

12 ottobre 2024 | 9.00–14.30  
sede IML – Via Autostrada 32, Bergamo

**SALUTE E BENESSERE  
IN OTTICA DI MEDICINA DI GENERE:  
STATO DELL'ARTE**

**Focus on: tromboembolismo venoso e genere**



Dirigente medico di primo livello  
- ASST BERGAMOEST-  
Specialista in medicina interna

Incarico dirigenziale di Alta  
Specializzazione UOC in  
«tromboembolismo venoso e  
patologie della coagulazione»

Nessun conflitto di interessi da  
dichiarare

- **EPIDEMIOLOGIA DEL TEV**

---
- **TEV NEL PAZIENTE MASCHIO**
- **TEV NELLA PAZIENTE FEMMINA**
- **RECIDIVA TEV CORRELATA AL GENERE**
- **DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL CANCRO**
- **IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER**

- EPIDEMIOLOGIA DEL TEV
- TEV NEL PAZIENTE MASCHIO
- TEV NELLA PAZIENTE FEMMINA
- RECIDIVA TEV CORRELATA AL GENERE
- DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL CANCRO
- IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER

- EPIDEMIOLOGIA DEL TEV
- TEV NEL PAZIENTE MASCHIO
- TEV NELLA PAZIENTE FEMMINA
- RECIDIVA TEV CORRELATA AL GENERE
- DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL CANCRO
- IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER

- EPIDEMIOLOGIA DEL TEV
- TEV NEL PAZIENTE MASCHIO
- TEV NELLA PAZIENTE FEMMINA
- RECIDIVA TEV CORRELATA AL GENERE
- DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL CANCRO
- IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER

- EPIDEMIOLOGIA DEL TEV
- TEV NEL PAZIENTE MASCHIO
- TEV NELLA PAZIENTE FEMMINA
- RECIDIVA TEV CORRELATA AL GENERE
- DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL  
CANCRO
- IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER

- EPIDEMIOLOGIA DEL TEV
- TEV NEL PAZIENTE MASCHIO
- TEV NELLA PAZIENTE FEMMINA
- RECIDIVA TEV CORRELATA AL GENERE
- DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL CANCRO
- IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER

# TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)

- TEV include Trombosi Venosa Profonda (TVP) e/o l'Embolia Polmonare (EP)
- terza causa di morte al mondo
- **L'incidenza** 1,43 per 1.000 persone/anno. ↑ **con l'età**, rapidamente dopo i 45-50 e sale a 5 su 1000 entro 80 anni.
- riduzione lineare dell'incidenza e della mortalità legate al TEV senza differenze di genere
- la profilassi riduce l'incidenza di TEV e di EP fatale senza incremento significativo del rischio emorragico.
- un certo numero di TEV si verificano in assenza di cause apparenti (TEV "non provocati" o "idiopatici")
- la maggior parte dei TEV presenta uno o **più fattori di rischio identificabili**
- non tutti i fattori di rischio identificati conferiscono lo stesso rischio per lo sviluppo di TEV

### Fattori di rischio minori

Allettamento >3 giorni/viaggio prolungato  
Fattori di rischio cardiovascolare  
(Diabete mellito/ipertensione arteriosa/obesità)  
Età avanzata  
Chirurgia minore  
Gravidanza/puerperio  
Vene varicose

### Fattori di rischio moderato

Chirurgia del ginocchio in artroscopia  
Patologie autoimmuni (Sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, vasculiti, sclerosi sistemica)  
Emotrasfusioni/Farmaci eritropoietici  
Accesso venoso centrale/cateteri e guide intravenosi  
Scompenso cardiaco cronico/insufficienza respiratoria  
Terapia ormono-sostitutiva/Fecondazione *in vitro*/terapia anticoncezionale orale  
Infezioni (in particolare polmoniti, infezioni urinarie e HIV)  
Malattie infiammatorie croniche intestinali  
Cancro (rischio maggiore in presenza di metastasi)/chemioterapia  
Ictus con paralisi  
Trombosi venosa superficiale  
Trombofilia

### Fattori di rischio severi

Frattura di arto inferiore/ sostituzione di anca e ginocchio/ lesione del midollo spinale  
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale/ flutter atriale o infarto del miocardio (nei 3 mesi precedenti)  
Trauma maggiori  
Precedenti trombosi venose  
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi  
Trombofilia (omozigosi del Fattore V di Leiden o della protrombina 20210, deficit di antitrombina, trombofilia combinata)

