

Uptodate: medicina transgender

Dr. Med. Verdiana Caironi

FMH Endocrinologia e Diabetologia

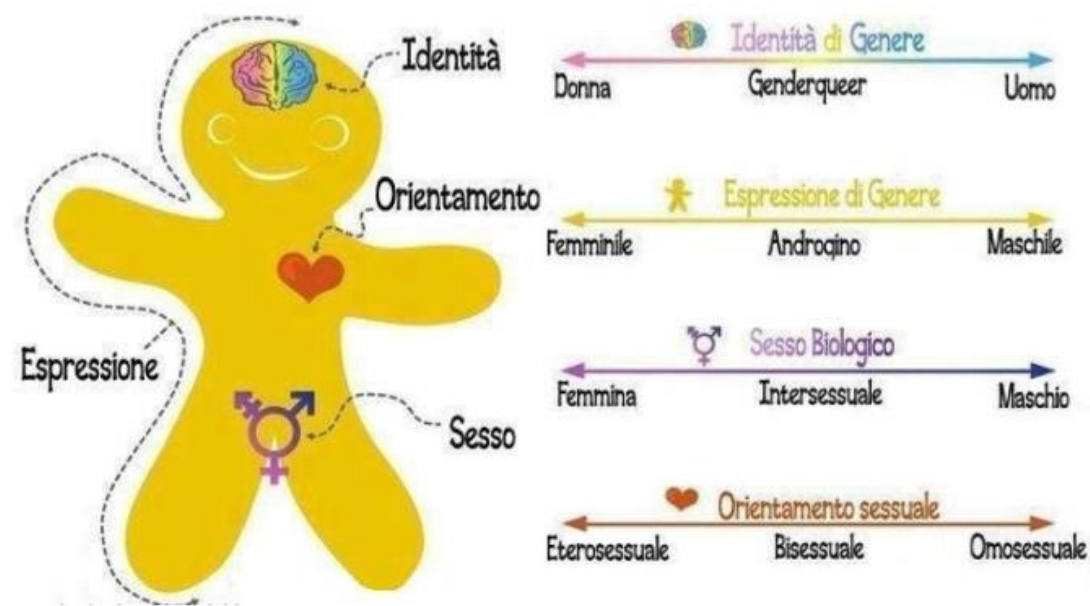


Gerda Wegener

Definizioni

SESSO BIOLOGICO : caratteristiche fisiche che permettono di differenziare l'individuo maschile da quello femminile e viene normalmente attribuito alla nascita

IDENTITA' DI GENERE: percezione dell'individuo come individuo di sesso femminile o maschile



Definizioni

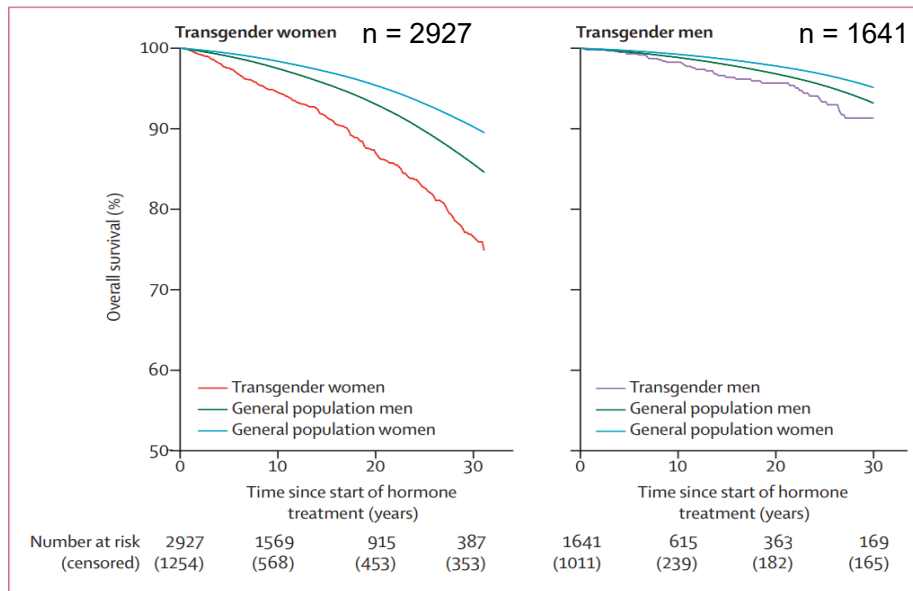
- INCONGRUENZA DI IDENTITA' DI GENERE: disallineamento tra l'identità di genere ed il sesso assegnato alla nascita.
- Classificazione ICD-11 e OMS → salute sessuale
- Transfeminine: assegnati maschi alla nascita
- Transmasculine: assegnati femmine alla nascita



