuati durante la redazione del presente Piano, concordata con AGENAS.

Per l'individuazione delle metodologie di rilevazione e la scelta degli indicatori da utilizzare, finalizzati al monitoraggio e all'aggiornamento del Piano, l'ISS si avvale, attraverso la sottoscrizione di appositi accordi, della collaborazione di soggetti pubblici, nonché del supporto dell'Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche sulla Sicurezza nella Sanità, istituito dall'art. 3 della legge n. 24/2017 presso AGENAS secondo modalità di raccordo concordate con quest'ultimo; dell'UVI (Ufficio Valutazione Impatto), istituito preso il Senato della Repubblica per la valutazione dell'impatto delle norme; di centri dedicati alla Medicina di Genere già esistenti sia universitari, come ad esempio il Centro Universitario di Studi sulla Medicina di Genere dell'Università di Ferrara, che afferenti al SSN e presenti in varie regioni d'Italia o che, a seguito del presente Piano di sviluppo sanitario, verranno creati in futuro.

Il presente Piano sarà aggiornato ogni tre anni sulla base degli esiti del monitoraggio annuale, prodotto dal suddetto Osservatorio, che produrrà anche i dati utili alla relazione annuale che il Ministro della Salute dovrà trasmettere al Parlamento.

Obiettivi dell'Osservatorio:

OBIETTIVO GENERALE

- Assicurare l'avvio, il mantenimento nel tempo e il monitoraggio delle azioni previste dal presente Piano, aggiornando nel tempo gli obiettivi specifici in base ai risultati raggiunti

OBIETTIVI A BREVE E MEDIO TERMINE

- Assicurare il contributo delle diverse istituzioni centrali (Ministero della Salute, ISS, AGENAS, UVI, AIFA,) e regionali (Conferenza Stato Regioni, tavoli tecnici regionali), anche attraverso la costituzione di gruppi di lavoro con rappresentanti dei soggetti istituzionali coinvolti, al cui interno vengano definiti i reciproci ambiti di attività, al fine di rendere sincronici gli interventi per l'effettiva implementazione e coordinamento delle attività previste dal Piano
- Assicurare il monitoraggio del Piano e il suo aggiornamento periodico

OBIETTIVI A LUNGO TERMINE

- Garantire che tutte le regioni, in tutti i contesti appropriati, abbiano avviato programmi di diffusione della Medicina di Genere secondo le indicazioni del Piano
- Promuovere l'interattività delle azioni di diffusione della Medicina di Genere tra gli assessorati regionali

APPENDICE

Bibliografia

Addo M, Altfeld M. Sex-based differences in HIV type 1 pathogenesis. J Infect Dis. 2014; 209 Suppl 3: S86-92

Agabio R, Pisanu C, Gessa GL, Franconi F. Sex Differences in Alcohol Use Disorder. Curr Med Chem. 2017;24(24):2661-2670

Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11(2):e004437

Baggio G. Gender medicine: a interdisciplinary approach to medicine. G Ital Med Lav Ergon. 2017;39(3):196-198

Ballo P, Balzi D, Barchielli A, Turco L, Franconi F, Zuppiroli A. Gender differences in statin prescription rates, adequacy of dosing, and association of statin therapy with outcome after heart failure hospitalization: a retrospective analysis in a community setting. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(3):311-319

Barnes PJ. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(8):813-824

Basch E, Abernethy AP, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized control trial. J Clin Oncol, 2015; 34:557-565

Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. J Clin Oncol. 2012; 30:4249-4255

Basili S, Raparelli V, Proietti M, Tanzilli G, Franconi F. Impact of sex and gender on the efficacy of antiplatelet therapy: the female perspective. J Atheroscler Thromb. 2015;22(2):109-125

Bhuyan SS, Shiyanbola O, Deka P, et al. The Role of Gender in Cost-Related Medication Nonadherence Among Patients with Diabetes. J Am Board Fam Med. 2018; 31(5):743-751

Bianco T, Cillo U, Amodio P, et al. Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation. Blood Purif. 2013;36(3-4):231-236

