



Dott.ssa Elena Rastrelli

U.O.C. Medicina Protetta- Malattie Infettive, Viterbo

Direttore Dott Giulio Starnini

Dirigenti Medici

Dott ssa AnnaMaria Ialungo

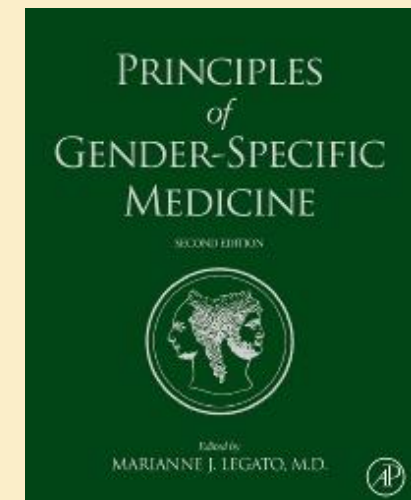
Dott.ssa Elisabetta Liguori

Dott.ssa Serena Dell'Isola

Epatiti e donne

La Medicina Genere-Specifica

Da oltre venti anni dagli Stati Uniti d'America il mondo scientifico ha approfondito gli studi sulla biologia, l'epidemiologia ed i molteplici fattori che caratterizzano la differenza di genere delle malattie, delle risposte ai farmaci, della strategie di prevenzione



La Medicina Genere-Specifica

- Cerca di capire la patogenesi, prevenire, diagnosticare e curare le malattie comuni ai due sessi che incidono diversamente su uomo e donna
- Non si identifica solo con le malattie tipiche dell'apparato riproduttivo maschile e femminile (Bikini Syndrome)

Infezioni virali e genere

- E' noto ad oggi che uomini e donne hanno una diversa suscettibilità ad alcune infezioni virali, spesso con prognosi differente
- Sia la prevenzione che il trattamento possono avere esiti differenti nei due sessi

Sex differences in the intensity (I), prevalence (P), severity of disease (D), or mortality (M) following viral infections in humans.

Virus	Dependent Measure	Sex-specific difference	Reference
Cytomegalovirus	P	M < F	[14]
Dengue Virus	P	M > F	[106]
Epstein Barr virus	D	M > F	[107]
Hantaviruses (multiple species)	P M	M > F M < F	[108]
Hepatitis B virus	I, P, D	M > F	[61,64,65,67]
Hepatitis C virus	P, I	M > F	[70,71]
Herpes simplex virus type 2	I, P	M < F	[48,109]
Human immunodeficiency virus	I D	M > F M < F	[32,33,37]
Human T-cell Leukemia Virus Type 1	P	M < F	[110]
Influenza A viruses	D, M	M < F	[86,88,89]
Measles	M	M < F	[111]
West Nile virus	I	M > F	[112]

Gender Disparity in Hepatitis: A New Task in the Challenge Against Viral Infection Ruggeri et al 2015

Epatiti virali e genere

- La differenza nei due sessi della storia naturale dell' infezione da HBV ed HCV e dell'evoluzione e progressione della patologia epatica associata, è stata riportata in vari studi realizzati nelle diverse parti del mondo
- Numerosi sono gli studi sulle differenze di genere nell'infezione cronica da HBV
- Le differenze di genere nell'infezione cronica da HCV risulta essere studiata meno nel dettaglio

HBV E DONNE

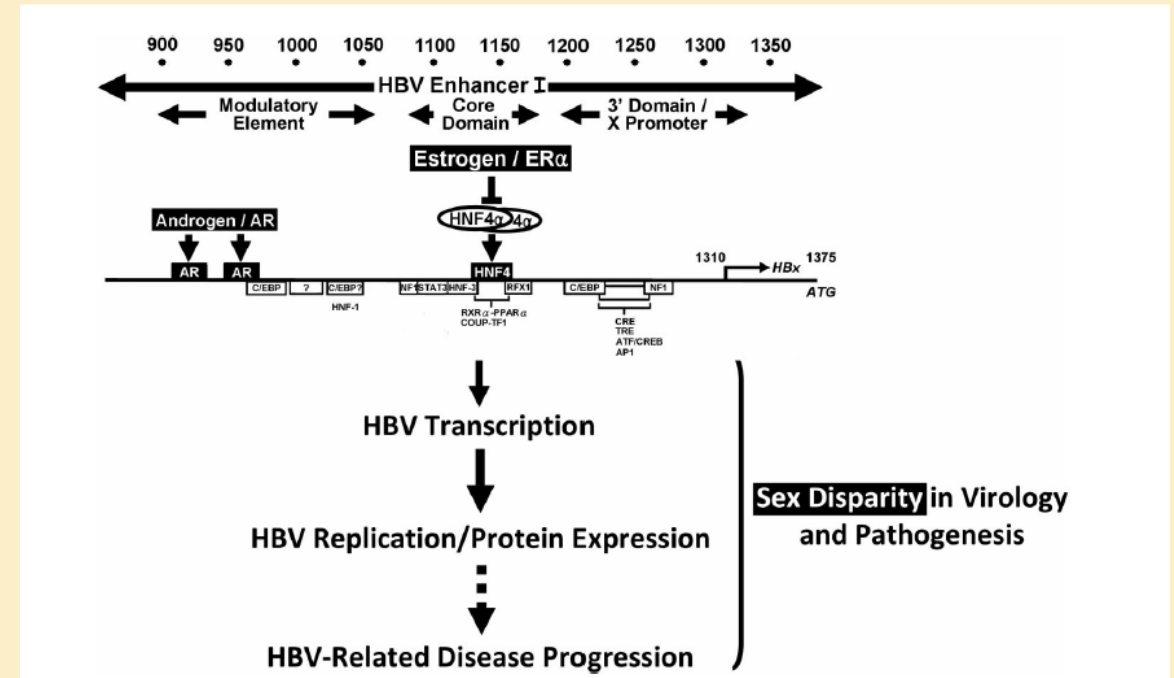
- Gli uomini hanno maggiori probabilità di diventare portatori cronici di HBV
- La prevalenza di HBsAg ed i titoli di HBV-DNA nel siero sono maggiori negli uomini
- Gli uomini hanno un maggior rischio di sviluppare il carcinoma epatocellulare (HCC)
- **Il rapporto uomo/donna della prevalenza di HCC va da 2:1 a 4:1**