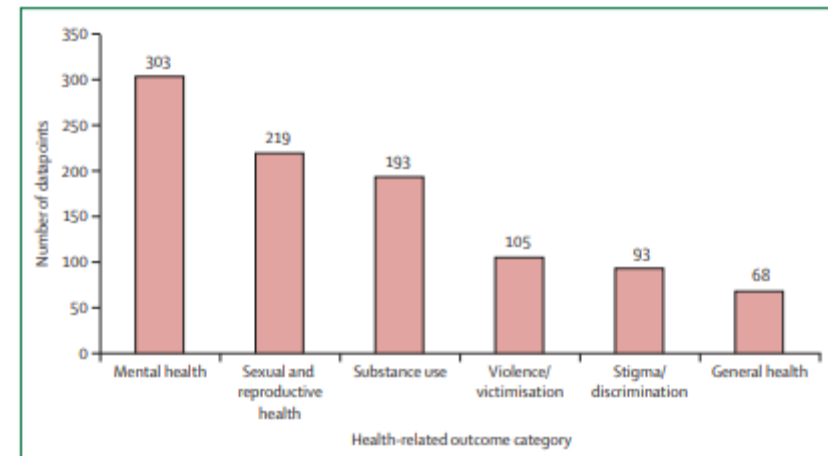
Disforia di genere: DSM-5 distress o discomfort sperimentato da individui con incongruenza di identità di genere

Mortalità in popolazione adulti trans

1972-2018, retrospective study, Amsterdam



two-fold increase in mortality risk regardless of GAHT regime



- cardiovascular disease
- non-natural cause: suicide
- HIV-related
- cancer

- Tentativi di suicidio 25%
- Ideazione suicidaria 45%.

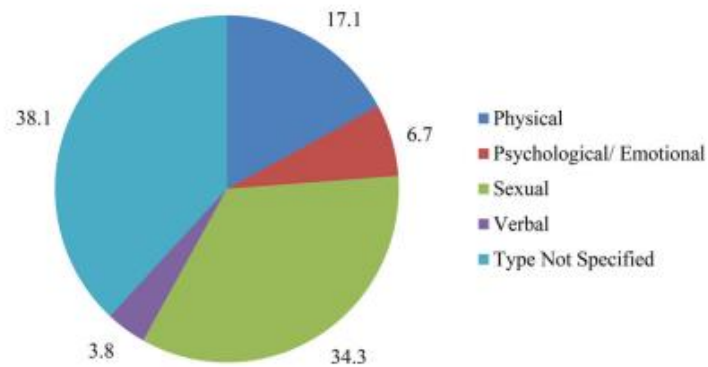
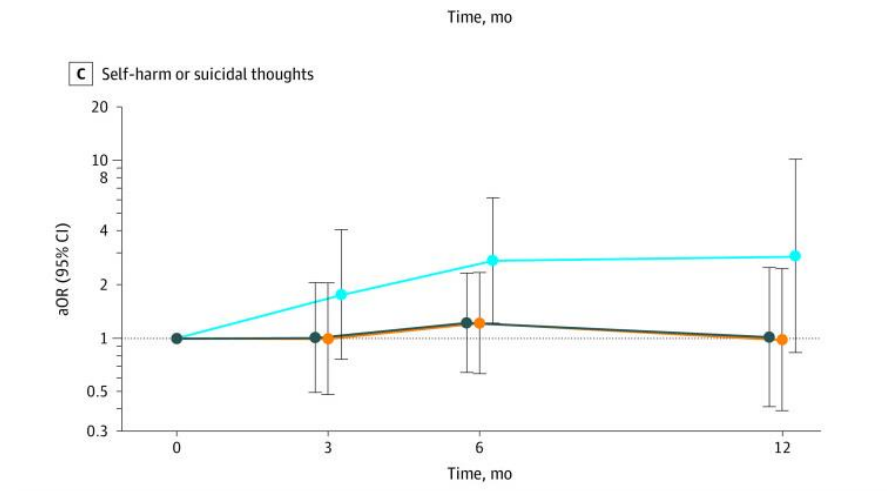


Figure II.
Violence/Victimization in Transgender Health Research (n=105 Data Points).



