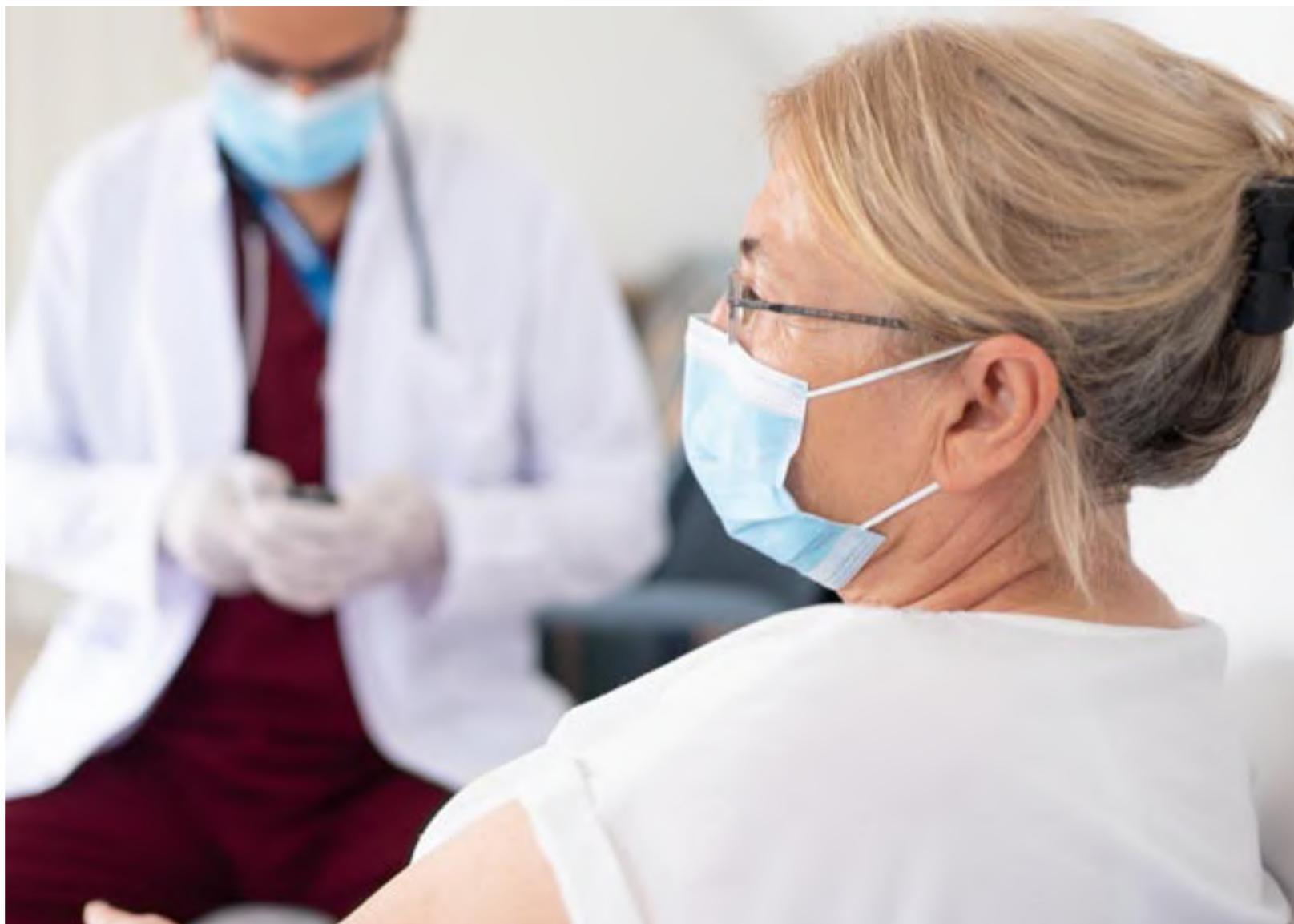


COVID 19 E MENOPAUSA



Le donne in **menopausa** di fronte all'infezione da Covid-19

SIMONA AMBROGGIO

Direttivo Nazionale Sigite
Ginecologia endocrinologia
Cidimu Torino

**GIUSEPPINA PAOLA
GRASSI**

Direttivo Nazionale Sigite
Professore Università
degli Studi di Torino
già Dirigente Medico
Città della Salute
e della Scienza di Torino

INFEZIONE DA COVID-19: INCIDENZA, GRAVITÀ E LETALITÀ

L'epidemia da Covid-19, causata da un nuovo β -coronavirus denominato Sars-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) iniziata a dicembre 2019 in Cina, è diventata in breve tempo pandemica. L'infezione in forma grave causa un eccessivo incremento di citochine infiammatorie, con danno multiorgano ed insufficienza respiratoria. Nel mondo la percentuale di mortalità si attesta sul 3,4%, ed è maggiore in età senile ed in pazienti con concomitanti patologie (1-2). I dati cinesi inizialmente, e i registri Mondiali ed Europei (3) successivamente, hanno evidenziato come Sars-CoV2 mostri uno spiccato dimorfismo di genere, non tanto rispetto all'incidenza di malattia, quanto per gravità della sintomatologia, ricovero in Terapia Intensiva e letalità, con un tasso di mortalità circa doppio negli uomini rispetto alle donne (1; 3-4).

Secondo i dati dell'Iss, aggiornati dall'inizio della pandemia sino al 14 aprile 2021, in Italia sono stati riportati 3.772.617 casi di Covid-19 diagnosticati dai laboratori di riferimento. Complessivamente la percentuale di infezione nel sesso maschile e in quello femminile è molto simile, ma con un aumento della letalità nei soggetti di sesso maschile al di sopra dei 30 anni (5, **TABELLA 1**, modificata). I dati globali suggeriscono pertanto una differenza di genere importante nella gravità del da Covid-19, verosimilmente riconducibile

a differenze comportamentali, genetiche, individuali, immunologiche ed ormonali (2; 6).

DIFFERENZE DI GENERE NELL'INFEZIONE: POSSIBILI MECCANISMI E RUOLO DEGLI ESTROGENI

Fattori comportamentali: minor esposizione al fumo (con minor rischio di infezione delle vie aeree), maggior compliance alle norme di sicurezza sanitaria e comportamentale e precoce ricorso alle cure mediche, potrebbero limitare la gravità della patologia nelle donne rispetto agli uomini (1;3).