HBV E DONNE

- Sia meccanismi virali che dell'ospite potrebbero essere responsabili di questa differenza dell'infezione da HBV e della progressione di malattia
- Uno di questi meccanismi sembra essere ascrivibile all'»ambiente» ormonale

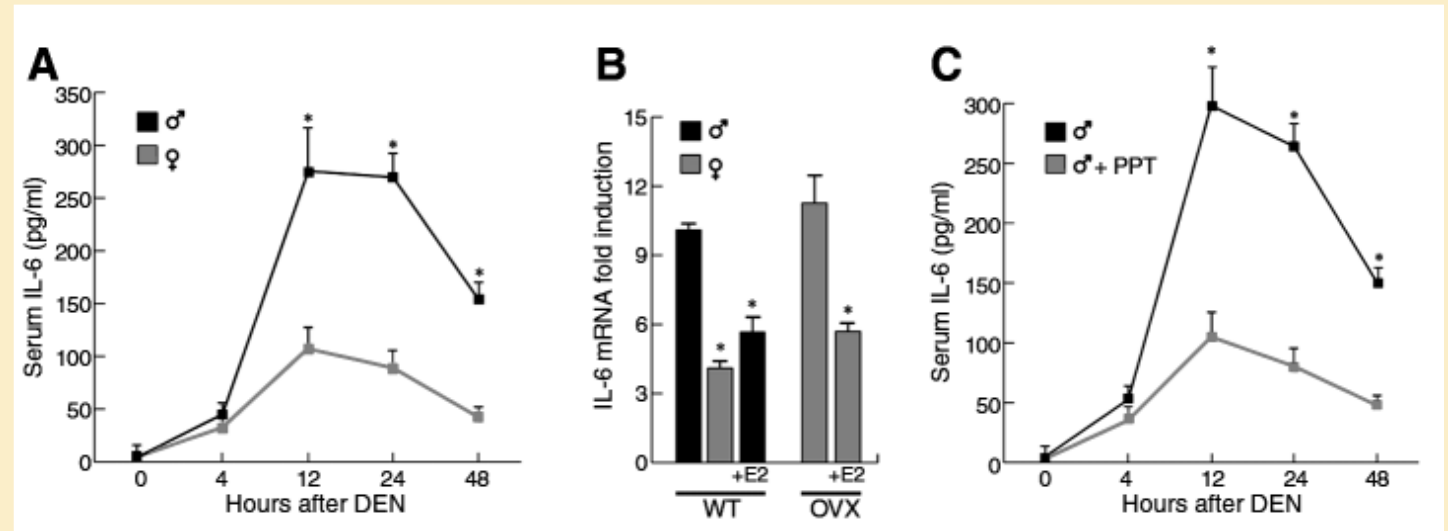
HBV E DONNE

- Elevati livelli di testosterone e di espressione del gene per il recettore degli androgeni (AR), sono strettamente relati all'aumento del rischio di HCC negli uomini
- Gli androgeni si legano direttamente agli Androgen Response Elements (ARE) dell'enhancer I di HBV modulando la trascrizioni virale ed aumentando così il titolo del virus nel sangue
- HBV aumenta direttamente l'attività di trascrizione di AR mediata dalla proteina X

S-H Wang et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 30 (2015) 1237–1245

HBV E DONNE

Il 17-beta estradiolo E2 uno dei principali estrogeni nelle donne, riduce la sintesi di IL-6 da parte delle cellule di Kupffer che gioca un ruolo cruciale nella progressione della fibrosi e nell'isorgenza di HCC



Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in Liver Cancer due to sex differences in MyD88-Dependent IL-6 Production. *Science*. 2007; 317: 121-124.

HBV E DONNE

Titoli anticorpali anti HBsAg superiori nelle donne rispetto agli uomini dopo vaccinazione



Sex differences in adverse reactions, immune responses, and efficacy of vaccines and antiviral drugs in humans¹.

Virus	Antiviral drug/vaccine	Sex-specific differences	Comments	References
HIV	HAART	M < F	CD4+ T cell count; adverse reactions; fat accumulation; drug concentration; virus clearance; hepatitis	[40,42,43,113–115]
	HAART	M > F	Fat loss; survival	[114,116]
HSV-2	HSV-2 gD vaccine	M < F	Humoral immune responses; cell-mediated immune responses; vaccine efficacy	[47,117,118]
	Acyclovir	M < F	Frequency of prescription; adverse reaction	[59,60]
	Acyclovir	M > F	Reduction of virus shedding	[59]
HBV	HBV vaccine	M < F	Humoral immune responses	[78,79,81]
HCV	pegylated interferon alpha/ribavirin	M < F	Adverse reaction; sustained virologic response ²	[83–85]
Seasonal Influenza viruses	TTV vaccine	M < F	Humoral immune responses; adverse reactions	[99,119]
	Oseltamivir	M < F	Drug clearance and metabolism ³	[105]
	Oseltamivir	M > F	Alleviation of symptoms; reduction of viral load	[104]
	Zanamivir	M = F	Alleviation of symptoms; reduction of viral load	[104]

