



Forum Risk Management

obiettivo sanità salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

Dispositivi medici: l'entità del problema

Flavia Franconi

*coordinatrice laboratorio medicina e
farmacologia di genere
del consorzio interuniversitario INBB*

Cosa s'intende per dispositivo medico

Un **dispositivo medico** è qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie
- diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico
- fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati

e che **non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici**, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

• i dispositivi medici (DM), disciplinati dal Regolamento (UE) 2017/745 ; dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), disciplinati dal Regolamento (UE) 2017/746.

Cosa s'intende per dispositivo medico

Inoltre, si considerano dispositivi medici anche:

- i dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione di dispositivi medici
- gli accessori di dispositivi medici
- i prodotti riportati nell'Allegato XVI del regolamento (specifico elenco di prodotti che non hanno una destinazione d'uso medica).

Le classi di rischio dei dispositivi medici

I dispositivi medici disciplinati dal Regolamento (UE) 2017/745 sono suddivisi in **quattro classi di rischio**:

- **Classe I** sono apparecchiature a basso rischio come occhiali, apparecchi acustici, termometri etc.
- **Classe IIa** sono a rischio intermedio che non richiedono una valutazione della conformità da parte di un'organizzazione notificata prima della messa in commercio come strumenti chirurgici e alcuni dispositivi per la diagnostica in vitro
- **Classe IIb** sono a rischio intermedio che richiedono una valutazione della conformità da parte di un'organizzazione notificata prima della messa in commercio come d dispositivi per la dialisi
- **Classe III** sono ad alto rischio come impianti cardiaci, le valvole cardiache artificiali e gli impianti cerebrali profondi



Fino adesso la medicina ha considerato quasi esclusivamente l'individuo e la maggioranza degli studi è stata condotta su soggetti di sesso maschili caucasici di giovane età

Dimenticando che i determinanti sociali giocano un ruolo fondamentale per il benessere della persona partecipando allo sviluppo delle malattie croniche degenerative e le grandi differenze esistenti tra i corpi femminili e maschili



Table 1. Some examples of sex and gender differences.



Parameters	Sex and Gender Differences
Body dimension (both in weight and height)	+men
Bone mass	+men
Bone health	+reduction in bone mass in women after menopause
Skeleton muscle	+men
Presence of muscle Type 2 fast-twitch fibers	+muscle
Subcutaneous fat	+in women
Hearing loss	+men
Cochlear length	+men
Vision alterations	+women
Skin pore size	+men
Gastrointestinal motility	+men
Heart mass and volume	+men
Heart rate	+women
QT interval	+longer in women
Right ventricle ejection fraction	+women
Left and right ventricular stroke volume	+men
Cardiac output	+men
Resting blood pressure	+ men
Systolic blood pressure	+men
Fibrinogen	+women
Abdominal aortic aneurysm	+men
Liver dimension	+men
Alcohol clearance	+men
Susceptibility to alcohol injury	+women
Alcoholic liver disease prevalence	+men
Autoimmune hepatitis prevalence	+women
Hepatocellular carcinoma prevalence	+men
Liver cirrhosis prevalence	+men
Drug-induced liver injury prevalence	+women
Liver cholesterol metabolism	+women
Kidneys	larger in men

Conseguentemente:

Only few medical devices are analyzed to consider the influence of their users' sex, age, or race on safety and effectiveness.

A research that examined 82 studies filed in 2015 with the FDA in support of premarket approval for original medical devices evidenced that **only 9% were analyzed by age and 4% by race**. Of the 77 studies that included both men and women, **only 17% were analyzed by sex** ([Dhruva SS et al JAMA Intern Med. 2017;177\(9\):1390-1391](#))

Conseguentemente:

Numerous medical devices **have posed greater risks for women** than men



One example **is artificial hearts**. The majority of artificial hearts are made in a standard size, which is too large for many women. Manufacturers justify making the larger size more available because 80% of patients who choose to get an artificial heart are men. However, this may be due to gender biases in doctors' proposed treatments and referrals for artificial hearts, as the same number of men and women actually suffer from heart disease (Eveleth R. 2016. The Design Bias of Heart Failure. Motherboard).





Conseguentemente:

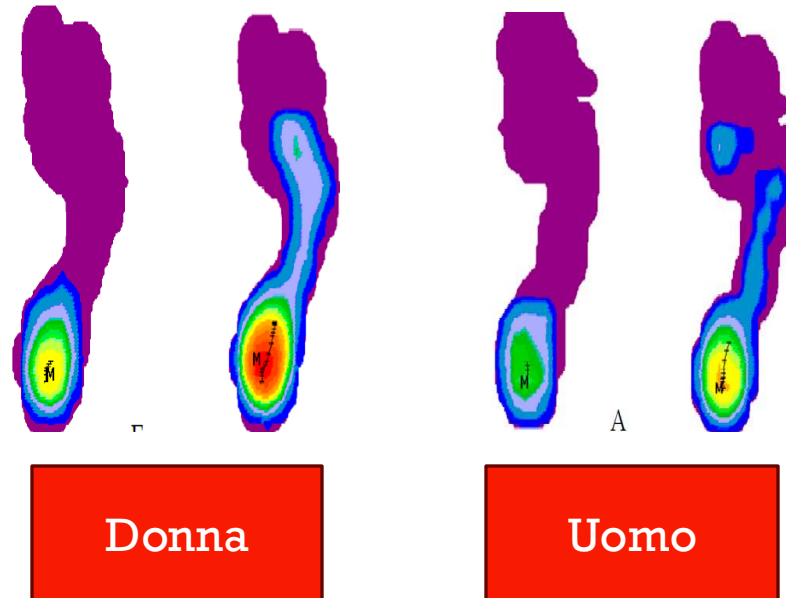
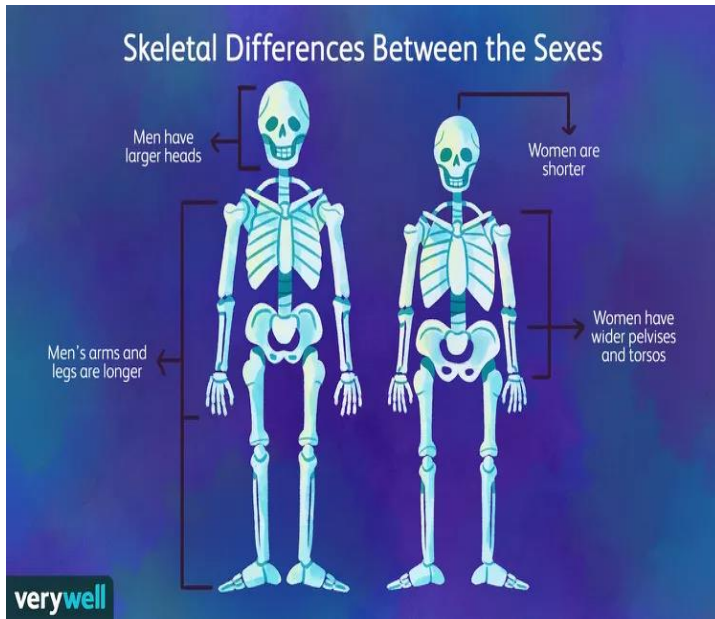
Numerous medical devices **have posed greater risks for women** than men

Tension-free vaginal tape (TVT) slings, or vaginal mesh implants, which are used to treat incontinence and pelvic organ prolapse in women, are often made from polypropylene material, which can break apart and cause severe pain.

