

**CENTRO REGIONALE DI COORDINAMENTO DELLA SALUTE E MEDICINA DI GENERE
(DGR 144/2014)**

Programma delle azioni 2014-2015

AZIONI TRASVERSALI

1. RICOGNIZIONE DELLE ESPERIENZE TERRITORIALI

Ricognizione e costituzione archivio sulle principali linee di intervento e azioni territoriali, regionali, nazionali e internazionali in materia di Salute e medicina di genere, anche al fine di condividere buone pratiche attuate nel territorio regionale.

La ricognizione sarà avviata a partire da settembre 2014 e costituirà attività ordinaria del Centro regionale effettuata in collaborazione con i Centri aziendali. L'obiettivo è quello di avere a disposizione un riferimento documentale condiviso a livello regionale attraverso i sistemi informativi.

2. ISTITUZIONE CENTRI DI COORDINAMENTO AZIENDALE

Indirizzi alle aziende sanitarie per la costituzione e il funzionamento dei Centri aziendali, secondo le indicazioni di seguito specificate.

La costituzione dei Centri aziendali dovrà avvenire entro il 15 settembre 2014. Il Centro regionale avrà cura di richiedere e conservare gli atti aziendali di costituzione dei Centri e di nomina dei relativi coordinatori.

3. FORMAZIONE REGIONALE E AZIENDALE

Il Centro regionale, in raccordo con tutti i soggetti interessati nonché competenti in materia, definirà percorsi di sensibilizzazione e formazione degli operatori sanitari verso il determinante genere.

AZIONI PRIORITARIE

1. LA GRAVIDANZA COME FINESTRA SULLA SALUTE FUTURA DELLA DONNA.
2. TUMORE DELLA PROSTATA: prevenzione.
3. CHEMIOTERAPIA ANTITUMORALE CON LE FLUOROPIRIMIDINE IN VARI TIPI DI TUMORI SOLIDI, PERSONALIZZATA IN BASE AL GENERE.
4. ENDOMETRIOSI: diagnosi precoce e terapia.
5. INDICATORI DI SALUTE: SCREENING COLON RETTO E PAZIENTI CON IMA STEMI.
6. FARMACI ANTIDIABETICI TRADIZIONALI E DI NUOVA GENERAZIONE: quali differenze di genere.

Indirizzi alle aziende sanitarie per la costituzione del “Centro di coordinamento aziendale per la Salute e la medicina di genere”

Principi ispiratori

Il Centro di coordinamento aziendale si ispira ai principi di equità, personalizzazione e appropriatezza, al fine di garantire all'interno delle strutture sanitarie pubbliche la presa in carico della persona, tenendo conto della differenza di genere, e per ottenere non solo la parità di accesso alle cure di donne e uomini, ma anche una sempre maggiore adeguatezza e appropriatezza secondo il genere.

Per raggiungere questo obiettivo occorre che all'interno del centro ci sia una integrazione trasversale di specialità e competenze, affinché si formi una cultura e una presa in carico della persona che tenga presente le differenze di genere, non solo sotto l'aspetto anatomico fisiologico, ma anche sotto l'aspetto delle differenze biologico-funzionali, psicologiche, sociali e culturali, oltre che, ovviamente, di risposta alle cure.

Obiettivi dell'attività

Il Centro di coordinamento aziendale persegue i seguenti obiettivi:

1. Promuovere percorsi assistenziali integrati di cure in ottica di genere.
2. Sviluppare soluzioni innovative di accesso ai servizi sulla base del genere.
3. Promuovere una consapevolezza sociale e individuale sui fattori di rischio legati alla salute femminile.
4. Favorire una cultura sanitaria di genere.
5. Promuovere la ricerca sanitaria di genere.
6. Promuovere l'integrazione del principio di pari opportunità nelle politiche programmate dell'Azienda.

Funzioni operative

Il Centro di coordinamento aziendale, nello svolgimento delle proprie attività si raccorda con il Centro regionale di coordinamento della Salute e medicina di genere.