Fattori genetici: il cromosoma X possiede numerosi siti che codificano per geni di regolazione del sistema immunitario (tra cui TLR7, TLR8, FOXP3, CXCR3, CD40L). La bi-allelica espressione di alcuni di questi geni, che possono sfuggire alla casuale inattivazione che avviene durante l'embriogenesi, può contribuire ad una risposta immunitaria migliore alle infezioni virali nelle donne (2; 7).

Inoltre sul cromosoma X vi sono geni che codificano per il Recettore per ACE2 e per AT2R, fondamentali nella modulazione del sistema RAAS (1). **Sistema immunitario:** numero e attività delle cellule del sistema immunitario quali monociti, macrofagi e cellule dendritiche sono più elevati nelle donne che negli uomini, così come in generale è maggiore la risposta immunitaria, sia umorale che cellulo-mediata.

Gli estrogeni possono ridurre le infezioni virali sia tramite un effetto diretto di interferenza con la replicazione e/o il rilascio virale sia tramite un effetto indiretto di modulazione dell'infiammazione poiché legandosi a specifici recettori espressi sulle cellule del sistema immunitario, ne influenzano la produzione di citochine e chemochine (1;8).

L'azione estrogenica sul sistema immunitario è complessa e può variare a seconda del contesto clinico, dei livelli estrogenici e del tipo di cellule su cui gli estrogeni esercitano la loro azione.

Come evidenziato nello **SCHEMA 1** (Mauvais-Jarvis F, 2020), concentrazioni estrogeniche fisiologicamente elevate inibiscono la sintesi di numerose citochine proinfiammatorie (IL-6, IL-1 β e TNF- α); promuovono la sintesi di IFN-1 (che limita l'infezione virale ed avvia i processi riparativi tissutali) e di citochine anti-infiammatorie (IL-4, IL-10, IL-13); aumentano la produzione di cellule T CD4 Helper, cellule B ed anticorpi; bloccano la migrazione di monociti e macrofagi nelle zone in cui vi sia uno stato infiammatorio, proteggendo così potenzialmente dalla tempesta citochinica, elemento chiave nell'evoluzione sfavorevole del Covid-19 (3; 7-10).

Gli estrogeni, inoltre, aumentano l'espressione del gene TLR7, che a sua volta è responsabile dell'incremento dei livelli circolanti di IFN α (9).

Anche il Progesterone esercita effetti antiinfiammatori, riducendo i livelli di IFN-g, TNF- α , IL-12

TABELLA 1
DISTRIBUZIONE DEI CASI
E DEI DECESSI PER
COVID-19 DIAGNOSTICATI
IN ITALIA (5, MOD)

Classe di età (anni)	Soggetti di sesso maschile					Soggetti di sesso femminile				
	N. casi	% casi totali	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %	N. casi	% casi totali	N. deceduti	% del totale deceduti	Letalità %
0-9	97.371	51,6	4	40,0	0	90.264	48,2	6	60,0	0
10-19	181.695	52,1	7	58,3	0	167.253	47,9	5	41,7	0
20-29	226.352	50,7	33	60,0	0	220.121	49,3	22	40,0	0
30-39	228.142	48,9	133	63,3	0,1	238.619	51,1	77	36,7	0
40-49	287.344	47,5	675	70,2	0,2	317.221	52,5	287	29,8	0,1
50-59	324.493	48,9	2.731	72,5	0,8	338.450	51,1	1.037	27,5	0,3
60-69	219.247	52,1	8.060	73,2	3,7	201.297	47,9	2.956	26,8	1,5
70-79	158.006	51,0	18.921	67,9	12,0	151.982	49,0	8.942	32,1	5,9
80-89	98.569	41,0	25.446	54,4	25,8	141.995	59,0	21.297	45,6	15,0
≥90	20.170	24,1	7.735	34,2	38,3	63.696	75,9	14.883	65,8	23,4
Età non nota	55	49,5	6	85,7	10,9	56	50,5	1	14,3	1,8
Totale	1.841.444	48,8	63.751	56,3	3,6	1.931.154	51,2	49.513	43,7	2,6

e IL-1b, e aumentando i livelli di IL-4 e IL-10; Il progesterone stimola l'attivazione e la differenziazione delle cellule T (aumentando così le cellule CD4 helper), sopprime la citotossicità cellulare e blocca la degranolazione. È stato inoltre osservato come il progesterone riduca l'infiammazione polmonare, migliori la funzionalità respiratoria, eserciti funzioni riparative sull'epitelio polmonare danneggiato (9-12).

Vi sono infine dati recenti anche sul ruolo antiinfiammatorio dell'Allopregnanolone, metabolita del progesterone (12).

Sistema RAAS: il sistema RAAS **SCHEMA 2** è un sistema enzimatico/ormonale che regola numerose funzioni in vari organi e apparati, tra cui polmone, cuore, rene, sistema cardiovascolare, cervello, fegato e pancreas (13). L'Angiotensinogeno sintetizzato dal fegato, viene trasformato dalla Renina in Angiotensina I, che è successivamente idrolizzata dall'enzima ACE ad Angiotensina II, con effetti potenzialmente dannosi di vasocostrizione, infiammazione, fibrosi e stress ossidativo quando si lega al recettore per l'Angiotensina di tipo 1 (AT1R). L'Angiotensina II è a sua volta trasformata dall'enzima ACE2 in Angiotensina 1-7 che interagisce con il recettore MAS, esercitando effetti opposti.

Per il suo ingresso nelle cellule bersaglio il virus Sars-CoV2 utilizza una proteina di membrana (Spike), dotata di 2 subunità. La subunità 1 si lega al recettore ACE2 sito sulla superficie cellulare, mentre la subunità 2 viene scissa da un enzima proteolitico adiacente ad ACE2, la TMPRSS2 (serinproteasi transmembrana 2); questo clivaggio è necessario all'ingresso del virus nella cellula ospite, garantendo la fusione dell'unità S2 con la membrana cellulare. La penetrazione del virus nelle cellule bersaglio causa anche una riduzione dell'espressione di ACE2 a livello della membrana plasmatica con un incremento rapido di Angiotensina II e successiva vasocostrizione con alterazioni endoteliali (1; 3; 14-15).

Sebbene sia ragionevole ipotizzare che gli ormoni sessuali influenzino il sistema RAAS modificando i livelli circolanti di ACE2 e di TMPRSS2, gli studi sull'uomo sono limitati. Inoltre i livelli circolanti di ACE2 potrebbero non correlare con l'attività enzimatica (16), pertanto la valutazione dell'azione degli ormoni sessuali sul sistema RAAS appare complessa.

