

Anna Ruggieri, Elisabetta Straface, Eugenio Sorrentino

L'attenzione dell'Istituto Superiore di Sanità alle differenze di sesso/genere nella prevenzione e promozione della salute dei lavoratori

Istituto Superiore di Sanità, Roma

RIASSUNTO. La medicina di genere valuta l'impatto del genere sulla fisiologia umana, sulla fisiopatologia, e sulle caratteristiche cliniche delle malattie, integrando aspetti biologici, sociologici, etnici e culturali. Il decreto legge 81/2008, ha introdotto il genere nella valutazione dei rischi sul luogo di lavoro, tuttavia non esiste ancora una normativa genere-specifica riguardante il personale delle professioni sanitarie e delle istituzioni scientifiche, che è soggetto ad agenti biologici, fisici e chimici, oltre che a problemi psicosociali. L'Istituto Superiore di Sanità, ha avviato un progetto insieme a INAIL per la raccolta dei dati di copertura immunologica vaccinale nei/le lavoratori/trici del comparto sanitario, nei riguardi dei vaccini antivirali (anti morbillo-parotite-rosolia, pertosse, epatite B, varicella, tetano). I dati saranno raccolti in una banca dati, ed analizzati in modo disaggregato per sesso. I risultati forniranno elementi per implementare i sistemi di sorveglianza sanitaria e prevenzione della salute dei lavoratori, riguardo all'immunoprofilassi primaria.

Parole chiave: medicina di genere, valutazione del rischio, vaccino.

ABSTRACT. THE ATTENTION OF ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ TO THE SEX/GENDER DIFFERENCES IN WORKERS HEALTH PREVENTION AND PROMOTION. Gender medicine is a multi-faceted field of investigation integrating various aspects of psycho-social and biological sciences but it mainly deals with the impact of the gender on human physiology, pathophysiology, and clinical features of diseases. In Italy, the Decree Law 81/2008 recently introduced the gender issue in the risk assessment at the workplaces. This review briefly describes our current knowledge on gender medicine and on the Italian legislation in risk management. Public or private scientific institutions should be the first to pay attention to the safety of their workers, who are simultaneously subjected to biological, chemical and physical agents. The Istituto Superiore di Sanità (ISS) is beginning a project funded by INAIL, to monitor the hepatitis B, measles, rubella, mumps, pertussis, chickenpox, tetanus vaccines immune coverage in health care workers in Italy. The analysis of the collected data will be disaggregated for men and women and statistically analyzed with respect to the time intervals from vaccination. The results could provide useful elements to implement prevention and health surveillance programs in occupational medicine.

Key words: gender medicine, risk assessment, vaccine.

Introduzione

Dal 1998, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità - WHO) ha emesso una "sfida di genere" alle nazioni ed alle organizzazioni internazionali, al fine di: a) ottenere un migliore apprezzamento dei fattori di rischio per la salute delle donne; b) sviluppare strategie preventive per ridurre l'impatto delle malattie che colpiscono le donne più anziane (per esempio la malattia coronarica, l'osteoporosi, la demenza); c) aumentare l'enfasi sulla comprensione dei motivi per cui gli uomini sono meno longevi delle donne. Dall'emissione di questa dichiarazione è nato un nuovo campo d'indagine scientifica, chiamata Medicina di Genere, che valuta l'impatto del genere sulla fisiologia umana, sulla fisiopatologia, e sulle caratteristiche cliniche delle malattie, integrando aspetti biologici, sociologici, etnici e culturali.

Innanzitutto è importante e necessario distinguere il significato delle parole "sesso" e "genere". Mentre il termine "sesso" indica le caratteristiche e le differenze biologiche e fisiologiche legate ai cromosomi sessuali, la parola "genere" si riferisce alle caratteristiche sociali e culturali fra i sessi e riproduce l'idea esistente del ruolo che ciascuno dei sessi ha nella società.

Pertanto la medicina di genere si focalizza sul riconoscimento delle differenze e delle similitudini fra uomini e donne dal punto di vista sanitario, coinvolgendo la prevenzione, la diagnosi, la patogenesi e l'"outcome" delle malattie, nonché l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti.

Malattie sesso/genere-specifiche: alcuni esempi

Alcuni studi epidemiologici hanno ipotizzato la presenza di differenze fra uomini e donne nell'evoluzione, nella patogenesi e nella progressione delle *malattie cardiovascolari*. (5). Ad esempio nelle donne lo sviluppo delle malattie cardiovascolari avviene 10 anni più tardi rispetto agli uomini. Con l'avanzare dell'età e con il subentrare della menopausa queste differenze spariscono e gli eventi cardiovascolari diventano la principale causa di morte nelle donne (6).