Reisner et al. Global health burden and needs of transgender populations: a review, Lancet 2016;388:412-36.
Chen et al. Psychosocial Functioning in Transgender Youth after 2 Years of Hormones NEJM 2023;388:240-250

EVIDENZA

La sofferenza psicologica e mentale si riducono con una presa a carico adeguata.

La gender-affirming medical care è associata ad un miglioramento del funzionamento psico-sociale

de Vries AL et al. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics* 2014;134:696-704.

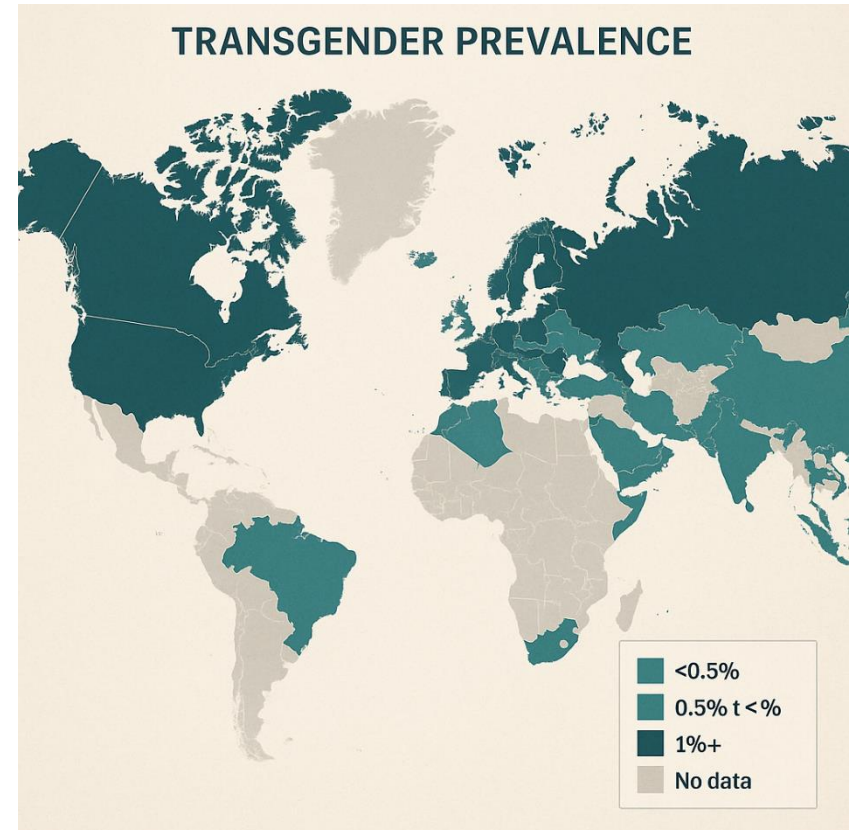
Allen LR et al. Well-being and suicidality among transgender youth after gender-affirming hormones. *Clin Pract Pediatr Psychol* 2019;7:302-311.

Costa R, et al. Psychological support, puberty suppression, and psychosocial functioning in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med*

Achille C et al. Longitudinal impact of gender-affirming endocrine intervention on the mental health and well-being of transgender youths: preliminary results. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020;2020:8-8.