Gli estrogeni potrebbero agire sia a livello dei recettori AT1 causando una downregulation, sia incrementando i livelli di ACE2 ed Angiotensina 1-7 (17-18); l'aumento dell'espressione di ACE2 estrogeno-indotto potrebbe incrementare l'accesso virale, ma prevenire l'iperattività del sistema RAAS e proteggere così l'apparato cardiocircolatorio e polmonare (1; 13). Gli estrogeni ridurrebbero anche l'espressione di TMPRSS2, la cui trascrizione è regolata soprattutto dai livelli androgenici, ed è pertanto maggiore negli uomini (1; 15).

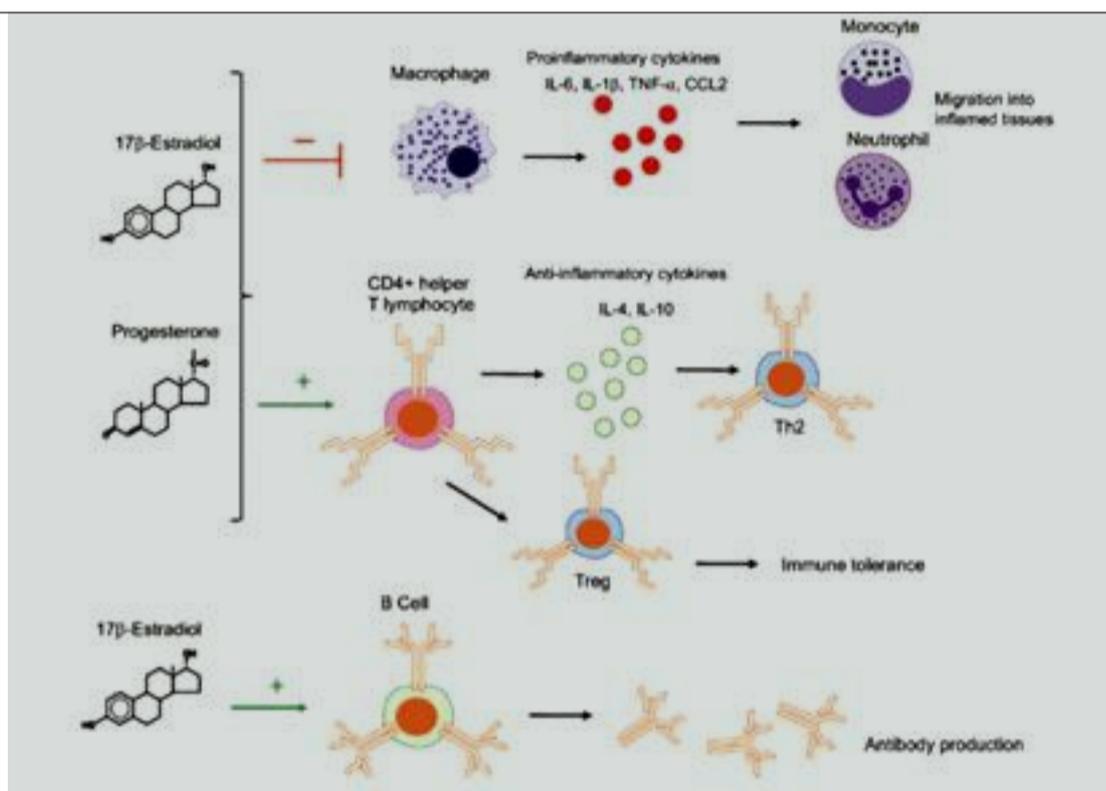
Comorbidità: tutte le comorbidità che predispongono allo sviluppo di una forma grave di COVID-19 sembrano essere associate ad un'iperpressione di ACE2 (1; 14; 17-18).

Le patologie cardiovascolari e l'ipertensione comportano un incremento dei livelli circolanti di ci-

SCHEMA 1

CONCENTRAZIONI ESTROGENICHE

Mauvais-Jarvis F, 2020



tochine infiammatorie associate allo sviluppo di eventi microtrombotici nei pazienti Covid-19; l'ipercolesterolemia comporta una riduzione della produzione di anticorpi (CD4+ e CD8+) e contribuisce ad una prognosi sfavorevole; l'obesità è un fattore di rischio per ventilazione meccanica e morte e, sebbene il suo ruolo non sia ancora chiaro, sicuramente è associata ad un incremento di fattori infiammatori circolanti (14).

Età: l'incremento dell'età si associa alla presenza di comorbidità e ad un aumento della concentrazione plasmatica di citochine infiammatorie, maggiore negli uomini rispetto alle donne; inoltre vi è una riduzione dell'efficienza del sistema immunitario in entrambi i sessi. Tuttavia anche in età avanzata (>65 anni) le donne presentano maggiori concentrazioni di cellule B e T, e maggiori livelli di IFNα (fondamentale nel ridurre la replicazione virale e la cui espressione correla con il gene TLR7, sito sul cromosoma X), con miglior risposta immunitaria e minor risposta pro-infiammatoria rispetto ai coetanei maschi (14).

MENOPAUSA E COVID-19

Sebbene le donne mostrino rispetto agli uomini una maggior sopravvivenza per Covid-19 in tutte le fasce di età, vi è un incremento significativo della mortalità nelle donne al di sopra dei 55 anni (5). Gli estrogeni svolgono un ruolo protettivo sulla funzione endoteliale, con azione vasodilatatrice, grazie all'incremento della sintesi e del ri-

“
L'azione estrogenica sul sistema immunitario è complessa e può variare a seconda del contesto clinico, dei livelli estrogenici e del tipo di cellule su cui gli estrogeni esercitano la loro azione

lascio di ossido nitrico (NO) e di prostaciline e tramite la riduzione di fattori proinfiammatori in situazioni di danno vascolare ed ipossia (8; 19). Questo ruolo fondamentale di prevenzione delle patologie cardiovascolari e polmonari si riduce progressivamente nella fase di transizione alla menopausa, ed è drammaticamente ridotto nelle donne con insufficienza ovarica precoce (Poi). Infatti, quando l'attività ovarica si spegne prima dei 40 anni, in assenza di terapia ormonale sostitutiva (Hrt) si hanno rilevanti conseguenze a lungo termine, quali alterazioni metaboliche e del quadro lipidico, insulino-resistenza, obesità, alterata funzione endoteliale, incremento del rischio di patologie cardiovascolari (RR di infarto di 1,7) e rischio aumentato di morte precoce (20-21). Pertanto la Poi è da considerarsi una condizione patologica, le cui conseguenze sulla salute vanno valutate in maniera differente rispetto alla menopausa naturale e in cui l'Hrt è la prima scelta terapeutica e deve essere proseguita sino all'età fisiologica della menopausa (22).