### Fattori di rischio dubbi

Trombofilia (eterozigosi del Fattore V di Leiden o protrombina 20210, mutazione del PAI-1, deficit di Proteina C e S)  
Sesso maschile  
Abitudine tabagica  
Miopatie

# SESSO MASCHILE

- L'**incidenza** corretta per età e sesso, è **più alta negli uomini** (130 eventi su 100.000 soggetti) rispetto alle donne (110 su 100.000 soggetti)
- I tassi di **incidenza** complessivi nelle **donne giovani sono leggermente più alti rispetto agli uomini** della stessa età, le donne presentano una > incidenza di eventi tromboembolici legati alle fluttuazioni ormonali che modificano il rapporto tra estrogeni e progesterone, come accade durante la gravidanza e il puerperio.
- se si considerano i due gruppi di genere dopo **un'età superiore ai 45 anni**, l'incidenza degli eventi tromboembolici sembra essere **maggiore negli uomini.**
- I rischio di TEV “provocato” a seguito di un fattore di rischio maggiore era simile fra uomini e donne.

# DIFFERENZE CLINICHE e di OUTCOME

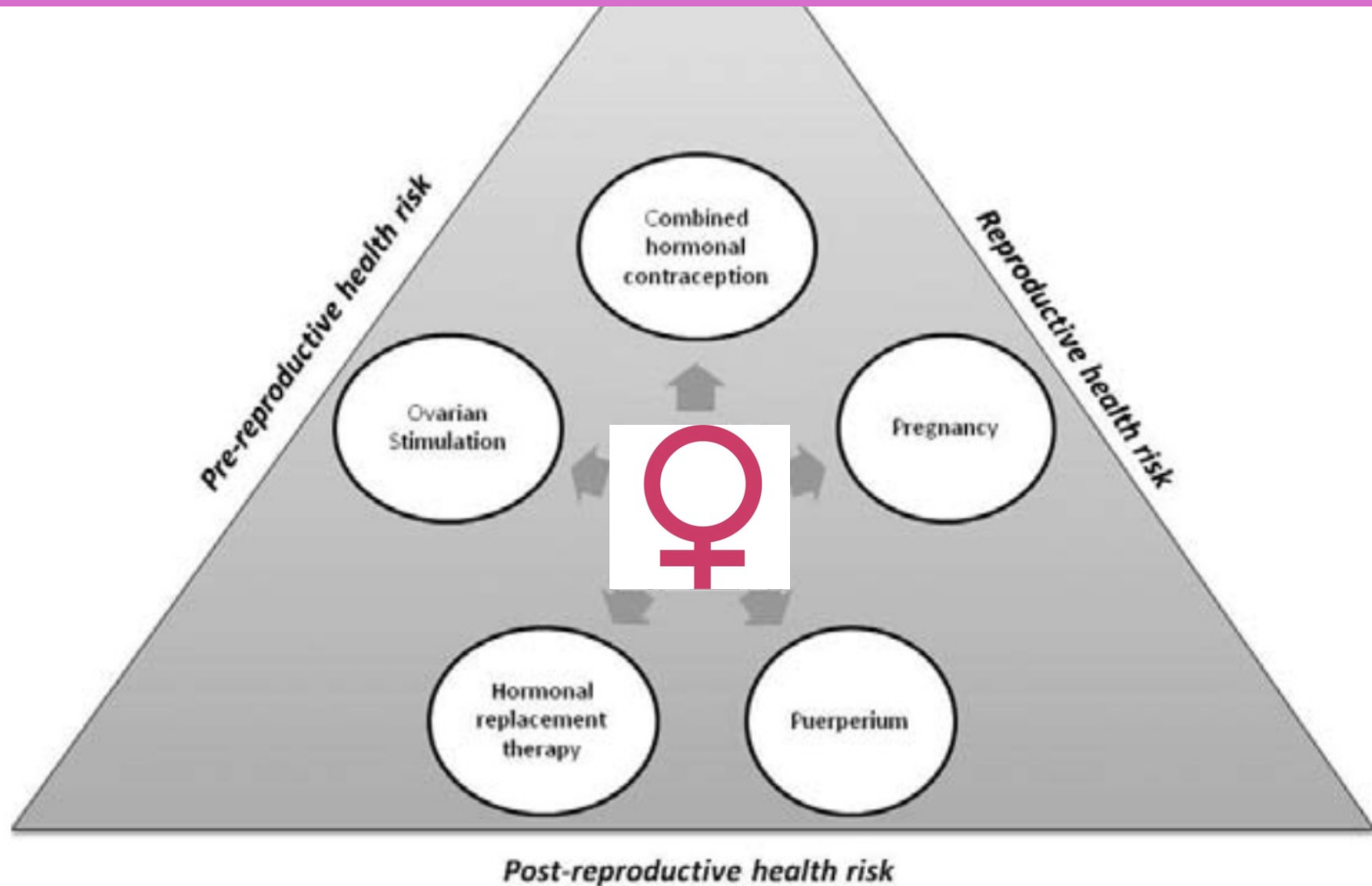


- il gonfiore della gamba, l'edema sono stati riportati più frequentemente dagli uomini
- **L'associazione della TVP+EP** è > negli uomini
- gli uomini con EP → **emottisi** e **dolore toracico**, donne → **dispnea o sincope**.



- presentano **gonfiore della gamba più esteso** rispetto agli uomini
- **specifiche vene** sono coinvolte nelle donne: gravidanza e il post-partum (trombosi della vena pelvica e ovarica), l'uso di estrogeni (trombosi della vena cerebrale, anche associata alla gravidanza) e le tecniche di riproduzione assistita (trombosi degli arti superiori, giugulare)