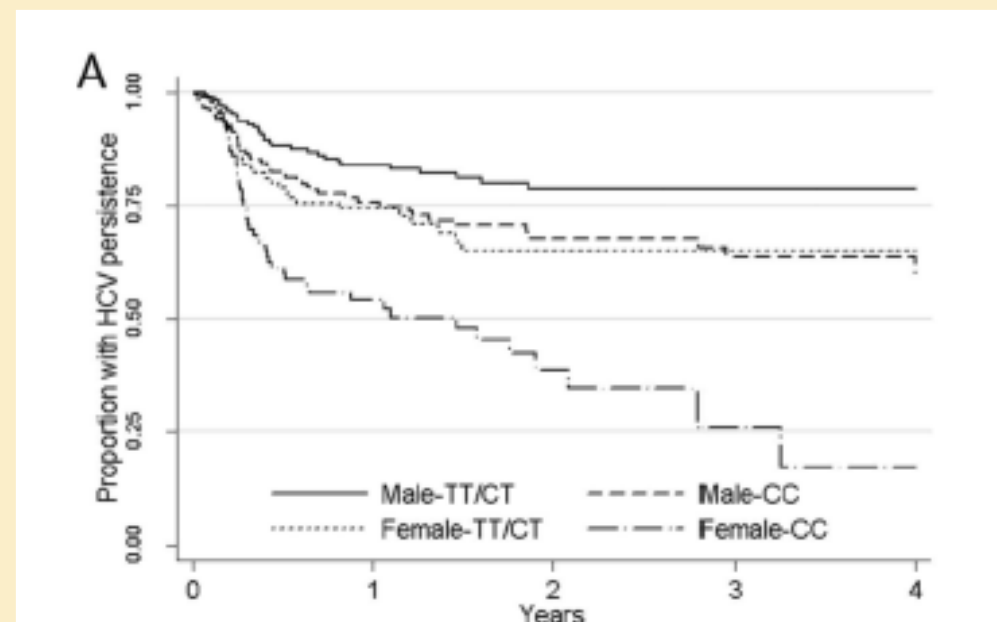
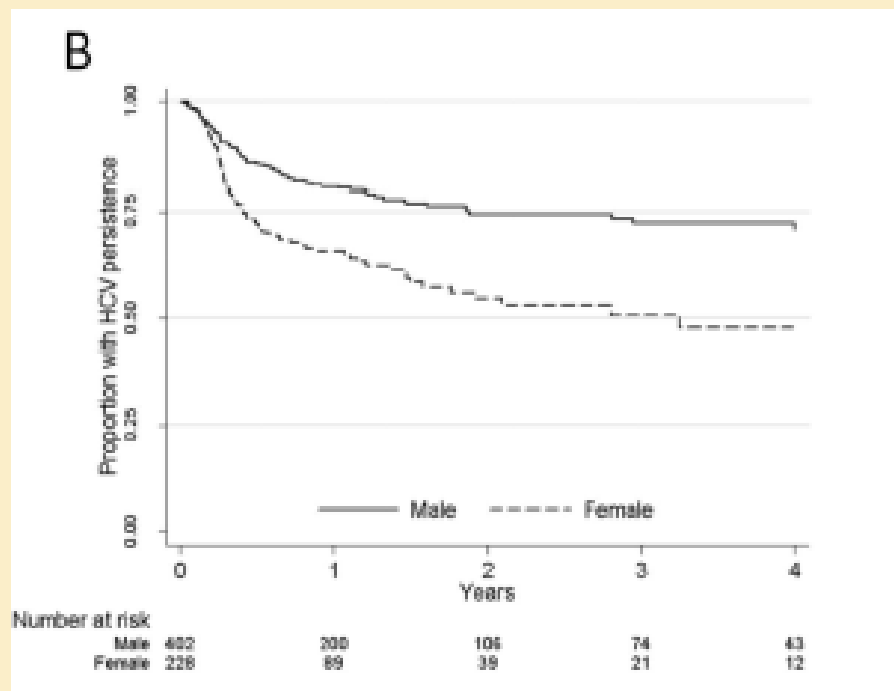
¹ Abbreviations: HAART: highly-active antiretroviral therapy; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; HSV: herpes simplex virus; TTV: trivalent inactivated influenza virus