È stata osservata una correlazione tra ridotti livelli di estradiolo in menopausa, riduzione della risposta immunitaria e incremento di citochine proinfiammatorie (13); ed un recente studio cinese ha evidenziato come livelli di estradiolo circolanti > 70 pg/ml sembrino protettivi verso lo sviluppo di gravi forme di COVID-19 e come la menopausa sia un fattore di rischio indipendente per durata di ospedalizzazione (23).

COVID 19 E MENOPAUSA

HRT IN EPOCA COVID-19

Diversi studi mostrano come nelle donne in menopausa la somministrazione di estradiolo da solo o in associazione con progestinici incrementi la risposta immunitaria ed inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie. Questa inibizione è più frequentemente osservata con la somministrazione per via transdermica rispetto a quella orale, verosimilmente a causa del mancato effetto di primo passaggio epatico che caratterizza la farmacocinetica degli estrogeni per os e che comporta l'aumento di fattori infiammatori circolanti, tra cui la proteina C reattiva (10; 13; 24). A livello polmonare, l'estradiolo riduce la permeabilità vascolare e l'edema e, tramite l'incremento dei livelli di NO e di prostaciline, limita la vasocostrizione durante l'ipossia (18). Infine la somministrazione di estradiolo (con o senza associazione di progestinico) aumenta l'espressione e l'attività delle cellule B CD19+ (10;13;24).

Uno studio recente (18) ha dimostrato una riduzione della mortalità statisticamente significativa, superiore al 50%, nelle donne in menopausa di età >50 anni che utilizzavano estradiolo rispetto a quelle che non ne facevano uso (HR per mortalità 0.29 nelle donne in terapia).

Sulla base di tutti questi presupposti sono partiti 2 trial clinici sui possibili benefici della terapia con estradiolo o progesterone, utilizzati singolarmente in pazienti con Covid-19 (10;13;24).

In considerazione degli effetti negativi causati dall'ipoestrogenismo ed amplificati dalla pandemia di Covid-19, si è aperto un dibattito sui potenziali effetti benefici dell'Hrt nelle donne in menopausa (25-30). Tuttavia occorre ricordare che gli effetti sull'assetto lipidico, coagulativo ed infiammatorio sono differenti a seconda della tipologia di farmaco, del dosaggio e della via di somministrazione. Pertanto, le attuali indicazioni per il trattamento ormonale nelle donne in menopausa possono essere riassunte cautelativamente in questo modo:

- in generale è preferibile il trattamento con estradiolo per via transdermica associato a progesterone naturale (nelle donne non isterectomizzate) (17; 26);
- nelle donne in Hrt con Covid-19 e sintomi lievi/moderati non è necessario sospendere il trattamento, poiché gli estrogeni possono prevenire la tempesta citochinica (17); la via transdermica è preferibile in caso di isolamento domiciliare con mobilità ridotta (27-29);
- nelle donne in Hrt con Covid-19 ospedalizzate è indicata la sospensione dell'Hrt, in presenza di sintomatologia grave o accesso a terapia intensiva (con concomitante somministrazione di eparina a basso peso molecolare finché non vi sia completa mobilizzazione) (26-29);
- attenzione particolare alle pazienti obese in menopausa che necessitano di Hrt poiché l'obesità è associata ad uno stato di infiammazione cronica e ad ulteriori comorbidità (diabete, ipertensione, sindrome metabolica). In queste pazienti è preferibile utilizzare basse dosi di estrogeni per via transdermica (TTS 25-50 mcg) per ridurre un eventuale rischio trombotico, associati al progesterone naturale o al diidrogesterone (30).

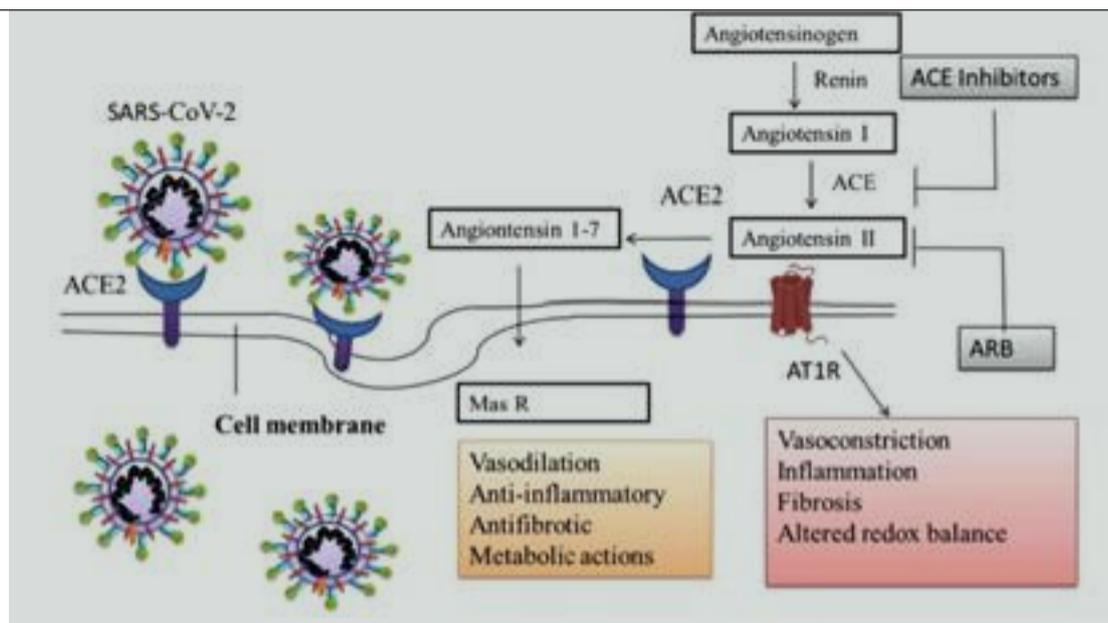
VACCINAZIONE PER COVID-19 IN DONNE IN MENOPAUSA CON /SENZA HRT

I vaccini per Covid-19, caratteristiche

A gennaio 2021 sono stati approvati in emergenza, da parte delle Autorità Regolatorie in parti differenti del globo, nove vaccini (31) realizzati con quattro differenti piattaforme: con virus inattivati; a base di acidi nucleici (Rna o Dna); a vettore virale e con proteine virali ottenute con approc-

SCHEMA 2 SISTEMA RAAS ED INTERAZIONE CON SARS-COV-2

Agrawal H et al, 2021



cio ricombinante (32). Gli studi di fase II e III hanno in generale mostrato sia una buona efficacia nel prevenire forme gravi di infezione sia una percentuale di Eventi Avversi (AE) simile tra i diversi vaccini (31).