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Age- and sex-based ranges of platelet count and cause-specific mortality risk in an adult general population: prospective findings from the Molisani study. Platelets. 2018;3:312-315

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Mediterranean-type diet is associated with higher psychological resilience in a general adult population: findings from the Molisani study. Eur J Clin Nutr. 2018;72:154-160

Buoncervello M, Marconi M, Carè A, Piscopo P, Malorni W, Matarrese P. Preclinical models in the study of sex differences. Clin Sci (Lond). 2017;131(6):449-469

Campesi I, Franconi F, Seghieri G, Meloni M. Does gender-specific risk of cardiovascular events in type 2 diabetic patients depend on the type of treatment? The question remains open. Pharmacol Res. 2017;119:476.480

Campesi I, Franconi F, Seghieri G, Meloni M. Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complications associated with diabetes. Pharmacol Res. 2017;119:195-207

Campesi I, Marino M, Cipolletti M, Romani A, Franconi F. Put "gender glasses" on the effects of phenolic compounds on cardiovascular function and diseases. Eur J Nutr. 2018 Apr 25. doi: 10.1007/s00394-018-1695-0. [Epub ahead of print]

Capone I, Marchetti P, Ascierto PA, Malorni W, Gabriele L. Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2018;9:552-558

Carducci M, Mussi A, Lisi S, Muscardin L, Solivetti FM. Lupus mastitis: a 2-year history of a single localization of lupus erythematosus mimicking breast carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(2):260-262

Carè A, Bellenghi M, Matarrese P, Gabriele L, Salvioli S, Malorni W. Sex disparity in cancer: roles of microRNAs and related functional players. Cell Death Differ. 2018;25(3):477-485

Carpiniello B, Pinna F, Tusconi M, Zaccheddu E, and Fatteri F. Gender Differences in Remission and Recovery of Schizophrenic and Schizoaffective Patients: Preliminary Results of a Prospective Cohort Study. Schizophrenia Res Treatment. 2012;2012:576369-74

Celestino I, Checconi P, Amatore D, et al. Differential Redox State Contributes to Sex Disparities in the Response to Influenza Virus Infectionin Male and Female Mice. Front Immunol. 2018;9:1747 - 1752

Cercato MC. Narrative medicine in the oncological clinical practice: the path from a story-telling intervention to a narrative digital diary. Recenti Prog Med. 2018; 109(6):324-327

CharonR. Narrative Medicine. A model for empathy, reflection, profession and trust. JAMA 2001; 286: 1897-1902

Coenraads PJ, Aberer W, Cristaudo A, et al. Allergy Alert Test for p-Phenylenediamine-Allergic Hair Dye Users. Dermatitis. 2018;29(5):250-257

Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, et al. The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP study. Scientific World Journal. 2015;2015:787451-55

Conforti et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2018; 19:737–746

Curno MJ, Rossi S, Hodges-Mameletzis I, Johnston R, Price MA, Heidari S. A Systematic Review of the Inclusion (or Exclusion) of Women in HIV Research: From Clinical Studies of Antiretrovirals and Vaccines to Cure Strategies. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;71(2):181-8

Currier JS, Spino C, Grimes J et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The AIDS Clinical Trials Group 175 Team. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000; 24:316-324

De Giorgi A, Fabbian F, Tiseo R, et al. Weekend hospitalization and in hospital mortality: a gender effect? Am J Emerg Med. 2015;33(11):1701-1703

de Waure C, Bruno S, Furia G, Di Sciullo L, Carovillano S, Specchia ML, Geraci S, Ricciardi W. Health inequalities: an analysis of hospitalizations with respect to migrant status, gender and geographical area. BMC Int Health Hum Rights. 2015;15:2-9

Del Principe D, Marconi M, Matarrese P, Villani A, Malorni W. Gender disparity in pediatric diseases. Curr Mol Med. 2013;13(4):499-513

Del Principe D, Ruggieri A, Pietraforte D, et al. The relevance of estrogen/estrogen receptor system on the gender difference in cardiovascular risk. Int J Cardiol. 2015;187:291-298