Per il perseguimento degli obiettivi il Centro di coordinamento aziendale assume le seguenti funzioni:

1. definisce annualmente un Piano delle attività, sulla base degli indirizzi stabiliti dal Centro regionale nel Programma regionale delle attività;
2. individua percorsi diagnostici terapeutico assistenziali (PDTA) che garantiscano a livello aziendale un approccio multidisciplinare e multiprofessionale alla malattia, promuovendo il lavoro di equipe attraverso l'integrazione e la comunicazione tra tutti gli operatori sanitari

- coinvolti, sia a livello territoriale che ospedaliero;
3. stabilisce, per ogni PDTA, indicatori di processo e di esito che permettano la valutazione e il monitoraggio delle azioni di miglioramento avviate;
 4. promuove un'offerta di servizi a partire dal livello territoriale che, riducendo l'uso improprio di prestazioni diagnostiche e terapeutiche, tenga conto delle esigenze delle donne relativamente alla loro disponibilità di tempo, anche ripensando spazi e tempi nelle strutture, al bisogno di corrette informazioni e di rassicurazioni sulla patologia e sui rischi, alla necessità di controlli e ai costi degli stessi;
 6. implementa gli strumenti idonei a garantire il corretto flusso informativo tra ospedale e territorio (cartella clinica informatizzata, protocolli/procedure ecc.);
 7. promuove eventi formativi che sensibilizzino e aumentino le conoscenze sulla sanità di genere tra gli operatori sanitari;
 8. favorisce campagne di sensibilizzazione nella cittadinanza.

Assetto organizzativo

Il Centro di Coordinamento è composto da:

- a) Il Coordinatore, nominato dalla Direzione Aziendale.
- b) Il Comitato aziendale, composto da professionisti delle seguenti aree:
 - Salute Mentale
 - Emergenza- urgenza
 - Prevenzione
 - Materno-infantile
 - Oncologico
 - Ospedaliera
 - Zona/distretto
 - Servizi sociali
 - MMG e PLS
 - Educazione alla salute
 - Infermieristica
 - Direzione sanitaria

Il Centro di coordinamento si può avvalere di gruppi di lavoro costituiti sulle attività specifiche, annualmente definite nel Piano delle attività, con il coinvolgimento di figure professionali interne all'Azienda ed eventualmente esterne.

La funzione di segreteria è affidata a una struttura individuata dalla direzione aziendale.

Azione Prioritaria 1

LA GRAVIDANZA COME FINESTRA SULLA SALUTE FUTURA DELLA DONNA

Lo sviluppo di complicanze in gravidanza fornisce una nuova finestra di opportunità per la malattia di cuore, lo screening del rischio precoce e di intervento per le donne.

La prevenzione delle malattie croniche deve essere una priorità di ogni Sistema Sanitario. I segni e i sintomi di malattie croniche e in particolar modo delle malattie cardiovascolari (MCV) differiscono tra uomini e donne e una grande percentuale di donne muore per MCV senza che ci siano stati sintomi premonitori.

Per le donne, i cui tassi di malattie croniche quali MCV di diabete di tipo 2 e di obesità sono in aumento, gli eventi che occorrono nella gravidanza possono fornire informazioni sulla valutazione del rischio futuro di malattie croniche quali quelle sopra menzionate. È come se durante la gravidanza compaiano, in alcune donne, patologie che rappresentano indizi di malattie future così da poter sfruttare la gravidanza come una finestra che si apre precocemente sulla salute futura di quella donna e che pertanto consente di selezionare donne a rischio sulle quali potere effettuare, dopo la gravidanza, tests di screening specifici per quelle patologie che si vuole prevenire e di cui si è “avuto sentore” nel corso della gravidanza così da migliorare la salute a lungo termine.

È ormai scientificamente accertato che la gravidanza è essenzialmente una prova da sforzo cardiovascolare e che lo sviluppo di complicanze della gravidanza quali pre-eclampsia, ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, intolleranza al glucosio, distacco di placenta, parto pretermine, ritardo di crescita intrauterino sono forse i primi marcatori clinicamente identificabili per una donna, di aumento del rischio cardiovascolare. Molte donne che sviluppano queste condizioni o già presentano nel corso della gravidanza fattori di compromissione vascolare, in genere non ancora diagnosticati, o sono inclini a svilupparli negli anni successivi alla gravidanza. Queste complicazioni della gravidanza hanno a comune molti fattori di rischio, tra cui l'iperlipidemia, la disfunzione endoteliale e la deposizione di lipidi.