Attualmente in Italia sono presenti due vaccini a mRNA (BNT162b2 di Pfizer-BioNTech e mRNA-1273 di Moderna) e il vaccino a Vettore Virale non replicante ChAdOx1nCoV-19 di AstraZeneca. Abbiamo inoltre da poco a disposizione un secondo vaccino a vettore virale il Ad26.Cov2.S (J&J/Janssen). Gli studi di fase III dei due vaccini a mRNA hanno mostrato un'efficacia rispettivamente del 95% e del 94.1% nel prevenire l'infezione (32). Dati di fase I, riscontrati con Moderna, sembrano indicare che questi vaccini siano attivi in tutte le classi di età (32). L'efficacia del vaccino AstraZeneca è risultata essere del 62.1%, mentre il vaccino J&J/Janssen, che ha come caratteristica principale il fatto di essere mono-dose, ha mostrato un'efficacia del 66.3% nel prevenire forme moderate o gravi di infezione (33). Quest'ultimo ha dimostrato un'importante risposta anticorpale, indipendentemente dall'età dei vaccinati, con una stabilizzazione dei titoli anticorpali a 71 gg, dato che suggerisce un'ottima durata di risposta (32).

Tasso di infezione da Covid-19 post-vaccino

In Scozia, dall'8 dicembre 2020 al 22 febbraio 2021, sono state vaccinate con una dose di Pfizer-BioNTech o una dose di AstraZeneca, 1.331.993 persone, età media 65 anni. Dopo 28-34 giorni, i due vaccini hanno determinato una riduzione dell'ospedalizzazione per Covid-19, rispettivamente del 91% (95% CI 85-94) e del 88% (95% CI 75-94) (34).

Negli Usa dal 14/12/2020 al 13/04/2021 sono state vaccinate più di 75 milioni di persone. Nello stesso periodo, tra i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, si sono avuti solo 5.814 casi di infezione da Covid-19; di questi, solo il 7% ha necessitato di ospedalizzazione e si è registrato il decesso solo nell'1% dei casi (35).

Anche in Italia, dove dal 27 dicembre 2020 si è iniziato a vaccinare gli operatori sanitari, le curve epidemiche di questi soggetti e del resto della popolazione hanno avuto un andamento simile fino alla seconda metà di gennaio, quando hanno iniziato a divergere, con un trend visibilmente in calo per gli operatori sanitari e un trend stazionario, con tendenza all'aumento, nella popolazione generale (5).

“Le donne, per quanto riguarda le malattie che necessitano della produzione di anticorpi, tendono ad avere decorsi più brevi e sintomi più lievi rispetto agli uomini



EFFETTI COLLATERALI DEI VACCINI, DIFFERENZE DI GENERE

Molti studi hanno evidenziato come il sesso femminile abbia una risposta immunitaria più vigorosa rispetto al sesso maschile (36). Le donne, per quanto riguarda le malattie che necessitano della produzione di anticorpi, tendono ad avere decorsi più brevi e sintomi più lievi rispetto agli uomini (37). Questa differenza diviene evidente dopo il menarca e si riduce dopo la menopausa (38). Le femmine adulte mostrano una maggiore risposta anticorpale ai vaccini rispetto ai maschi, indipendentemente dall'età alla vaccinazione. Questo dato è stato confermato per numerosi vaccini, effettuati nell'infanzia o in età adulta (influenza, febbre gialla, rosolia, morbillo, parotite, epatite A e B, HSV2, rabbia, vaiolo e dengue) (39). Per quanto riguarda il vaccino trivalente per l'Influenza stagionale, numerosi studi hanno dimostrato una maggiore risposta anticorpale delle donne rispetto agli uomini (40). In risposta al vaccino per l'infezione da virus H1N1, le donne anziane hanno sviluppato titoli anticorpali più elevati rispetto ai maschi, ma questi ultimi producevano anticorpi con più elevata avidità, suggerendo una migliore qualità degli anticorpi prodotti dai maschi rispetto alle femmine (41). Allo stato attuale non è chiaro infatti se l'aumento della risposta immunitaria ai vaccini da parte delle donne sia o meno associata ad una maggiore efficacia e/o ad una protezione più duratura (36).

Le femmine mostrano altresì reazioni avverse (AE) ai vaccini più gravi e frequenti rispetto ai maschi (39). Poiché le informazioni sugli AE dei vaccini sono per lo più acquisite attraverso un sistema di report passivo, si è spesso pensato che il maggior numero di segnalazioni da parte del sesso femminile, fosse dovuta in gran parte alla maggiore propensione delle donne alla segnalazione, piuttosto che ad un reale aumento dell'incidenza di AE. Tuttavia sia le donne giovani, sia quelle anziane hanno reazioni nel sito di iniezione del vaccino più estese (> 6 mm) rispetto agli uomini (40). In risposta ai vaccini per pneumococco, herpes zoster, tetano, pertosse e influenza stagionale, le donne di età > 65 anni riportano più reazioni avverse rispetto agli uomini di pari età (42).

Per quanto riguarda i vaccini per Covid-19, l'Aifa, nel suo Rapporto di Sorveglianza al 26/03/2021, comunica che, su 9.068.349 dosi somministrate, di cui Pfizer-BioNTech 77%, Moderna 5% e AstraZeneca 18%, sono state segnalate 46.237 sospette AE. Si è altresì osservato che il numero delle segnalazioni si riduce con l'aumentare dell'età dei soggetti. Il tasso di segnalazione di AE risulta costante ed elevato nei soggetti di età < 60 aa, per ridursi nelle fasce di età più avanzate. L'87% de-