Delmas MC, Jadand C, De Vincenzi I et al. Gender differences in CD4+ cell counts persist after HIV-1 infection. SEROCO Study Group. AIDS 1997; 11:1071-1073

Di Nuovo F, Onorati M, Martini A, Tremamondo J, Ramponi IMA. The experience of the Rhodense Local Health Authority in the field of Gender-Specific Medicine. Ital J Gender-Specific Med. 2018;4(2):e83-e85

Di Nuovo F, Onorati M, Nicola M, Cassoni M. Looking into the differences of physician gender in medical practice. Ital J Gender-Specific Med. 2018;4(1):e34-e35

Donati MB. The "common soil hypothesis": evidence from population studies? Thromb Res. 2010;125 Suppl 2:S92-95

Donati P, Muscardin L, Cota C, Panetta C, Paolino G. The melanocytic epithelioid cell nevus of the thigh of woman: a simulator of melanoma. Am J Dermatopathol. 2012;34(8):853-855

Doull M, Welch V, Puil L, et al. Development and evaluation of 'Briefing notes as a novel knowledge translation tool to aid the implementation of sex/gender analysis in systematic reviews: a pilot study. PLoS One. 2014; 9:e110786

Doull M, Welch V, Puil L, et al. Development and evaluation of 'Briefing notes as a novel knowledge translation tool to aid the implementation of sex/gender analysis in systematic reviews: a pilot study. PLoS One. 2014; 9:e110786

Fabbian F, De Giorgi A, Tiseo R, et al. Takotsubo cardiomyopathy, sepsis and clinical outcome: does gender matter? Am J Emerg Med. 2015;33(10):1525-1527

Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, et al. Chronotype, gender and general health. Chronobiol Int. 2016;33(7):863-882

Faisal Ahmed S et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). Clinical Endocrinology. 2016; 84: 771–788

Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Lancet. 1998; 352:1510-1514

Fitch KV, Srinivasa S, Abbara S et al. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. J Infect Dis. 2013; 208:1737-1746

Flori E, Mastrofrancesco A, Kovacs D, et al. The activation of PPARγ by 2,4,6-Octatrienoic acid protects human keratinocytes from UVR-induced damages. Sci Rep. 2017;7(1):9241

Franconi F, Campesi I. Sex Impact on Biomarkers, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Curr Med Chem. 2017;24(24):2561-2575

Franconi F, Rosano G, Campesi I. Need for gender-specific pre-analytical testing: the dark side of the moon in laboratory testing. Int J Cardiol. 2015;179:514-535

Gabriele L, Buoncervello M, Ascione B, Bellenghi M, Matarrese P, Carè A. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. Ann Ist Super Sanita. 2016;52(2):213-222

Gambardella L, Vona R, Pichini S, Pacifici R, Malorni W, Straface E. Gender difference in platelet aggregation and reactivity induced by recombinant human erythropoietin. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(4):789-791

Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P et al. Does patient sex affect human immunodeficiency virus level? Clin Infect Dis. 2002; 35:313-322

Garcia M, Mulvagh SL, Noel Bairey Merz C et al. Cardiovascular disease in women: Clinical perspectives. Circul Res. 2016; 118(8):1273-1293

Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. PLos One 2013; 8:e80242

Ghadri JR, Kato K, Camman VL, et al. Longterm prognosis with Takotsubo Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2018; 72(8):874-882

Giammarioli AM, Siracusano A, Sorrentino E, Bettoni M, Malorni W. Integrating gender medicine into the workplace health and safety policy in the scientific research institutions: a mandatory task. Ann Ist Super Sanita. 2012;48(3):311-318

Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. Cerebral Cortex.2001;11:490-497

Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. Res Integr Peer Rev. 2016; 1:2-5

Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8:136-141

Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, et al. Sex differences in cardiovascular disease - Impact on care and outcomes. Front Neuroendocrinol. 2017 Jul;46:46-70

Iacoviello L, Bonaccio M, Cairella G, et al. Diet and primary prevention of stroke: Systematic review and dietary recommendations by the ad hoc Working Group of the Italian Society of Human Nutrition. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28:309-334

Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111:823-828

Jenkins M. TTUHSC Laura W Bush Institute for Women's Health, J Women's Health 2016; 25(2):181-187

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. J Affect Disord. 1993;29(2-3):85-96

Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016;16(10):626-638

Knower KC, To SQ, Leung YK, Ho SM, Clyne CD. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. Endocr Relat Cancer. 2014; 21(2):T33-55

Kokturk N, Kilic H, Baha A, Lee SD, Jones PW. Sex Difference in Chronic Obstructive Lung Disease. Does it Matter? A Concise Review. COPD. 2016;13(6):799-806

Kwok CS, Potts J, Gulati M, et al. Effect of Gender on Unplanned Readmissions After Percutaneous Coronary Intervention (from the Nationwide Readmissions Database). Am J Cardiol.2018; 121(7):810-817

Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS 2010; 24: 1228-1230

Lauretta R, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Gender in endocrinological diseases: biological and clinical differences. Ital J Gender-Specific Med. 2017; 3(3):109-116

Lauretta R, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Appetecchia M. Gender in Endocrine Diseases: Role of Sex Gonadal Hormones. Int J of Endocrinol. 2018; 2018:4847376-81

Lee G, Tubby J. Preeclampsia and the risk of cardiovascular disease later in life. A review of the evidence. Midwifery. 2015; 31:112734-39

Lee PA. Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders international consensus conference on intersex. Pediatrics. 2006, 118:E488–500

Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. G Ital Dermatol Venereol. 2018;153(2):243-255

Lora V, Kanitakis J, Latini A, Cota C. Lichen striatus associated with etanercept treatment of rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):e90-e92

Manfredini R, Fabbian F, Pala M, et al. Seasonal and weekly patterns of occurrence of acute cardiovascular diseases: does a gender difference exist? J Womens Health (Larchmt). 2011;20(11):1663-1668

Manfredini R, Salmi R, Cappadona R, Signani F, Basili S, Katsiki N. Sex and Circadian Periodicity of Cardiovascular Diseases: Are Women Sufficiently Represented in Chronobiological Studies? Heart Fail Clin. 2017;13(4):719-738

Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Cardinali G, et al. Pharmacological PPARγ modulation regulates sebogenesis and inflammation in SZ95 human sebocytes. Biochem Pharmacol. 2017;138:96-106

Matarrese P, Colasanti T, Ascione B, et al. Gender disparity in susceptibility to oxidative stress and apoptosis induced by autoantibodies specific to RLIP76 in vascular cells. Antioxid Redox Signal. 2011;15(11):2825-2836

Mayer KH, Venkatesh KK. Interactions of HIV, other sexually transmitted diseases, and genital tract inflammation facilitating local pathogen transmission and acquisition. Am J Reprod Immunol. 2011; 65:308-316

McGregor AJ, Hasnain M, Sandberg K, Morrison MF, Berlin M, Trott J. How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources. Biol Sex Differ. 2016;7 (Suppl 1):46-51

Meditz AL, MaWhinney S, Allshouse A et al. Sex, race, and geographic region influence clinical outcomes following primary HIV-1 infection. J Infect Dis 2011; 203: 442-451

Menon R, Di Dario M, Cordiglieri C, et al. Gender-based blood transcriptomes and interactomes in multiple sclerosis: Involvement of SP1 dependent gene transcription. J Autoimmun. 2012;38(2-3):J144-55

Moretti A.M., S. Tafuri, D. Parisi, C. Germinarlo Epidemiology of Pulmonary Embolism in Apulia from analysis of current data. Monaldi Arch Chest Dis. 2010; 73:1-6

Moretti A.M., Gallone M.S., Parisi D, Tafuri S., Germinario C. Gender differences and hospitalization for COPD: an analysis of data from Puglia (Italy).Ital J Gender-Specific Med. 2015; 1(2):66-72

Musacchio E, Perissinotto E, Sartori L, et al. Hyperuricemia, Cardiovascular Profile, and Comorbidity in Older Men and Women: The Pro.V.A. Study. Rejuvenation Res. 2017;20(1):42-49

Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. Nat Rev Genet. 2008; 9(12):911-922