Epidemiologia

- Studi basati su diagnosi mediche 0.02-0.1%
- Studi basati su auto-identificazione: 0.3-4.5%
- 2023 Global Advisor Survey conducted by IPSOS in 30 countries 3%
- Svizzera self-report 6% popolazione che si identifica come transgender, non-binary, gender non-conforming, gender-fluid



SSSED / SGED working group transgender



place/Kte	institution	responsible
Lucerne/LU	Luzerner Kantonsspital	KD Dr. med. Lea Slahor (Chair)
Zurich/ZH	University Hospital Zurich	PD Dr. med. Bettina Winzeler
Basel/BS	Innovation Focus Gender Variance	Dr. med. Johannes Kliebhan Hüseyin Cihan
Zurich/ZH	Ärztezentrum Sihlcity	med. pract. Sébastien Thalmann
Bellinzona/TI	Ospedale Regionale di Bellinzona	Dr. med. Verdiana Caironi
Baden/AG	Kantonsspital Baden	Dr. med. Michelle Egloff
Geneva/GE	Hopitaux Universitaires Genève	Dr. med. Maria Mavromati
St. Gall/SG	Kantonsspital St. Gallen	Dr. med. Barbara Bischofberger
Lausanne/VD	CHUV	PD Dr. med. Georgios Papadakis
Bienne/BE	EndoDia Centre	Dr. med. Julie Bucher Dr. med. Carole Rieben

Swiss Standards of Care of Transgender / Gender Diverse Adults

approved by SGED / SSED board 2025

- standardized, up-to-date and patient-oriented **recommendations**
- scientific background, based on **national / international standards**
- medical, psychological, social and legal aspects (**18 chapters**)

Gender Incongruence: Diagnosi

Diagnosi

Si basa sulla storia clinica (non esistono test psicometrici)

Puo' essere fatta da qualunque medico con esperienza in TGD-care



Swiss Standards of Care of Transgender / Gender Diverse Adults From the SSED / SGED
Working Group Transgender



Aspetti legali

- **Auto-dichiarazione di genere (concetto binario, > 16 aa)** senza necessità di assessment medico o psicologico (ZGB Art. 30b)
- “Gender **equality act against discrimination**” (GIG Art. 3), no explicit legal protection or specific anti-discrimination law
- Rifiuto: l’ufficio di stato civile può rifiutare la modifica solo se è evidente che la dichiarazione non è seria, per esempio se è stata fatta per scherzo o in stato di ubriachezza.

Copertura assicurativa

- La terapia ormonale gender-affirming (GAHT) è considerata medicalmente necessaria per la disforia di genere (GD) ed è coperta dall'assicurazione sanitaria.
- È consigliato richiedere conferma della copertura per farmaci non presenti nella lista delle specializzazioni o importati dall'estero.

Cosa include la copertura:

- Consultazioni mediche
- Terapia ormonale
- Trattamenti di follow-up e monitoraggi

Requisiti per l'accesso alla copertura:

- Presenza di una disforia
- Trattamento effettuato in Svizzera da professionisti certificati

L'assicurazione non puo' chiedere:

- Test di vita reale ("everyday test")
- Sequenza obbligata delle tappe del percorso di transizione
- Obbligo di trattamenti psichiatrici o durata minima di terapia ormonale

Lo psichiatra

- Non è un pre-requisito per i percorsi affermativi medicalizzati
- Non obbligatorio in nessun punto del percorso.
- **È fortemente consigliata e opportuna la collaborazione multi-disciplinare lungo tutto il percorso**
- Raccomandato per:
 - antecedenti di abuso di sostanze
 - aiuto in caso di sospetto di altre patologie (diagnosi differenziale e presa a carico di comorbidità)
 - Chiunque desideri un supporto
- Terapie definite come “riparative” o di “conversione” non devono essere proposte a persone con incongruenza di identità di genere.

Fertilità

Discutere prima dell'inizio dell'ormonoterapia.

Dati a lungo termine su potenziali di fertilità scarsi.

Desiderio genitoriale in popolazione trans 5% tende a modificarsi con l'età.

Le ragioni di mancata preservazione della fertilità:

- finanziarie
- non ritardare GAHT
- paura di procedure invasive di PMA.

Feigerlova E, Pascal V, Ganne-Devonec Ivl-O, et al. Fertility desires and reproductive needs of transgender people: challenges and considerations for clinical practice. Clin Endocrinol 2019;91:10'21.

