

Hormone treatment for gender dysphoria - children and young people

A systematic review and evaluation of medical aspects

PUBLISHED: FEBRUARY 22, 2022

Summary

Background and purpose

SBU and the National Board of Health and Welfare have agreed that SBU shall evaluate the effects of hormone treatment for gender dysphoria and to what extent one chooses to end the treatment. The work is part of the National Board of Health and Welfare's government assignment to update the national knowledge support "Good care of children and young people with gender dysphoria" which was published in 2015. Assessment of ethical and health economic aspects has not been included in the agreement with the National Board of Health and Welfare.

The experience of having a gender identity that does not match the gender registered at birth, also called gender incongruence, is often linked to suffering and dysphoria that can affect psychosocial functioning. The current evaluation concerns two types of hormone treatment for gender dysphoria.

Anti-puberty hormone treatment can be started at the earliest some time after puberty begins, when secondary sex characteristics begin to develop. The treatment, which today usually consists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), takes place for a limited time and is primarily aimed at alleviating gender dysphoria and other psychological symptoms linked to dysphoria by delaying puberty and thus providing space for continued psychological/psychiatric investigation, support and treatment before gender-opposite treatment is started. Anti-puberty treatment with GnRH does not cause bodily changes in the direction of the desired sex.

Cross-sex hormone treatment involves treatment with the sex hormone (estrogen or testosterone) that belongs to the perceived sex. The treatment is given to relieve gender dysphoria and other psychological symptoms linked to dysphoria. It brings about bodily changes in the direction of the perceived sex. The treatment can be lifelong. Sex-opposite hormone treatment is started in Sweden at the earliest around the age of sixteen or later, depending on the age at the time of medical contact and investigation.

Conclusions

- The scientific basis is not sufficient to assess effects on gender dysphoria, psychosocial conditions, cognitive function, body measurements, body composition or metabolism of puberty-inhibiting or gender-opposite hormone treatment in children and adolescents with gender dysphoria.
- Det finns ett visst stöd på gruppnivå för att pubertetshämmande hormonbehandling (GnRH) förlångsammnar den benuppsygnad som kan förväntas ske under den följande puberteten (låg tillförlitlighet) men att den vid starten av behandling uppnådda bentätheten bibehålls (låg tillförlitlighet).
- Det finns ett visst stöd på gruppnivå för att ungdomar som fått pubertetshämmande hormonbehandling, under en följande könskonträr hormonbehandling med östrogen eller testosteron, återhämtar bentätheten (låg tillförlitlighet), men det går inte att avgöra om bentätheten på sikt kommer helt upp i nivå med unga i den omgivande befolkningen.
- Det vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma hur ofta ungdomar, efter det att psykologisk/psykiatrisk och medicinsk utredning har inletts på grund av psykosociala problem som har ansetts bero på könsdysfori, väljer att inte påbörja eller att frivilligt avbryta pubertetshämmande eller könskonträr hormonbehandling.

Behov av uppföljning och forskning

Sammanhållna data som beskriver förloppet för dem som söker för och får en könsdysforidiagnos i Sverige är önskvärda.

Randomiserade studier av hormonbehandling vid könsdysfori saknas. Sådana studier är önskvärda men troligen svåra att utföra.

I observationsstudierna med mätningar före och efter start av behandling har man vanligen analyserat data på gruppnivå. Det vore önskvärt att också förändringar hos de enskilda personerna analyseras liksom att man förutom medelvärden också visar fördelningen av värden i de studerade grupperna.

Utgångspunkt i studierna bör vara pubertetsstadium (biologisk mognad) och inte enbart kronologisk ålder.

Observationer under längre tid är önskvärda, särskilt när det gäller återhämtning av bentäthet vid könskonträr hormonbehandling efter pubertetshämmande hormonbehandling, psykosociala effekter och ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling.

Studier under längre tid av personer som avslutar pubertetshämmande hormonbehandling utan att fortsätta med könskonträr hormonbehandling är önskvärda.

Kommentar

Det finns många orsaker till att den vetenskapliga litteraturen inte räcker för att besvara flera av utvärderingens frågor. Litteraturen är sparsam när det gäller behandling av barn och ungdomar med könsdysfori. Utvärdering av effekter försåras av att studierna har använt flera olika diagnostiska klassifikationssystem i olika versioner. Hos ungdomar med könsdysfori finns dessutom en betydande psykiatrisk samsjuklighet som gör att det är svårt att skapa relevanta kontrollgrupper.

Flera andra omständigheter bidrar till osäkerheten. Eftersom det saknas randomiserade kontrollerade studier av pubertetshämmande och könskonträr hormonbehandling, bygger slutsatser om effekter vanligen på observationsstudier där det oftast saknas kontrollgrupp. Ibland jämförs den studerade gruppen med data från referensgrupper ur omgivande befolkning men då studiegrupperna ofta är små finns en risk att slumpen snedvrider resultatet. I studier med mätningar före och efter insatt behandling görs oftast jämförelserna på gruppnivå (kohort) och sammansättning av studiedeltagare i grupperna kan förändras under studiens gång till exempel på grund av bortfall. Detta gör att observerade förändringar på gruppnivå kan bero på effekter av selektion eller bortfall istället för av behandling. Behandlingen ges inte blint, det vill säga studiedeltagarna vet vilken behandling de får. Inte heller bedömare är blinda för vilken behandling som undersöks, vilket dock vore möjligt för vissa typer av utfall. Då man redovisar studierna med medelvärden på gruppnivå kan effekter för enskilda individer döljas. Enskilda individer kan ha värden långt ifrån medelvärdet medan gruppen har ett medelvärde som är ”normalt”. Ingen studie som identifierats i denna rapport har analyserat förändringar hos de enskilda individerna före och efter behandling. Långtidsuppföljningar är ovanliga och inleddes oftast före det senaste decenniets ökning av sökande med upplevd könsdysfori. Studierna som identifierats i denna rapport omfattar få individer och risken för urvalsfel är svår att bedöma. Många studier utgår från kronologisk ålder och inte från pubertetsstadium. Detta är en metodologisk svaghet eftersom pubertetsutvecklingen hos flickor infaller tidigare än hos pojkar, samt också i mycket individuellt varierande tempo. Effekterna behöver studeras utifrån mognadsgrad vid behandlingsstart och tiden som behandlingen pågår.

Studier som bygger på subjektiva upplevelser av sjukdomstillstånd påverkas av fenomenet ”regression mot medelvärdet”. Detta gäller främst de psykosociala utfallen i denna rapport. Studiepersonerna mår oftast som sämst vid studiestart eftersom tidpunkten oftast sammanfaller med när de söker hjälp. Under studiens gång kommer deltagarna som grupp att närma sig hur de i genomsnitt mår sett över en längre period. Detta medför att skattningar av psykosocial funktion kommer att förbättras oavsett vilken intervention som ges. I avsaknad av kontrollgrupp går det därför inte att avgöra om eventuella förändringar i psykosocial funktion beror på sådan spontan förbättring, behandlingen eller på ospecifika effekter av omhändertagande inom vården. För att ta reda på om en viss behandling är gynnsam krävs därför jämförelse med en kontrollgrupp. I vissa studier görs jämförelser med referensgrupper ur den omgivande befolkningen vilket dock inte ger någon information om behandlingens effektivitet. Det bästa vore en randomiserad kontrollerad studie som jämför hormonbehandling med psykosocialt stöd eller annan kontrollbetingelse. Det kan möta svårigheter att få studiedeltagare att acceptera en sådan design. Ett

alternativ är randomisering av tid till behandlingsstart där exempelvis en grupp får starta hormonbehandling omgående medan den andra får psykosocialt stöd de första 12 månaderna.

Metod

En systematisk litteraturöversikt har gjorts enligt SBU:s metodik och PRISMA-riktlinjerna.

Resultat

Några randomiserade kontrollerade studier av hormonbehandling vid könsdysfori har inte identifierats.

Det identifierade vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma effekter på könsdysfori, psykosociala förhållanden, kognitiv funktion, kroppsmått, kroppssammansättning eller ämnesomsättning av pubertetshämmande eller könskonträr hormonbehandling hos barn och ungdomar med könsdysfori.

Rörande skeletthälsa är den vetenskapliga litteraturen som identifieras samstämmig i att den absoluta bentätheten som uppnåts vid start av pubertetshämmande hormonbehandling med GnRH på gruppnivå inte minskar under behandlingen, men den ökning som normalt sker under en fortlöpande pubertet avtar. Detta får till följd att bentätheten vartefter behandlingen pågår blir lägre än hos jämförbara ungdomar utan hormonbehandling. Efter att könskonträr hormonbehandling med testosteron eller östrogen startats och pågått en tid syns den förlorade bentillväxten återtas till stor del, dock inte fullständigt så långt man följt detta, det vill säga upp till 22 års ålder. Analyserna är gjorda på gruppnivå och det finns därmed personer hos vilka bentätheten förändras mer än genomsnittet för gruppen. I flera studier fann man att bentätheten hos ungdomar med könsdysfori var lägre jämfört med referensvärden från den omgivande befolkningen redan innan behandling.

Det identifierade vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma effekter av könskonträr hormonbehandling hos ungdomar som inte behandlats med pubertetshämmande hormonbehandling.

Det identifierade vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma hur ofta ungdomar, efter det att psykologisk/psykiatrisk och medicinsk utredning har inletts på grund av psykosociala problem som har ansetts bero på könsdysfori, väljer att inte påbörja eller att frivilligt avbryta pubertetshämmande eller könskonträr hormonbehandling.

1. Inledning

Detta underlag omfattar studier av transsexuella personer där hormonbehandling av könsdysfori påbörjats före 18 års ålder. Rapporten fokuserar på de effekter och bieffekter som beskrivits under den närmaste tiden efter start av behandling och fram till tidig vuxenålder. Utvärderingen omfattar inte etiska och hälsoekonomiska aspekter då dessa kommer att belysas i Socialstyrelsens kunskapsstöd.

De utfall som undersökts är

- Psykosociala effekter
- Skeletthälsa
- Kroppsmått, kroppssammansättning och ämnesomsättning

1.1 Uppdrag

Socialstyrelsen har regeringens uppdrag att uppdatera det kunskapsstöd för behandling av könsdysfori hos barn och unga som publicerades 2015. Som en del av detta har SBU överenskommit med Socialstyrelsen att i en systematisk litteraturöversikt utvärdera effekter och bieffekter av pubertetshämmande och könskonträr hormonbehandling.

1.2 Syfte

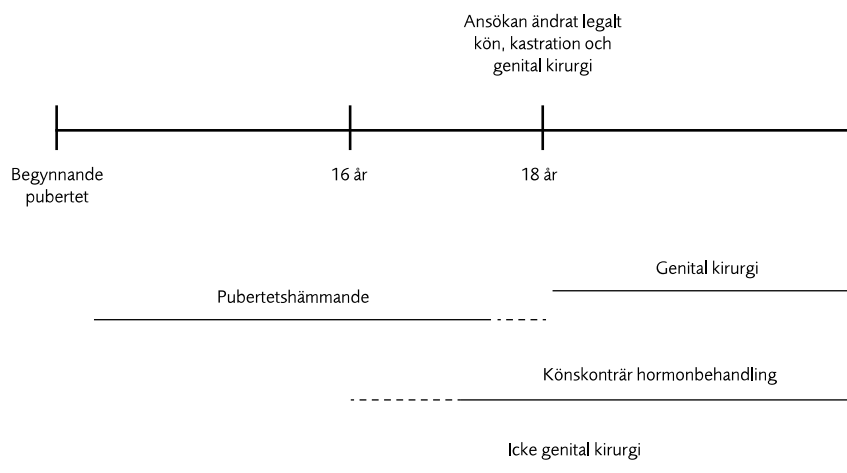
I detta underlag utvärderas den litteratur som beskriver effekter och bieffekter av pubertetshämmande och könskonträr hormonbehandling av ungdomar med könsdysfori.