² premenopausal females only

³ tested in neonates only

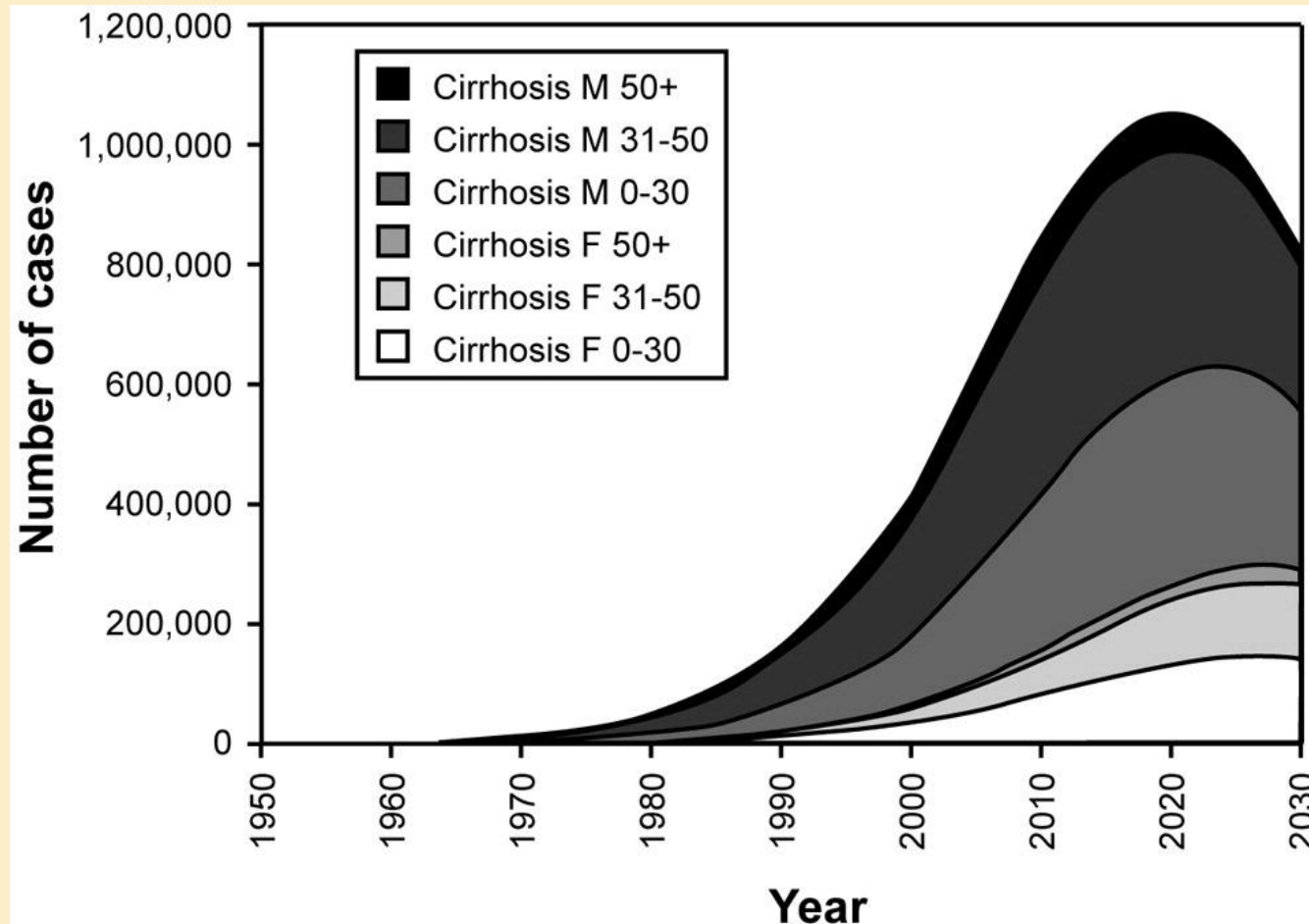
HCV E DONNE

- Il genere femminile è stato individuato come fattore predittivo indipendente della clearance virale in una coorte di individui con diverse modalità di trasmissione



HCV E DONNE

- La progressione della fibrosi in cirrosi è più lenta



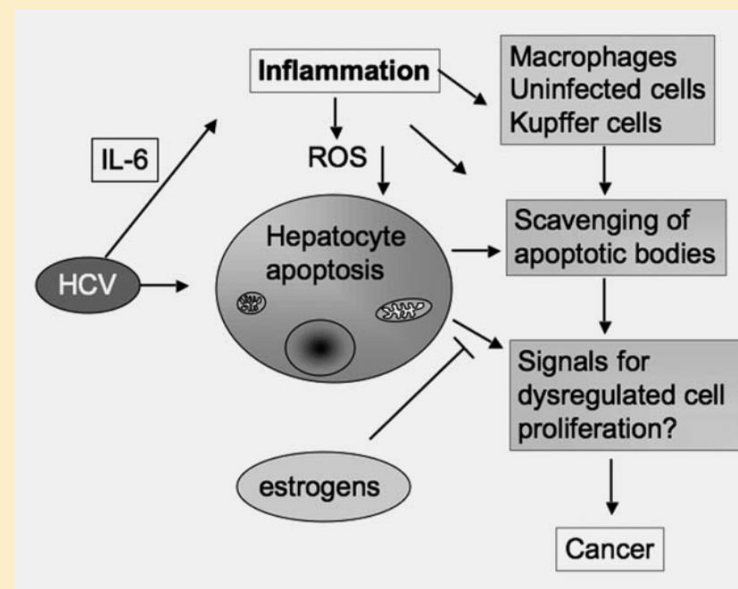
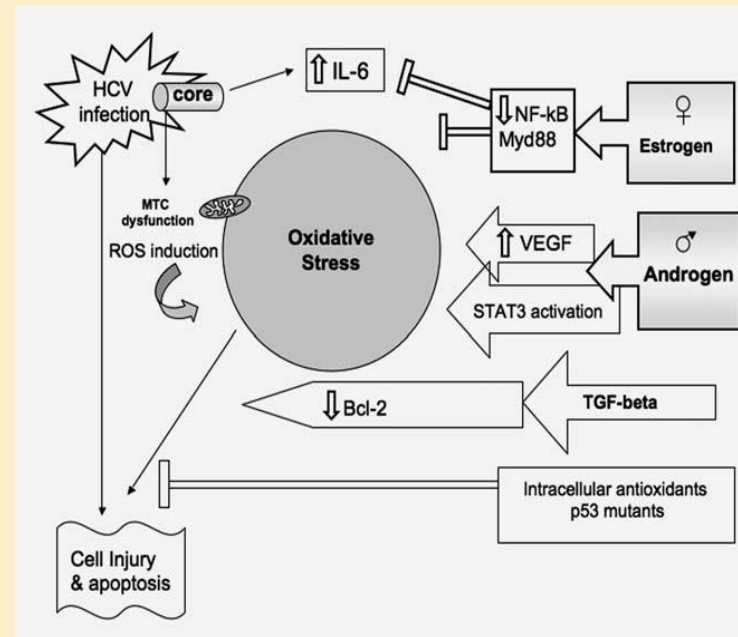
HCV E DONNE