Questo suggerisce un significativo ruolo protettivo da parte degli ormoni estrogeni, che hanno un ruolo protettivo sulle cellule endoteliali dei vasi sanguigni ed inibitorio sulla proliferazione delle cellule della muscolatura liscia. (7). L'identificazione di fattori di rischio appropriati per uomini e donne è di particolare rilievo. Ad esempio, i livelli di colesterolo sono determinanti di rischio cardiovascolare più importanti negli uomini che nelle donne. Mentre l'ipertensione arteriosa, il diabete e la loro combinazione sono determinanti più importanti nelle donne che negli uomini.

Differenze di genere si osservano nell'incidenza e nella mortalità per *tumori*, non solo di quelli tipicamente associati all'apparato riproduttore maschile e femminile, ma anche per quei tumori teoricamente non legati alle differenze di sesso. Il cancro è una malattia multifattoriale che si sviluppa per accumulo di danni esterni (ad esempio da esposizioni a cancerogeni o ad agenti infettivi tumorali) ed interni (ad esempio fattori ereditari, ormonali e disordini immunologici). L'ambiente occupazionale può contribuire a vari stadi d'inizio o progressione del tumore (8, 9). A causa delle differenze enzimatiche fra i sessi e della capacità metabolica per l'eliminazione di sostanze potenzialmente carcinogeniche, le donne possono avere suscettibilità diversa dagli uomini per la stessa esposizione. Inoltre, la diversa composizione corporea fra uomo e donna (distribuzione del grasso corporeo, peso, volume di plasma) possono influenzare la farmacocinetica dei farmaci e degli agenti tossici e determinare una diversa risposta alla chemioterapia.

Dalla letteratura sono note differenze, non solo biologiche, che caratterizzano uomini e donne riguardo alla suscettibilità alle *infezioni* da diversi patogeni. In generale, gli uomini sono maggiormente suscettibili alle infezioni di origine batterica, virale o parassitaria rispetto alle donne in età fertile. In particolare, gli uomini hanno maggiori probabilità, rispetto alle donne, di contrarre infezioni virali a trasmissione interumana come per esempio, l'HIV, il virus dell'epatite B (HBV), l'influenza, o a trasmissione tramite vettori, come ad esempio il virus del Nilo occidentale e l'hantavirus. Al contrario, la progressione delle malattie infettive virali a uguale incidenza nei due sessi, è in genere più rapida o clinicamente più seria nelle donne, il che evidenzia una differenza nella fisiopatologia delle infezioni virali fondamentalmente in base al sesso (1, 2). Le differenze di suscettibilità ed incidenza delle malattie infettive virali sono per lo più dovute alla più intensa risposta immunitaria femminile rispetto a quella maschile (13). Infatti le donne sviluppano titoli anticorpali più alti in risposta alle infezioni ed anche più intense risposte innata e cellulo-mediata. Di conseguenza, differenze di sesso si notano anche nell'immunoprofilassi attiva, poiché le donne di solito sviluppano risposte anticorpali più efficienti, ma che manifestano più frequentemente reazioni avverse alla vaccinazione. Tali differenze sono state evidenziate in risposta a diversi vaccini, tra cui anche ad alcuni in uso ospedaliero, come misura di prevenzione per gli operatori sanitari (TBC, morbillo, parotite, virus influenzale, ecc.) (14, 15).

Legislazione

L'Unione Europea negli ultimi decenni ha promulgato disposizioni volte a favorire l'eguaglianza di genere nei settori riguardanti l'occupazione, ponendo particolare attenzione alle norme che regolano la sicurezza sui luoghi di lavoro. In Italia, in recepimento delle normative europee, sono stati emanati diversi decreti legislativi relativi al mondo del lavoro, poi integrati nelle due principali leggi sulla sicurezza sul lavoro: il decreto legislativo 626 del 1994 seguito dal decreto legislativo 81 del 2008. In particolare, con il DL81/08 è stata introdotta una concezione nuova di salute e sicurezza sul lavoro, non più "neutra", ma in grado di considerare le "differenze di genere" in relazione alla valutazione del rischio ed alla predisposizione delle misure di prevenzione. Nella norma viene sottolineato come la probabilità di alterazione dello stato di salute non dipenda solo dalla natura e dall'entità dell'esposizione, ma anche dalle condizioni di reattività degli esposti. Vengono così individuate delle categorie di lavoratori che potrebbero essere maggiormente suscettibili ai rischi lavorativi in base ad alcuni fattori quali l'età, il sesso, l'etnia, la posizione contrattuale e le disabilità. Inoltre, il D.Lgs. 81/08 prende in considerazione gli aspetti organizzativi associati allo svolgimento dell'attività lavorativa, ivi compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari, tra cui quelli collegati allo stress lavoro-correlato. Tuttavia, nonostante la legge stabilisca la tutela della salute nei luoghi di lavoro in modo orientato al genere, esiste una reale difficoltà nell'applicazione della normativa per la mancanza di metodi standardizzati per la valutazione dei rischi occupazionali in ottica di genere.