Health Canada and the U.S. FDA issued multiple warnings from 2008-2011 after thousands of women reported painful side effects from the implants (U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2018. Urogynecologic Surgical Mesh Implants).

A study from Oxford University's Centre for Evidence-Based Medicine found that pelvic meshes had not gone through any clinical trials in women before they were approved (Heneghan CJ et al. 2017. BMJ Open. 7:e017125).

Ciò che non si pensa



Therapeutic shoes can prevent diabetic foot reulcerations but there is influenced by psychological and social meanings.

Clinicians need to pay more attention to their female patients' concerns. Future research and development should focus on improving the weight and appearance of therapeutic shoes, in particular shoes for women.

Jarl et al. Journal of Foot and Ankle Research (2019) 12:21

L'uso delle mascherine ha un effetto benefico nella prevenzione delle infezioni respiratorie e per garantire una prevenzione ottimale

è molto importante disporre di una mascherina confortevole e ben aderente.

Tuttavia, molte mascherine sono progettate seguendo il paradigma "taglia unica", nonostante i volti maschili e femminili presentino caratteristiche morfologiche specifiche che dipendono anche dall'età.

Table 3. Male and female facial sex characteristics of significant difference in three-dimensional analysis

<i>Male facial characteristics</i>	<i>Female facial characteristics</i>
Larger face	Smaller face
Nasofrontal and brow prominence	Minimal nasofrontal and brow prominence
Angled, strong nasofrontal configuration	Curved, soft nasofrontal configuration
Upper forehead less prominent	Upper forehead more prominent
Larger, more projected nose	Smaller, less projected nose
Nasal tip broad and not up-rotated	Nasal tip small and up-rotated
Wider nostril size	Narrower nostril size
Longer upper lip	Shorter upper lip
Flat cheeks	Fuller cheeks
Wide, long jaw and chin	Tapered, narrower, and shorter jaw and chin



Considerando che la maggior parte delle mascherine protettive sono progettate per un volto maschile, è facile immaginare che le donne siano meno protette da questi dispositivi medici, poiché non si adattano perfettamente alle caratteristiche facciali femminili [J Expo Sci Environ Epidemiol (2024).

25-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

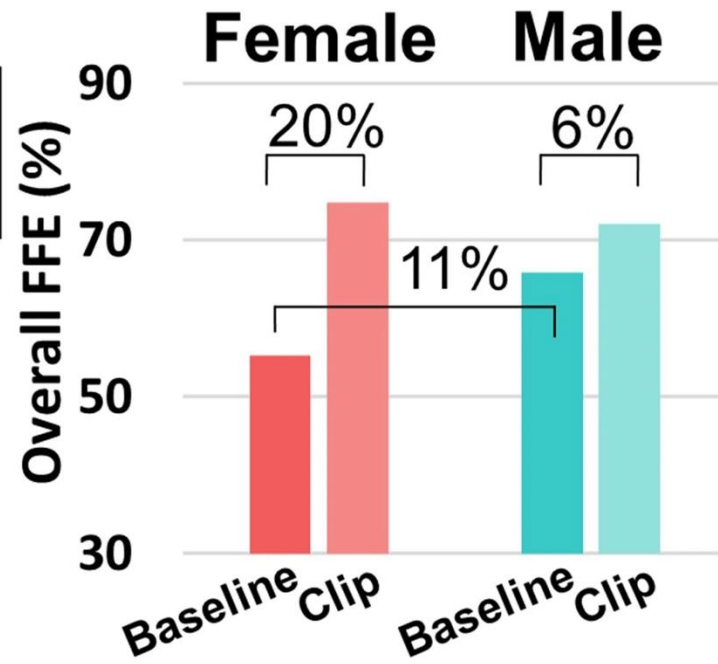
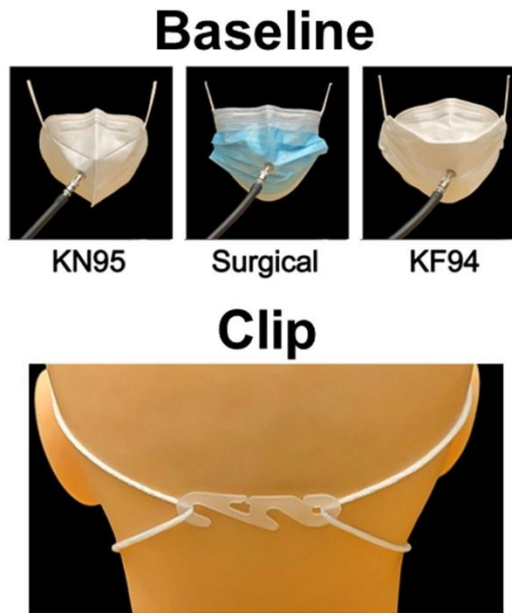
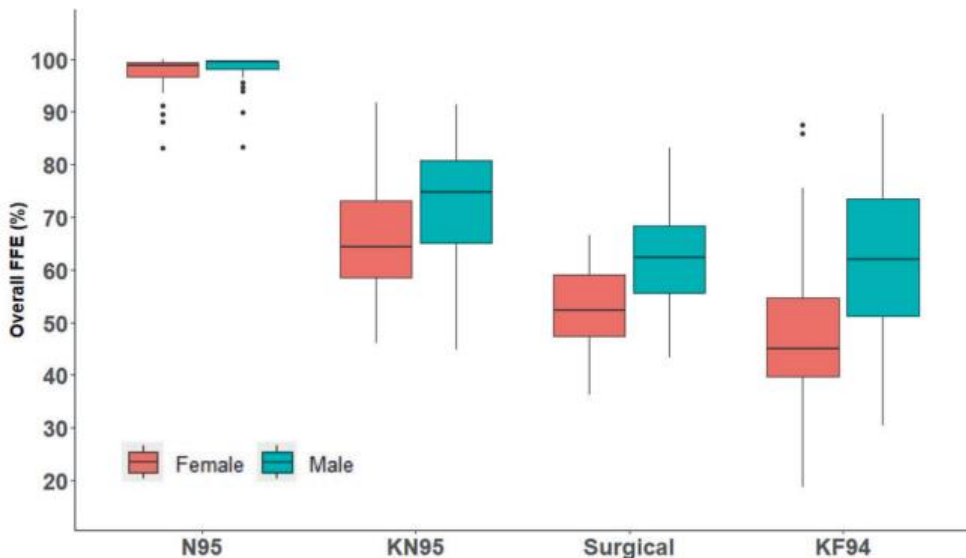
https://doi.org/10.1038/s41370-024-00697-4].

obiettivo sanità salute

Efficienza di filtrazione media delle maschere (FFE): 50 Female and 50 Male

Participants.

le prestazioni in media migliori di circa l'11%



un semplice anello per l'orecchio indossato dietro la testa ha migliorato notevolmente le prestazioni di adattamento per le donne (20%) rispetto agli uomini (6%).