- Il rischio di sviluppare l'epatocarcinoma HCV-relato è significativamente più basso



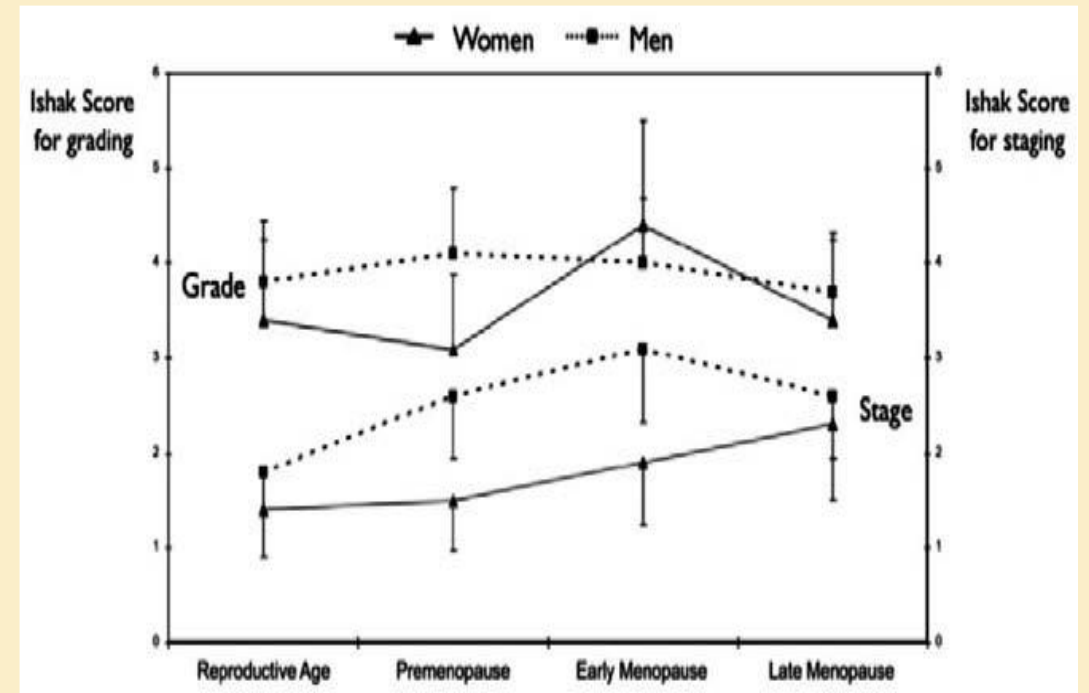
HCV E DONNE

- Gli ormoni steroidei sembrano giocare un ruolo importante nella differente storia dell'infezione nei due sessi
- I recettori di estradiolo e di estrogeno nel fegato proteggono gli epatociti dallo stress ossidativo, dal danno infiammatorio e dalla morte cellulare, tutti fattori che contribuiscono alla fibrosi
- Gli estrogeni inoltre probabilmente gioca un ruolo di soppressore dell'epatocarcinogenesi. L'esatto meccanismo non è ancora completamente conosciuto
- L'estradiolo inoltre inibisce l'attivazione delle cellule stellate del fegato responsabili anche esse della progressione della fibrosi



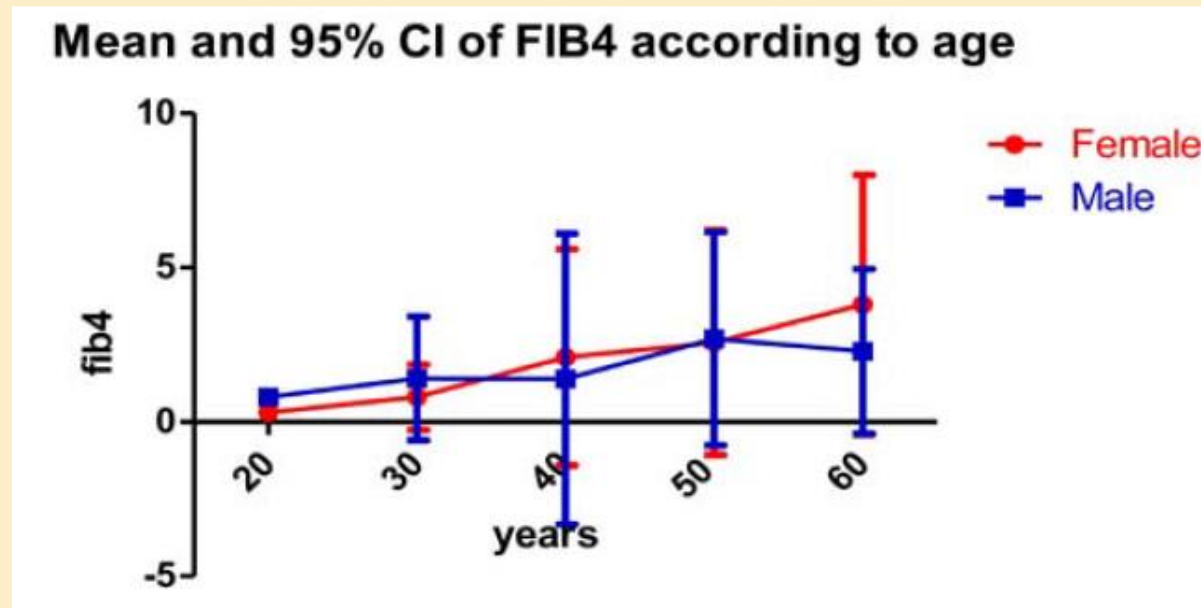
HCV E DONNE

- Nella fase post- menopausa i livelli di estrogeno diminuiscono e le differenze osservate nei due sessi si riducono e parzialmente si invertono
- Nelle donne vi è un andamento bifasico della progressione della fibrosi, con una curva fino alla menopausa meno pronunciata che nella controparte maschile
- Negli anni immediatamente successivi alla menopausa, si osserva un incremento della fibrosi più pronunciata rispetto alla popolazione maschile