L'azione prevede la valutazione del rischio cardiovascolare per tutte le donne con queste complicazioni della gravidanza, al fine di ottenere, a lungo termine, i migliori risultati possibili.

Si dovrà pertanto favorire la formazione degli operatori sull'importanza della gravidanza come test di screening per la salute futura della donna e a tale scopo si dovranno promuovere e condividere presso le Unità Ostetriche protocolli specifici da applicare non solo nell'immediato post partum ma anche nei mesi successivi per lo screening delle patologie cardiovascolari e più in generale della sindrome metabolica. Le donne identificate a rischio saranno quindi indirizzate, dopo sei mesi dal parto, presso “ambulatori post partum” che si occuperanno della prevenzione e a coloro che risulteranno positive saranno fornite indicazioni sull'adozione di stili di vita congrui, su eventuali terapie farmacologiche e saranno indirizzate per ulteriori follow-up presso centri specifici.

L'obiettivo è quello di selezionare prima possibile le donne a rischio, al fine di prevenire tutte le conseguenze future e gli oneri di assistenza sanitaria di malattie croniche quali diabete, ipertensione e insufficienza coronarica. Si tratta in sintesi di effettuare una transizione dalle cure prenatali finalizzate alla salute materno-fetale e che oggi sono molto accurate ed efficaci, a quelle postnatali da adottare nell'interesse della salute futura della madre.

Azione Prioritaria 2

TUMORE DELLA PROSTATA: prevenzione.

Il tumore della prostata e quello della mammella sono le neoplasie più frequenti rispettivamente nel sesso maschile e in quello femminile.

L'incremento di incidenza del tumore prostatico è più recente e sembra correlato al diffondersi dell'uso del PSA come test su popolazione sana.

Sia per l'una che per l'altra neoplasia si è assistito ad un miglioramento della sopravvivenza, sicuramente più costante e all'inizio più precoce nel cancro della mammella. Mentre lo screening di quest'ultimo è definito e ben consolidato, non vi sono elementi sufficienti per un uso in questo senso del PSA, il cui utilizzo incontrollato può essere responsabile di diagnosi per tumori destinati ad essere clinicamente silenti. E' comunque in atto una revisione di un possibile ruolo del PSA come screening in specifiche fasce di popolazione.

Nonostante questo aspetto il tumore della mammella e quello della prostata presentano numerose analogie (conservazione chirurgica, terapie integrate, ruolo terapeutico degli ormoni, aspetti psicologici e riabilitativi...) di grande interesse per la c. d. medicina di genere.

In questi ultimi anni si è assistito ad un evolversi delle acquisizioni per il tumore della mammella che è diventato per molti aspetti un paradigma della moderna oncologia: evoluzione della chirurgia verso la massima conservazione dell'organo; accurata tipizzazione biomolecolare con conseguente personalizzazione del trattamento; espansione della riabilitazione e della chirurgia oncoplastica; attenzione organizzativa con definizione e realizzazione delle breast-unit.

Tutto questo impegno si è rafforzato non solo per il crescere delle acquisizioni scientifiche in questa neoplasia, ma anche per la presenza di un forte associazionismo delle donne operate al seno che hanno svolto opportune azioni di lobby che sostengono l'attuale diffondersi delle breast-unit.

Sulla base di questi elementi sembrano essere obiettivi da perseguire in questo ambito:

- Promuovere l'incontro tra le associazioni di volontariato ad oggi presenti (Europa donna e Europa Uomo) con l'obiettivo di condividere e trasferire la cultura ed i percorsi dell'associazionismo femminile nell'ambito di quello legato al tumore della prostata.
- Prevedere la costituzione, in analogia con le breast unit, di prostatic center, con opportuni requisiti di soglia di attività, multidisciplinarietà, attenzione agli aspetti riabilitativi e psiconcologici.
- Adottare iniziative di studio e di comunicazione sull'appropriatezza di programmi di screening.