Ofotokun I, Pomeroy C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. Top HIV Med. 2003; 11:55-9

Ortona E, Delunardo F, Baggio G, Malorni W. A sex and gender perspective in medicine: a new mandatory challenge for human health. Preface. Ann Ist Super Sanita. 2016;52(2):146-148

Ortona E, Margutti P, Matarrese P, Franconi F, Malorni W. Redox state, cell death and autoimmune diseases: a gender perspective. Autoimmun Rev. 2008;7(7):579-584

Ortona E, Matarrese P, Malorni W. Taking into account the gender issue in cell death studies. Cell Death Dis. 2014;5:e1121

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

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018.

Ostan R, Monti D, Gueresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. Clin Sci (Lond). 2016; 130(19):1711-1725

Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. Am J Epidemiol. 1997;146:350–357

Paolino G, Zalaudek I, Carbone A, et al. Epidemiological, dermoscopical and pathological evaluation of melanocytic lesions of the buttock in a 5-year period: a female prevalence. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(6):e287-e289

Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. Pigment Cell Melanoma Res. 2018;31(4):461-465

Pereira A, Ferrara G, Calamaro P, et al.. The Histopathological Spectrum of Pseudolymphomatous Infiltrates in Cutaneous Lupus Erythematosus. Am J Dermatopathol. 2018;40(4):247-253

Pérez-Molina JA, Mora Rillo M, Suarez-Lozano I et al. Gesida 5808 Study Group. Response to combined antiretroviral therapy according to gender and origin in a cohort of naive HIV-infected patients: GESIDA-5808 study. HIV Clin Trials. 2012; 13:131-141

Pierdominici M, Ortona E, Franconi F, Caprio M, Straface E, Malorni W. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system. Curr Pharm Des. 2011;17(11):1046-1055

Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Franconi F, Del Prato S Gender difference in diabetes related excess risk of cardiovascular events: When does the 'risk window' open? J Diabetes Complications. 2017;31(1):74-79

Polis CB, Philips SJ, Curtis KM et al. Hormonal contraceptive methods and risk of HIV acquisition in women: a systematic review of epidemiological evidence. Contraception. 2014; 90:360-390

Prins M, Robertson JR, Brettle RP, et al. Do gender differences in CD4 cell counts matter? AIDS 1999; 13:2361-2364

Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. Biol Sex Differ. 2016; 7:35-39

Quaderni del Ministero della Salute, n. 26 aprile 2016I. Il genere come determinante di salute- Lo sviluppo della Medicina di Genere per garantire equità e appropriatezza della cura

Ramot Y, Mastrofrancesco A, Camera E, Desreumaux P, Paus R, Picardo M. The role of PPARγ-mediated signalling in skin biology and pathology: new targets and opportunities for clinical dermatology. Exp Dermatol. 2015;24(4):245-251

Raparelli V, Morano S, Franconi F, Lenzi A, Basili S. Sex Differences in Type-2 Diabetes: Implications for Cardiovascular Risk Management. Curr Pharm Des. 2017;23(10):1471-1476

Rapporto Vaccini 2017: la sorveglianza post marketing in Italia. Agenzia Italiana del Farmaco

17° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia. Agenzia Italiana del Farmaco

Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. Physiol Rev. 2017;97(1):1-37

Roberts JE, Gilboa E, Gotlib IH. Ruminative Response Style and Vulnerability to Episodes of Dysphoria: Gender, Neuroticism, and Episode Duration. Cognitive Therapy and Research. 1998; 22(4):401–423

Ruggieri A, Gagliardi MC, Anticoli S. Sex-Dependent Outcome of Hepatitis B and C Viruses Infections: Synergy of Sex Hormones and Immune Responses? Front Immunol. 2018;9:2302-2307

Ruggieri A, Gambardella L, Maselli A, et al.. Statin-induced impairment of monocyte migration is gender-related. J Cell Physiol. 2014;229(12):1990-1998

Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. Ital J Gender-Specific Med. 2016;2(3):93-98