2. Bakgrund

Könsdysfori till följd av könsinkongruens förekommer i alla åldrar.

Före år 2009 var det förhållandevis få barn och ungdomar som sökte vården och utreddes för könsidentitetsstörningar. Under det senaste decenniet fram till 2019 har det skett en kraftig ökning av antalet personer, särskilt barn och unga, som sökt för könsidentitetsstörningar i Sverige [1]. Tidslinjen för möjlig behandling, delvis beroende lagar, av könsdysfori hos ungdomar visas i Figur 2.1. Det finns inga samlade data i Sverige som visar vilken andel av dem som söker vården för utredning på grund av misstanke om könsdysfori, som senare inleder pubertetshämmande behandling, som därefter övergår till könskonträr hormonbehandling och eventuellt andra könskonträra behandlingar. Data från andra länder är i detta avseende beroende/påverkas av skillnader i behandlingsriktlinjer, tillgång till läkemedel över tid, kulturella skillnader, etcetera.

Figur 2.1 Tidslinjer (delvis lagbundna) för behandling av könsdysfori hos ungdomar.



Bland barn och unga med könsdysfori är den samtidiga förekomsten av psykiatriska diagnoser, självskadebeteende eller suicidförsök hög jämfört med befolkningen [1] [2]. De vanligaste psykiatriska diagnoserna i Sverige är depression, ångest, autism och ADHD [1]. Bakgrunden till det senaste decenniets ökning av antalet personer som sökt vård på grund av könsdysfori är oklar [3]. Det korta tidsperspektivet (det senaste decenniet) gör att få studier som ännu publicerats utgår från de nya grupperna av barn och unga som söker för könsdysfori. Studier med uppföljning mer än ett par år är få.

Avsikten med pubertetshämmande och könskonträr hormonbehandling är olika. Om pubertetshämmande effekt eftersträvas används i Sverige idag vanligen gonadotropinfrisättande hormon (GnRH-agonister, (GnRH i resten av denna skrift)). Det primära syftet med denna behandling är att lindra könsdysfori och andra psykiska symtom som antas vara kopplade till könsdysfori. Man kan också få tid för fortsatt psykologisk/psykiatrisk utredning, stöd och behandling före könskonträr behandling. Pubertetshämmande hormonbehandling ger inte någon fysisk förändring till det motsatta (upplevda/önskade könet) utan pubertetsutvecklingen (dvs. utvecklingen av sekundära könskaraktäristika) såsom bröstutveckling, röstförändring, etcetera, avstannar. Behandlingen motverkar också

menstruation och nattliga erektioner hos ungdomar i långt gången pubertet. Om man väljer att avsluta GnRH-behandlingen utan att börja med könskonträr hormonbehandling, återstartar pubertetsutvecklingen även om individen då har en högre kronologisk ålder.

I de fall könsdysforin kvarstår och personen önskar kroppslig förändring mot det önskade könet, kan pubertetshämmande behandling följas av behandling med konträrt könshormon. Avsikten är då att åstadkomma en fysisk förändring mot sekundära könskaraktistika motsvarande den upplevda könsidentiteten. Detta sker med hjälp av behandling med östrogen hos transkvinnor (MtF) och testosteron hos transmän (FtM). Andelen som inte går vidare till könskonträr behandling efter pubertetshämmande behandling i Sverige är okänd.

3. Metod

3.1 Frågor

Vilket vetenskapligt underlag finns för effekter och bieffekter av pubertetshämmande hormonbehandling vid könsdysfori?

Vilket vetenskapligt underlag finns för effekter och bieffekter av könskonträr hormonbehandling vid könsdysfori hos ungdomar?

3.2 Urvalskriterier

Population

Ungdomar 17 år och yngre med möjlig könsdysfori.

Interventioner

Pubertetshämmande hormonbehandling med GnRH-agonister.

Könskonträr hormonbehandling.

Kontrollintervention

Ingen hormonbehandling.

Utfallsmått

Påverkan på pubertetsutveckling, skeletthälsa och uppbyggnad av skelett, kognitiv funktion, och dessa effekters reversibilitet vid avbruten behandling, samt påverkan på könsdysfori, psykosocial hälsa/ohälsa, livskvalitet samt förekomst av ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling.

Studiedesign

Prospektiva studier med kontrollgrupp där så är möjligt. För psykosociala utfall utvärderas i första hand observationsstudier med data före och efter behandling. Systematiska översikter med PRISMA-standard inkluderas. Studierna ska vara publicerade i tidskrifter med *peer review* (oberoende granskning).

Avgränsningar

Inga begränsningar avseende behandlings- och uppföljningstid och inte heller om studierna rör binära eller icke-binära personer.

Ingen avgränsning i kalendertid har gjorts.

Studier skrivna på andra språk än svenska, norska, danska eller engelska bedöms inte.

3.3 Process för urval av studier

Projektprocessen följer PRISMA [4] och SBU:s metodbok [5]. Första sortering har gjorts i EndNote X9 3.3 av projektledaren. Gallring har gjorts i Rayyan av två experter i par oberoende av varandra. Tabellering har gjorts av projektledningen i samråd med experterna.

3.3.1 Litteratursökning

Projektets informationsspecialist utformade och genomförde litteratursökningarna i samråd med projektledaren och projektets sakkunniga. I sökstrategierna användes söktermer ur databasernas olika ämnesordlistor tillsammans med söktermer hämtade ur abstrakt och titlar.

För att hitta studier om könsdysfori och barn upprepades litteratursökningen från SBU:s kunskapskartläggning Könsdysfori hos barn och unga från 2019 [3]. Sökningen består av ett sökblock för könsdysfori och ett sökblock för barn.

Sista sökdatum för litteratursökningarna är den 9 november 2021. Sökningarna utfördes primärt i följande internationella databaser:

- CINAHL (EBSCO)
- Cochrane Library (Wiley)
- EMBASE (Embase.com)
- PsycINFO (EBSCO)
- PubMed (NLM)
- Scopus (Elsevier)
- SocINDEX (EBSCO)

Utöver de databaser som nämns ovan, söktes även följande databaser för att identifiera ytterligare systematiska översikter: Campbell Library, Epistemonikos, Evidence search, International HTA database samt CRD:s databaser DARE, HTA och NHS EED. Dessutom söktes PROSPERO för att kontrollera om det fanns relevanta pågående systematiska översikter. Sökningen kompletterades med litteratur som identifierats i referenslistor från publicerade artiklar, samt citeringssökning. Dubletter mellan databaser har rensats bort i EndNote [6].

Sökningarna är begränsade till språken engelska, svenska, danska och norska. Ingen tidsbegränsning har skett.

Fullständiga sökstrategier finns redovisade i Bilaga 1.

3.3.2 Bedömning av relevans

Studiernas relevans har bedömts av två sakkunniga i par oberoende av varandra. Enstaka artiklar har diskuterats inom hela gruppen. Sakkunniga har inte bedömt studier där man är författare.

3.3.3 Bedömning av risk för bias

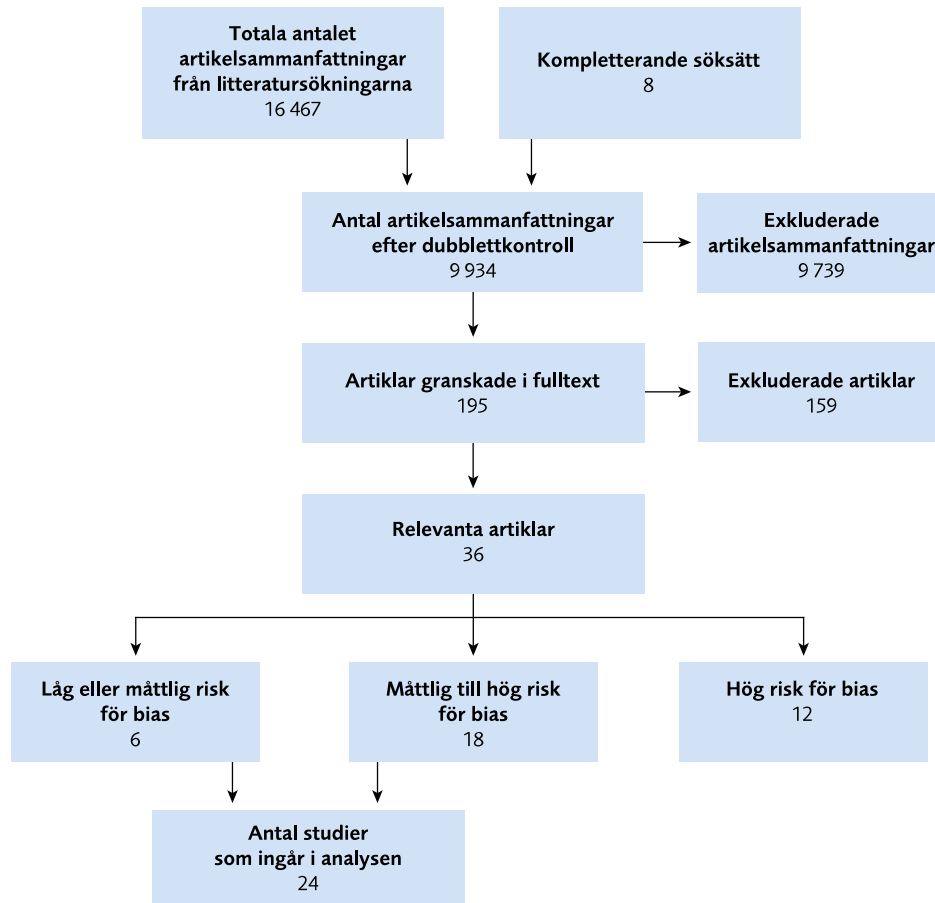
Risk för bias i de inkluderade studierna har bedömts med hjälp av SBU:s granskningsmallar för observationsstudier [7]. Bedömningen har gjorts av två sakkunniga i par oberoende av varandra och görs för åtta domäner. Vi har valt att inkludera studier som bedömts ha hög risk för bias i en eller färre av dessa domäner och har betecknat detta som ha måttlig till hög eller lägre risk för bias. Studier som bedömts ha hög risk för bias i flera domäner än en har uteslutits. Dessa redovisas i Bilaga 2. Sakkunniga har inte bedömt studier till vilka man är författare.

4. Urval av studier

Urvalet av studier redovisas som flödesschema i Figur 4.1.

Litteratursökningen resulterade i totalt 9 934 artikelsammanfattningar. Av dessa lästes 195 i fulltext och 36 bedömdes vara relevanta. Sex bedömdes ha måttlig risk, 18 måttlig till hög risk och 12 hög risk för bias. De som bedömts ha hög risk för bias ingår inte i rapporten.