Questo modello suggerisce che prestazioni di adattamento inferiori potrebbero tradursi in rischi di inalazione più elevati per la donna media rispetto all'uomo medio quando ciascuno indossa una maschera modello ad anello auricolare.



La somministrazione IM) dei farmaci è piuttosto comune, e le regioni gluteale e deltoidea sono i siti di somministrazione più utilizzati.

Data la differenza di sesso nel tessuto adiposo sottocutaneo ($F > M$), le donne, in particolare quelle sovrappeso o obese, richiedono aghi più lunghi rispetto agli uomini per evitare la perdita di efficacia del farmaco a causa di un sito di iniezione scorretto (tessuto adiposo sottocutaneo anziché muscolo scheletrico).

ma si usano aghi sempre della stessa lunghezza. Infatti, il successo di una iniezione intramuscolare è più basso nelle donne (Soliman et al., 2018). il fallimento del trattamento con iniezione intramuscolare è del 54,4% nelle donne e del 5% negli uomini, rispettivamente.

	Femmine	Maschi	p
Grasso sottocutaneo anteriore (cm)	2,54 (0,82-6,57)	1,78 (0,15-4,30)	<0,001
Grasso sottocutaneo posteriore (cm)	2,69 (0,49-7,33)	2,20 (0,52-7,72)	0,06
Grasso sottocutaneo postero-laterale (cm)	2,78 (0,73-6,58)	2,21 (0,37-7,92)	0,03
	Grasso sottocutaneo anteriore (cm)	Grasso sottocutaneo posteriore (cm)	p
Femmine	2,54 (0,82-6,57)	2,69 (0,49-7,33)	ns
Maschi	1,78 (0,15-4,30)	2,20 (0,52-7,22)	0,05

In situazioni di emergenza, questo potrebbe avere gravi conseguenze, specialmente nei casi in cui è necessaria l'autosomministrazione di farmaci, come l'autosomministrazione di epinefrina per il trattamento dell'anafilassi



Subcutaneous Tissue Depth Differences Between Males and Females: The Need for Gender Based Epinephrine Needle
T. T. Song et al, Journal of Allergy and Clinical Immunology; Volume 113, 2004

RATIONALE: Epinephrine injection, preferably by the intramuscular (IM) route, is the standard of care initial treatment for anaphylaxis. EpiPen® (Dey, Napa, CA) is the only commercially marketed epinephrine auto-injector in the US. This study was designed to test whether EpiPen® auto-injector for adults, with a needle length of 1.43cm, is of sufficient length for IM administration in both males and females.

METHODS: We measured the anterolateral thigh subcutaneous tissue depth (SCTD) of a representative group of adult males and females using computed tomography images. Body Mass Index (BMI) was also measured for stratification according to commonly accepted definitions: underweight (below 18.5), normal (18.5-24.9), overweight (25.0-29.9) and obese (30.0 and above).

RESULTS: Based on data from 42 total subjects (22 male, 20 female), the **mean SCTD** for males was **0.74cm** (range 0.29-3.47) and for females was **1.74cm** (range 0.24-3.13). One obese male subject (4.5%) had a SCTD greater than 1.43cm compared to 12 (60%) female subjects (2 normal, 4 overweight and 6 obese BMI). These 13 individuals would not receive an injection by the preferred intramuscular route with a needle length of 1.43cm.

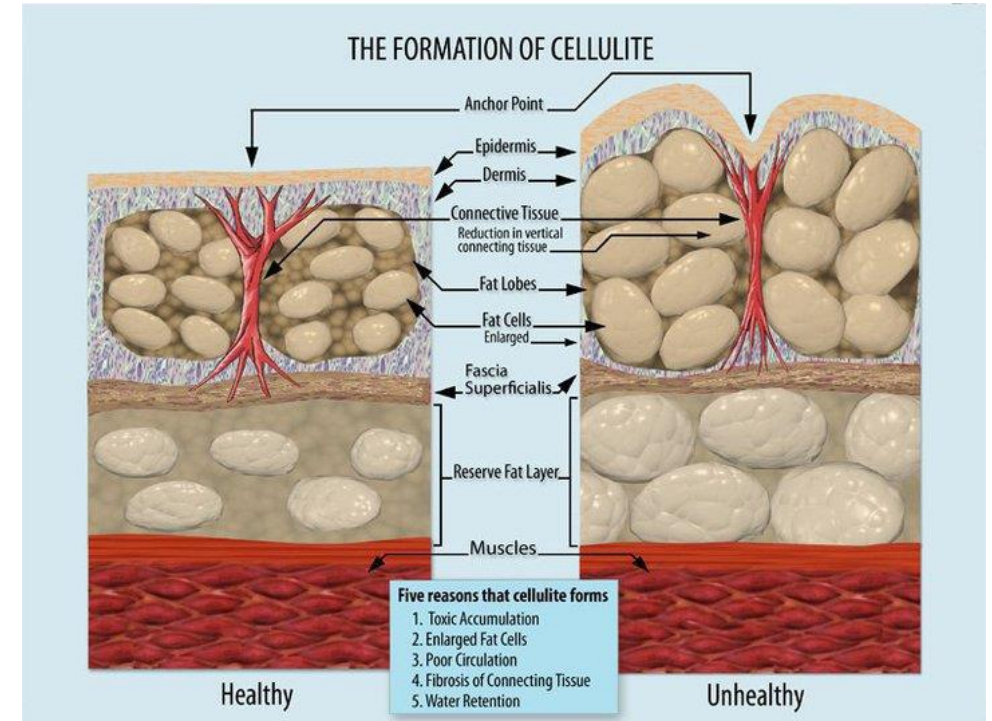
CONCLUSION: The anterolateral thigh subcutaneous tissue depth differs between males and females and does not appear to be explained by BMI. SCTD differences between males and females may necessitate a **need for gender-specific epinephrine auto-injectors with different needle lengths.**

il 90% delle donne è colpito da **cellulite** soprattutto se anziane (può riguardare anche gli uomini).

La cellulite può modificare l'assorbimento dei farmaci. Ad esempio se le iniezioni di insulina avvengono in sede intradermica invece che sottocutanea l'insulina difficilmente entra in circolo. Inoltre si può aver dolore ed un aumento di lipodistrofie.

Se avviene in sede intramuscolare si ha un assorbimento troppo veloce con conseguente possibile crisi ipoglicemica

[raccomandazioni italiane SIMDO in tema di qualità dei dispositivi per la somministrazione dell'insulina e da Diabetes Metab J. 2014 Apr; 38(2): 120-133].



In conclusione, se la lunghezza dell'ago non è adeguata per l'individuo, il tasso di successo delle iniezioni IM è inferiore nelle donne rispetto agli uomini, e questo potrebbe influire sul profilo di efficacia e sicurezza di tali trattamenti.