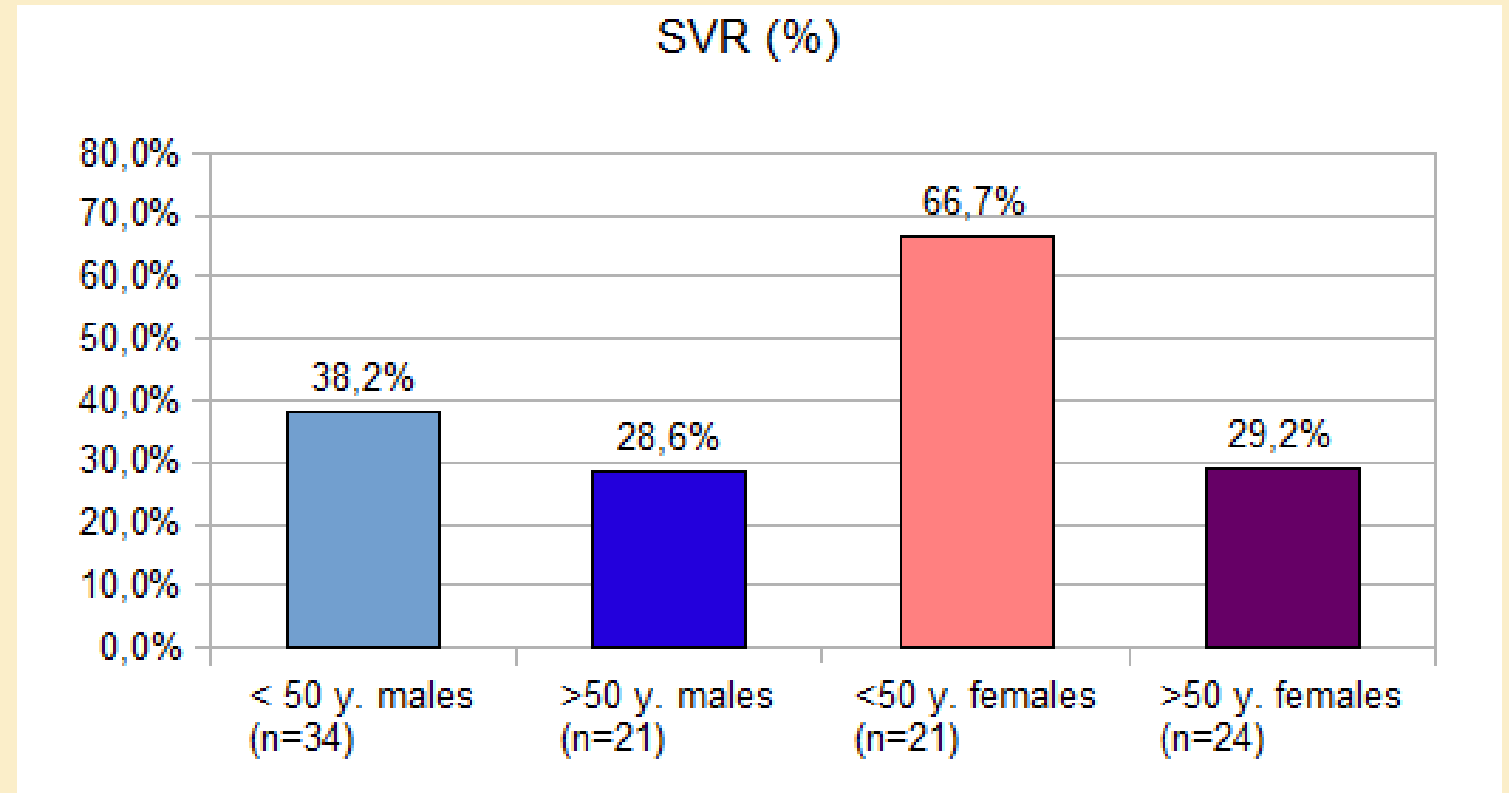
HCV E DONNE

- Nella coinfezione con HIV il ruolo dei fattori immunologici legati ad HIV sembra predominare su quello degli estrogeni nella progressione della fibrosi



HCV E DONNE

- Nelle donne di età < 50 anni è stata osservata una maggiore risposta virologica sostenuta (SVR) alla terapia standard con interferone peghilato e ribavirina



HCV E DONNE

- Treatment should be considered without delay in patients with including decompensated (Child-Pugh B or C) cirrhosis, in (e.g. symptomatic vasculitis associated with HCV-related mixed cryoglobulinaemia, HCV immune complex-related nephropathy and non-Hodgkin B cell lymphoma), in patients with HCV recurrence after liver transplantation, and in individuals at risk of transmitting HCV (active injection drug users, men who have sex with men with highrisk sexual practices, women of child-bearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, incarcerated individuals) (**A1**).

HCV E DONNE

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAs and HIV antiretrovirals.