Figur 4.1 Flödesschema för urval av studier.



5. Hormonbehandling med start före 18 års ålder hos barn och ungdomar med könsdysfori

Vi har inte identifierat några randomiserade studier av hormonbehandling vid könsdysfori för något av de studerade utfallen.

5.1 Psykosociala utfall

5.1.1 Sammanfattning

Sex studier [2] [8] [9] [10] [11] [12] som undersökt psykosociala utfall hos ungdomar har bedömts ha måttlig till hög risk för bias (Tabell 1 i Bilaga 3). Studierna är longitudinella med data före och efter behandling. Tre studier var retrospektiva [2] [8] [9] och tre prospektiva [10] [11] [12]. Tre studier [8] [10] [11] [12] använde Children's Global Assessment Scale (CGAS) för att bedöma övergripande psykosocial funktion. I alla tre fann man en förbättring efter olika behandlingar. Två studier använde Utrecht Gender Dysphoria Scale [10] [12] och man fann inte någon förändring av könsdysfori i båda studierna. En studie [8] utvärderade hälsorelaterad livskvalitet och man såg en förbättring efter behandling. En studie [9] redovisar självmordstankar före och efter behandling utan att kunna påvisa någon skillnad. I en studie [2] fann man att antalet besök i vården på grund av suicidtankar/försök ökade efter behandling.

Effekten av längre tids behandling på psykosociala utfall har kunnat utvärderas hos ett begränsat antal transsexuella ungdomar. Här föreligger dock en risk för selektionsbias. Bortfallet från de ursprungliga grupperna är stort, och dessutom är antalet individer litet. Underlaget bedöms som otillräckligt och någon slutsats kan inte dras. En sammanfattning av resultaten ses i Tabell 5.1.

Tabell 5.1 Sammanfattning av effekter på psykosociala faktorer av pubertetshämmande hormonbehandling hos ungdomar mätt före och efter insatt behandling.

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Global psykologisk funktion	n=233 Fyra observationsstudier (en prospektiv och två retrospektiva) av kohorter. [8] [10] [11] [12]	Förbättrad global funktion	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision**
Suicidtankar	n=42 En prospektiv kohort med blandad behandling, 38 utan farmakologisk behandling [9]	Ingen förändring i suicidtankar	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision**
Könsdysfori	n=144 Två prospektiva kohortstudier [10] [12]	Ingen förändring i könsdysfori	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision**
Depression	n=97 Två prospektiva kohortstudier varav en med blandad behandling, (38 utan farmakologisk behandling) [9] [11]	Ingen förändring i depression	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision**
Ångest	n=97 Två prospektiva kohortstudier varav en med blandad behandling, (38 utan farmakologisk behandling) [9] [11]	Ingen förändring i ångest	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision**
Kognition	n=20 45 kontroller matchade för ålder och kön En prospektiv jämförande kohortstudie [13]	Ingen förändring i kognition	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision**
Livskvalitet	n=76 En retrospektiv [8] och en prospektiv kohortstudie [12]	1. Förbättring av livskvalitet, mest i grupp som fått könskonträr hormonbehandling efter pubertetshämmande hormonbehandling [8] 2. Viss förbättring [12]	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -2 precision*

*Selektion svår att bedöma och analys inte baserad på pubertetsstadium.

**Få studiepersoner, stor spridning i analyserna.

5.1.2 Ingående studier

De Vries och medförfattare [11] undersökte 55 transsexuella ungdomar (22 transkvinnor (MtF) och 33 transmän (FtM)) i Nederländerna. De var hämtade från 196 ungdomar som sökt en klinik på grund av könsdysfori mellan åren 2000 och 2008, det vill säga innan den ökning av antal unga som sökt på grund av könsdysfori som startade kring 2009. Av dessa 196 ungdomar startade 111 pubertetshämmande behandling varav 70 personer senare genomgick könskonträr kirurgi efter könskonträr hormonbehandling. Av dessa 70 personer föll 15 bort av olika skäl, varav en person avled efter operationen. De 55 kvarvarande studiepersonerna undersöktes mellan 2008 och 2012. Man studerade övergripande psykosocial funktion, depressiva symtom, ilska och ångest före och under pubertetshämmande behandling, samt minst ett år efter start av könskonträr hormonbehandling och avslutad könskonträr kirurgi. Medelåldern vid första bedömningen var 13,6 år. Medelåldern för start av pubertetshämmande och könskonträr hormonbehandling var 14,8 respektive 16,7 år. Medelåldern vid sista uppföljningen var 20,7 år.

Könsdysfori och kroppsuppfattning mättes med Utrecht Gender Dysphoria Scale (UGDS) och kvarstod oförändrad under den pubertetshämmande behandlingen, men minskade efter könskonträr hormonbehandling och kirurgi. Man använde också Children's Global Assessment Scale (CGAS), The Beck Depression Inventory Spielberger's Trait Anger och Spielberger's Trait Anxiety. Man fann ingen effekt på depressiva symtom, ilska eller ångest. Global psykosocial funktion förbättrades under pubertetshämmande behandling och ytterligare efter den könskonträra kirurgin. Studien hade ingen kontrollgrupp. Studien inkluderar endast de personer (55 av 111) som småningom efter insatt pubertetshämmande behandling gick vidare med könskonträr hormonbehandling och könskonträr kirurgi.

Costa och medförfattare [10] undersökte 436 ungdomar som remitterats på grund av möjlig könsdysfori mellan 2010 och 2014, varav 201 fullföljde diagnostik och utvärdering och inkluderades i studien. De som inte fullföljde utredning och diagnostik skilde sig inte från studiedeltagarna avseende sociodemografiska karakteristika. Samtliga 201 diagnostiserade transsexuella ungdomar ansågs lämpliga för pubertetshämmande behandling men fick först enbart psykologiskt stöd under sex månader. Övergripande psykosocial funktion undersöktes med CGAS och samtliga studiepersoner förbättrades signifikant efter sex månaders psykologiskt stöd som intervention. Åttio ungdomar föll bort av skäl som inte redovisas. Av kvarvarande 121 ungdomar fick 60 av dem påbörja pubertetshämmande behandling i kombination med fortsatt psykologiskt stöd. Hos 61 av ungdomarna bedömdes att de behövde mer tid på grund av psykiatriska och psykologiska svårigheter innan behandling startades. Dessa remitterades till psykiatrisk vård och planerades för senare pubertetshämmande behandling. De 60 som bedömdes kunna behandlas direkt fick totalt 18 månaders psykologiskt stöd med tillägg av GnRH under de sista 12 månaderna och de fortsatte att förbättra sin psykosociala funktion. Emellertid var det endast 35 av de 60 ursprungliga studiedeltagarna som kunde utvärderas vid sista uppföljningen. Man anger att alla deltagare undersökts avseende könsdysfori med Utrecht Gender Dysphoria Scale (UGDS), men man anger bara data vid studiestart. Studien saknar kontrollgrupp. Gruppen som

fick omedelbar pubertetshämmande behandling kan dock inte jämföras med gruppen som fick vänta på behandling eftersom den senare bestod av ungdomar med särskilda psykiatriska och psykologiska problem.

Becker-Hebly och medförfattare [8] undersökte 434 tyska unga transsexuella personer i en retrospektiv journalstudie. Ungdomar med uttalad psykiatrisk samsjuklighet inkluderades inte. Av de 434 fanns inte fullständiga data vid studiestart för 164 individer och ytterligare 129 personer svarade inte på förfrågan om deltagande i studien. Kvar blev 75 personer (64 transmän, FtM, och 11 transkvinnor, (MtF) med en medelålder på 15,6 (11,2–18,0) år som kunde utvärderas vid studiestart. Uppföljningstiden är kortare för de som endast fick psykologiskt stöd (cirka ett år) än för de som fått kirurgisk behandling (drygt tre år). Tjugoen ungdomar hade inte fått medicinsk behandling men psykologiskt stöd, 11 hade fått pubertetshämning med GnRH, 32 hade fått GnRH kombinerat med könskonträr hormonbehandling och 11 hade behandlades med könskonträr hormonbehandling och kirurgi (ospecificerad). Uppföljning gjordes i genomsnitt 21 (6–48) månader efter behandlingsstart. Man undersökte global psykosocial funktion med CGAS samt hälsorelaterad livskvalitet med Kidscreen-27 (≤ 18 år ålder) eller SF-8 (> 18 år ålder). Studien hade ingen kontrollgrupp. Övergripande funktion (CGAS) förbättrades i alla grupper, mest hos de som fått könskonträr hormonbehandling och kirurgi. Också den hälsorelaterade livskvaliteten ökade i alla grupper. Inga jämförelser mellan grupperna gjordes eftersom uppföljningstiden skilde sig åt och grupperna bedömdes inte heller vara jämförbara vid studiestarten. Transmän (FtM) var överrepresenterade (85 %). Uppföljningstiden var kort och bortfallet stort vilket sammantaget bedömts medföra en måttlig till hög risk för bias.

Cantu och medförfattare [9] undersökte depression och ångest relaterat till ”acute distress” hos 80 ungdomar (konsekutivt sökande) i USA i en retrospektiv journalstudie. Deltagarna hade inte lämnat informerat samtycke vilket begränsade den information forskarna fick tillgång till, exempelvis när behandlingen inleddes. Depression bedömdes med PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) och ångest med GAD-7: (Generalized Anxiety Disorder-7). Uppföljningen gjordes i genomsnitt 4,7 (< 1 –11) månader efter första behandlingsbeslut. Trettioåtta fick ingen medicinsk behandling, 13 fick hormonblockerare, 25 fick könskonträr hormonbehandling och behandlades med både hormonblockerade och könskonträr hormonbehandling. Man jämförde de som fått könskonträra hormoner med de som inte behandlats. Man fann ingen förbättring i depression eller ångest och det fanns inga skillnader hos dem som behandlats och inte behandlats med könskonträra hormoner. Av de 27 som hade självmordstankar vid start av studien fortsatte 22 att ha det vid uppföljningen.

Tidsfönstret för ”acute distress” definieras inte i studien och inte heller av innebörden av begreppet. Studiens uppföljningstid är kort.

Carmichael och medförfattare [12] undersökte 44 ungdomar, 12 till 15 år gamla, med könsdysfori i Storbritannien som behandlades med GnRH upp till 36 månaders tid. Alla deltagare hade fått psykosocialt stöd i cirka två år före start av den pubertetshämmande behandlingen. Man fann ingen förändring avseende psykosociala parametrar, risk för självskada eller könsdysfori, alla mätta med validerade instrument före och under behandlingen. I kvalitativa

intervjuer var ungdomarna övervägande positiva eller blandat negativa och positiva till den pubertetshämmande behandlingen. Studiedeltagarna var få och alla kunde inte följas upp till 36 månader. Studien undersökte också påverkan på skelett men bedöms ha en mycket hög risk för bias i detta avseende bland annat då man i analysen inte tagit hänsyn till kön eller pubertetsutveckling.