WHY

- 1 Male and female physiology is different
- 2 Cells demonstrate sex-specific responses to their microenvironment
- 3 Individualized healthcare

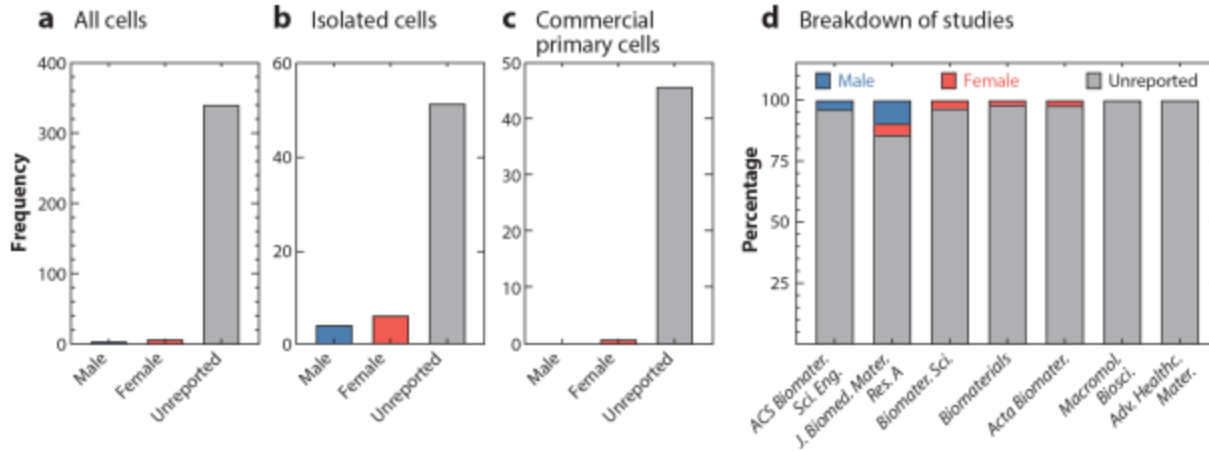
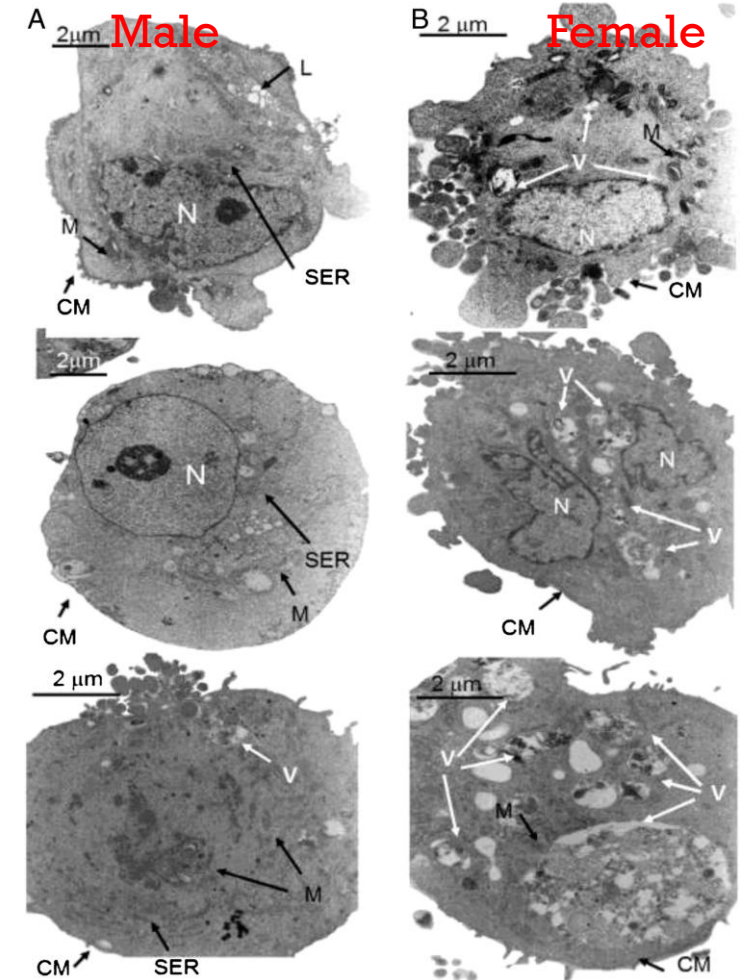


Figure 2. Breakdown of cell sex (a) for all the cell culture studies reported, (b) for all primary cells isolated or harvested in-house, and (c) for all primary cells purchased from commercial vendors. This survey recorded whether the cells used were reported as male or female or if sex was unreported. (d) Breakdown of cell sex of all cell culture studies recorded for articles published in each journal in December 2019. Figure adapted with permission from Reference 23; copyright 2021 John Wiley and Sons.

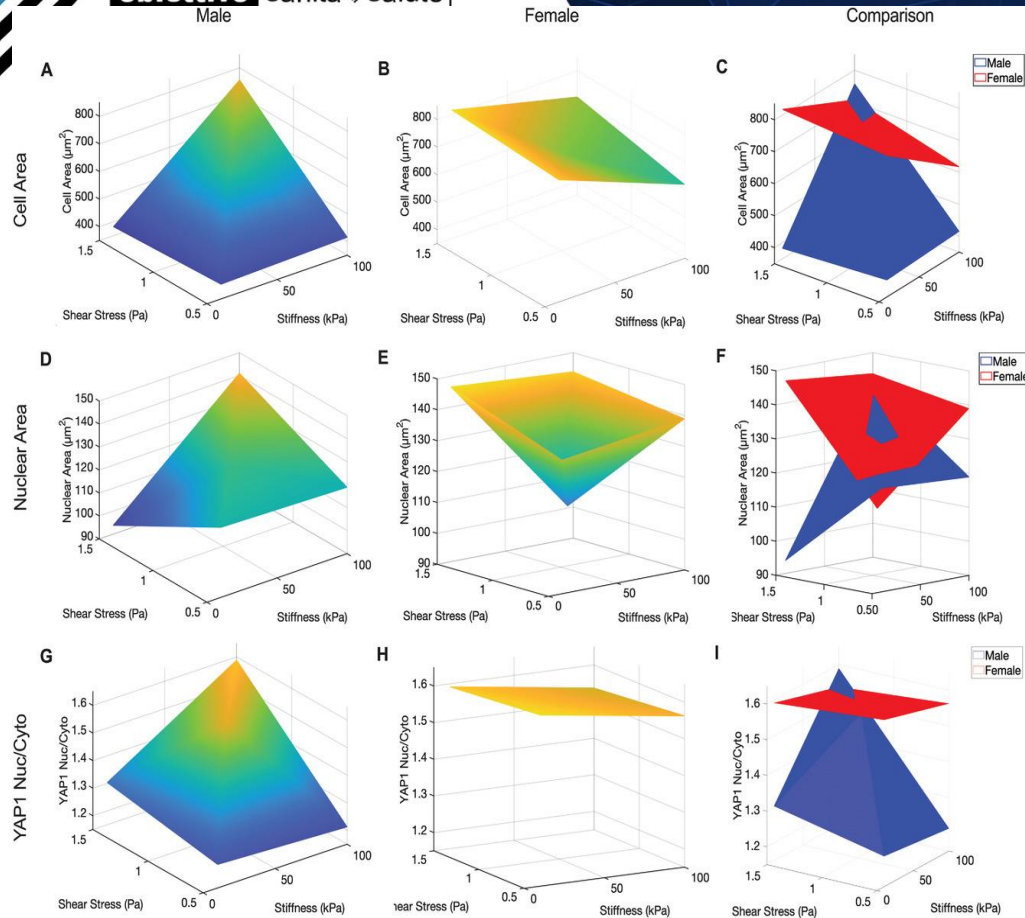
Annu Rev Biomed Eng. 2023; 25: 311–331

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI



Addis et al. Biology of Sex Differences 2014, 5:18

La diffusione delle cellule può essere specifica in base al sesso quando si attaccano a un substrato.