L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità

All'interno del quadro sopra esposto l'Istituto Superiore di Sanità ha di recente attivato un Centro di Riferimento per la Medicina di Genere che svolge attività di ricerca multidisciplinare e di raccolta dati da centri periferici. In particolare, è stato appena avviato un progetto in collaborazione con l'INAIL e con alcuni centri rappresentativi del Nord, Centro e Sud Italia, per la creazione di una banca dati riguardante la copertura immunitaria vaccinale nei lavoratori, studenti e specializzandi in ambito sanitario in ottica di genere. Al fine di implementare il sistema di prevenzione primaria contro il rischio occupazionale biologico in operatori/trici della sanità, si stanno raccogliendo i titoli dei dosaggi anticorpali in risposta alle vaccinazioni anti-morbillo-rosolia-parotite, varicella, epatite B (HBV), difterite, tetano, da circa 7000 lavoratori e lavoratrici sanitari. I dati raccolti saranno valutati ed analizzati statisticamente in maniera disaggregata per i due sessi. Sarà così possibile rilevare ed esaminare differenze fra uomini e donne in relazione alla capacità di risposta al vaccino in correlazione con l'età, l'intervallo temporale dall'ultimo richiamo vaccinale, la mansione lavorativa e l'area geografica di appartenenza occupazio-

nale. Lo studio considererà i lavoratori non-responders alle vaccinazioni in relazione al sesso ed analizzerà la risposta delle cellule B e T della memoria antigene-specifiche, in ottica di genere. Come ricaduta dell'attività di studio, si otterrà un approfondimento delle conoscenze in tema di genere e profilassi vaccinale che potrebbe essere utile per l'approntamento di un programma di formazione sul ruolo ed importanza delle vaccinazioni "gender-oriented". In un'ottica più generale, le conoscenze, distinte per genere, forniranno elementi importanti per migliorare la comunicazione l'accettazione e l'efficacia dell'intervento vaccinale.

Bibliografia

- 1) Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Rev Immunology* 2016; 16: 626-638
- 2) Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *The Lancet* 2010; 10: 338-349.
- 3) Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, Xu K, Ren J, Yao J, Li Y, Cao Q, Chen P, Xie T, Wang C, Wang B, Mao C, Ruan B, Jiang T, Li L. Factor influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep* 2016; 6: 1-12.
- 4) 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
- 5) Mølsted P. Coronary heart disease in women: less extensive disease and improved long-term survival compared to men. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2009; 43: 10-16.
- 6) Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *Journal of Gender-Specific Medicine* 2002; 5: 27-37.
- 7) Pierdominici M, Ortona E, Franconi, Caprio M, Straface E, Malorni W. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system. *Curr Phar Des* 2011; 17: 1046-1055.
- 8) Reuben SH for The President's Cancer Panel. 2008-2009 Annual Report in President's Cancer Panel Reducing Environmental Cancer Risk. What We Can Do Now? April 2010. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute.
- 9) Ruggieri A, Barbati C, Malorni W. Cellular and molecular mechanisms involved in hepatocellular carcinoma gender disparity. *Int J Cancer* 2010; 127: 499-504.
- 10) Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW. Memory T cells and vaccines. *Vaccine* 2003; 21:419-430.
- 11) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Rapporto sulla sorveglianza Postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2013.
- 12) ECDC Annual epidemiological report 2014 on vaccine-preventable diseases.
- 13) Kraemer HC (1992). Reporting the size of effects in research studies to facilitate assessment of practical or clinical significance. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 527-536.
- 14) Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR, Musolino AM, Nicolosi L, Rosado MM, Carsetti R. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. *Vaccine* 2014; 32: 6902-6910.
- 15) Aranburu A, Piano Mortari E, Baban A, Giorda E, Cascioli S, Marcellini V, Scarsella M, Ceccarelli S, Corbelli S, Cantarutti N, De Vito R, Inserra A, Nicolosi L, Lanfranchi A, Porta F, Cancrini C, Finocchi A, Carsetti R. Human B-cell memory is shaped by age- and tissue-specific T-independent and GC-dependent events. *Eur J Immunol* 2017; 47: 327-344.

Corrispondenza: Anna Ruggieri, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, 00161, Roma, Italy, E-mail: anna.ruggieri@iss.it