Hisle-Gorman och medförfattare [2] rapporterar en retrospektiv registerstudie av 3 754 transsexuella ungdomar och 6 603 syskon till dessa i USA. Alla hade någon gång sökt vård inom hälso- och sjukvården för militären. Av de transsexuella ungdomarna var 1 193 transkvinnor (MtF) och 2 561 transmän (FtM). Medelåldern vid första könskonträra behandlingen var 18,2 (16,6–19,8) år. Hormonbehandling gavs till totalt 963 ungdomar varav 96 fick GnRH, 591 maskuliniserande behandling och 276 feminiserande behandling. Ungdomarna observerades i genomsnitt 7,1 år innan den könskonträra hormonbehandlingen startades. Den studerade behandlingstiden var 1,5 år. Resultat för gruppen som fått GnRH-behandling särredovisas inte. Övergripande hade den transsexuella gruppen en högre psykosocial sjuklighet än syskongruppen både före och efter hormonbehandling. Behandlingsdagar med psykofarmaka ökade efter hormonbehandling medan besöksfrekvensen i psykiatrisk vård inte förändrades i den multivariata analysen. Studien är stor och redovisar händelser och diagnoser inom den militära hälso- och sjukvården. Uppföljningstiden efter given behandling är kort och händelser utanför det militära systemet redovisas inte. Att ha syskon som kontroller innebär sannolikt att den psykosociala miljön under uppväxten är likvärdig i de jämförda grupperna.

5.2 Kognitiva utfall

5.2.1 Sammanfattning

En studie [13] som bedömdes ha måttlig till hög risk för bias har identifierats (Tabell 5.1 och Tabell 1 i Bilaga 3) Studien är en tvärsnittsstudie av behandlade och obehandlade transsexuella ungdomar samt en kontrollgrupp. Litteraturens och resultatens tillförlitlighet går inte att bedöma.

5.2.2 Ingående studier

I en studie från USA undersökte Staphorsius och medförfattare [13] 8 transkvinnor (MtF) och 12 transmän (FtM) som behandlades med pubertetshämmande hormonbehandling (GnRH) samt 10 transkvinnor (MtF) och 10 transmän (FtM) som inte behandlats. Medelåldern i grupperna varierade från 14 till 16 år. En åldersmatchad jämförelsegrupp skapades av släktingar och vänner till ungdomarna i den närmaste omgivningen. Magnetkameraundersökning av hjärnan gjordes i medeltal 1,4 till 1,8 år efter start av den pubertetshämmande behandlingen. Man fann inga betydande skillnader vad gäller exekutiva och psykologiska funktioner mellan grupperna. För att utvärdera hormonbehandlingens effekter på kognitiva funktioner krävs dock dels före- och eftermätningar hos de behandlade, dels en jämförelse med kontrollpersoner eftersom hjärnan utvecklas och kognitiva funktioner förändras normalt under ungdomen. Denna studie ger därför inte svar på frågan om pubertetshämmande hormonbehandling påverkar kognitiva funktioner.

5.3 Skeletthälsa

5.3.1 Sammanfattning

Sju studier [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] identifierades med longitudinella data före och efter start av pubertetshämmande hormonbehandling med GnRH och med måttlig till hög risk för bias (Tabell 2 i Bilaga 3). Sex är retrospektiva [14] [15] [16] [17] [18] [19] och en är prospektiv [20]. En studie är en tvärsnittsstudie med undersökning vid ett tillfälle [21]. De sju longitudinella studierna utgår från olika centrum.

I flera studier [14] [17] [21] sågs en låg bentäthet i förhållande till referensvärden från den omgivande befolkningen redan inför eller i samband med start av GnRH-behandling.

Tiden med pubertetshämmande behandling varierade från 1 till cirka 3 år. De absoluta värdena för bentäthet (bone mineral density (BMD)) på gruppnivå minskade inte under GnRH-behandling, men bentätheten ökade inte i samma takt som hos ungdomar från den omgivande befolkningen med pågående pubertetsutveckling. Kvoten mellan BMD hos de GnRH-behandlade och BMD i en referensgrupp (Z-score) får därmed ett allt lägre värde över tid hos de GnRH-behandlade ungdomarna. Efter det att könskonträr hormonbehandling startats stimuleras benuppbyggnaden och bentätheten ökar, men den hade efter 1 till 3 års behandling eller vid 22 års ålder inte kommit upp till värden jämförbara med referensvärden från den omgivande befolkningen [15] [17] [19]. Data saknas för grupper med högre ålder och längre observationstid. Det är därmed oklart om bentätheten ökar ytterligare till en nivå som är jämförbar med den vid start av behandling och med referensvärden från den omgivande befolkningen. En sammanfattning av resultaten ses i Tabell 5.2. De statistiska analyserna är tvärsnittsanalyser vid respektive tidpunkt. Inte någon publikation har därutöver redovisat förändring för varje enskild individ över tid innan man därefter har analyserat data för gruppen. Inte heller har fördelningen av de uppmätta värdena redovisats i någon studie.

Tabell 5.2 Sammanfattning av effekter på skelettutveckling av pubertetshämmande och efterföljande könskonträr hormonbehandling hos ungdomar mätt före och efter insatt behandling.

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Bentäthet under pubertetshämmande behandling	n=393 Fyra observationsstudier (tre retro och en prospektiv) av fyra olika kohorter med jämförelse mot referensgrupp [14] [15] [16] [17] [20]	Bibehållen uppnådd bentäthet	Låg tillförlitlighet	-1 risk för bias* -1 precision**
Bentäthet under pubertetshämmande behandling i förhållande till värden i referensgrupper	n=408 Fem observationsstudier (fyra retro och en prospektiv) av fyra olika kohorter med jämförelse mot referensgrupp [14] [15] [16] [17] [19] och en är prospektiv [20]	Långsammare utveckling av bentäthet jämfört med referenspersoner	Låg tillförlitlighet	-1 risk för bias* -1 precision**
Bentäthet efter 1–3 års könskonträr hormonbehandling upp till 22 års ålder, vilken föregåtts av pubertetshämmande hormonbehandling	n=268 Tre observationsstudier (två retro-, en prospektiv) av tre kohorter med jämförelse mot referensgrupp [15] [17] [19]	Återhämtning av bentäthet (ej fullständigt normaliserat jämfört med referensgrupp)	Låg tillförlitlighet	-1 risk för bias* -1 precision**

* Analyser inte baserade på pubertetsstadium.

** Mätlig spridning i analyserna.

5.3.2 Ingående studier

Joseph och medförfattare i London [14] studerade retrospektivt bentätheten med DXA-mätningar av ländrygg och lårbenshals i höften före och efter ett års pubertetshämmande hormonbehandling med GnRH hos 70 ungdomar, medelålder 13 år vid start. Tiden med pubertetshämmande behandling var 1 till 2,8 år. Trettioen var transkvinnor (MtF) och 39 transmän (FtM). Av dessa kunde 31 (10 MtF, 21 FtM) följas under längre tid och man gjorde ytterligare en DXA-undersökning upp till 2,8 år efter start av behandling. Man studerade dels den absoluta bentätheten, dels det relativa värdet (Z-score) i förhållande till värden från ungdomar ur den omgivande befolkningen med fysiologiskt ökande bentäthet under pubertet. Z-score beräknades med referensvärden från den omgivande befolkningen från Storbritannien. Man fann att transmän (FtM) hade lågt BMD före behandling, att absolutvärdet för bentätheten bibehölls under behandling, men att förenligt med GnRH:s fysiologiska effekt, så minskade värdet för bentäthet i förhållande till ungdomar i den omgivande befolkningen (Z-score). Sammanfattningsvis sågs således ingen minskning av bentätheten men skelettutvecklingen var långsammare hos GnRH-behandlade jämfört med referensvärden från ungdomar utan könsdysfori vid beräkning av BMD med både yt- och volymmetodik.

Klink och medförfattare i Nederländerna, (Amsterdam) [17] följde 15 transkvinnor (MtF) och 19 transmän (FtM) prospektivt upp till 22 års ålder. De påbörjade GnRH vid en medelålder av 15 år; alla hade nått långt gånge

pubertet (Tannerstadium 5). Vid cirka 16 års ålder påbörjades könskonträr hormonbehandling. Mediantid med pubertetshämmande behandling var 1,3 år för transkvinnor (MtF) och 1,5 år för transmän (FtM). Bentätheten hos ungdomarna undersöktes med DXA av ländrygg och lårbenshals före behandling, med pågående GnRH-behandling inför start av könskonträr hormonbehandling och vid 22 års ålder. Den relativa bentätheten beräknades med hjälp av åldersspecifika referensvärden (Z-score) från Manitoba (Kanada) och Storbritannien. Antalet undersökta ungdomar var litet. Transkvinnor (MtF) hade före start av GnRH-behandling ett (gruppmedelvärde) negativt Z-score talande för en lägre bentäthet än den hos referensgruppen. Under GnRH-behandlingen av både transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) skedde ingen förlust av absolut bentäthet. Det skedde heller inte någon benuppbyggnad vilket får till följd att Z-score minskar jämfört med referensgruppen. Efter start av könskonträr hormonbehandling ökade bentätheten men Z-score hade vid 22 års ålder inte helt nått upp till den i referensgruppen.

Vlot och medförfattare i Nederländerna (Amsterdam) [16] undersökte transsexuella ungdomar retrospektivt, dock är antalen oklart. I abstraktet anges 34 transmän (FtM) och 22 transkvinnor (MtF) medan det i Tabell 1 i artikeln anges 42 transmän (FtM) och 28 transkvinnor (MtF). Studiegruppen inkluderades retrospektivt från 85 transkvinnor (MtF) och 130 transmän (FtM) som uppfyllde studiens basala inklusionskriterier. Tiden med pubertetshämmande behandling cirka 1 år för transmän (FtM) och 1,5 år för transkvinnor (MtF). Man studerade benomsättningen med markörerna för benformation N-terminal propeptid typ I collagen (PINP) och osteokalcin, samt en markör för benresorption: carboxy terminal cross linked telopeptide av typ I collagen (ICTP). Man fann en minskning av dessa markörer framför allt hos de yngre transkvinnorna (MtF) (under 15 år) och transmännen (FtM) (under 14 år) under GnRH-behandling medan bilden var mer varierande efter insatt könskonträr hormonbehandling.

Man gjorde DXA-mätningar av bentäthet i ländrygg och lårbenshals för aktuell studiegrupp före behandling, under GnRH-behandling inför start av könskonträr hormonbehandling och två år efter start av könskonträr hormonbehandling. Undersökningen utgår från samma klinik (Amsterdam) som den av Klink och medförfattare 2015 och det kan antas att det finns en överlappning mellan patientgrupperna. När det gäller bentäthet och Z-score sågs samma mönster som i Klink och medförfattare 2015 [17], det vill säga en nedgång av Z-score efter GnRH-behandling som sedan närmade sig värdena i referensgruppen efter två år av könskonträr behandling. Z-score beräknades med referensvärden från Storbritannien.

Schagen och medförfattare [20], redovisar en prospektiv observationsstudie av 121 transsexuella ungdomar i Nederländerna. Studien utgår troligen från Leiden. Av de 121 var 52 transkvinnor (MtF), medelålder 14 år, och 56 var transmän (FtM), medelålder 14,5 år. Medeltid med pubertetshämmande behandling var $1,9 \pm 1,03$ år. Bentätheten mättes med DXA efter 2 års GnRH-behandling och efter 3 års könskonträr hormonbehandling. Efter GnRH-behandling hade båda grupperna lägre BMD än ungdomar från den omgivande befolkningen trots att BMD låg inom normalgränser. Efter tre års könskonträr hormonbehandling hade Z-score normaliserats hos transmän (FtM) medan det

fortfarande var lågt hos transkvinnor (MtF). Transmän (FtM) hade normala Z-score före start av GnRH och efter tre års könskonträr hormonbehandling medan transkvinnor (MtF) hade låga värden vid båda dessa tillfällen.