Azione Prioritaria 3

CHEMIOTERAPIA ANTITUMORALE CON FLUOROPIRIMIDINE IN VARI TIPI DI TUMORI SOLIDI, PERSONALIZZATA IN BASE AL GENERE

Dalla più recente letteratura internazionale sta emergendo con molta chiarezza come esistano delle profonde differenze nella farmacologia di genere che condizionano risposte e tossicità diverse di numerose classi di farmaci nelle donne rispetto agli uomini. Tali differenze di frequenza sesso-genere nelle pubblicazioni relative agli eventi avversi, può essere dovuta a fattori di farmacocinetica, farmacodinamica, assunzione di più farmaci (maggiori interazioni farmacologiche) nelle donne rispetto agli uomini. E' noto come la gestione degli eventi avversi comporti costi elevati al Sistema Sanitario Nazionale.

I chemioterapici antitumorali non costituiscono una eccezione alla regola di una maggiore incidenza di eventi avversi nel genere femminile e le dimostrazioni in tal senso riguardano numerosi farmaci quali le fluoropirimidine, i derivati del platino, le antracicline e l'etoposide. Le pubblicazioni che attestano una maggior incidenza di stomatite, alopecia, nausea, vomito e diarrea nelle pazienti di sesso femminile trattate con regimi a base di fluoropirimidine sono numerose ed hanno iniziato ad essere evidenziate nel 1992.

Le fluoropirimidine [5-fluorouracile (5-FU) e capecitabina] sono farmaci largamente utilizzati in chemioterapia antitumorale essendo inclusi nel 50% circa dei protocolli terapeutici per il trattamento di numerosi tumori solidi (ad es. carcinomi gastrointestinali, pancreatici, della mammella e della testa-collo) sia come singoli agenti che nell'ambito di regimi di associazione. Gli eventi avversi ad esse associati sono molto comuni e più frequentemente riportati nel sesso femminile. L'enzima limitante il catabolismo del 5-FU è la diidropirimidina deidrogenasi (DPD): numerosi studi si sono focalizzati sulla comprensione degli aspetti genetici e cinetici del metabolismo del 5-FU per spiegare la variabilità inter-paziente in termini di tossicità. I risultati più significativi descritti in letteratura hanno evidenziato una correlazione tra le tossicità sviluppate e un'alterazione dell'attività enzimatica di DPD.

Al fine di studiare l'attività enzimatica della DPD sono stati suggeriti numerosi approcci basati sia sulla caratterizzazione genetica che sulla caratterizzazione fenotipica dei pazienti in trattamento con fluoropirimidine.

Nello specifico, i due approcci riguardano:

- fenotipo: studio dell'attività della DPD attraverso quantificazione plasmatica del substrato naturale di DPD (Uracile, U) e del relativo prodotto (diidrouracile, UH₂). È stata riportata in letteratura una forte correlazione tra l'indice metabolico indicato come UH₂/U ratio e tossicità grave da 5-FU;
- genotipo: studio delle varianti genetiche del gene DPYD codificante per l'enzima. Più di 40

differenti mutazioni sono state ad oggi individuate a carico dell'enzima DPYD, quattro delle quali determinando un'alterazione nell'attività enzimatica sono state associate significativamente allo sviluppo di tossicità grave.

Importanti studi in letteratura hanno permesso di creare un algoritmo che descrive in maniera completa lo stato di attività dell'enzima DPD, tenendo conto del profilo genetico e fenotipico del paziente e delle sue caratteristiche fisio-patologiche (età, sesso, comorbidità, ecc.). L'utilizzo dell'approccio combinato genotipo/fenotipo associato all'algoritmo è in grado di predire il 98% dei pazienti potenzialmente suscettibili allo sviluppo di tossicità gravi (grado 3-4) precoci (entro i primi due cicli) e il 100% dei pazienti che presentano un elevato rischio di sviluppo di tossicità potenzialmente letale.

Sulla base di queste premesse l'obiettivo principale di questo progetto è quello di validare in ambedue i sessi il beneficio clinico (prevenzione del rischio di tossicità grave) e farmaco-economico di uno screening pre-trattamento del deficit di DPD e dell'adattamento del dosaggio del 5-FU basato sul monitoraggio farmacocinetico in corso di trattamento.

A tale scopo sarà condotto uno studio clinico prospettico in una coorte di pazienti affetti da diversi tumori solidi, candidati a trattamento standard con 5-FU in mono o polichemioterapia (carcinomi gastrointestinali, del pancreas, della mammella e testa-collo).