Ruoppolo M, Caterino M, Albano L, et al. Targeted metabolomic profiling in rat tissues reveals sex differences. Sci Rep. 2018;8(1):4663-4668

Ruoppolo M, Scolamiero E, Caterino M, Mirisola V, Franconi F, Campesi I. Female and male human babies have distinct blood metabolomic patterns. Mol Biosyst. 2015;11(9):2483-2492

Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, McEwen B. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. Psychoneuroendocrinology. 2001;26(3):225-240

SeidmanA, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002; 20:1215-1221

Shah VN, Wu M, Polsky S, et al. Gender differences in diabetes self-care in adults with type 1 diabetes: Findings from the T1D Exchange clinic registry. J Diabetes Complications. 2018;32(10): 961-965

Shaw LJ, Pepine CJ, Xie J, et al. Quality and equitable health care gaps for women: attributions to sex differencesin cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol. 2017; 70:37388-93

Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. Calcif Tissue Int. 2017;101(3):229-247

Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GM. Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. Handb Exp Pharmacol. 2012; 214:91-105

Sterling TR, Lyles CM, VlahovD et al. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type RNA levels among seroconverters. J Infect Dis. 1999; 180:666-672

Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. N Engl J Med. 2001; 344:720-725

Straface E, Gambardella L, Brandani M, Malorni W. Sex differences at cellular level: "cells have a sex". Handb Exp Pharmacol. 2012;(214):49-65

Straface E, Gambardella L, Pagano F, et al. Sex Differences of Human Cardiac Progenitor Cells in the Biological Response to TNF-α Treatment. Stem Cells Int. 2017; 2017:4790563-68

Straface E, Malorni W, Pietraforte D. Sex Differences in Redox Biology: A Mandatory New Point of View Approaching Human Inflammatory Diseases. Antioxid Redox Signal. 2017;26(1):44-45

Tannenbaum C., Greaves L., Graham I.D. Why sex and gender matter in implementation research. BMC Med Res Methodol. 2016; 16:145-149

Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartage P, Gapstur SM 50-year trends in smoking-related mortality in the United States N Engl J Med. 2013;368(4):351-364

Touloumi G, Pantazis N, Babiker AG, et al. Differences in HIV RNA levels before the initation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates. AIDS. 2004; 18:1697-1705

Trama A., Boffi R., Contiero P., Buzzoni C., Pacifici R., Mangone L., AIRTUM Working Group Trends in lung cancer and smoking behavior in Italy: an alarm bell for women. Tumori 2017;103(6):543-550

Trevisan C, Pamio MV, Curreri C, et al. The effect of childcare activities on cognitive status and depression in older adults: gender differences in a 4.4-year longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33(2):348-357

Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:2506-2512

Usall J, Araya S, Ochoa S, Busquets E, Gost A, Ma´rquez M. Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. Comprehensive Psychiatry. 2001;42(4):301-305

Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ. Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. Redox Biol.2017;12:806-813.

van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. Am J Clin Nutr. 2011;94:913-920

Varì R, Scazzocchio B, D'Amore A, Giovannini C, Gessani S, Masella R. Gender-related differences in lifestyle may affect health status. Ann Ist Super Sanita. 2016;52(2):158-166

Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, et al. Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. Cardiovasc Res. 2017;113(7):711-724

Veronese N, Stubbs B, Trevisan C, et al. Poor Physical Performance Predicts Future Onset of Depression in Elderly People: Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. Phys Ther. 2017;97(6):659-668

Veronese N, Trevisan C, De Rui M, et al. Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and Risk for Type 2 Diabetes in Older Men and Women: The Pro.V.A Study. Can J Diabetes. 2016;40(2):158-163

Vitale C, Fini M, Spoletini I, Lainscak M, Seferovic P, Rosano GM. Under-representation of elderly and women in clinical trials. Int J Cardiol. 2017;232:216-221

Vona R, Ascione B, Malorni W, Straface E. Mitochondria and Sex-Specific Cardiac Function. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:241-256

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-952

Gruppo redazionale

Il presente Piano è stato redatto da:

- ✓ ***Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità***
  -Dott.ssa Alessandra Carè
  -Dott.ssa Sandra Gessani
  -Prof. Walter Malorni
  -Dott. Matteo Marconi
  -Dott.ssa Elena Ortona