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	■	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Rilpivirine	◆	◆*	◆*	■	◆	◆	◆
Protease Inhibitors	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■*	●	■	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■*	●	◆	●
	Lopinavir	◆	◆*	◆*	●	●	◆	●
Entry/Integrase Inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■*	■*	●	●	■	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	●	■	●
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir; r, ritonavir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

Table: Drug Interactions with Direct-Acting Antivirals and Selected Concomitant Medications (x = assess potential drug interaction)

Concomitant Medications	Daclatasvir	Ledipasvir	Paritaprevir / Ritonavir / Ombitasvir + Dasabuvir	Simeprevir	Sofosbuvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir
Acid-reducing agents*		X	X				X
Alfuzosin/tamsulosin			X				
Amlodarone	X	X	X	X	X		X
Anticonvulsants*	X	X	X	X	X	X	X
Antiretrovirals*	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section
Azole antifungals*	X**		X	X		X	
Buprenorphine/naloxone			X				
Calcineurin inhibitors*			X	X		X	
Calcium channel blockers*	X		X	X		X	
Cisapride			X	X		X	
Digoxin	X	X		X		X	
Ergot derivatives			X				
Ethinyl estradiol-containing products			X				

HCV E DONNE

- Ad oggi la proporzione delle donne arruolate nei trial registrativi dei nuovi DAA sono relativamente basse
- Non è noto se l'età menopausale rappresenta un fattore limitante la risposta al trattamento
- Dati provenienti dai trial di fase III dei regimi interferon-free riportano una sostanziale equivalenza in termini di risposta virologica sostenuta tra regimi includenti e non la ribavirina

HCV E DONNE

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Race and Gender Differences in the Use of Direct Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus

Fasiha Kanwal,^{1,2,3,4} Jennifer R. Kramer,^{1,3} Hashem B. El-Serag,^{1,2,3,4} Susan Frayne,⁵ Jack Clark,^{6,7} Yumei Cao,¹ Thomas Taylor,⁵ Donna Smith,¹ Donna White,^{1,3} and Steven M. Asch⁵

¹Center for Innovations in Quality, Effectiveness, and Safety (IQeSt), Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center and Sections of ²Gastroenterology and Hepatology, ³Health Services Research, and ⁴Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁵Center for Innovation to Implementation (Ci2i): Fostering High Value Care, VA Palo Alto Healthcare System, and Stanford, California; ⁶Center for Healthcare Organization and Implementation, Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Boston, Massachusetts; and ⁷Department of Health Policy and Management, Boston University School of Public Health, Massachusetts

- Studio condotto su una coorte di individui finalizzato alla valutazione dell'effetto della razza e del genere sulla possibilità o meno di ricevere un trattamento con DAA, corretto per stato socio-economico, grado di malattia epatica, comorbidità e abitudine alle cure

HCV E DONNE

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Race and Gender Differences in the Use of Direct Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus

Fasiha Kanwal,^{1,2,3,4} Jennifer R. Kramer,^{1,3} Hashem B. El-Serag,^{1,2,3,4} Susan Frayne,⁵ Jack Clark,^{6,7} Yumei Cao,¹ Thomas Taylor,⁵ Donna Smith,¹ Donna White,^{1,3} and Steven M. Asch⁵

¹Center for Innovations in Quality, Effectiveness, and Safety (IQeSt), Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center and Sections of ²Gastroenterology and Hepatology, ³Health Services Research, and ⁴Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁵Center for Innovation to Implementation (Ci2i): Fostering High Value Care, VA Palo Alto Healthcare System, and Stanford, California; ⁶Center for Healthcare Organization and Implementation, Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Boston, Massachusetts; and ⁷Department of Health Policy and Management, Boston University School of Public Health, Massachusetts

- Le giovani donne risultano più vulnerabili ad un minor trattamento, pur aggiustando per grado di patologia epatica
- Le donne hanno maggiori esigenze dovute alla cura dei bambini e delle persone anziane

HCV E DONNE

Conclusioni

- La malattia da HCV nelle donne decorre in modo meno rapido ed evolutivo prima della menopausa
- Gli ormoni steroidei potrebbero giocare un ruolo importante nei diversi momenti dell'infezione da HCV

HCV E DONNE

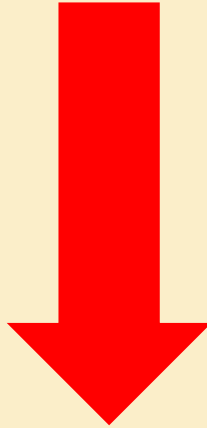
Conclusioni

- I primi risultati dell'efficacia della terapia con DAA non mostrano differenze di risposta al trattamento tra uomini e donne
- Le donne sono spesso una popolazione vulnerabile e con meno disponibilità alla cura ed al trattamento
- La medicina genere specifica contribuisce ad una cura più efficace

HCV E DONNE

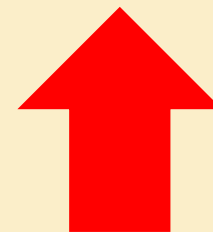
Prioritizzazione del trattamento

Cura

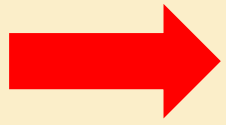


Salute pubblica

Superamento delle vulnerabilità



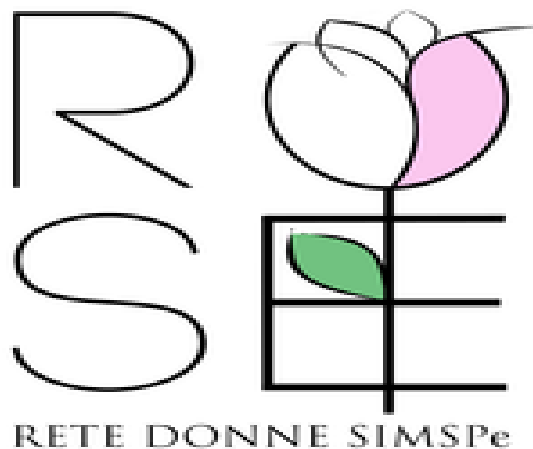
HCV E DONNE



- ❑ Nelle donne detenute la prevalenza dell'infezione cronica da HCV è superiore rispetto a quella osservata negli uomini