Stoffers och medförfattare i Leiden, Nederländerna [15] redovisar retrospektivt utvecklingen av maskulina drag hos 62 transmän (FtM) vilka alla utom 5 hade avslutat sin längdtillväxt vid studiestart. De behandlades från början med GnRH (medelålder 16,5 år vid start) och sedan med testosteron minst 6 månader (medelålder vid start 17,2 år). Mediantid med pubertetshämmande behandling var åtta (3–29) månader. DXA-undersökningar gjordes före start av GnRH-behandling, före start av testosteron och efter 6 månader (n=62), samt efter 1 år (n=37) och 2 år (n=15) efter start av testosteron. För de med ålder 15 till 16 år vid start av könskonträr hormonbehandling ökades testosterondosen under 2 års tid till vuxendos, medan de med ålder över 16 år vid start erhöll vuxendos efter 6 månader. Absolut bentäthet var under hela studieperioden oförändrad, men relativt referensgruppen (Z-score) var den normal i ländrygg men låg i höft innan behandlingsstart. Bentätheten mätt i Z-score minskade under GnRH-behandlingen och hade inte helt återhämtats hos den mindre grupp som undersöktes 24 månader efter start av könskonträr hormonbehandling. Dessa 15 individer som undersöktes vid sista DXA-undersökningen torde med hänsyn till studiedesign ha varit bland de yngre vid studiestart. Studien utgår från Leiden och har likartade fynd som studierna från London och Amsterdam.

Navabi och medförfattare [19] undersökte 172 transsexuella personer i en retrospektiv journalstudie i Kanada. Patienterna hade varit aktuella vid kliniken mellan januari 2006 och april 2017 och hade minst en DXA-undersökning utförd före start av GnRH-behandling. Benmassa i lumbalryggraden och vänster höft hade undersökts, 119 var transmän (FtM), 51 transkvinnor (MtF) och 2 icke-binära. Pubertetshämmande behandling med GnRH startades vid i genomsnitt 15 års ålder när flertalet var i sent pubertetsstadium (Tannerstadium 4–5). Utöver GnRH gavs kalcium och vitamin D. Av ungdomarna hade 55 procent ett lågt D-vitaminvärde. Vid start av GnRH-behandling hade transkvinnor (MtF) generellt lägre Z-score för benmassan i de områden som mättes jämfört med transmän (FtM). En subgrupp bestående av 80 (68 %) FtM och 36 (30 %) MtF ungdomar hade gjort DXA både före och efter GnRH. Den uppföljande mätningen gjordes i genomsnitt 407 (210–720) dagar efter den DXA-mätning som gjordes innan start av GnRH. Under pågående GnRH-behandling minskade Z-score i alla områden. Man fann inte någon fraktur i ländrygg eller höft. Referensdata från Nederländerna användes för beräkning av Z-score. Studien omfattar ett relativt stort antal personer och resultaten överensstämmer med data från Europa.

Van der Loos och medförfattare [18] undersökte i en retrospektiv kohortstudie 322 transsexuella ungdomar med varierande grad av pubertetsutveckling (106 transkvinnor (MtF) och 216 transmän (FtM)) i Nederländerna avseende förändringar i höftens geometri. Ungdomarna hade behandlats med GnRH efterföljt av könshormon före 18 års ålder, innan de uppnått maximal benmassa. DXA före start av GnRH jämfördes med DXA utförd efter minst två års behandling med könshormon, dock vid maximal ålder 26 år. DXA-undersökningarna användes för att med ett speciellt dataprogram analysera höftens benstruktur avseende subperiostal bredd och endocortikal diameter.

Ålder vid start av GnRH var 11 till 17 år, respektive 15 till 17 år vid start av könskonträr hormonbehandling. Hos dem som påbörjat sin GnRH-behandling i tidig pubertet utvecklades bengeometrin i överensstämmelse med referensdata för det kön man önskade hos både transmän (FtM) och -kvinnor (MtF), i motsats till bengeometrin hos dem som började sin GnRH-behandling i mitt- eller långt gången pubertet där utvecklingen trots behandling med könsbekräftande könshormon följde bengeometrin för det kön som givits vid födelsen.

Lee och medförfattare [21], redovisar benmineralmätningar hos 63 transsexuella ungdomar (64 % i pubertetsstadium 2; 30 transmän (FtM), medelålder 11 år och 33 transkvinnor (MtF), medelålder 12 år) i USA. Studien är närmast en tvärsnittsstudie från flera kliniker i USA som använt lokal DXA-utrustning, varför enbart Z-score presenteras. Mätningarna gjordes före eller två månader efter start av GnRH-behandling. Hos båda transgrupperna sågs ett lågt BMD (Z-score), lägre hos transkvinnor (MtF) än hos transmän (FtM), i förhållande till ungdomar i den omgivande befolkningen. Individer med lågt BMD Z-score hade lägre intag av kalk och låg fysisk aktivitet.

5.4 Kroppsmått, kroppssammansättning och ämnesomsättning

5.4.1 Sammanfattning

Fem studier [22] [23] [24] [25] [26] som bedömts ha måttlig till hög risk för bias identifierades (Tabell 3 i Bilaga 3). Studierna är longitudinella observationsstudier med data före och efter behandling. Två studier är prospektiva [24] [25] och tre retrospektiva [22] [23] [26]. I tre av studierna [23] [24] [27] minskade lean body mass under GnRH-behandling. Man fann enstaka förändringar i metabola faktorer.

Sammantaget kommer data i tre av studierna [22] [23] [24] från ett centrum i Amsterdam och har delvis överlappande patientgrupper. Patientunderlaget är stort och med uppföljning till 22 års ålder i två av studierna [22] [23]. I en studie med få deltagare [26] fann man en ökning av det diastoliska blodtrycket under pubertetshämmande hormonbehandling. Blodtrycket återgick till utgångsvärdet när könskonträr hormonbehandling hade startat. En studie [25] jämförde transsexuella ungdomars tillväxthastighet under första behandlingsåret med GnRH med tillväxthastighet hos jämnårig och prepubertal kontrollgrupp och fann ingen skillnad vid Tannerstadium 2 eller 3, det vill säga från att ha börjat sin pubertetsspurt reducerades tillväxthastigheten till prepubertal hastighet under GnRH-behandling. Emellertid, om ungdomen var i långt gången pubertet (Tannerstadium 4) vid start av GnRH så blev tillväxthastigheten första behandlingsåret så reducerad att den var till och med lägre än tillväxthastigheten hos prepubertala individer. Underlaget bedöms som otillräckligt och någon slutsats kan inte dras.

En sammanfattning av resultaten ses i Tabell 5.3.

Tabell 5.3 Sammanfattning av effekter på kroppsmått, kroppssammansättning och ämnesomsättning hos ungdomar mätt före och efter insatt pubertetshämmande behandling.

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Kroppsmått	n=192 En retrospektiv observationsstudie [23]	Ökad vikt och BMI	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -1 precision** -1 överförbarhet***
Kroppssammansättning	n=325 En prospektiv, en prospektiv observationsstudie och en kontrollerad tvärsnittsstudie [23] [24] [27]	Minskad lean body mass	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -1 precision** -1 överförbarhet***
Ämnesomsättning	n=209 En retrospektiv observationsstudie och en kontrollerad tvärsnittsstudie [22] [27]	Inga förändringar i blodfetter eller blodtryck Ökad insulinhalt hos transkvinnor (MtF) Minskad insulinkänslighet	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -1 precision** -1 överförbarhet***
Blodtryck	n=15 En retrospektiv observationsstudie [26]	Förändring av blodtryck	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -1 precision** -1 överförbarhet***
Tillväxthastighet (cm/år)	n=55 En multicenter, prospektiv observationsstudie [25]	Förändring i tillväxt	Tillförlitlighet går inte att bedöma	-2 risk för bias* -1 precision** -1 överförbarhet***

* Selektion svår att bedöma och analys inte baserad på pubertetsstadium.

** Få studiepersoner, stor spridning i analyserna.

* Enstaka studier.

5.4.2 Ingående studier

Schagen och medförfattare (2016) [24] studerade prospektivt 116 ungdomar (49 transkvinnor (MtF) med medianålder 13,6 år och 67 transmän (FtM) med medianålder 14,2 år vid start av GnRH-behandling) i Nederländerna.

Uppföljning gjordes 3 till 12 månader efter start av behandling. I båda grupperna minskade lean body mass. Man såg ingen påverkan på leverenzymerna medan alkaliskt fosfatase minskade i båda grupperna. Det senare tolkades som sekundärt till en minskad skelettupbyggnad.

Klaver och medförfattare [23] undersökte retrospektivt 192 ungdomar som behandlats med GnRH följt av könskonträr hormonbehandling i Nederländerna. Sjuttioen var transkvinnor (MtF) (medelålder vid start GnRH 14,5 och CSHT 16,4 år) och 121 transmän (FtM) (medelålder vid start GnRH 15,3 och CSHT 16,9 år). GnRH gavs fram till gonadektomi (från tidigast 18 års ålder). Man mätte förhållandet midje/höftmått och total mängd kroppsfett vid 22 års ålder. Transkvinnor (MtF) ökade sitt kroppsfett och minskade förhållandet midje/höftmått. Lean body mass minskade under GnRH-behandlingen och förändrades sedan inte under den könskonträra hormonbehandling. Transmän (FtM) minskade sitt totala kroppsfett och ökade midje/höftmättet. Lean body mass minskade något under GnRH-behandlingen och ökade till ursprungsvärdet under den könskonträra

hormonbehandlingen. Studien har sitt ursprung vid samma institution som Schagen och medförfattare [24]. Det framgår inte om det finns en överlappning men det går inte att utesluta.

Klaver och medförfattare (2020) [22] undersökte retrospektivt 192 ungdomar behandlade med GnRH följt av könskonträr hormonbehandling i Nederländerna. Det är samma patientgrupp som i studien av Klaver och medförfattare [23]. Här redovisas metabola utfall. Man fann inga påtagliga förändringar i blodtryck och blodfetter i någon grupp. Vikt och BMI ökade under GnRH-behandling och sedan lite till under den könskonträra hormonbehandlingen hos både transkvinnor (MtF) och transmän (FtM). Serumnivån av insulin ökade hos transkvinnor (MtF).

Perl och medförfattare [26] redovisar en retrospektiv studie av 15 transmän (FtM) i Israel som behandlats med pubertetshämmande hormon (GnRH). Nio började sedermera behandling med också könskonträrt hormon (testosteron). Vid start av GnRH-behandling var alla i avancerad pubertet, med medelålder 14,4 år respektive 15,1 år vid start av testosteron. Medelbehandlingstid med GnRH och testosteron var 3 respektive 4 månader. Under GnRH-behandlingen sågs en ökning av det diastoliska blodtrycket vilket återgick till ursprungsvärden under testosteronbehandlingen. Studien omfattar mycket få individer och behandlingstiderna är mycket korta.