- ✓ ***Ministero della Salute***
  -Direzione generale della prevenzione sanitaria: Dott.ssa Serena Battilomo, Dott.ssa Renata Bortolus, Dott.ssa Maria Grazia Privitera, Dott.ssa Sara Terenzi
  -Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico: Dott. Pietro Calamea
  -Direzione generale delle professioni sanitarie e delle risorse umane del Servizio Sanitario Nazionale: Dott.ssa Maria Teresa Loretucci
  -Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali: Dott.ssa Francesca Furiozzi
  -Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità: Dott.ssa Maria Novella Luciani, Dott.ssa Chiara Mannelli

  Hanno collaborato:

- ✓ ***Tavolo tecnico-scientifico di esperti e referenti per le Regioni***
  - *Prof.ssa Giovannella Baggio Presidente Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, Professore Ordinario f.r., Cattedra di Medicina di Genere Università di Padova (2013-2017), Scientific Editor dello Italian Journal of Gender-specific Medicine*
  - ***Calabria*** *- Dott.ssa Caterina Ermio Dir.f.f. UOC Neurologia POLT ASP CZ Referente Tavolo Medicina di Genere per il Dipartimento Salute Regione Calabria*
  - ***Campania*** *- Dott.ssa Maria Gabriella De Silvio Medico Chirurgo, Specialista in Ginecologia e Ostetricia Dirigente Responsabile Unità Operativa Materno – Infantile DSB 60 ASL Salerno, Presidente Comitato Unico di Garanzia ASL Salerno Vicepresidente Nazionale del Gruppo Italiano Salute e Genere*
  - ***Emilia-Romagna*** *- Dott.ssa Fulvia Signani Psicologa e Sociologa, Azienda USL di Ferrara; Docente di Sociologia di Genere e Vice Direttrice del Centro Universitario di Studi sulla Medicina di Genere dell'Università di Ferrara; Componente della Commissione "Medicina di Genere ed Equità" della Regione Emilia-Romagna*
  - ***Lombardia*** *- Dott.ssa Franca Di Nuovo Direttore Unità Operativa di Anatomia Patologica, ASST Rhodense, Referente regione Lombardia per la Medicina di Genere*
  - ***Molise*** *- Prof.ssa Cecilia Politi, direttore UOC Medicina Interna P.O. "F. Veneziale" - Isernia, ASREM ; responsabile Area " Medicina di Genere" della F.A.D.O.I. (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti); membro della Commissione di Medicina di Genere di FNOMCeO; docente di Medicina Interna e di Endocrinologia " Università la Sapienza" - Polo didattico del Molise*
  - ***Piemonte*** *- Dott. Vincenzo Cucco, referente Centro Regionale contro le discriminazioni*
  - ***Puglia*** *- Prof.ssa Anna Maria Moretti, Presidente Associazione GISeG; membro della Commissione di Medicina di Genere di FNOMCeO Responsabile regione Puglia per la Medicina di Genere*

- ***Veneto*** *- Dott.ssa Maria Chiara Corti epidemiologa, Responsabile dell'UOC Servizio Epidemiologico e Registri, Azienda Zero, Regione del Veneto. Dott.ssa Eliana Ferroni epidemiologa, UOC Servizio Epidemiologico e Registri, Azienda Zero, Regione del Veneto*