Il deficit di DPD sarà valutato pre-trattamento sulla base della determinazione del genotipo e del fenotipo (rapporto UH2/U). In base alla suddetta valutazione ogni paziente riceverà una dose di fluoropirimidine in rapporto alle indicazioni di un algoritmo predefinito. La variazione della dose del 5-fluorouracile ai cicli successivi di trattamento verrà effettuata secondo le indicazioni di un algoritmo basato sui risultati farmacocinetici. Infine avverrà il confronto tra l'incidenza di eventi avversi gravi (grado 3-4) nel gruppo di pazienti caratterizzati prima del trattamento dal punto di vista genetico e fenotipico e trattati con dose adattata di 5-fluorouracile e quella osservata in un gruppo di controllo retrospettivo trattato a dose standard in base al calcolo della superficie corporea e non caratterizzati prima della terapia.

Dal confronto della frequenza e grado di effetti tossici e costi osservati in questa coorte di pazienti rispetto ai dati corrispondenti ottenuti in una coorte retrospettiva di pazienti già trattati con 5-FU a posologia standard, senza screening e monitoraggio farmacocinetico, sarà validato l'algoritmo predittivo del deficit di DPD e quello farmacocinetico per la modifica del dosaggio al fine della prevenzione della tossicità grave.

Azione Prioritaria 4

ENDOMETRIOSI – Diagnosi precoce e terapia

L'endometriosi è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina. Il dolore pelvico e l'infertilità sono i sintomi più frequenti. Colpisce prevalentemente tra i 25 e i 35 anni e si stima un'incidenza del 10% nelle donne in età fertile e del 25-35% in quelle infertili. In Toscana, dove sono presenti circa due milioni di donne, di cui un milione in età fertile, si calcola che siano 100.000 circa quelle affette da endometriosi. Le possibili cause dell'aumento di incidenza sono legate a più fattori tra cui il ritardo della prima gravidanza (età media 32 anni nel 2013 in Toscana), il miglioramento diagnostico (con metodiche non invasive quali quelli per immagini e markers e invasive come la laparoscopia) e l'aumento dei contaminanti ambientali (sostanze in grado di alterare le funzioni del sistema endocrino).

Si tratta quindi di una malattia a forte impatto sulla salute della donna che coinvolge non solo la vita familiare e di coppia, ma anche quella lavorativa, con un aumento di psicopatologie da stress cronico e con possibili recidive che portano a ripetuti interventi chirurgici, con aumento dei costi sanitari e sociali.

L'azione prevede una prima fase nella quale occorre fare informazione e sensibilizzazione negli adolescenti, tra i medici di medicina generale e gli specialisti del territorio (social network, pubblicazioni, incontri), individuare le adolescenti a rischio di sviluppare endometriosi (questionari) e infine valutare le adolescenti che presentano fattori di rischio con metodiche non invasive (imaging e markers).

La seconda fase prevede invece di integrare nella Regione Toscana le modalità di diagnosi e trattamento dell'endometriosi con Linee Guida condivise con gli operatori sanitari, di individuare i Centri di Riferimento per le forme più severe di patologia e infine di curare l'impatto dell'endometriosi sulla salute psicofisica delle donne.

Azione Prioritaria 5

INDICATORI DI SALUTE

Screening oncologico del colon retto.

Il programma di screening oncologico del colon retto, assieme a quello della mammella e della cervice uterina è Livello Essenziale di Assistenza.

Come noto, lo screening del cancro del colon retto è raccomandato con due diversi test: la ricerca del sangue occulto fecale di tipo immunologico (SOF) e la retto sigmoidoscopia “one once in a life”.

La Toscana ha adottato come test di screening il SOF di tipo immunologico, con frequenza biennale ed è rivolto ad uomini e donne di età compresa tra i 50 e i 69-70 anni.

Nel biennio 2010-2011 lo screening ha raggiunto una estensione dell'85,2% ed è in continua ascesa (92% nel 2012), contro un dato nazionale del 2011, prodotto dall'Osservatorio nazionale screening, del 55%.