TRANSGENDER NETWORK SWITZERLAND

TGNS

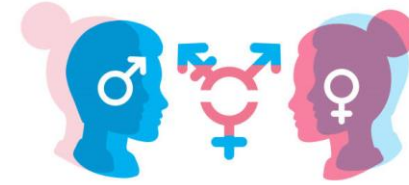


LE ASSOCIAZIONI

Il sostegno delle associazioni di settore rappresenta un sostegno fondamentale per il paziente per:

- ricevere informazioni ufficiali e concrete
- confrontarsi con pazienti che hanno avuto percorsi simili
- affrontare eventuali problemi sociali ed economici

La Transizione



- **Non deve seguire un ordine preciso**
- Non necessario «eseguire» tutti gli step (ex. Non binari)

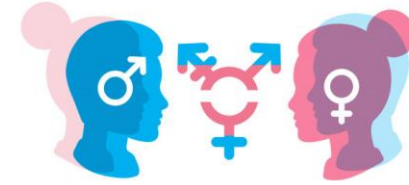
Sociale

- Adottare il ruolo di genere nella vita di tutti i giorni (nome, abbigliamento, trucco, comportamento etc)
- peer counseling

Legale

- Cambiamento genere e nome all'ufficio di stato civile

Transition



Aspetti medici

- Terapia ormonale per affermazione di genere GAHT
- Chirurgia (plastica, uro-genitale, maxillo-facciale)
- Accompagnamento psicologico-psichiatrico
- Logopedia
- Epilazione

Gender affirming hormone therapy (GAHT)

Indicazione

- Disforia di genere

Obiettivo

- Riduzione della disforia attraverso cambiamenti fisici e mentali con allineamento al genere di identificazione

Gender affirming hormone therapy (GAHT)

Assesment at baseline

- Aspettative, limiti, effetti collaterali ed irreversibili della GAHT
- onset and time course dei cambiamenti fisici
- counselling per preservazione della fertilità
- controindicazioni
- Valutazione della necessità di un supporto psicologico
- **Valutazione clinica e di laboratorio**

Gender affirming hormone therapy (GAHT)

Assessment durante il follow-up (ogni 3 mesi il primo anno e poi ogni 6-12 mesi)

- Valutare la **soddisfazione ed il grado di disforia** del paziente
- FRCV
- Rischio osseo
- Rischio oncologico
- **Valutazione di laboratorio**

Terapia femminilizzante

- Terapia con estradiolo + antiandrogeni
- Ottenere una femminilizzazione



EFFETTO	INIZIO	PICCO MASSIMO
Ridistribuzione del grasso corporeo	3-6 mesi	2-3 anni
Riduzione della massa muscolare	3-6 mesi	1-2 anni
Cambiamenti cutanei, cute meno grassa ed oleosa	3-6 mesi	sconosciuto
Riduzione libido	1-3 mesi	3-6 mesi
Riduzione erezioni	1-3 mesi	3-6 mesi
Crescita mammaria	3-6 mesi	2-3 anni
Riduzione volume testicolare	3-6 mesi	2-3 anni
Riduzione produzione di sperma	Non noto	Oltre 3 anni
Riduzione della peluria di tipo terminale	6-12 mesi	3 anni
Cambiamenti voce	nessuno	-

TARGET

- **testosterone** < 2 nmol/l (resp. female range)
- **estradiol**: 370-730 pmol/l (= 100-200 pg/ml)

Terapia femminilizzante



Active principle	Formulation	Main characteristics
Transdermal formulation		
Estradiol (Estradot®)	transdermal patch 50-300 µg every 72 hours	slow-release estradiol-values stable
Estradiol hemihydricum (Oestrogel®)	transdermal gel 0.75-3 mg/day (= 1-6 pushes/day)	avoid first pass effect ↓ thrombotic risk half-life 24 hours
Oral formulation		
Estradiol valerate (Progynova®, Estrofem®)	estradiol tablets 2-6 mg/day	accumulation of estrone as first passage effect fluctuation of plasmatic levels half-life 12 hours
Parenteral Formulation: not available in Switzerland		

Feminizing hormone therapy: Anti-androgens



Active Principle	Dosage	Main characteristics	Side effects
Oral formulation			
Cyproterone acetate (Androcur®)	approx. 10 mg/day (no benefit with higher doses) 1/4 of 50 mg every day or every other day if 10mg tablets not available	hepatic metabolism half-life 48-72 hours	negative effects on lipid profile, weight increase in prolactine values increased incidence of meningiomas (cumulative dose > 10-12 g)
Spironolactone (Aldactone®)	100-300 mg/day	hepatic metabolism half-life 16-22 hours	hyperkalemia (in patients > 45 years old / specific risk factors) dehydration
Parenteral formulation			
GnRH agonist triptorelin or leuprolide (Decapeptyl®, Lucrin®)	injection 3.75 mg/every 4 weeks s.c. injection 11.25 mg/every 3 months s.c.	hepatic metabolism half-life 3 hours	higher price