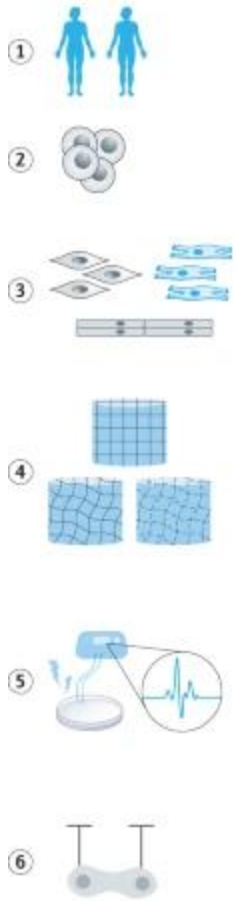
Adv Healthcare Materials, Volume: 10, Issue: 18, First published: 17 June 2021, DOI: (10.1002/adhm.202100735)

Come dimostrato per le cellule endoteliali, le cellule femminili possono essere più grandi di quelle maschili in determinate condizioni di substrato e della stessa dimensione in altre (Adv. Healthc. Mater. 10:e2100735).

In pratica, ciò può tradursi in differenze nella copertura (ad esempio, rivascolarizzazione di uno stent o di un innesto vascolare), nei risultati sperimentali e nei metodi diagnostici.

Nel quadro generale, questi risultati possono contribuire alla progettazione di biomateriali di precisione. Poiché le HUVEC maschili e femminili rispondono in modo diverso allo stress di taglio e alla rigidità del substrato con una dipendenza non lineare, esiste una combinazione tra le proprietà del materiale e le caratteristiche del paziente che può indurre il fenotipo cellulare più favorevole in vivo.

Ad esempio, la combinazione di biomateriali stampati in 3D e dati del paziente potrebbe essere utilizzata per raggiungere questo obiettivo.



Stage	Classic workflow	Sex-specific workflow
1. Donor cohort selection	Donors provide small blood sample	Male Female
2. Reprogrammed iPSC colonies	iPSCs generated by inducing expression of pluripotency transcription factors (OCT3/4, SOX2, MYC)	iPSCs Male (XY) iPSCs Female (XX)
3. iPSC-derived cardiac cell subtypes	Patient-matched, sex-specific cardiomyocytes, cardiac fibroblasts and endothelial cells are differentiated	Cardiac cell populations Male (XY) Cardiac cell populations Female (XX)
4. Cells seeded into a biomaterial	Cells are incorporated into biomaterials (decellularized ECM from primary sources, natural or synthetic polymers)	Male Female Male Female Decellularized ECM derived from sex-specific primary sources Natural polymers can be combined in different ratios to match sex-specific ECM composition Synthetic polymers can be used for a hormone-responsive, element-free microenvironment
5. Exogenous molecular and physical conditioning	Tissue subjected to electromechanical stimuli for a prolonged period Culture medium provides soluble substrates to support and promote tissue growth and maturation	Phenol red and serum removed for hormone-free, defined base medium Testosterone Oestrogen and progesterone Sex hormones incorporated into culture at physiological concentrations
6. Patient-specific cardiac tissue model	Sex-specific iPSC-derived cardiac tissue model is ready for applications	Cardiac tissue model Male Cardiac tissue model Female

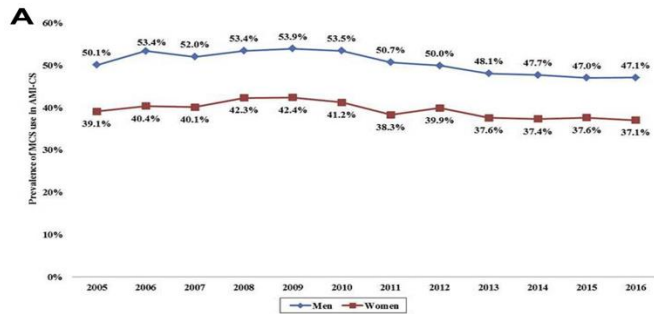
Dato l'influsso del sesso e del genere sulle cellule, gli organi e i tessuti umani, si raccomanda fortemente l'integrazione di queste variabili nei biomateriali ingegnerizzati.

Ad esempio, secondo Lock e colleghi (Nat. Rev. Mater. 2022, 7, 295–313.), la possibilità di sviluppare tessuti miocardici ingegnerizzati maschili e femminili potrebbe contribuire a migliorare la nostra conoscenza sull'effetto dell'esposizione esogena agli ormoni sessuali e potrebbe anche migliorare la salute miocardica nelle popolazioni transgender. Le differenze sessuali non si limitano alle cellule, ma riguardano anche i microambienti.

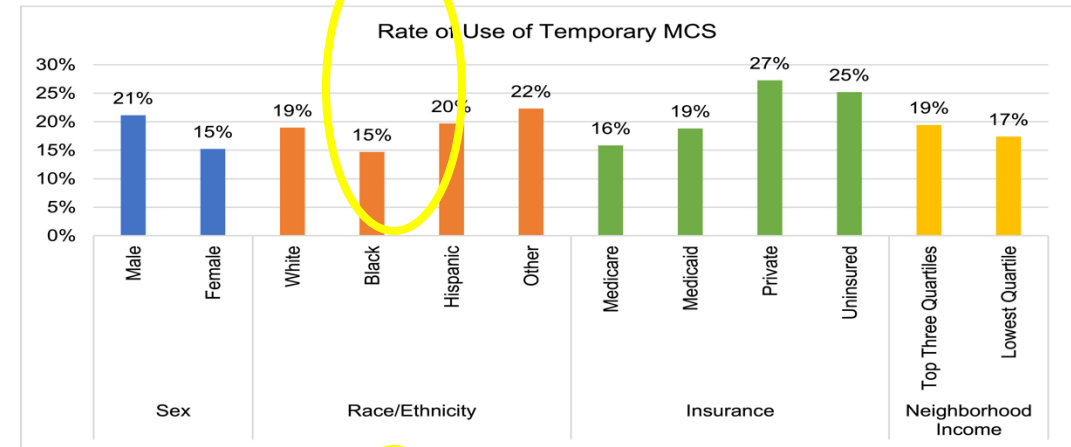
Infatti, i segnali fisici (ad esempio, dimensione, forma, porosità, dimensionalità) provenienti dalla matrice extracellulare dipendono dal sesso e possono essere influenzati dalla stimolazione degli ormoni sessuali.