Schulmeister och medförfattare [25] redovisar en multicenter prospektiv kohortstudie av 55 transsexuella ungdomar i USA, 26 var transkvinnor (MtF) och 29 transmän (FtM). Till dessa matchade 226 ungdomar från the *Bone Mineral Density in Childhood Study* i USA. Pubertetshämmande behandling med GnRH gavs under 10 till 14 månader. Längdtillväxt mättes innan behandling samt efter 6 och 12 månader och tillväxthastighet cm/år beräknades. Hos både transmän och -kvinnor reducerades tillväxthastigheten under första behandlingsåret med GnRH till prepubertal nivå om ungdomen var i begynnande eller mitt-pubertet (Tannerstadium 2 eller 3) vid start, men fick tillväxthastighet till och med lägre än hos prepubertala individer om GnRH påbörjades sent, vid Tannerstadium 4. Antalet individer som undersöktes var litet och uppföljningstiden omfattade enbart det första behandlingsåret.

Nokoff och medarbetare [27] redovisar en jämförande tvärsnittsstudie avseende kroppssammansättning och insulinkänslighet i två kohorter i USA; en med ungdomar med könsdysfori och GnRH-behandling (9 transmän (FtM), 8 transkvinnor (MtF)) och en med ungdomar utan könsdysfori (14 kvinnor och 17 män). Kontrollgruppen matchades på ålder och födelsekön. Studiedeltagarna och data hämtades från tre tidigare studier. Medelåldern vid start av GnRH hos transmän och -kvinnor var 12,1 och 12,8 år medelbehandlingstiden före provtagningen var 20,9 och 11,3 månader. Gruppen med transmän hade en längsta behandlingstid på 70 månader. De som fått GnRH-behandling på grund av könsdysfori hade lägre insulinkänslighet och högre glycemiska värden (HOMA-IR, HbA_{1c}, AST, leptin) liksom mer kroppsfett och minskad lean body mass. Antalet deltagare är litet och selektionen till grundstudierna beskrivs inte.

5.5 Könskonträr hormonbehandling med start före 18 års ålder utan föregående pubertetshämmande behandling

5.5.1 Sammanfattning

Tre studier [28] [29] [30] med måttlig till hög risk för bias identifierades (Tabell 4 i Bilaga 3). Studierna är retrospektiva och longitudinella med data före och efter behandling. Studierna beskriver metabola effekter av hormonbehandling men har mestadels olika utfallsvariabler. De förändringar i kroppsmått och metabolism som beskrivs är förenliga med övergången till det konträra könet. Det går inte att bedöma om fynden går att generalisera. Underlaget bedöms som otillräckligt och någon slutsats kan inte dras.

5.5.2 Ingående studier

Tack och medförfattare [28] undersökte i en retrospektiv studie i Belgien 45 transmän (FtM) som alla passerat menstruationsdebut vid behandlingsstart. Från början användes behandling med det gestagena preparatet lynestrenol (som har androgen profil) till alla. Vid 16 års ålder fick alla hos vilka könsdysfori kvarstod (25 stycken) testosteron som tillägg.

Lipidhalterna förändrades mot en högre HDL/LDL-kvot medan övriga undersökta biokemiska parametrar gradvis förändrades mot ett manligt mönster. Glukosmetabolismen förändrades inte. Lynestrenol enbart räckte inte för att helt hålla nere gonadotropinhalterna. Metrorragi (oregelbunden gynekologisk blödning utan relation till menstruation) och akne var de vanligaste sidoeffekterna. Huvudvärk, värmevallningar och trötthet rapporterades i några fall. I ett fall av värmevallningar valde personen att avsluta behandlingen (lynestrenol). Data från två ungdomar exkluderades, en begick självmord under perioden och en medgav inte att data användes.

Jarin och medförfattare [29] studerade retrospektivt 161 transsexuella ungdomar, 14 till 25 år gamla, i USA retrospektivt. Av dessa var 72 transmän (FtM) och 44 transkvinnor (MtF). Nio hade tidigare fått någon form av pubertetshämmande behandling och sju hade tagit hormoner som inte tillhandahållits av vården. Transkvinnor (MtF) fick östrogenpreparat i olika administrationsformer, tabletter, injektioner eller gel/plåster. Man undersökte värden på BMI, systoliskt och diastoliskt blodtryck, hematokrit, hemoglobin, totalt testosteron, estradiol, totalt kolesterol, LDL, HDL, triglycerider, kvoten triglycerider/HDL, kreatinin, prolaktin, ASAT, ALAT och HbA_{1c} före och under behandling. Längsta uppföljningstid var 35 månader.

Hos transmän (FtM) gav testosteronbehandling ett ökat BMI, lägre diastoliskt blodtryck, ökad hematokrit där två fick suprafysiologiska värden. LDL ökade men inte statistiskt signifikant medan HDL minskade signifikant.

Hos transkvinnor (MtF) gav östrogenbehandlingen inga statistiskt signifikanta förändringar. Man fann heller ingen skillnad mellan de olika administrationssätten av östrogen.

Mullins och medförfattare, [30] rapporterar en retrospektiv journalstudie av risken att få blodpropp i USA. Studien omfattade 611 transsexuella personer, 428 transmän (FtM) och 183 transkvinnor (MtF). Medianålder vid start av könskonträr hormonbehandling var 17 år (13–24 år). Medianuppföljningstid var 554 dagar för transkvinnor (MtF) och 577 dagar för transmän (FtM). Man fann ett flertal riskfaktorer för blodproppssjukdom och fem personer (två med tidigare blodpropp) gavs trombosförebyggande behandling. Man fann ingen registrerad blodpropp under uppföljningstiden.

5.6 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

Någon sammanvägning av resultaten har inte gjorts då de identifierade studierna har bedömts vara för olikartade i urval, bortfall, mätningar med mera. Studierna beskrivs istället narrativt.

Bedömning av resultatens tillförlitlighet har gjorts enligt GRADE och SBU:s gällande metodbok [5].

5.7 Diskussion

Det identifierade vetenskapliga underlaget rörande hormonbehandling av barn och ungdomar med könsdysfori är begränsat och det går inte att dra några slutsatser med måttlig eller hög tillförlitlighet. För de flesta utfall som undersökts i denna rapport är underlaget otillräckligt och slutsatser kan inte dras.

Inga randomiserade kontrollerade studier av ungdomar som fått eller inte fått pubertetshämmande hormonbehandling har kunnat identifieras. För flera utfall är studierna få. Vi har valt att inkludera studier som bedömts ha hög risk för bias i en domän och har betecknat detta som att studierna har måttlig till hög risk för bias. Studier som bedömts ha hög risk för bias i flera domäner har uteslutits. En vanlig orsak till en hög risk för bias var oklarheter rörande urvalet av studerade personer och därmed en risk för selektion.

Den identifierade litteraturen består i huvudsak av observationsstudier av kohorter med ett mindre antal personer. Effekter av olika behandlingar studeras i studierna vanligen före och under behandling och mäts i de flesta studierna med validerade instrument. Analyserna görs dock som medelvärden i två grupper med en mätning före och en efter insatt behandling. Vi har inte hittat några studier som analyserar förändringar hos enskilda studiepersoner. Jämfört med det medelvärde som uppnås på gruppnivå så finns det enskilda individer med både högre och lägre värden i gruppen. Enskilda ungdomars värden och fördelningen av dessa finns dock inte redovisade i de identifierande studierna. En studie om kognition har en kontrollgrupp [13]. I studierna har det använts olika klassifikationssystem för diagnos av könsdysfori respektive versioner av klassifikationssystemen, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) och International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), för att ställa diagnosen könsdysfori. Detta begränsar jämförbarheten mellan studiernas resultat.

Det är knappast möjligt att matcha en kontrollgrupp för de psykosociala utfallen då den psykologiska/psykiatriska samsjukligheten är stor hos dem med könsdysfori [1].

I studierna av bentäthet använder man data från referensgrupper i befolkningen som jämförelse. Studiegrupperna är dock små vilket gör att selektion och slump kan påverka resultaten.

I vissa studier är behandlingsregimerna ofullständigt beskrivna.

Ungdomarna grupperas/redovisas i studierna med hänsyn till ålder och undantagsvis tas någon hänsyn till pubertetsstadium (biologisk mognad), det vill säga till individuella och könsbetingade skillnader i mognad. Eftersom det oftast är mindre grupper av ungdomar som studerats, riskerar den normalt stora variationen i mognadstempo och tillväxt att inte ha blivit fullt ut belyst i studiegruppen. Effekterna av behandling med GnRH respektive könshormon kan därför variera på individnivå bland annat för att åldern och pubertetsgrad varierar vid start av studierna vilket gör jämförelser vanskliga. Det är ofta svårt att bedöma graden av selektion i studierna eftersom det saknas beskrivning av hur studiepopulationen är utvald. I ett fåtal studier anges att man använt data från de personer som löpande (konsekutivt) kommit till en klinik. I flera studier finns ett betydande bortfall under uppföljningstiden. Sammantaget är det därför svårt att dra slutsatser av litteraturen. För de flesta utfallen har graden av tillförlitlighet inte gått att bedöma.

Många av de effekter som ses vid pubertetshämmande och könskonträr behandling är fysiologiska konsekvenser av att effekten av könshormonerna blockeras eller av tillförsel av det konträra könshormonet. Detta kan både vara önskade och oönskade effekter.

För effekter på skelettutvecklingen av pubertetshämmande behandling bedöms resultaten ha en låg tillförlitlighet. Studierna är här samstämmiga i att den absoluta bentätheten på gruppnivå bibehålls under behandlingen, men eftersom den könshormonstimulerade ökningen uteblir blir följden att bentätheten vartefter blir lägre än hos jämförbara ungdomar i referensgruppen. Efter det att könskonträr hormonbehandling med testosteron eller östrogen startats och pågått en tid (med doser som småningom når dosen för vuxna) återtas den förlorade benuppbbyggnaden till stor del men inte fullständigt vid 22 års ålder, vilket är så långt man följt detta. Analyserna är gjorda på gruppnivå och det finns därmed personer som minskar eller ökar sin bentäthet mer än genomsnittet för gruppen. Sex studier (fyra retrospektiva [14] [15] [16] [19]) och två prospektiva [17] [20] med måttlig till hög risk för bias identifierades. Bentätheten i ländkotor och höft undersöktes i samtliga studier med DXA (dual energy x-ray absorptiometry). Man har använt dels ytberäkning (g/cm^2), dels volumetrisk beräkning (g/cm^3), den senare tar hänsyn till ungdomens växande. Z-score har i alla studierna beräknats med hjälp av åldersspecifika referensvärden från olika grupper ur omgivande befolkningar. Ingen individuell matchning av de enskilda transsexuella personerna till individer i referensgrupperna har gjorts. I studierna används olika referensgrupper, i vissa fall från studier som inte utgår från landets befolkning. För beräkningar där referensvärden saknats har man utgått från kända värden men från

andra/näraliggande åldersgrupper. Oftast är det biologiska födelsekönet valt som referensgrupp, då man önskat jämföra värden från före GnRH med värden efter en tids könshormonsubstitution.

I en studie [21] undersöktes bentätheten enbart före/i samband med start av GnRH. Vi har inte funnit någon studie som följt utvecklingen av bentäthet i denna grupp efter 22 års ålder med frågeställningen om en bentäthet jämförbar med referensgruppen (eller den individuella nivån före all behandling) uppnås senare än vid 22 års ålder. Det vore önskvärt med data vid senare åldrar från den GnRH-behandlade gruppen. Behandlingsregim (administrationsätt, doshöjningstempo och vald 'vuxendos') för könshormonbehandlingen varierar mellan studierna, vilket kan påverka utvecklingen av bentätheten.