Werner PJ et al Assessment of hepatitis C risk factors and infection prevalence in a jail population Am J Public Health 2014 Sep;104(9):1722-7
Vescio MF et al Correlates of hepatitis C virus seropositivity in prison inmates: a meta-analysis J Epidemiol community Health 008 Apr;62(4):305-13
Semaille C et al Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus among French prison inmates in 2010: a challenge for public health policy Eurosurveill 2013 Jul 11;18(28)



Grazie

THE ITALIAN JOURNAL of Gender-Specific MEDICINE

Volume 2, Issue 4 — 2016

IN THIS ISSUE

133 Il gender gap è universale
MARIAPAOLA SALMI

SPECIAL ARTICLE

135 The experience of a cardiologist
and of an internist in taking charge
and care of patients from other
cultures from a gender perspective:
The Yemen project
LUCIANO AGATI, VALENTINA SCALZI

REVIEW

141 A review of gender differences
in proximal humerus fractures
VITO PESCE, GIOVANNI VICENTI,
GIROLAMO PICCA, FRANCESCO RIFINO,
MASSIMILIANO CARROZZO, BIAGIO MORETTI

ORIGINAL ARTICLES

146 Gender-related differences
in hypertrophic cardiomyopathy:
30 years of experience in an
Italian center
SERGIO BONGIOANNI, CATIA DE ROSA,
MARTINA CORTESE, BARBARA MABRITTO,
ALFREDO PIZZUTI, STEFANIA LUCERI,
TOMMASO FORNI, MASSIMO PASQUINO,
MARIA ROSA CONTE

154 Exploring the level of gender
mainstreaming in the working
agenda of substance use treatment
centres in Italy
SARA ROLANDO, ALICE RENA,
ALESSANDRA LIQUORI O'NEIL, FRANCA
BECCARIA, CINDY J SMITH

PERSPECTIVES

158 Health, gender and healthcare
design: considerations about
hospital environments in a
gender-sensitive perspective
RITA BIANCHERI, STEFANIA LANDI

161 Per una ricerca "genere
connotata": aspetti metodologici
di una sfida
FULVIA SIGNANI

GENDER-SPECIFIC MEDICINE WATCH

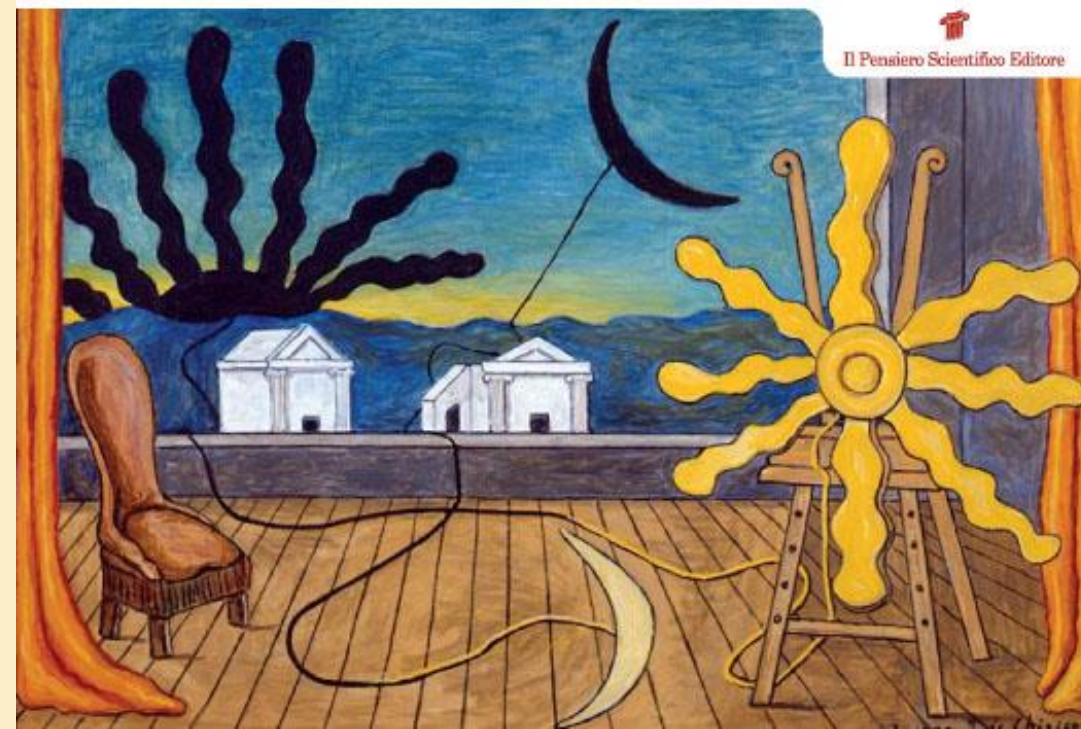
169 Fibrillazione atriale e ictus:
le donne più a rischio

170 Differenze di genere e sesso:
le pubblicazioni su Web of Science
2000-2016

171 Le politiche in materia
di medicina di genere della
Regione Toscana

174 La salute genere-specifica
in ambito penitenziario

175 Acknowledgments to referees



Il Pensiero Scientifico Editore