È stato rilevato che le donne hanno un accesso ridotto a dispositivi medici cardiaci, renali e urinari.

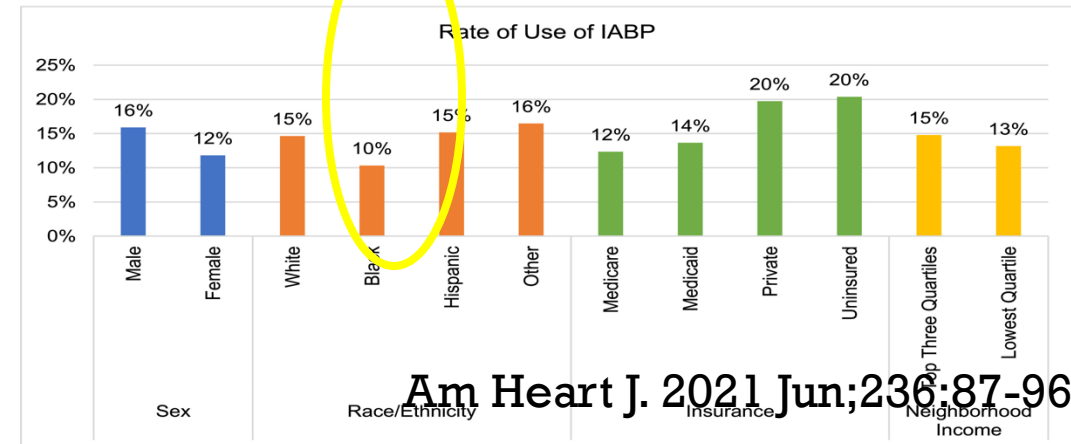
Ad esempio, le donne con insufficienza cardiaca ricevono meno dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) [90–92]. La disparità nell'accesso ai dispositivi cardiovascolari è confermata da studi recentissimi, che hanno evidenziato che l'uso degli LVAD nei pazienti con insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione è inferiore nelle donne [93], così come l'uso dell'ablazione con catetere per il controllo del ritmo nella fibrillazione atriale [94].



Part A. Rate of Use of Temporary Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock by Sociodemographic Factor.



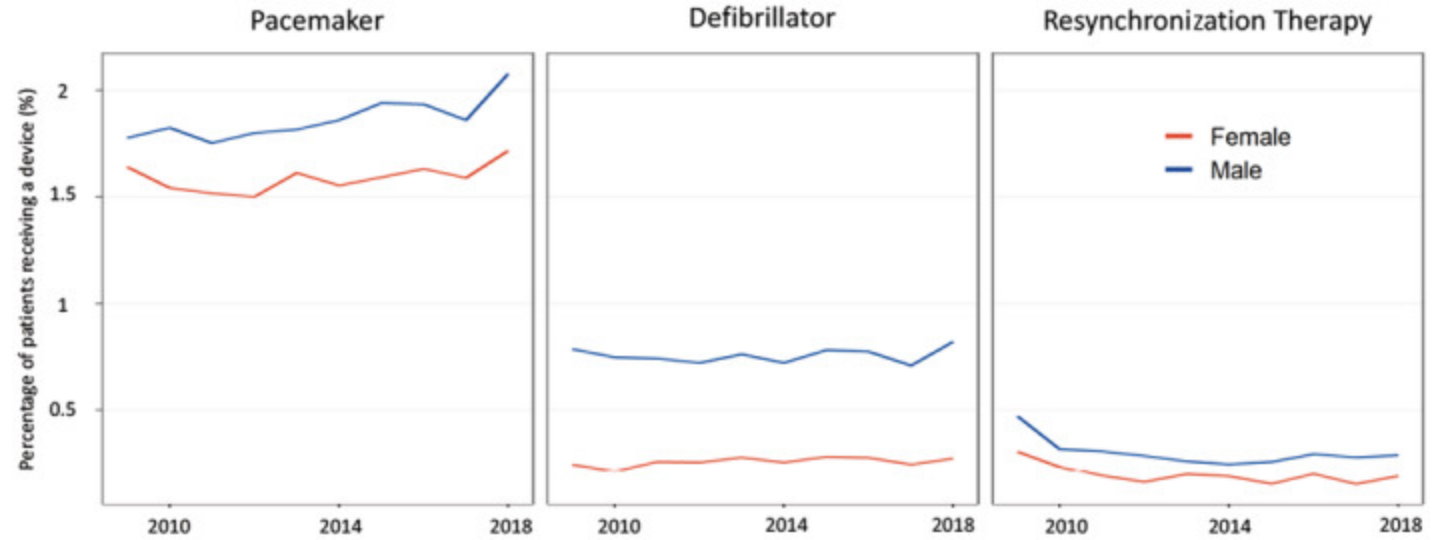
Part B. Rate of Use of IABP for Cardiogenic Shock by Sociodemographic Factor.



Am Heart J. 2021 Jun;236:87-96

IABP, Intra-aortic balloon pump; MCS, mechanical circulatory support;

De Silva e collaboratori hanno evidenziato che pacemaker, defibrillatori cardioverter e la terapia di risincronizzazione vengono utilizzati meno nelle donne rispetto agli uomini, indipendentemente dall'età o dalle comorbidità.

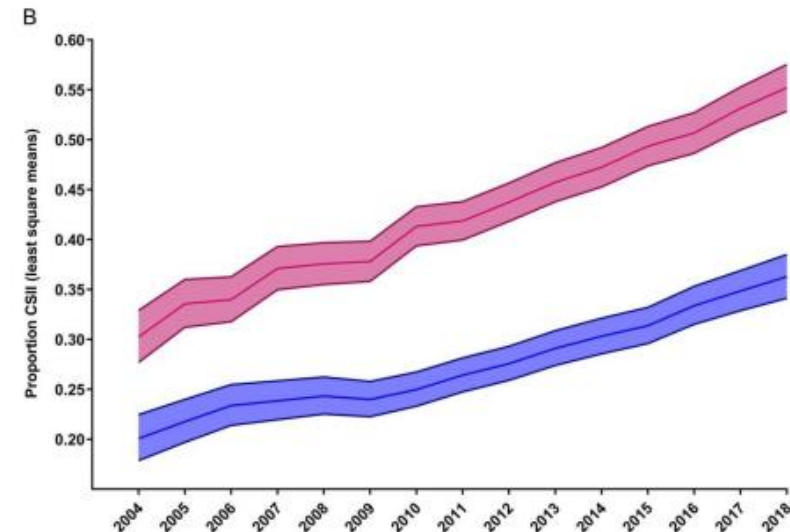
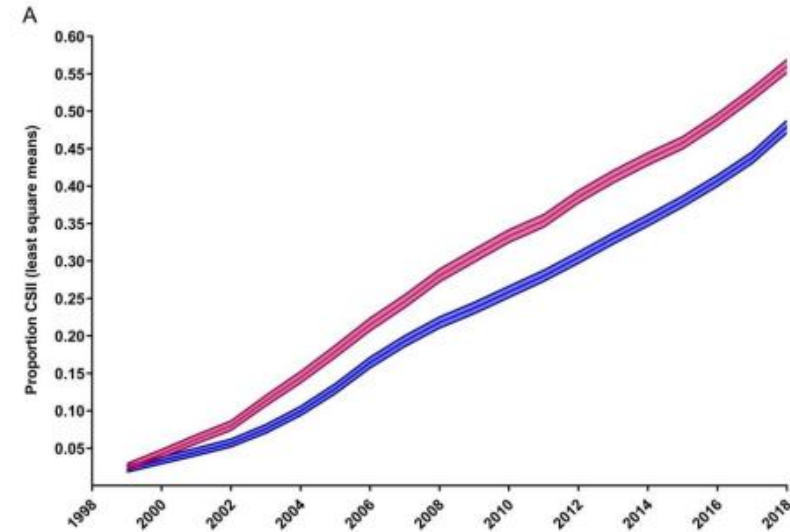