RISCHIO TROMBOEMBOLICO

- Pochi dati in letteratura
- prevalenza di eventi TE tra il 2 e il 6% ma i pazienti erano trattati con etinilestradiolo attualmente è sconsigliato
- Le 2 maggiori coorti (americana e belga) ritengono un aumento del rischio del 5% con un hazard ratio di 2
- Le conclusioni potrebbero essere influenzate dall'utilizzo dell'estradiolo per os.
- Gli eventi TE sembrano aumentare con il tempo (età?) e da qui l'importanza del follow-up a lungo termine.

Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, Kaufman JM, T'Sjoen G. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2013 Sep 13;169(4):471-8. doi: 10.1530/EJE-13-0493. PMID: 23904280.

Getahun D, Nasr R, Flanders WD, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: a cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:205-13.

Effetti
collaterali

Iperprolattinemia

Cancro mammario

Colecistolitiasi

Ipertrigliceridemia

Terapia virilizzante

- **Terapia con testosterone**

EFFETTO	INIZIO	PICCO MASSIMO
Aumento della massa muscolare	6-12 mesi	2-4 anni
Pelosità facciale e corporea	6-12 mesi	4-5 anni
Ridistribuzione del grasso	1-6 mesi	2-5 anni
Arresto mestruazioni	1-6 mesi	Non ci sono dati
Clitoridomegalia	1-6 mesi	1-2 anni
Atrofia vaginale	1-6 mesi	1-2 anni
Aggravamento della voce (irreversibile)	6-12 mesi	1-2 anni



- **TARGET**
- Testosterone totale 14-24 nmol/l
- Quando misurare:
 - testosterone undecanoate: fine intervallo
 - Testosterone enanthato: a metà intervallo
 - Testosterone transdermico: > 2 ore dall'applicazione

Terapia virilizzante

parenteral testosterone

- testosterone enanthate (Testoviron®)

125 - 250 mg i.m. every 2-4 weeks

- testosterone undecanoate (Nebido®)

500 - 1000 mg i.m. every 8-18 weeks

transdermal testosterone

- testosterone gel (Testogel®, Tostran®) 10 - 80 mg daily



Effetti collaterali

Eritrocitosi (Ht > 50%)

Epatopatia (transaminasi x3 limite superiore)

Ipertensione arteriosa

Cancro mammario o uterino

COMPLICANZE CARDIO-VASCOLARI

- Pochi dati
- L'ormonoterapia delle persone transgender non sembra aumentare la mortalità, ad eccezione del trattamento con EE
- testosterone → profilo lipidico «androgeno» ↑ LDL ↑ TAG ↓ HDL ma rischio di eventi cardiovascolari non sembra essere significativamente aumentato.
- Follow-up dei FRCV

Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, Kaufman JM, T'Sjoen G. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Sep 13;169(4):471-8. doi: 10.1530/EJE-13-0493. PMID: 23904280.

Getahun D, Nasr R, Flanders WD, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: a cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:205-13.

STATO OSSEO

- In caso di fattori di rischio di osteoporosi:
 - apporto dietetico proteine calcio vit d scarso
 - esercizio fisico insufficiente
 - Comorbidità
 - Scarsa aderenza alla terapia ormonale
- Importante nelle persone che decidono di arrestare l'ormonoterapia dopo gonadectomia prima dei 45 anni.
- FRAX da calcolare utilizzando il genere di nascita o affermato???
- Picco di massa ossea raggiunto prima del trattamento ormonale
- Non disponiamo di dati concernenti le fratture nella popolazione transgender.



eeguire DEXA

Adolescenti in terapia con GnRH

- GnRH riduce acquisizione ossea con riduzione de turn-over
- Successivo recupero parziale a seguito dell'induzione della pubertà con steroidi sessuali congruenti con l'identità di genere
- Monitoraggio della BMD all'inizio del trattamento e ogni 1-2 anni fino almeno al completamento dell'induzione puberale