- Le donne con EP hanno un **rischio di morte legata all'embolia polmonare e di sanguinamento circa doppio rispetto agli uomini**.

# SESSO FEMMINILE



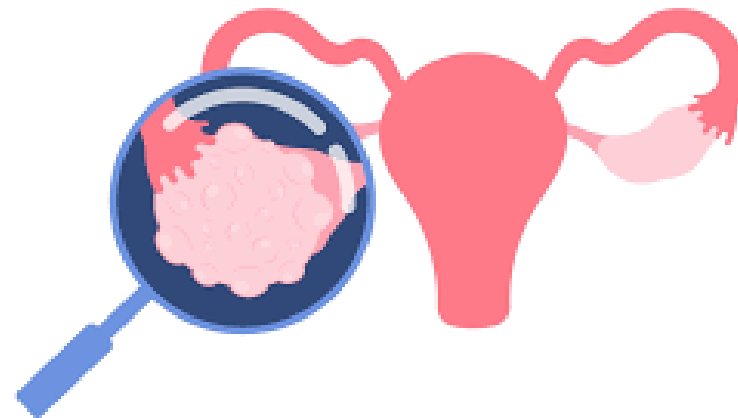
## CONTRACCETTIVI ORALI

- ↑ il rischio di TEV da 5 su 10.000 donne che non li usano a 10 su 10.000 donne che li usano.
- Effetto dose dipendente di estrogeni
- Pillole disponibili contengono meno di 50 µg di etinilestradiolo e presentano un rischio < di TEV
- lo screening universale non selezionato di giovani donne prima di prescrivere contraccettivi orali non è indicato



## STIMOLAZIONE OVARICA

- ↑ rischio di TEV per ↑ VWF, FVIII e fibrinogeno e ↓ dei livelli di PC, PS e AT
- il rischio di TEV è circa 10 volte > nel primo trimestre nelle donne che concepiscono tramite fecondazione in vitro.
- Il rischio di TEV è circa 100 volte maggiore nelle donne che concepiscono tramite IVF e sviluppano la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).
- le donne che concepiscono utilizzando embrioni congelati non sono a maggior rischio di TEV



## GRAVIDANZA

- Incidenza di TVP aumenta in gravidanza e durante il parto rispetto alle donne non gravide della stessa età.
- Una delle principali cause di mortalità materna nei paesi occidentali è EP, mentre la TVP associata alla gravidanza è la causa principale di morbidità materna
- TVP >nella gamba sinistra per corso anatomico dei vasi iliaci ed è distribuita equamente nei tre trimestri.
- I FDR: immobilizzazione, corioamniosite, distacco della placenta, ipertensione, preeclampsia e restrizione della crescita fetale



## PUERPERIO

- Il rischio TEV è massimo in questo periodo e maggiore dell'antepartum.