J Am Heart Assoc. 2022 Aug 16;11(16):e025428.

Uno studio tedesco ha evidenziato che la prevalenza dell'uso continuativo di dispositivi per il monitoraggio della glicemia dipende dall'età, dal sesso e dal genere [M] Open Diabetes Research and Care 2021;9:e002494.].

In breve, inizialmente, bambini e bambine presentano la stessa prevalenza, mentre le ragazze e le donne adulte ne fanno un uso maggiore rispetto ai ragazzi e agli uomini adulti.

Nel gruppo degli adulti, un numero significativamente maggiore di donne rispetto agli uomini ha utilizzato pompe per insulina. Le donne hanno iniziato nel 2004 con un utilizzo delle pompe pari al 28%, mentre gli uomini al 18%; nel 2018, il 49% delle donne e il 30% degli uomini utilizzavano pompe per insulina.



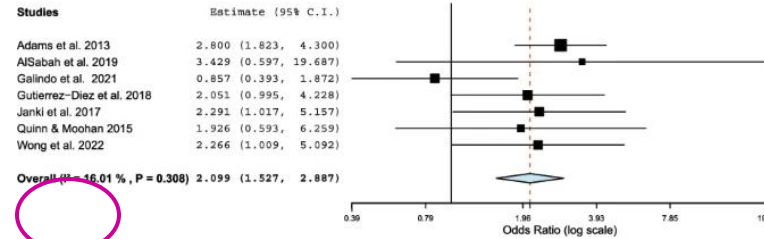
Nonostante un maggiore utilizzo di dispositivi medici da parte delle operatrici sanitarie, i loro profili di sicurezza, specialmente per le lavoratrici, sono spesso sottostimati.

Ad esempio, le differenze morfologiche di sesso in termini di larghezza della mano, forza, altezza, apertura delle braccia, ecc., indicano la necessità di strumenti progettati in funzione del sesso, al fine di evitare problemi ergonomici derivanti dall'uso cronico di strumenti.

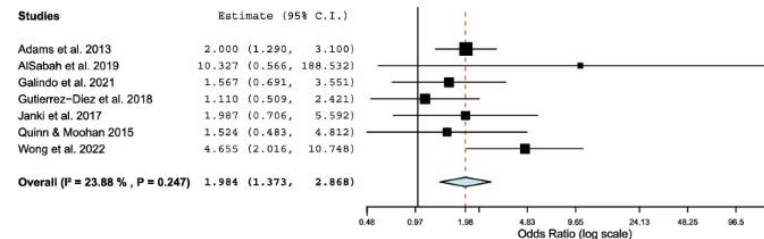
Una recente meta-analisi relativa alla chirurgia laparoscopica tradizionale ha evidenziato che le chirurghe donne erano più lente e riportavano più dolori (a collo e spalle) rispetto ai loro colleghi maschi [Surgical Endoscopy (2023) 37:6640–6659].



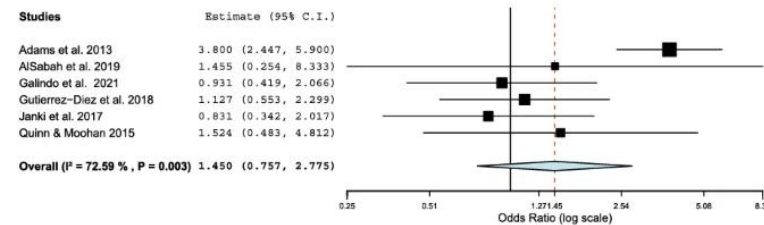
2. Neck



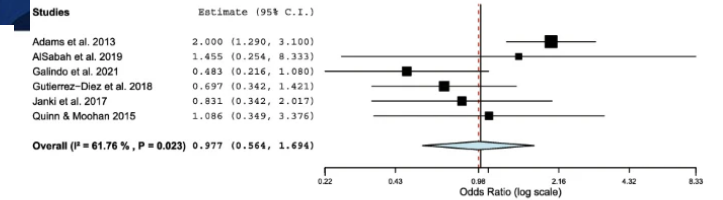
3. Shoulder



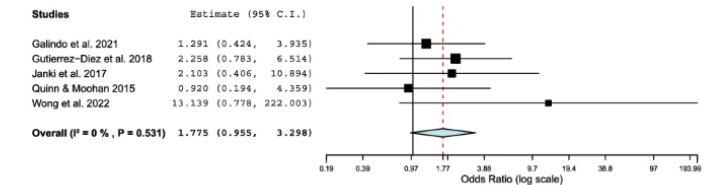
4. Back (upper)



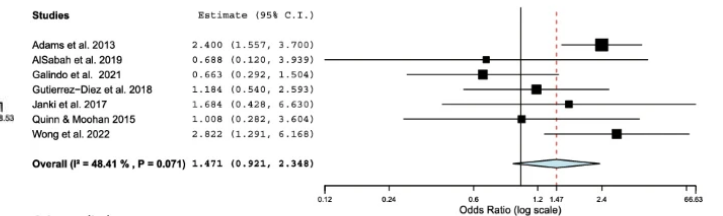
5. Back (lower)



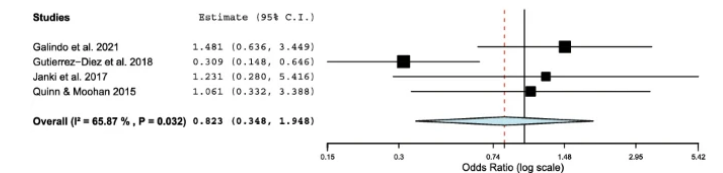
6. Elbows/forearms



7. Wrists/hands



8. Lower limbs



pain prevalence by anatomic region and biological sex

La sicurezza dei dispositivi medici per gli operatori sanitari

La sicurezza dei dispositivi medici per gli operatori sanitari

Lo stesso studio le differenze nello stile di impugnatura per gli strumenti Harmonic scalpel e LigaSure.