TABELLA 2
CORRELAZIONE CON L'ETÀ
PER LA MAGGIOR
PARTE DELLE REAZIONI
AVVERSE GRAVI

Outcome	Sex	Incidence rate (per 100,000 person-years) by age group							
		1 - 5	6 - 17	18 - 34	35 - 54	55 - 64	65 - 74	75 - 84	85+
Non-hemorrhagic stroke	Female	4 (2-9)	4 (1-12)	18 (4-86)	83 (11-617)	217 (25-1882)	413 (77-2198)	874 (197-3884)	1523 (320-7239)
	Male	6 (2-20)	5 (2-10)	17 (4-75)	119 (21-664)	370 (67-2046)	612 (145-2578)	1063 (242-4662)	1495 (260-8607)
Acute myocardial infarction	Female	<1 (<1-1)	<1 (<1-1)	6 (1-49)	54 (7-430)	171 (24-1235)	312 (76-1280)	617 (184-2069)	1144 (313-4184)
	Male	<1 (<1-1)	1 (1-1)	16 (4-72)	172 (40-740)	467 (135-1611)	653 (214-1994)	934 (290-3013)	1514 (356-6432)
Deep vein thrombosis	Female	12 (3-50)	18 (8-40)	140 (66-298)	306 (117-797)	428 (150-1224)	683 (257-1820)	975 (360-2642)	1206 (407-3572)
	Male	14 (4-55)	14 (6-32)	80 (28-228)	272 (88-836)	499 (194-1289)	695 (250-1931)	831 (254-2720)	1003 (278-3616)
Hemorrhagic stroke	Female	7 (2-28)	5 (2-16)	13 (4-47)	36 (7-175)	77 (15-389)	124 (29-527)	249 (56-1108)	412 (85-1986)
	Male	8 (2-43)	8 (3-24)	19 (5-76)	51 (10-268)	115 (23-562)	178 (49-650)	312 (73-1340)	506 (86-2961)
Pulmonary embolism	Female	1 (<1-36)	3 (1-13)	38 (11-124)	81 (21-309)	125 (33-470)	217 (77-611)	358 (135-951)	427 (154-1184)
	Male	1 (<1-24)	2 (<1-12)	20 (5-80)	80 (20-318)	171 (59-497)	256 (96-683)	349 (119-1030)	398 (124-1277)
Appendicitis	Female	32 (12-84)	154 (55-430)	134 (69-260)	85 (42-172)	66 (28-156)	53 (20-143)	40 (13-124)	35 (12-98)
	Male	38 (17-85)	194 (101-372)	146 (81-266)	88 (49-159)	65 (32-132)	57 (23-144)	47 (15-152)	45 (14-143)
Bells palsy	Female	15 (9-27)	25 (12-51)	44 (23-84)	61 (26-140)	76 (31-184)	86 (29-256)	101 (31-330)	92 (31-274)
	Male	15 (10-24)	21 (13-34)	43 (29-64)	68 (37-125)	86 (43-172)	94 (35-252)	92 (29-291)	100 (34-292)
Anaphylaxis	Female	49 (16-150)	50 (16-154)	39 (16-95)	34 (13-91)	35 (14-85)	29 (11-76)	23 (7-73)	12 (4-36)
	Male	74 (26-209)	56 (18-175)	29 (14-63)	24 (11-53)	25 (11-53)	24 (9-68)	18 (7-49)	10 (2-50)
Immune thrombocytopenia	Female	12 (8-19)	9 (4-21)	14 (6-36)	15 (5-43)	18 (6-53)	25 (8-82)	30 (8-110)	36 (11-118)
	Male	17 (12-23)	8 (3-19)	8 (2-23)	10 (3-35)	19 (6-57)	30 (9-105)	41 (10-170)	56 (15-210)
Myocarditis pericarditis	Female	6 (1-25)	7 (2-21)	16 (8-32)	22 (9-53)	31 (13-72)	35 (12-97)	39 (11-138)	34 (8-143)
	Male	7 (1-32)	11 (5-24)	37 (16-88)	37 (16-87)	45 (20-102)	49 (17-139)	54 (15-193)	41 (9-193)
Disseminated intravascular coagulation	Female	2 (<1-104)	2 (<1-48)	4 (<1-99)	5 (<1-75)	10 (1-89)	14 (2-97)	19 (4-94)	16 (3-82)
	Male	3 (<1-137)	2 (<1-44)	4 (<1-31)	5 (1-56)	12 (1-120)	17 (2-154)	23 (4-152)	24 (5-126)
Encephalomyelitis	Female	5 (2-15)	5 (2-16)	5 (2-19)	6 (1-44)	9 (1-61)	11 (2-62)	12 (2-77)	14 (2-100)
	Male	5 (2-12)	5 (2-14)	5 (2-17)	7 (1-55)	12 (3-58)	16 (3-73)	18 (3-101)	16 (1-180)
Narcolepsy	Female	1 (<1-5)	7 (3-17)	15 (4-52)	11 (2-55)	9 (2-42)	10 (2-46)	8 (1-49)	9 (2-42)
	Male	1 (<1-5)	6 (2-18)	13 (4-40)	10 (2-47)	11 (3-44)	10 (2-50)	10 (2-68)	10 (2-60)
Guillain-Barre syndrome	Female	1 (<1-8)	1 (<1-2)	3 (1-5)	3 (1-11)	5 (1-18)	6 (2-19)	6 (3-16)	7 (2-22)
	Male	2 (<1-18)	1 (<1-3)	2 (1-4)	4 (2-7)	7 (4-14)	8 (3-25)	11 (3-40)	12 (2-68)
Transverse myelitis	Female	1 (<1-3)	1 (<1-3)	3 (1-8)	4 (1-12)	4 (2-13)	4 (2-13)	4 (1-11)	2 (1-9)
	Male	1 (<1-2)	1 (<1-3)	2 (1-6)	3 (1-10)	4 (1-10)	4 (1-11)	4 (1-13)	4 (1-11)

CIOMS Frequency classification

Very rare: <1/10,000
Rare: >1/10,000 AND <1/1,000
Uncommon: >1/1,000 AND <1/100
Common: >1/100 AND <1/10
Very common: >1/10

*CIOMS: Council of International Organizations of Medical Sciences

gli AE si è verificato nella stessa giornata di inoculazione del vaccino o il giorno seguente. I tassi di segnalazione di AE non gravi rispetto alle dosi somministrate sono risultati: Pfizer-BioNTech 500/100mila, Moderna 204/100mila e AstraZeneca 426/100mila. Per tutti e tre i vaccini gli AE più segnalati sono stati: febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore nella sede di iniezione, brividi e nausea. Come già osservato per altri tipi di vaccini, il tasso di segnalazione di sospetti AE è risultato molto più elevato nei soggetti di sesso femminile (645/100mila vs 299/100mila nei soggetti di sesso maschile), indipendentemente dalla dose e dal tipo di vaccino somministrati. Il tasso di AE GRAVI è risultato basso (7.1% dei casi) e comprende: febbre alta, cefalea intensa, dolori muscolari e articolari, astenia e meno frequentemente, reazioni allergiche, linfadenopatia, parestesia, tachicardia, crisi ipertensive e paralisi facciale. Sono stati segnalati 100 decessi (1,1/100mila dosi somministrate), nell'80% dei casi si è trattato di soggetti di età > 75 aa. Non sono stati segnalati decessi a seguito di shock anafilattico, ma si tratta per lo più di eventi cardio-vascolari in soggetti con storia clinica di patologie preesistenti (43).