- D-dimero ↑ con l'avanzare della gestazione. La diagnosi di TEV tramite D-dimero non è affidabile.
- EBPM non attraversa la placenta, ok anche in allattamento.
- Warfarin non è raccomandata per il trattamento della TEV durante la gravidanza, teratogeno.
- DOAC controindicati

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

- rischio di TEV aumenta da 2 a 4 volte durante la terapia ormonale sostitutiva.
- > rischio nelle donne più anziane, sovrappeso o con una mutazione del fV Leiden e alti livelli di fattore IX.
- la via di somministrazione influisce sul rischio relativo: **la somministrazione orale è associata a un rischio maggiore rispetto alla TOS transdermica**



# RISCHIO DI RECIDIVA TEV E GENERE

- Le recidive di TEV aumentano dopo la sospensione dell'AC
- c'è una forte tendenza all'AC indefinita per tutti i pazienti con TEV
- DOAC a basso dosaggio (Apixaban 2.5 bid, Rivaroxaban 10 mg die)



Tutti i pazienti con TEV necessitano di AC a tempo indeterminato?  
Ci sono evidenze di genere sui trattamenti long-term?

# Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis

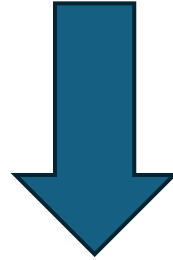
BMJ 2019

Faizan Khan,<sup>1,2</sup> Alvi Rahman,<sup>3</sup> Marc Carrier,<sup>1,2,4</sup> Clive Kearon,<sup>5</sup> Jeffrey I Weitz,<sup>5</sup> Sam Schulman,<sup>5,6</sup> Francis Couturaud,<sup>7</sup> Sabine Eichinger,<sup>8</sup> Paul A Kyrle,<sup>8</sup> Cecilia Becattini,<sup>9</sup> Giancarlo Agnelli,<sup>9</sup> Timothy A Brighton,<sup>10</sup> Anthonie W A Lensing,<sup>11</sup> Martin H Prins,<sup>12</sup> Elham Sabri,<sup>2</sup> Brian Hutton,<sup>12</sup> Laurent Pinede,<sup>13</sup> Mary Cushman,<sup>14</sup> Gualtiero Palareti,<sup>15</sup> George A Wells,<sup>1,16</sup> Paolo Prandoni,<sup>15</sup> Harry R Büller,<sup>17</sup> Marc A Rodger,<sup>1,2,4</sup> for the MARVELOUS Collaborators

## **Risk of recurrent VTE after a first unprovoked episode and at least three months of anticoagulation:**

- **10% in the first year,**
- **16% at 2 years,**
- **25% at 5 years**
- **36% at 10 years,**
- **with 4% of recurrent VTE events resulting in death.**

**I LIVELLI DI D-DIMERO MISURATO DURANTE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE e 1 MESE DOPO L'INTERRUZIONE + IL SESSO DEL PAZIENTE POSSONO AIUTARE A STRATIFICARE I PAZIENTI IN BASE AL RISCHIO DI RECIDIVA DI TEV.**



- i pazienti con un D-dimero + alla sospensione della terapia anticoagulante hanno il doppio del rischio di recidiva rispetto a quelli con un risultato D-dimero -
- Gli uomini hanno un rischio di recidiva 1,75 volte > rispetto alle donne
- Il valore predittivo dei due fattori (D-DIMERO + MALE-SEX) sono additivi.



il rischio di recidiva con un test del D-dimero positivo 1 mese dopo l'interruzione della terapia anticoagulante è compreso tra il 15% e il 18% a 1 anno, mentre il rischio di recidiva è circa tra l'8% e il 10% a 1 anno se il test è negativo.

**il rischio di recidiva è sufficientemente elevato da giustificare la continuazione della terapia anticoagulante**, con il profilo beneficio/rischio favorevole delle dosi ridotte di apixaban o rivaroxaban per il trattamento prolungato della TEV.



Pertanto, il test del D-dimero negli uomini ha un valore limitato per prendere decisioni sulla durata ottimale della terapia anticoagulante per un primo episodio di TEV non provocato.



rischio di recidiva TEV con un test del D-dimero positivo 1 mese dopo l'interruzione della terapia anticoagulante è di circa il 10% a 1 anno, mentre il rischio è del 5% circa a 1 anno se il test è negativo.



ragionevole interrompere la terapia anticoagulante nelle donne con livelli normali di D-dimero e continuare il trattamento se il livello è elevato.