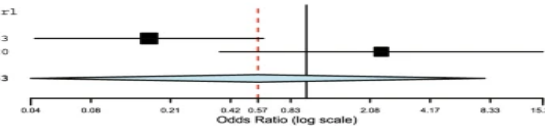
Le chirurghe avevano una probabilità 2,8–7,5 volte maggiore rispetto ai loro colleghi di utilizzare un'impugnatura modificata a una o due mani.

Inoltre, le chirurghe hanno segnalato più frequentemente rispetto ai chirurghi che gli strumenti laparoscopici erano troppo grandi e scomodi da usare [Surgical Endoscopy (2023) 37:6640–6659].

1. Harmonic Scalpel

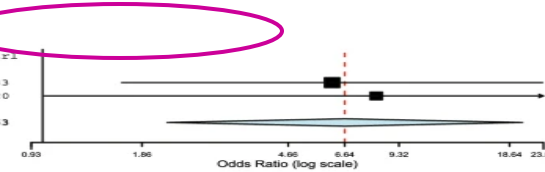
a. One-handed

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Adams 2008	0.163 (0.044, 0.609)	13/24	29/33
Wong 2022	2.370 (0.368, 15.288)	64/67	18/20
Overall (I² = 81.07 % , P = 0.022)	0.571 (0.042, 7.832)	77/91	47/53



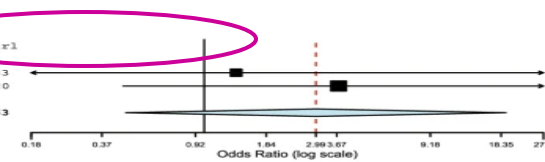
b. One-handed modified

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Adams 2008	6.135 (1.642, 22.922)	11/24	4/33
Wong 2022	8.085 (1.012, 64.578)	20/67	1/20
Overall (I² = 0 % , P = 0.826)	6.640 (2.182, 20.211)	31/91	5/53



c. Two-handed

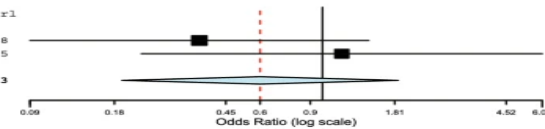
Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Adams 2008	1.367 (0.026, 71.327)	0/24	0/33
Wong 2022	3.732 (0.451, 30.852)	11/67	1/20
Overall (I² = 0 % , P = 0.661)	2.986 (0.463, 19.244)	11/91	1/53



2. LigaSure

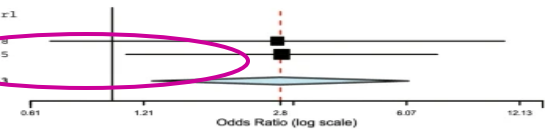
a. One-handed

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Adams 2008	0.364 (0.090, 1.462)	8/14	22/28
Wong 2022	1.172 (0.226, 6.079)	116/122	33/35
Overall (I² = 11.66 % , P = 0.287)	0.599 (0.193, 1.861)	124/136	55/63



b. One-handed modified

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Adams 2008	2.750 (0.684, 11.053)	6/14	7/28
Wong 2022	2.825 (1.089, 7.325)	45/122	6/35
Overall (I² = 0 % , P = 0.975)	2.801 (1.276, 6.147)	51/136	13/63



c. Two-handed

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Adams 2008	1.966 (0.037, 104.203)	0/14	0/28
Wong 2022	8.981 (2.055, 39.249)	43/122	2/35
Overall (I² = 0 % , P = 0.482)	7.470 (1.875, 29.768)	43/136	2/63

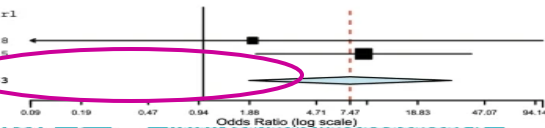
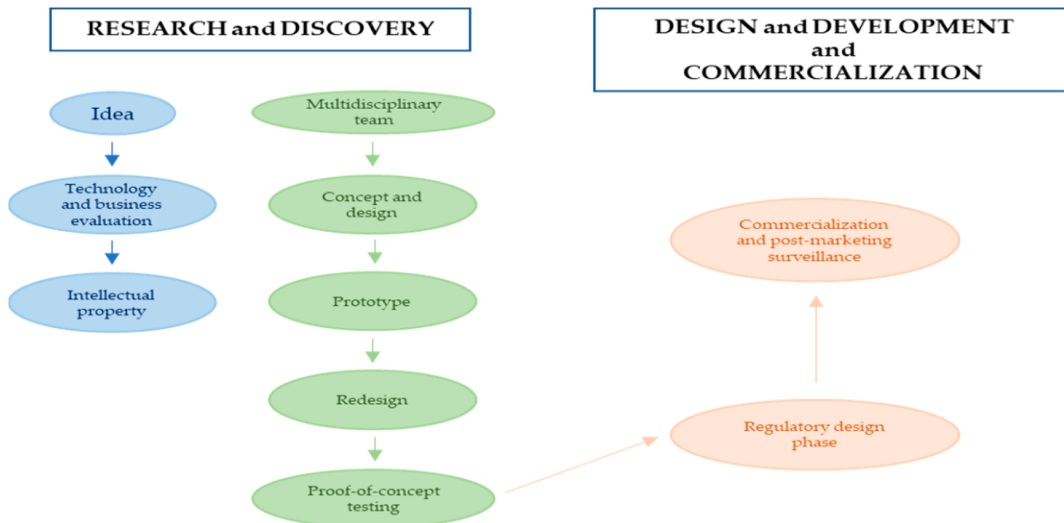


Fig. 5 A meta-analysis of grip style for the Harmonic Scalpel and LigaSure instruments. An odds ratio above one indicates females were more likely than males to use

Il processo di ricerca e sviluppo dei dispositivi medici è una procedura complessa e costosa che può presentare diverse insidie, come dimostrato dal fatto che solo il 6% dei dispositivi progettati arriva sul mercato (IEEE Access 2021, 9, 139043–139058)



Sebbene molte agenzie, comprese quelle di regolamentazione, considerino il sesso come una variabile biologica da diversi punti di vista, questa prospettiva appare scarsamente adottata dalla comunità dell'ingegneria biomedica.

Un sondaggio (2017-2022) ha rilevato che solo il 53-65% dei tessuti ingegnerizzati ha considerato gli aspetti legati al sesso e al genere (Annu. Rev. Biomed. Eng. 2023, 25, 311–331).

L'esclusione dei fattori legati a sesso e genere è stata giustificata dagli attori del processo (industria e investitori, ecc.) a causa del lavoro aggiuntivo e delle risorse necessarie, poiché tali considerazioni comportano un aumento dei costi di ricerca e un innalzamento del prezzo del prodotto.



Forum Risk Management

obiettivo sanità salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19



Grazie



Forum Risk Management

obiettivo sanità & salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

#ForumRisk19



www.forumriskmanagement.it