DEPISTAGE NEOPLASIE

- Screening personalizzato
- Donne transgender
 - Scarsa evidenza rischio di **cancro mammario**
 - Possibile aumento con il tempo di esposizione all'ormonoterapia femminizzante
 - Stesso screening delle donne cisgender (mammografia dai 50 anni.)
 - **cancro prostatico**: se la prostata è stata conservata e la paziente non è stata sottoposta a prostatectomia con la chirurgia
 - screening come per gli uomini cisgender con monitoraggio PSA e palpazione prostata a partire dai 50 anni
 - La terapia ormonale femminizzante diminuire il rischio di cancro prostatico ormono-sensibile
 - PSA può essere falsamente abbassato dalla terapia estrogenica quindi considerare la palpazione e l'imaging.

DEPISTAGE NEOPLASIE

- Screening personalizzato
- Uomini transgender
 - se tessuto mammario, utero ed ovaie l'esame ginecologico è fondamentale perche testosterone puo' favorire il **cancro endometriale e mammario**
 - L'esame ginecologico è di solito vissuto male da questi pazienti per cui identificare un ginecologo con particolare sensibilita'

CHIRURGIA E ALTRI TRATTAMENTI D'AFFERMAZIONE DI GENERE

- Spesso il paziente percepisce la chirurgia come la tappa finale della transizione e la fase post-chirurgia e quella a maggior rischio di perdita al follow-up
- Non tutti i transgender vogliono sottoporsi alla chirurgia
- 2 categorie di interventi:
- Chirurgia con effetto sulla fertilità ed impatto sull'ormonoterapia → degli organi genitali esterni ed interni
- Chirurgia senza effetto sulla fertilità e sull'ormonoterapia → chirurgia mammaria, chirurgia del viso, chirurgia tiroidea etc...
- Attendere almeno 12 mesi di trattamento ormonale condotto con successo e soddisfazione del paziente e valutare con lo psichiatra curante questo passo
- Laser terapia per diminuire la peluria terminale
- Ortofonia e trattamenti di logopedia

PROSPETTIVE PER IL FUTURO

Una delle principali difficoltà per le persone transgender è la mancanza di accettazione e di comprensione da parte dei loro curanti, questo ha come risultato un'emarginazione e una qualità mediocre delle cure.

Sono spesso vittime di discriminazione e di stigmatizzazione nella società

Studio della Società Americana di Endocrinologia in collaborazione con Mayo Clinic:

- Su 411 endocrinologi 80% non ha ricevuto una formazione specifica per la transizione
- Questi endocrinologi si descrivono a loro agio nella prescrizione di un trattamento ormonale di riaffermazione ma molto meno nella raccolta anamnestica e nella valutazione clinica dei pazienti.

L'esposizione del corpo medico a questa popolazione dovrebbe essere iniziata precocemente, già durante gli studi di medicina

Dovrebbe coinvolgere molto di più i medici di famiglia

L'approccio dovrebbe sempre essere multidisciplinare

Sono necessari ulteriori studi sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti ormonali al fine di ottimizzare la qualità delle cure.

Grazie per l'attenzione

Domande???