# Antithrombotic Therapy for VTE Disease

## CHEST Guideline and Expert Panel Report

CHEST 2016.

*Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP;  
David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD;  
Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP;  
Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Woller, MD;  
and COL Lisa Moores, MD, FCCP*

## Le linee guida per la pratica clinica raccomandano:

- Almeno **3 mesi** di terapia anticoagulante dopo tutti gli episodi di TEV
- **AC indefinita** (potenzialmente permanente) in pazienti con TEV non provocata + alto rischio di recidiva + rischio di sanguinamento non alto
- **SESSO MASCHILE e D-dimero** per stratificare pazienti a rischio di recidiva

# DIFFERENZE DI GENERE NEL TEV ASSOCIATO AL CANCRO

- TEV fino al 20% dei pazienti con cancro: **seconda causa di ridotta sopravvivenza**
- fattori cancro-dipendenti possono fare da **trigger** per un primo episodio di TEV o provocare una recidiva in corso di terapia anticoagulante
- studi di popolazione **non sono riusciti a identificare evidenze significative tra i fattori di rischio per un primo episodio di TEV nel cancro attivo correlate al genere**

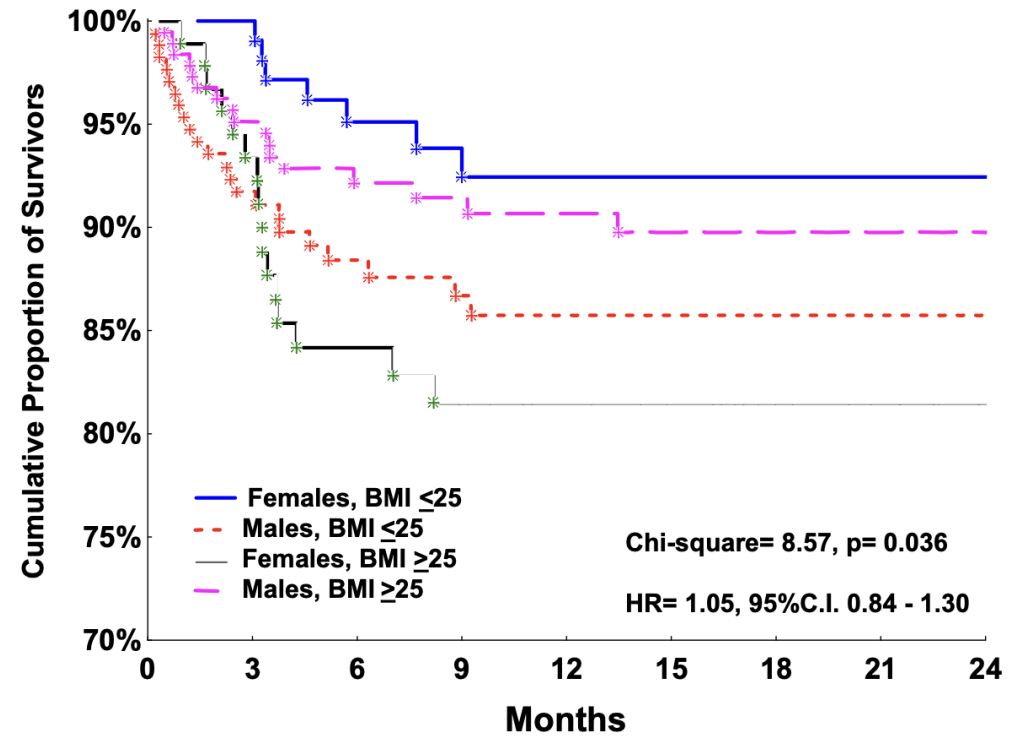
REVIEW ARTICLE



### Gender Differences in Cancer-associated Venous Thromboembolism

Silvia Riondino<sup>a,b</sup>, Fiorella Guadagni<sup>b,c</sup>, Vincenzo Formica<sup>a</sup>, Patrizia Ferroni<sup>b,c</sup> and Mario Roselli<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Systems Medicine, Medical Oncology, Tor Vergata Clinical Center, Tor Vergata University of Rome, Italy; <sup>b</sup>Interinstitutional Multidisciplinary Biobank (BioBIM), IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy; <sup>c</sup>San Raffaele Roma Open University Rome Italy



sub-studio RIETE  
specifico per genere



11.055 pazienti con cancro  
attivo al basale, di cui il 46%  
erano donne

le donne avevano meno comorbidità, presentavano un primo episodio di EP e ricevevano dosi più elevate di LMWH per la terapia. Inoltre sperimentavano un **tasso significativamente più basso di sanguinamento fatale e di sanguinamento maggiore** (quest'ultimo dato non ha raggiunto la significatività statistica)

in disaccordo con altri studi, anche nella popolazione senza cancro, che hanno riportato un **rischio aumentato di sanguinamento maggiore nelle donne con TEV durante la terapia anticoagulante, anche con i nuovi anticoagulanti orali (NOACs).**