Un recente studio **TABELLA 2** di coorte ha analizzato i dati di oltre 126 milioni di persone (8 Paesi) sottoposte ai vaccini per Covid-19 e ha considerato 15 tipi di AE GRAVI stratificati per sesso, età e frequenza (Fig. tratta da Xintong Li et al, 2021). Si è osservata una correlazione con l'età per la maggior parte degli AE gravi. Tuttavia le donne tra i 18 e i 34 aa hanno avuto un tasso di tromboembolismo venoso (Vte) più elevato rispetto agli uomini di pari età. L'anafilassi e la Trombocitopenia immune sono risultate molto rare in tutti i gruppi di età (44).

Sono stati segnalati alcuni casi di eventi trombotici in sedi inusuali, associati a trombocitopenia, dopo la somministrazione del vaccino AstraZeneca (43) e del vaccino J&J/Janssen (45). Gli eventi trombotici si sono verificati a livello cerebrale o addominale (46, 47), in presenza di anticorpi contro il Fattore Piastrinico 4 (PF4) e con un quadro clinico molto simile alla Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) descritta in rarissimi casi di soggetti trattati con eparina. Non è chiaro quale sia l'elemento scatenante questa sindrome, in assenza di eparina. Poiché non si sono verificati casi analoghi con i vaccini a mRNA, si pensa che il problema sia limitato ai vaccini con vettore Adenovirus (47). Relativamente ai soggetti colpiti da questa sindrome, 11 casi si sono verificati in Germania, di cui 9 in soggetti di sesso femminile, in assenza di fattori di rischio particolari (46). In UK sono stati descritti 23 casi, di cui 14 in sog-

getti di sesso femminile. Il 70% dei soggetti aveva meno di 50 aa. In questo gruppo una sola paziente aveva una storia positiva per VTE e una sola paziente faceva uso di Contraccettivi Ormonali Combinati (Coc) (48). Sono stati descritti 5 casi verificatisi in Norvegia, di cui 4 donne, di età compresa tra 32 e 54 aa; due donne facevano uso di Coc, una di HRT, mentre la quarta non faceva uso di ormoni esogeni, come pure il soggetto di sesso maschile (49). Tutti i soggetti avevano ricevuto la prima dose del vaccino AstraZeneca da 6 a 24 giorni prima della presentazione dei sintomi. Questa sindrome è stata descritta più frequentemente in soggetti giovani di sesso femminile, ma l'Ema riferisce che attualmente non è possibile identificare alcun gruppo di soggetti a maggior rischio di svilupparla dopo la vaccinazione (50). Tenuto conto che fino al 23/03/2021 sono stati segnalati a livello mondiale 62 casi di trombosi atipiche su 25 milioni di soggetti sottoposti al vaccino AstraZeneca, il rischio di andare incontro a tale complicanza è risultato essere dello 0.25/100mila soggetti vaccinati, mentre per l'Italia il rischio stimato è risultato dello 0.67/100mila dosi di vaccino somministrate (43). Questo dato va paragonato con una percentuale di VTE ed embolia polmonare (PE), nei soggetti ospedalizzati per Covid-19, rispettivamente del 25% e 20% (51) e con una incidenza di trombosi cerebrale (Cstv) nei soggetti con infezione Covid-19, di 3.9/100mila casi di soggetti affetti (52). L'Aifa, considerando i dati attualmente a disposizione, ha consigliato di limitare la somministrazione del vaccino AstraZeneca ai soggetti di età > 60 aa, data la minor incidenza di AE in questo gruppo di popolazione. La Commissione Farmaci e la Commissione Editoriale Ame in data 07 marzo 2021 hanno pubblicato alcuni criteri preferenziali per la somministrazione dei vaccini a mRNA. Questo tipo di vaccini viene considerato più indicato in alcune classi di soggetti più fragili tra cui: i soggetti con diabete

di tipo II trattato con almeno due farmaci ipoglicemizzanti o con vasculopatia periferica, morbo di Addison, Pan-ipopituitarismo, obesità grave (BMI>35) e S. di Down (53, 50).

Fino ad oggi, un numero veramente limitato di studi ha valutato l'impatto degli steroidi sessuali esogeni sulla risposta immune ai vaccini. Studi condotti su un modello murino, hanno mostrato che l'estradiolo è in grado di migliorare la risposta anticorpale ad un vaccino inattivato per l'influenza, nelle femmine ovariectomizzate (54). Al contrario elevate concentrazioni di testosterone sono correlate ad una risposta immunitaria ridotta nei maschi (55).

In conclusione i soggetti di sesso femminile, specie se in età fertile, avendo una risposta immunitaria più rapida e robusta, possono avere un tasso più elevato, rispetto ai soggetti di sesso maschile, di AE per lo più lievi ai vaccini. Con la menopausa la risposta anticorpale sembra ridursi e diventare più simile a quella dei maschi, con maggiori rischi di forme gravi di infezione da Covid-19 e minori AE ai vaccini. Pertanto le donne in menopausa devono essere sollecitate ad effettuare il vaccino per Covid-19. Le donne in trattamento con Coc o in Hrt, devono essere informate che queste terapie non risultano in alcun modo correlate ad un aumentato rischio di AE con qualunque tipo di vaccino per Covid-19 (Position Paper ad interim Sigo, Aogoi, Agui 22 marzo 2021).