- ✓ ***Referenti degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS):***

- *Prof.ssa Marialuisa Appetecchia - Istituti Fisioterapici Ospitalieri- Roma Coordinatore*
- *Dott.ssa Cecilia Invitti - IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Milano*
- *Dott.ssa Daniela Trabattoni - Centro Cardiologico Monzino, IRCCS – Milano*
- *Professor Enrico Ferrazzi - Fondazione Policlinico Ca' Granda - Milano*
- *Dott.ssa Marta Allena - Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino - Pavia*
- *Dott. Francesco Della Croce - Fondazione Don Carlo Gnocchi - Milano*
- *Prof.ssa Rossella Nappi - Fondazione IRCCS Policlinico S Matteo Pavia*
- *Dott.ssa Rosalba Miceli – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Milano*
- *Dott. Piero Fenu, prof.ssa Anna Sapino, dott.ssa Germana Zollesi, dott.ssa Chiara Mannelli - Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS*
- *Dott.ssa Giovanna Borsellino - Fondazione S Lucia - Roma*
- *Prof. Giuseppe Banfi - IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi - Milano*
- *Dott.ssa Cinthia Farina - Gruppo S Donato: Ospedale San Raffaele - Milano*
- *Dott.ssa Serenella Castelvecchio - IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese - Milano*
- *Dott.ssa Monica Napolitano - Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IDI-IRCCS, Roma*
- *Dott.ssa Tonia Marina Zacheo - Iov Istituto Oncologico Veneto - Padova*
- *Prof. Giuseppe Rosano - Irccs S Raffaele Pisana - Roma*
- *Dott.ssa Oriana Nanni - Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCC, Meldola (FC)*
- *Prof. Luca Chiovato, Prof.ssa Flavia Magri - Istituti Clinici Scientifici Maugeri - Pavia*
- *Prof. Alberto Martini - Istituto Gaslini - Genova*
- *Dott. Carlo Selmi - IRCCS Humanitas - Università degli Studi di Milano*
- *Prof. Fabio Barbone - Istituto Materno Infantile Burlo Garofolo Trieste*
- *Dott.ssa Giuseppina Liuzzi - Istituto Nazionale Malattie Infettive Spallanzani - Roma*
- *Dott.ssa Barbara Garavaglia - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" - Milano*
- *Prof.ssa Maria Benedetta Donati - Istituto Neuromed - Pozzilli*
- *Prof.ssa Maria Paola Landini - Istituto Ortopedico Rizzoli - Bologna*
- *Dott.ssa Paola Mosconi - Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano*
- *Dott.ssa Federica Provini - Istituto Scienze Neurologiche - Bologna*
- *Dott.ssa Annamaria Catino - Istituto Tumori Giovanni Paolo II - Bari*
- *Prof. Riccardo Masetti - Policlinico Gemelli - Roma*
- *Dott.ssa Stefania Gori - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)*

Inoltre, il Piano è stato condiviso e perfezionato con il supporto di AGENAS e AIFA.

Acronimi

ADHD Disturbo da deficit di attenzione e iperattività
AGENAS Agenzia Nazionale per i Servizi sanitari regionali
AIFA Agenzia Italiana del Farmaco
ASL Azienda Sanitaria Locale
BPCO Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CCM Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie
CE Comunità Europea
CNR Centro Nazionale delle Ricerche
CPMP Committee for Proprietary Medicinal Products
DAS Disordini dello spettro autistico
DSD Disorders of Sex Development
EBM Evidence Based Medicine
ECM Educazione Continua in Medicina
ERA-NET European Research Area
ERANET European Research Area Net
ERC European Research Council
FAD Formazione a distanza
FADOI Federazione della Associazioni dei Dirigenti Medici Internisti
FDA Food and Drug Administration
FNOMCeO Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri
FNOPI Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche
FNOPO Federazione Nazionale Ordini della Professioni Ostetrica
FOFI Federazione Ordini Farmacisti Italiani
GISeG Gruppo Italiano Salute e Genere
IAMH Società Internazionale della salute dell'uomo
IGM Società Internazionale di Medicina di Genere
INAIL Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro
IRCCS Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
ISS Istituto Superiore di Sanità
ISTAT Istituto Nazionale di Statistica
MIUR Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
NIH National Institutes of Health
OMS Organizzazione Mondiale della Sanità
ONDA Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere
ONU Organizzazione Nazioni Unite
OSHA Agenzia Europea per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro
OSSD Organizzazione americana per lo studio delle differenze sessuali
PDTA Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali
PDX Patient-derived xenografts
PROs Patient Reported Outcomes
QdV Qualità della Vita
SIMG Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
SIP Società Italiana di Pediatria
SIR Società Italiana di Reumatologia
UVI Ufficio Valutazione Impatto del Senato