Se esiste una differenza significativa in termini di complicazioni emorragiche nelle donne



trattamento anti-cancro a partire anche dalla tromboprofilassi deve tenere conto sia dello stadio che del tipo di cancro che del sesso



Nei pazienti con cancro, il trattamento del TEV dovrebbe essere continuato fino alla remissione completa, e il rischio di recidiva dovrebbe essere valutato caso per caso.



discutere la durata dell'anticoagulazione



la presenza di fattori di rischio basso per la recidiva di TEV nelle donne potrebbe suggerire di ridurre la durata della profilassi secondaria



# **IL TEV NELLA MEDICINA TRANSGENDER**

- La disforia di genere è il disagio psicologico che deriva da un'incongruenza tra l'identità di genere e il sesso assegnato alla nascita. Si stimano **25 milioni di individui transgender** e di genere non binario.
- La somministrazione di **ormoni sessuali** viene utilizzata come primo passo per sviluppare e mantenere caratteristiche fisiche coerenti con l'identità di genere.
- Gli **interventi chirurgici** di riassegnazione di genere sono opzionali per allineare ulteriormente l'aspetto psichico.
- Il **trattamento ormonale** di affermazione del genere è considerato benefico per la qualità della vita e per la riduzione della depressione e di altri sintomi psichiatrici.
- La *gender-affirming hormone therapy* (GAHT) è comune. Tuttavia **il GAHT a lungo termine è associato a un rischio significativo di TEV, in particolare nelle donne trans**
- Sconsigliare semplicemente il GAHT a soggetti con un preesistente aumento del rischio di TEV li priverà dei benefici (sfera psico-sociale) del GAHT.



Cisgender, non-transgender	Adjectives for individuals whose gender identity is aligned with sex recorded at birth
Gender-affirming or gender-conforming hormone treatment and surgery	Medical/surgical interventions performed to align appearances with gender identity
Gender dysphoria	Mental health term for the discomfort felt by some transgender individuals due to lack of alignment between gender identity and sex recorded at birth
Gender expression	How an individual communicates gender identity internally and to others
Gender identity	An individual's internal sense of one's own sex
Transgender, transsexual, gender-nonbinary, gender incongruent, gender nonconforming, genderqueer	Adjectives for individuals whose gender identity is not aligned with sex recorded at birth
Transgender women, transwomen	Individuals who self-identify as female, but whose sex was assigned male at birth
Transgender men, transmen	Individuals who self-identify as male, but whose sex was assigned female at birth



	Effect	Route of administration	Drug and dose
<b>Transgender females</b>			
Estrogens	Feminization (breast growth, reduction in facial and body hair, softening of skin, change in body composition)	Oral	Estradiol valerate: 2–6 mg/d
		Transdermal	Estradiol patch: 0.025–0.2 mg/d
			Estradiol gel 0.06%: 0.75–1.5 mg/d
			Estradiol spray: 1.53–4.59 mg/d
Antiandrogens	Additional suppressing of testosterone into the female range	Oral	Cyproterone acetate: 10–50 mg/d
			Spirolactone: 100–300 mg/d
		Parenteral	Triptorelin: 3.75 mg (SC) monthly/11.25 mg 3 monthly
Progesterone	Alleged enhancement of breast development	Oral	Progesterone: 200 mg/d
<b>Transgender males</b>			
Testosterone	Masculinization (male pattern hair growth, muscle development, cessation of uterine bleeding)	Transdermal	Testosterone gel: 20–100 mg/d
		Parenteral	Testosterone esters: 250 mg (IM) every 2–3 wk
			Testosterone undecanoate: 1,000 mg (IM) every 10–12 wk
Progesterone	Additional suppression of uterine bleeds	Oral	Lynestrenol: 5 mg/d Medroxyprogesterone: 5–10 mg/d
		Parenteral	Medroxyprogesterone: 150 mg (IM) every 12 wk

# RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEGLI UOMINI TRANS

- il testosterone non sembra essere associato ad un aumento del rischio di TEV sulla base di ampi studi di coorte retrospettivi condotti su uomini cisgender
- Dati sul rischio di TEV negli uomini transgender: osservazionali retrospettive e non mostrano aumento del rischio di trombosi o di eventi cardiaci con l'uso di testosterone.
- **Non sono necessarie precauzioni aggiuntive mirate a modificare il rischio di TEV negli uomini transgender.**
- Le condizioni mediche che sono influenzate dalla terapia con testosterone includono diversi fattori di rischio cardiovascolare (ad esempio dislipidemia, ipertensione, apnea notturna e policitemia).
- Poiché la gonadectomia non viene sempre eseguita, possono ancora verificarsi tumori dell'ovaio e dell'utero ed è importante una consulenza approfondita sui programmi di screening pertinenti.



# RISCHIO TROMBOEMBOLICO NELLE DONNE TRANS

- I dati su rischio di TEV nelle donne trans sono limitati → studio di 2.800 donne trans USA e 2 metanalisi: ma un'ampia e significativa eterogeneità.
- Aumento del rischio di TEV associato alla HRT da 2-4 volte → si verifica per lo **spostamento della bilancia in senso protrombotico mediato dall'aumento dei fattori della coagulazione, dalla diminuzione dei livelli di AT e della PS e l'aumento della resistenza alla PC** → effetto presente anche nelle donne trans in GAHT, è

## BIOLOGICAMENTE PLAUSIBILE CHE QUESTI RISULTATI POSSANO ESSERE ESTESI ALLE DONNE TRANS.

- nelle donne cis gli estrogeni assunti per via orale aumentano ulteriormente il rischio di TEV vs via transdermica che presenta un rischio trombotico minimo o nullo
- il rischio di TEV aumenta con una maggiore durata dell'uso di GAHT, che differisce dalla HRT nelle donne cis in cui il rischio di TEV è più alto nel primo anno di utilizzo e diminuisce nel tempo



# CONSIGLI PER LA PRATICA CLINICA

- Le LG non affrontano domande riguardanti le donne trans con rischio per TEV che intraprendono GAHT o chirurgico.
- l'interruzione HRT è consigliata nelle donne cis con una storia di TEV o trombofilia; nelle donne trans il beneficio del GAHT è più ampio. **Sospensione del GAHT → un'esacerbazione della disforia di genere.**
- fdr modificabili: fumo, obesità, sost d'abuso ecc.. → **gli estrogeni transdermici non hanno alcun aumento del rischio di TEV.**
- Non esiste evidenza di beneficio di profilassi anticoagulante primaria nei pazienti trattati con estrogeni orali. Nelle donne trans ad altissimo rischio di TEV in cui è indicato l'estrogeno orale per la salute mentale: **si potrebbe prendere in considerazione la profilassi anticoagulante.**
- l'interruzione del GAHT nel **periodo perioperatorio** storicamente raccomandato per ridurre il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico di affermazione del genere: sospensione da 2 a 6 settimane prima dell'intervento e ripresa una volta che i pazienti riescono a deambulare in modo affidabile (generalmente 2-3 settimane dopo). Le **evidenze attuali non supportano l'interruzione di routine di tutte le terapie ormonali di affermazione del genere prima dell'intervento.**



# TAKE HOME

- Gli uomini tendono ad avere un rischio > di sviluppare tromboembolia
- Le donne hanno > rischio legato alle fluttuazioni ormonali
- le differenze di genere riguardanti il TEV non sono ben chiarite
- La rilevanza degli ormoni sessuali nella patogenesi della TEV è riconosciuta solo in alcune situazioni tipiche del genere femminile;
- Nelle donne, la sincope è spesso la condizione di esordio dell'EP
- Le donne con TEP hanno una mortalità intraospedaliera e a 30 giorni più elevata a causa dell'età avanzata e delle comorbidità;
- Le donne sono predisposte a emorragie maggiori durante la terapia anticoagulante rispetto agli uomini;
- Sarà necessario identificare quali fattori, in entrambi i sessi, contribuiscono alla TEV
- Donne trans in corso di GATH sono a rischio maggiore di TEV

Thank You

A close-up photograph of a hand holding a red pen, writing the words "Thank You" in a black, cursive script on a white background.