Nel 2011 il confronto fra i due sessi nello screening evidenzia una maggiore partecipazione delle donne (oltre 4 punti % rispetto agli uomini: 51,7% vs 47,3%). Con l'avanzare dell'età (dopo 65anni) si perde questo trend per minor approfondimento nelle donne. Lo screening è inoltre meno sensibile sulla donna perché diverso è il transito intestinale tra uomini e donne.

L'azione, che vede la collaborazione dell'ISPO, prevede una prima fase di indagine che riguarda i fattori connessi all'adesione o non all'invito, essendo questo un indicatore essenziale dell'impatto di un programma di screening in termini di “burden diagnostico”, così come dell'efficienza organizzativa e della qualità comunicativa del suo percorso, attraverso analisi riguardanti l'area anagrafica, l'area della comunicazione, l'area della motivazione e l'area organizzativa.

Una seconda fase di coinvolgimento delle gastroenterologie aziendali per raccogliere i dati sugli indicatori nella propria azienda e negli ospedali di riferimento, con l'obiettivo di portarli così a conoscenza degli operatori sanitari, medici di medicina generale, etc. e di indagare i fattori connessi con le differenze per arrivare a interventi mirati, sia formativi che informativi anche per i cittadini, sia organizzativi del sistema.

Pazienti con IMA STEMI

L'azione prevede di raccogliere e analizzare i dati divisi per genere su interventi di angioplastiche in pazienti con infarto acuto del miocardio (IMA), dai registri delle strutture di Cardiologia delle aziende sanitarie toscane.

Questo con l'obiettivo di valutare, in termini di genere, se esiste:

- una differente distribuzione correlata con l'età

- una differente manifestazione clinica con conseguente ritardo diagnostico
- una differente percezione della sintomatologia con una diversa modalità di ritardo nella richiesta di soccorso
- un differente approccio di comunicazione da parte del medico
- una differente distribuzione del ritardo di diagnosi correlata all'area di residenza
- una differente distribuzione nelle Aziende in relazione alla diversa organizzazione dei servizi.

Azione Prioritaria 6

FARMACI ANTIDIABETICI TRADIZIONALI E DI NUOVA GENERAZIONE: quali differenze di genere.

Il diabete è malattia importante sia per le sue conseguenze sulla mortalità e sulla morbilità, in particolare perché da stime attuali colpisce il 6% della popolazione generale con picchi di prevalenza nelle fasce di età più avanzata. Da queste stime si deduce che in Toscana più di 200.000 abitanti ne sono affetti e di questi circa la metà sono donne. È dunque evidente l'importanza di azioni correlate alla prevenzione ed alla corretta terapia di questa condizione morbosa 'a carattere sociale'.

Esistono dati ben documentati che riferiscono come nella Regione Toscana le donne diabetiche abbiano una minore percentuale di prescrizione di terapia farmacologica atta alla prevenzione ed alla cura delle malattie cardiovascolari (statine, ACEInibitori, sartani, ASA). E poco si conosce sull'uso differenziato tra i sessi dei farmaci antidiabetici, ed in particolare dei farmaci antidiabetici di nuova generazione.

L'azione prioritaria prevede un'indagine a scopo conoscitivo sulla prescrizione di farmaci antidiabetici nel nostro territorio, usando database di flusso per la prescrizione dei farmaci in oggetto nelle singole aziende sanitarie, linkandolo con dataset di pazienti diabetici.

Lo scopo è valutare:

1. differenze di genere nella prescrizione dei farmaci antidiabetici tradizionali (metformina ed insuline);
2. differenze di genere nella prescrizione dei farmaci antidiabetici nuovi (DPP-4 ¹ inibitori, e analoghi del GLP1*²);
3. correlazione tra tale prescrizione con indicatori di percorso della malattia diabetica (*Guideline Composite Indicator*) nei due sessi.

L'obiettivo è quello di creare, a livello regionale, una rete di Servizi di Diabetologia, con il compito di monitorare due aspetti fondamentali nell'ottica di genere:

1. fornire dati aggiornati su prescrizione di analoghi del GLP1 e su DPP-4 unendo dati di prescrizione a dati clinici (HbA1c, durata di malattia, tipo di diabete, comorbidità)
2. rapportare tale prescrizione con il *Guideline Composite Indicator*.

*¹ = inibitori dell'enzima Di-Pepditil-Pepditasi 4

*² = Glucagon like Peptide 1