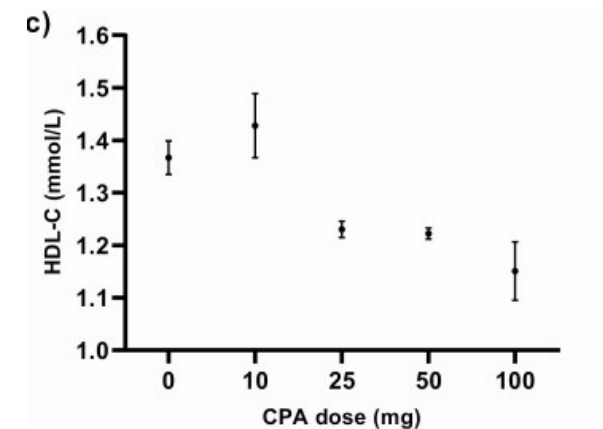
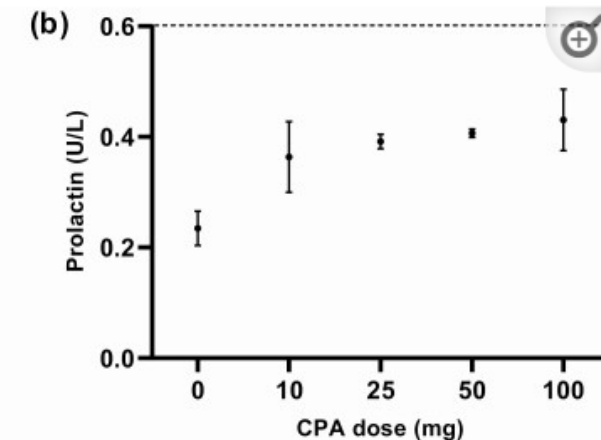
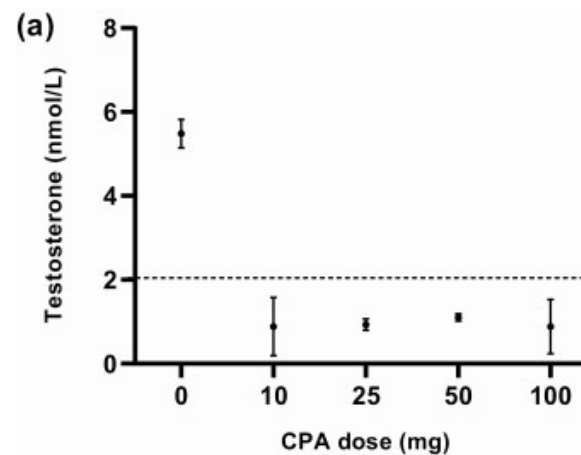
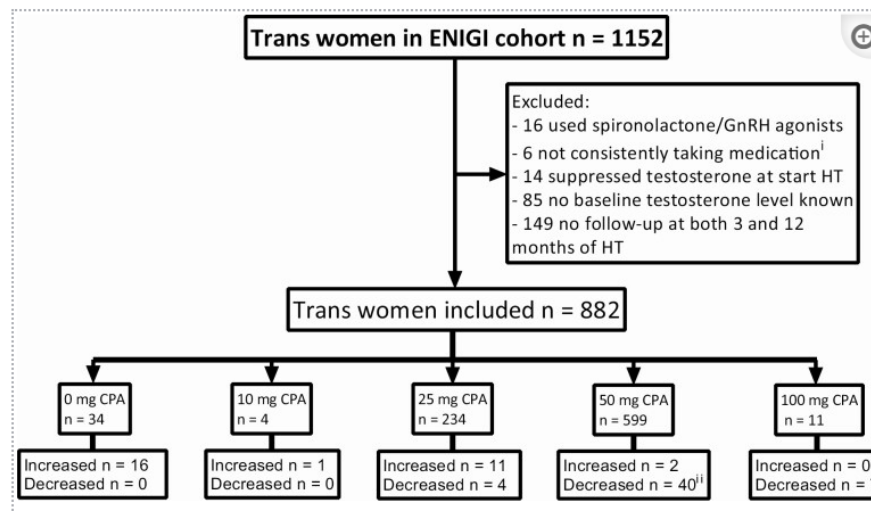
Gerda Wegener

Dose di ciproterone acetato?

- Storicamente utilizzo di 10-100 mg al giorno
- Effetti collaterali DOSE DIPENDENTE:
 - Meningioma?
 - Riduzione colesterolo HDL?
 - Iperprolattinemia?

Meningioma risk on cyproterone acetate?

- Few cases described in trans women taking cyproterone acetate
- Increased risk also identified in cisgender population
- In US registries no increased risk of brain tumors in trans people
- Specific effect of cyproterone acetate
- **EMA 2020: dose max 10 mg**



10 mg al giorno di Ciproterone acetato sono sufficienti a sopprimere il testosterone

Kuijpers et al Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results From the ENIGI Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):e3936-e3945. doi: 10.1210/clinem/dgab427. PMID: 34125226; PMCID: PMC8571811.

Monitorare il K sotto spironolattone?

- US study with 318 transfeminine person taking spironolactone:
- **Risk of hyperkalemia?**
- Very low risk in young population
 - Age < 45 y: incidence 1.5% (4/273 patients)
 - Age > 45 y: incidence 8.9% (4/45 patients)

→ regular potassium-assessment in elder individuals or risk factors for hyperkalemia