Metodologiska svårigheter föreligger; referensvärden för barn, ungdomar och unga vuxna som används är ibland inte hämtade från befolkningen i landet där studien gjorts. Konventionell ytberäkning (aBMD, g/cm^2) tar inte hänsyn till ungdomens växande, vilket dock volumetrisk beräkning gör (BMAD, g/cm^3). De flesta studierna har ett begränsat antal deltagare och urvalsprocessen är oftast ofullständigt beskriven. Andra faktorer som intag av kalcium och D-vitaminstatus redovisas ibland, graden av fysisk aktivitet är ej justerad för. Flera studier uppvisar också ett icke obetydligt bortfall av studiepersoner under uppföljningstiden.

5.7.1 Jämförelsegrupper

I litteraturen använder man ibland två jämförelsegrupper, en med det kön studiepersonen ursprungligen har och en med det kön personen byter till. Vi har valt att använda data som redovisar det första alternativet. Skälet är att det illustrerar vad som förändras jämfört med om man inte bytt könstillhörighet. Studier med kontrollgrupper med individer matchade för till exempel kön, ålder, pubertetsstadium, bostadsort, etcetera, är sällsynta. I flera studier använder man referensdata som är vanligen är samlade i en större undersökning av personer i befolkningen. Referensdata kan vanligen matchas till en studiegrupp för ålder och kön men sällan mer än så. Jämförelsegrupper ofta matchade för ålder men hos barn och unga med könsdysfori är det önskvärt att man i första hand matchar för pubertetsstadium (biologisk mognad) om det finns sådana uppgifter att tillgå.

6. Ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling

6.1 Sammanfattning

Totalt har åtta relevanta studier [12] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] som innehåller data om förekomst (prevalens) av ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling identifierats. Risk för bias bedömdes inte i dessa artiklar. Littman [38] redovisar en studie av 100 transsexuella som valt att återgå till att leva i sitt födelsekön. På grund av studiernas olikheter har det bedömts att någon sammanvägning av data inte kan göras, studierna presenteras därför var för sig i Tabell 5 i Bilaga 3.

I studierna har en mindre andel transsexuella personer med könsdysfori uttryckt ändrad uppfattning om könsidentitet eller gjort avbrott av könskonträr behandling med hormoner eller kirurgi. Det anges ofta inte om ett avbrytande av könskonträra behandlingar innebär att man ändrat uppfattning om sin könsidentitet, om det beror på bieffekter, etcetera. I en del studier är uppföljningstiderna förhållandevis korta varför den andel som ändrat uppfattning om könsidentitet eller gjort avbrott av behandling av andra skäl kan vara underskattad jämfört med om man kunnat ha ett längre tidsperspektiv. Med undantag för några registerstudier inkluderar studierna förhållandevis få individer och det är svårt att överblicka urvalet av studiepersonerna. Vi har inte funnit någon studie som beskriver om ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling är vanligare tidigt eller sent efter det att behandling startats. Vi har inte heller hittat studier som beskriver skillnader i olika kalendertidsperioder. Det finns inte heller någon information om åldern vid behandlingsstart spelar roll för uppkomst av ånger eller behandlingsavslut. De undersökta grupperna är mycket varierande liksom givna behandlingar och uppföljningstider. Ändrad uppfattning om könsidentitet efter könskonträrbehandling kan vara uttryckt i journalanteckningar, enkätstudier, kvalitativa studier liksom som ansökan om återgång till ursprungligt kön. Det finns enstaka studier som beskriver att könskonträr behandling inte påbörjades efter utredning och efter det att pubertetshämmande behandling avslutats. I flera studier anges att man uttryckt besvikelse, till exempel över det kosmetiska resultatet efter olika åtgärder, utan att man ändrar uppfattning om sin könsidentitet.

6.2 Ingående studier

Vid pubertetshämmande behandling förekommer det att man avbryter behandling innan man startat könskonträr behandling till exempel på grund av att man ändrat uppfattning om sin könsidentitet och inte längre upplever sig som transsexuell, att man inte tror man kommer att passa in socialt efter en övergång mot det önskade könet, etcetera. Det finns ännu ingen samlad information om hur stor andel av svenska ungdomar med pubertetshämmande behandling som avbryter behandlingen.).

Pullen Sansfaçon och medförfattare [33] redovisar en kvalitativ studie av 35 kanadensiska ungdomar som behandlats för könsdysfori perioden november 2017 till augusti 2018. Behandlingen var pubertetshämmare, andra hormoner och/eller kirurgi. Antalen som behandlats på olika sätt anges inte, inte heller den typ av kirurgi som gjorts. Ingen av de studerade hade ändrat sitt ställningstagande till behandling.

Segev-Becker och medförfattare [32] undersökte 96 israeliska ungdomar i puberteten som sökt vård på grund av könsdysfori. Uppföljning gjordes 0 till 5 år efter första besök. Studien inkluderade ungdomar från mars 2013 till januari 2019, det vill säga under den tidsperiod då de som söker vård för könsdysfori ökat i antal. Nitton valde att avbryta/avsluta sin pubertetshämmande behandling utan att gå vidare med könskonträrbehandling. Två avbröt den könskonträra hormonbehandling (GnRH + lågdos östrogen).

Nieder och medförfattare, 2021, redovisar 75 transsexuella personer 11 till 21 år i Tyskland med en uppföljning 2 år efter första kontakt. Behandlingarna varierade, hormonbehandling och olika typer av könskonträr kirurgi. Ingen hade ändrat uppfattning vid uppföljningen.

Carmichael och medförfattare 2021, redovisar 44 transsexuella personer 12 till 15 år gamla i Storbritannien. Alla behandlades med GnRH. Medianuppföljningstid var 31 månader. En studieperson valde att efter GnRH-behandling inte gå vidare till könskonträr hormonbehandling.

Fyra studier [31] [34] [36] [37] behandlar ändrad uppfattning hos ungdomar som genomgått någon form av kirurgiskt ingrepp (Tabell 1 i Bilaga 3). Studierna är publicerade åren 1997, 2001, 2018 och 2021 (Tabell 5 i Bilaga 3). De två tidigaste studierna omfattar inte det senaste dryga decenniet och det ökade antal ungdomar som sökt vården under den tiden. I studierna anges att få eller inga har ändrat uppfattning om könsidentitet eller avbrutit behandling. I Sverige måste man vara 18 år eller äldre för att kunna ansöka om genital kirurgi men ingrepp som till exempel mastektomi förekommer i yngre åldrar.

Littman [38] använde en nätbaserad enkät för att identifiera skäl till att personer som genomgått medicinsk (hormonbehandling eller kirurgi) övergång (transition) till det motsatta könet valt att detransitionera, det vill säga återgå till att leva i sitt födelsekön. Av de 100 personer som besvarade enkäten var majoriteten (69 %) födda som kvinnor. Medelåldern vid transitionen till motsatt kön var 22 år det vill säga de flesta var unga vuxna. I genomsnitt återgick personerna till sitt födelsekön 3,9 år (medelålder 26 år) efter könskorrigeringen. Det vanligaste skälet (60 %) som angavs var att personerna inte längre identifierade sig i motsatt kön. Bland andra skäl fanns oro för medicinska komplikationer och att den psykiska hälsan inte hade förbättrats eller försämrats. Drygt en tredjedel (37,4 %) uppgav att de hade känt sig pressade att genomföra den ursprungliga övergången till motsatt kön. Endast en minoritet (24 %) hade informerat kliniken som bistått i den ursprungliga övergående till motsatt kön om återgången till att leva i sitt födelsekön vilket kan ge en underskattning av antalet som väljer att återgå till födelsekönet.

7. Medverkande

7.1 Projektgrupp

7.1.1 Sakkunniga

- Berit Kriström, Docent i pediatrik, Umeå Universitet, överläkare i barnmedicin/ barn-endokrinologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
- Mikael Landén, Professor i psykiatri, Sektionen för psykiatri och neurokemi, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, Göteborg
- Jonas F. Ludvigsson, Professor i epidemiologi, Karolinska Institutet, överläkare barnkliniken, Örebro Universitetssjukhus
- Per-Anders Rydelius, Professor Emeritus, Barn- och Ungdomspsykiatri, Karolinska institutet (avliden december 2021)

7.1.2 SBU:s kansli

- Jan Adolfsson. projektledare
- Margareta Hedner, biträdande projektledare (till och med december 2021)
- Malin Höistad, biträdande projektledare (från och med januari 2022)
- Klas Moberg/Hanna Olofsson, informationsspecialister
- Anneth Syversson/Emma Wernersson, projektadministratörer
- Jenny Odeberg projektansvarig chef

7.1.3 Extern granskning

Anne Wæhre, PhD, Overlege, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Oslo, Norge

Jeanette Wahlberg, Universitetslektor, Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

7.2 Bindningar och jäv

Sakkunniga har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklarerat om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet. SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

7.3 Medlemmar i Vetenskapliga Rådet

Svante Twetman, Köpenhamns universitet, ordförande (tandvård)

Christel Bahtsevani, Malmö universitet, vice ordförande (omvårdnad)

Magnus Svartengren, Uppsala universitet (arbetsmiljö)

Ulrik Kihlbom, Uppsala universitet (etik)

Lars Sandman, Linköpings universitet (etik)

Magnus Tideman, Högskolan Halmstad (funktionshinderområdet)

Pernilla Åsenlöf, Uppsala universitet (fysioterapi)

Martin Henriksson, Linköpings universitet (hälsoekonomi)

Katarina Steen Carlsson, Lunds universitet (hälsoekonomi)

Jan Holst, Malmö och Lunds universitet (medicin)

Mussie Msghina, Örebro universitet (medicin)

Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet (medicin)

Sverker Svensjö, Falun och Uppsala universitet (medicin)

Anna Ehrenberg, Falun, Högskolan Dalarna (omvårdnad)

Ata Ghaderi, Uppsala, Karolinska institutet (psykologi)

Martin Bergström, Lunds universitet (socialt arbete)

Lena Dahlberg, Falun, Högskolan Dalarna (socialt arbete)

Christina Nehlin-Gordh, Uppsala universitet (socialt arbete)

Sten-Åke Stenberg, Stockholms universitet (socialt arbete)

7.4 Medlemmar i Nämnden för medicinsk och social utvärdering

Kerstin Nilsson (ordförande SBU:s nämnd)
seniorprofessor, obstetrik och gynekologi, Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

Susanna Axelsson, generaldirektör, SBU

Jonas Claesson, hälso- och sjukvårdsdirektör, Region Örebro län

Heike Erkers, ordförande, Akademikerförbundet SSR

Björn Halleröd, huvudsekreterare, Vetenskapsrådet, forskningens infrastrukturer

Fredrik Lennartsson, chef för avdelningen vård och omsorg, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR)

Thomas Lindén, chef för avdelningen kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården, Socialstyrelsen

Olle Lundberg, huvudsekreterare, Forte

Ulf Näslund, prefekt vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet

Monica Persson, socialdirektör, Karlstads kommun

Jenny Rehnman, chef för avdelningen kunskapsstyrning för socialtjänsten, Socialstyrelsen

Sineva Ribeiro, ordförande, Vårdförbundet

Sofia Rydgren Stale, ordförande, Sveriges läkarförbund

Johan Sanmartin Berglund, professor, institutionen för hälsa, Blekinge Tekniska Högskola

Elisabeth Wallenius, ordförande, Funktionsrätt Sverige

8. Ordförklaringar och förkortningar

I tabeller och direkta citat används de termer som respektive författare använder.