COVID 19 E MENOPAUSA

Le donne in **menopausa** di fronte all'infezione da Covid-19

SIMONA AMBROGGIO

Direttivo Nazionale Sigite
Ginecologia endocrinologia
Cidimu Torino

GIUSEPPINA PAOLA GRASSI

Direttivo Nazionale Sigite
Professore Università
degli Studi di Torino
già Dirigente Medico
Città della Salute
e della Scienza di Torino

BIBLIOGRAFIA

- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*, 2020, 11: 29-41.
- Liu J, Zhang L, Chen Y, et al. Association of sex with clinical outcome in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 1190 cases. *Respir Med*, 2020; 173: 106159.
- Agrawal H, Das N, Nathani S, et al. An assessment on impact of COVID-19 infection in a gender specific manner. *Stem Cell Rev and Rep*, 2021, 17; 94-112.
- Alkhouli M, Nanjundappa A, Annie F, et al. Sex differences in case fatality rate of COVID-19: insight from a multinational registry. *Mayo Clin Proc*, 2020; 95:1613-20.
- Epidemia COVID-19, aggiornamento nazionale 14 aprile 2021, Task force Covid-19 del Dipartimento malattie Infettive e Servizio di Informatica, istituto Superiore di sanità.
- Brandi ML, Giustina A. Sexual dimorphism of coronavirus 19 morbidity and lethality. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 918-927
- Wray S and Arrowsmith S. The physiological mechanism of the sex-based difference in outcomes of COVID-19 infection. *Front Physiol*, 2021; 12: 67260
- Breithaupt-Faloppa AC, Correia CJ Prado CM, et al. 17 β -estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020; 75: e1980. Epub 2020 May 29.
- Gadi N, Wu SC, Spihlman A, Moulton VR. What's sex got to do with COVID-19? Gender-based differences in the host immune response to Coronavirus. *Front Immunol*, 2020; 11: 2147.
- Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*, 2020; 161: 1-8.
- Gotluru C, Roach A, Cherry SH, Runowicz CD. Sex, hormones, immune functions, and susceptibility to coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related morbidity. *Obstet Gynecol*, 2021; 137: 423-9.
- Pinna G. Sex and COVID-19: a protective role for reproductive steroids. *Trend Endocrinol Metab*, 2021;32:1: 3-6.
- Khan N. Possible protective role of 17 β -estradiol against COVID-19. *J Allergy Infect Dis*, 2020; 1: 38-48.
- Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res*, 2020; 116: 2197-2206.
- Lipsa A, Prabhu JS. Gender disparity in COVID-19: role of sex steroid hormones. *Asian Pac J Trop Med*, 2021; 14:5-9.
- Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320: H296-H304.
- Hamzaoglu K, Erel CT. Should estrogen be used in co-treatment of COVID-19 patients? What is the rationale? *Maturitas*, 2020; 140: 80.
- Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med*, 2020; 18: 369-77
- Pirhadi R, Talaulikar VS, Onwude J, Manyonda I. Could estrogen protect women from COVID-19? *J Clin Med Res*, 2020; 12: 634-9.
- Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 983-90.
- Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women. *Aust Fam Physician*, 2017; 46: 360-6.
- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion n° 698: Hormone Therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2017; 129: e134-e141.
- Ding T, Zhang J, Wang T, et al. Potential influence of menstrual status and sex hormones on female severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: a cross sectional multicenter study in Wuhan, Cina. *Clin Infect Dis*, 2020, 22: c1aa1022. Online ahead of print.
- Okpechi SC, Fong JT, Gill SS, et al. Global sex disparity of COVID-19: a descriptive review of sex hormones and consideration for the potential therapeutic use of hormonal replacement therapy in older adults. *Aging Dis*, 2021; 12:671-83.
- Gersh F, Lavie CJ, O'Keefe JH. Menopause status and COVID-19. *Clin Infect Dis*, 2020; 23: c1aa1477. Online ahead of print.
- Chedraui P, Pérez-Lopez FR. The severe acute respiratory syndrome due to coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and the climacteric woman. *Climacteric*, 2020; 23: 525-27.
- Ramirez I, De La Viuda E, Baquedano L, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Espanola de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Espanola de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*, 2020; 137: 57-62.
- Ramirez I, De La Viuda E, Baquedano L, et al. The thromboembolic risk in COVID-19 women under hormonal treatment group. *Maturitas*, 2020; 138: 78-9.
- Ribeiro Pires AL, Batista JG, Aldrighi JM, et al. Risk of venous Thromboembolism in users of contraception and menopause Hormone therapy during the COVID-19 pandemic. *Rev Ass Med Bras* 2020; 66: 22-26.
- Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I, Papanas N. Menopausal hormonal therapy for women with obesity in the era COVID-19. *Case Rep Womens Health*, 2020; 27: e00233.
- Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, et al. Adverse Events reported from Covid-19 vaccine trials: a systematic Review. *Ind J Clin Biochem*, 2021, 27 marzo Published online
- Shyh Poh T. Review of Covid-19 vaccines and their evidence in older adults. *AGMR*, 2021, 25(1):4-9
- Centers for Disease Control and Prevention. Johnson & Johnson Janssen Covid-19 Vaccine Overview and Safety. 2021, April 13
- Vasileiou E, Simpson CR, Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*, 2021, 397:1646-1657
- Centers for Disease Control and Prevention. Identifying and investigating Covid-19 vaccine breakthrough cases. 2021, April 18
- Ruggieri A, Articolì S, D'Ambrosio A et al. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanità*, 2016, 52,2:198-204
- Wen-Han Chang. A review of vaccine effects on women in light of the COVID-19 pandemic. *Taiw J of Obst & Gynecol*, 2020, 59:812-820

38. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease, Review. *Int Immunopharm*, 2001, 1:983-993
39. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10:338-349
40. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16:626-638
41. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, 33:577-599
42. Fink AL, Klein SL. Sex and gender impact immune responses to vaccines among the elderly. *Physiology*, 2015, 30:408-416
43. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19, 2021 n.3
44. Li X, Ostropolets A, Makadia R et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. PrePrint <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>
45. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA et al. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMc2105869
46. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMoa2104840
47. Ledford H. Covid vaccines and blood clots: five key questions. *Nature*, 2021, 592:495-496
48. Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMoa2105385
49. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 2021, DOI:10.1056/NEJMoa2104882
50. AIFA. Dopo parere EMA, domani riprendono vaccinazioni con AstraZeneca. 2021, marzo 18
51. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Med*, 2021, 31:1-5
52. Taquet M, Husain M, Geddes JR, et al. Cerebral venous Thrombosis and portal vein Thrombosis: a retrospective cohort study of 537.913 Covid-19 cases. OSF website, 2021, <https://osf.io/a9j dq/>
53. Commissione Farmaci & Commissione Editoriale AME. Sicurezza e Indicazioni dei vaccini Anti-COVID-19 nelle Endocrinopatie: nuovo aggiornamento. www.associazionemediciendocrinologi.it 2021, marzo n.7
54. Nguyen DC, Masseoud F, Lu X et al. 17β Estradiol restores antibody responses to an influenza vaccine in a postmenopausal mouse model. *Vaccine*, 2011, 29:2515-2518
55. Furman D, Hejblum BP, Simon N et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *PNAS*, 2014, 111:869-874