Bias	Systematisk snedvridning av ett resultat i en studie är kopplat till utfallet på grund av urval, mätning, beräkning, tolkning.
BMD	Bone Mineral Density, bentäthet, ett mått på mineralinnehållet i skelett, anges som massa/ytenhet eller volym till exempel g/cm ² eller g/cm ³ .
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry, metod att mäta mineralinnehållet i skelett.
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone agonist, gonadotropinfrisättande hormon, produceras i hypofysen och stimulerar könskörtlarna till att producera könshormoner.
Gonadektomi	Kirurgiskt avlägsnande av gonad/er.
ICD	International Classification of Diseases.
Könsdysfori	Psykiskt lidande eller en försämrad förmåga att fungera i vardagen som orsakats av att man upplever en annan könsidentitet.
Könsinkongruens	När den upplevda könsidentiteten inte stämmer överens med det kön som registrerats vid födseln.
Könskonträr hormonbehandling	Könshormonbehandling som avser att förändra sekundära könskaraktäristika till motsvarande det motsatta könets. I den anglosaxiska litteraturen används oftast "gender affirming hormone treatment (GAH)" eller "cross-sex hormone treatment (CSHT)".
Könskonträr kirurgi	Sammanfattande begrepp som kan inkludera (men behöver inte innefatta alla delar) kirurgisk behandling av genitala (yttre och/eller inre), bröst, hud, ansikte, stämband, struphuvud, etcetera, med avsikt att förändra utseendet till det önskade könets.
Könskonträr hormonbehandling	Vanligen behandling med motsatta könshormoner, östrogener till transkvinnor (MtF) och testosteron till transmän (FtM) med avsikt att åstadkomma en fysisk förändring mot sekundära könskaraktäristika motsvarande den upplevda könsidentiteten.
Lean body mass	Kroppsmassan utan fettväv.
Longitudinell studie	Beskriver utveckling över tid med flera observationer vid olika tidpunkter.
Mastektomi	Kirurgiskt borttagande av bröstkörteln.
MRI	Magnetic Resonance Investigation (magnetkameraundersökning).
Prospektiv studie	Framåtblickande i den meningen att studiedeltagarna identifieras vid tidpunkt 0 och sedan följs under den kommande tiden. (Se också retrospektiv studie.)
Pubertetshämmande behandling	Bromsar pubertetsutvecklingen. Behandlingen (i Sverige vanligen gonadotropin releasing hormone agonist) kan inledas tidigast efter spontan pubertetsstart och resulterar i att hypofysens produktion av könshormonfrisättande hormon överstimuleras för att sedan hämmas, vilket i sin tur får till följd att produktionen av östrogen respektive testosteron avstannar så länge behandlingen pågår.
Retrospektiv studie	Bakåtblickande i den meningen att studiedeltagaren identifieras då en tid gått och man följer upp dem genom att samla information från till exempel tidigare journaluppgifter.
Risk för (of) bias	Risk för snedvridning av resultat i en studie beroende på faktorer i studiens upplägg och genomförande. Kan medföra både under- och överskattning av studieresultatet.
Tannerskalan	Används för att beskriva pubertetsstadium, 1–2 = begynnande pubertet, 5 = långt framskriden pubertet.
Transkvinna	MtF (male to female), man som identifierar sig som kvinna.
Transman	FtM (female to male), kvinna som identifierar sig som man.
Transsexuell person	Person som identifierar sig som det motsatta könet.
Z-score	Bentäthet (i detta dokument) jämfört med data från köns- och åldersmatchade referensgrupper ur den omgivande befolkningen.

9. Referenser

1. Socialstyrelsen. Utvecklingen av diagnosen könsdysfori. Förekomst, samtidiga psykiatriska diagnoser och dödlighet i suicid. 2020; <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-2-6600.pdf>.
2. Hisle-Gorman E, Schvey NA, Adirim TA, Rayne AK, Susi A, Roberts TA, et al. Mental Healthcare Utilization of Transgender Youth Before and After Affirming Treatment. *J Sex Med.* 2021;18(8):1444-54.
3. SBU. Könsdysfori hos barn och unga. <https://www.sbu.se/globalassets/publikationer/sbu-bereder/ny-konsdysfori-hos-barn-och-unga/?pub=428>. 2019.
4. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.
5. SBU. SBU:s metodbok. <https://www.sbu.se/globalassets/metod/sbus-metodbok/>.
6. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(3):240-3.
7. Bedömning av icke-randomiserade studier av interventioner. https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_icke_randomiserade_studier_fullfoljapdf.
8. Becker-Hebly I, Fahrenkrug S, Champion F, Richter-Appelt H, Schulte-Markwort M, Barkmann C. Psychosocial health in adolescents and young adults with gender dysphoria before and after gender-affirming medical interventions: a descriptive study from the Hamburg Gender Identity Service. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30:1755–1767
9. Cantu AL, Moyer, D.N., Connely, K.J., Holley, A.L. Changes in Anxiety and Depression from Intake to First Follow-Up Among Transgender Youth in a Pediatric Endocrinology Clinic. *Transgender Health.* 2020;5:196–200
10. Costa R, Dunsford M, Skagerberg E, Holt V, Carmichael P, Colizzi M. Psychological Support, Puberty Suppression, and Psychosocial Functioning in Adolescents with Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 2015;12(11):2206-14.
11. de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics.* 2014;134(4):696-704.
12. Carmichael P, Butler G, Masic U, Cole TJ, De Stavola BL, Davidson S, et al. Short-term outcomes of pubertal suppression in a selected cohort of 12 to 15 year old young people with persistent gender dysphoria in the UK. *PLoS One.* 2021;16(2):e0243894.
13. Staphorsius AS, Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Burke SM, Schagen SE, et al. Puberty suppression and executive functioning: An fMRI-study in adolescents with gender dysphoria. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;56:190-9.
14. Joseph T, Ting J, Butler G. The effect of GnRH analogue treatment on bone mineral density in young adolescents with gender dysphoria: findings from a large national cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(10):1077-81.

15. Stoffers IE, de Vries MC, Hannema SE. Physical changes, laboratory parameters, and bone mineral density during testosterone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Sex Med.* 2019;16(9):1459-68.
16. Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone.* 2017;95:11-9.
17. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E270-5.
18. van der Loos MA, Hellinga I, Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Wiepjes CM. Development of Hip Bone Geometry During Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender Adolescents Resembles That of the Experienced Gender When Pubertal Suspension Is Started in Early Puberty. *J Bone Miner Res.* 2021;36(5):931-41.
19. Navabi B, Tang K, Khatchadourian K, Lawson ML. Pubertal Suppression, Bone Mass, and Body Composition in Youth With Gender Dysphoria. *Pediatrics.* 2021;148(4).
20. Schagen SEE, Wouters FM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Hannema SE. Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12).
21. Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, Garofalo R, Chan YM, Glidden DV, et al. Low Bone Mineral Density in Early Pubertal Transgender/Gender Diverse Youth: Findings From the Trans Youth Care Study. *J Endocr Soc.* 2020;4(9):bvaa065.
22. Klaver M, de Mutsert R, van der Loos M, Wiepjes CM, Twisk JWR, den Heijer M, et al. Hormonal Treatment and Cardiovascular Risk Profile in Transgender Adolescents. *Pediatrics.* 2020;145(3).
23. Klaver M, de Mutsert R, Wiepjes CM, Twisk JWR, den Heijer M, Rotteveel J, et al. Early Hormonal Treatment Affects Body Composition and Body Shape in Young Transgender Adolescents. *J Sex Med.* 2018;15(2):251-60.
24. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment to Suppress Puberty in Gender Dysphoric Adolescents. *J Sex Med.* 2016;13(7):1125-32.
25. Schulmeister C, Millington K, Kaufman M, Finlayson C, Kennedy JO, Garofalo R, et al. Growth in Transgender/Gender-Diverse Youth in the First Year of Treatment With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists. *J Adolesc Health.* 2021.
26. Perl L, Elkon-Tamir E, Segev-Becker A, Israeli G, Brener A, Oren A. Blood pressure dynamics after pubertal suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs followed by estradiol treatment in transgender female adolescents: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(6):741-5.
27. Nokoff NJ, Scarbro SL, Moreau KL, Zeitler P, Nadeau KJ, Juarez-Colunga E, et al. Body Composition and Markers of Cardiometabolic Health in

- Transgender Youth Compared With Cisgender Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e704-14.
28. Tack LJ, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ.* 2016;7:14.
 29. Jarin J, Pine-Twaddell E, Trotman G, Stevens J, Conard LA, Tefera E, et al. Cross-Sex Hormones and Metabolic Parameters in Adolescents With Gender Dysphoria. *Pediatrics.* 2017;139(5).
 30. Mullins ES, Geer R, Metcalf M, Piccola J, Lane A, Conard LAE, et al. Thrombosis Risk in Transgender Adolescents Receiving Gender-Affirming Hormone Therapy. *Pediatrics.* 2021;147(4).
 31. Smith YL, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT. Adolescents with gender identity disorder who were accepted or rejected for sex reassignment surgery: a prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(4):472-81.
 32. Segev-Becker A, Israeli G, Elkon-Tamir E, Perl L, Sekler O, Amir H, et al. Children and Adolescents with Gender Dysphoria in Israel: Increasing Referral and Fertility Preservation Rates. *Endocr Pract.* 2020;26(4):423-8.
 33. Pullen Sansfaçon A, Temple-Newhook J, Suerich-Gulick F, Feder S, Lawson ML, Ducharme J, et al. The experiences of gender diverse and trans children and youth considering and initiating medical interventions in Canadian gender-affirming speciality clinics. *International Journal of Transgenderism.* 2019;20(4):371-87.
 34. Olson-Kennedy J, Warus J, Okonta V, Belzer M, Clark LF. Chest Reconstruction and Chest Dysphoria in Transmasculine Minors and Young Adults: Comparisons of Nonsurgical and Postsurgical Cohorts. *JAMA Pediatr.* 2018;172(5):431-6.
 35. Nieder TO, Mayer TK, Hinz S, Fahrenkrug S, Herrmann L, Becker-Hebly I. Individual Treatment Progress Predicts Satisfaction With Transition-Related Care for Youth With Gender Dysphoria: A Prospective Clinical Cohort Study. *J Sex Med.* 2021;18(3):632-45.
 36. Mehringer JE, Harrison JB, Quain KM, Shea JA, Hawkins LA, Dowshen NL. Experience of Chest Dysphoria and Masculinizing Chest Surgery in Transmasculine Youth. *Pediatrics.* 2021;147(3): e2020013300.
 37. Cohen-Kettenis PT, van Goozen SH. Sex reassignment of adolescent transsexuals: a follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(2):263-71.
 38. Littman L. Individuals Treated for Gender Dysphoria with Medical and/or Surgical Transition Who Subsequently Detransitioned: A Survey of 100 Detransitioners. *Arch Sex Behav.* 2021;50(8):3353-69.

