



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Cyproteronum, cyproteronum+ ethinylestradiolum,
estradiolum**

we wskazaniu:

F64.0 (wg. ICD-10)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.67.2019
(Aneks do opracowania nr: OT.434.17.2017)

Data ukończenia: 13 maja 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy („nie dotyczy”).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem („nie dotyczy”) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców „nie dotyczy”.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Transseksualizm F64.0	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	19
4. Źródła.....	20
5. Załączniki.....	21
5.1. Wykaz leków zawierających cyproteron, cyproteron + etynyloestradiol, estradiol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	21
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	21

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr AOTMiT-BP-434-3/2015 i OT.434.17.2017. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 144/2015 (nr w BIP 92, 93, 94, 95/2015) i nr 201, 202, 203, 204/2017 (nr w BIP 83/2017) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: cyproteron w postaci tabletek do podania doustnego, cyproteron + etynylostradiol w postaci tabletek drażowanych i powlekanych do podania doustnego, estradiol w postaci systemu transdermalnego do podania przezskórnego, w postaci tabletek powlekanych do podania doustnego oraz w formie żelu do podania na skórę, testosteron w formie kapsułek do podania doustnego we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: opisanego kodem ICD-10: F64 – transseksualizm.

Aktualne zlecenie w odróżnieniu od poprzednich nie obejmuje stosowania testosteronu w populacji transseksualnych mężczyzn, a jedynie terapii stosowanych w populacji kobiet z dysforią płciową: tj. estradiolu, cyproteronu w skojarzeniu z etynyloestradiolem oraz estradiolu.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 31.03.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Seksuologiczne*, <http://pts-seksuologia.pl/> i *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*, <https://www.ptendo.org.pl/>
- ogólnoeuropejskie: *European Federation of Sexology*, <http://www.europeansexology.htm> i *European Society of Endocrinology*, <https://www.eso-hormones.org/>
- światowe: *International Society for Sexual Medicine*, <https://professionals.issm.info/>, *Endocrine Society*, <https://www.endocrine.org/>
- inne: *google.scholar*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *transgender*, *gender identity*, *transsexual*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">Endocrine Society 2017 (światowe)</p>	<p><u>Endokrynologiczne leczenie dysforii płciowej (aktualizacja wytycznych z 2009 r.)</u></p> <p>Leczenie hormonalne osób transseksualnych w okresie dojrzewania i przed okresem dojrzewania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zasugerowano, aby młodzież spełniająca kryteria diagnostyczne dysforii płciowej i kwalifikująca się do terapii lekowej, stosowała początkowo terapię hamującą dojrzewanie płciowe (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów); • Zasugerowano, aby klinicyści rozpoczęli supresję hormonalną dojrzewania, po pojawieniu się pierwszych fizycznych zmian związanych z dojrzewaniem (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów); • Zalecono tam, gdzie jest to wskazane stosowanie analogów GnRH w celu supresji dojrzewania (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); • U osób (od 16 r.ż.), które zażądały terapii hormonalnej zmiany płci rekomenduje się rozpoczęcie terapii ze stopniowym zwiększaniem dawki leku po uzyskaniu opinii wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy i po stwierdzeniu trwałej dysforii płciowej i możliwości wyrażenia świadomej zgody przez pacjenta (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). • W wytycznych wskazano, iż u niektórych nastolatków może istnieć konieczność rozpoczęcia terapii przed ukończeniem 16 r.ż., nawet biorąc pod uwagę liczbę publikacji dotyczących populacji przed 13,5 – 14 r.ż. Podobnie jak w przypadku opieki nad osobami powyżej 16 r.ż., decyzję dotyczącą terapii podejmuje wielodyscyplinarny zespół ekspertów (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). <p>W wytycznych przedstawiono protokół rozpoczynania terapii indukcyjnej dojrzewania. W przypadku indukcyjnej dojrzewania kobiet wymieniono: doustny i przezskórny 17β-estradiol.</p> <p>Leczenie hormonalne dorosłych osób transseksualnych</p> <ul style="list-style-type: none"> • W wytycznych zarekomendowano, aby klinicyści potwierdzili diagnozę dysforii płciowej i fazę endokrynologiczną zmiany płci przed rozpoczęciem leczenia (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody); • Zaleca się, aby klinicyści ocenili i rozpoczęli terapię chorób, które mogą ulec zaostrzeniu w wyniku terapii hormonalnej (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody); • Sugeruje się, aby ocenić poziom hormonów podczas leczenia, w celu kontroli prawidłowości prowadzonego leczenia (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); <p>W rekomendacji jako terapię stosowaną u transpłciowych kobiet wymieniono: estradiol podawany doustnie, przezskórnie w postaci plastrów lub w postaci pozajelitowej (walerianian estradiolu lub cypionian estradiolu) oraz antyandrogeny (spironolakton, cyproteron) oraz agonisty GnRH.</p> <p><i>W publikacji podano dane dotyczące siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych bez szczegółowego wskazania zasad kwalifikacji do poszczególnych poziomów.</i></p>

Analogi GnRH – analogi gonadoliberyn

W ramach niniejszego raportu odnaleziono wytyczne Endocrine Society z 2017 r. stanowiące aktualizację wytycznych z 2009 r. przedstawionych w raporcie z 2017 i 2015 r. Analizowane wytyczne wymieniają estradiol i cyproteron jako terapię stosowaną u dorosłych transseksualnych kobiet oraz estradiol do stosowania u transseksualnych dziewcząt od 16 r.ż.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Transseksualizm F64.0

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 i 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cyproteron, cyproteron + etynyloestradiol i estradiol w leczeniu transseksualizmu ICD-10 F64.0). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.03.2020 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1. kwietnia 2017, tj. do przedmiotowego aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.434.17.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby transseksualne.

Interwencja: terapia hormonalna z zastosowaniem: cyproteronu w postaci tabletek, cyproteronu + etynyloestradiolu w postaci tabletek, estradiolu w postaci tabletek i systemu transdermalnego. W przypadku braku odnalezienia badań dotyczących stosowania cyproteronu w skojarzeniu z etynyloestradiolem zdecydowano o włączeniu badań dotyczących stosowania estradiolu w dowolnej postaci w skojarzeniu z cyproteronem podawanym odrębnie.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyproteronu, cyproteronu + etynyloestradiolu i estradiolu w analizowanej populacji pacjentów. Podobnie jak we wcześniejszych opracowaniach z uwagi na fakt, że wpływ hormonów płciowych na rozwój drugorzędowych cech płciowych jest oczywisty nie było to przedmiotem oceny w ramach niniejszego przeglądu. W celu oceny zasadności stosowania leczenia hormonalnego u osób transseksualnych poszukiwano badań, które odnosiłyby się do oceny wpływu leczenia hormonalnego na kliniczne punkty końcowe (ang. clinical end points), tj. śmiertelność/przeżycie, zachorowalność/wyleczenie (zachorowania na inne choroby), jakość życia.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 6 przeglądów systematycznych bez metaanalizy dotyczących: oceny parametrów związanych ze zdrowiem psychicznym (Chew 2018 i Nguyen 2019), ryzyka sercowo-naczyniowego (Defreyene 2018 i Wamboldt 2019), ryzyka rozwoju chorób nowotworowych w populacji transseksualnej (McFarlane 2019) a także metabolizmu kostnego (Delgado-Ruiz 2019).

Do niniejszego opracowania włączono również 5 pierwotnych badań, niewłączonych do ww. przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnej terapii zastępczej w populacji transseksualnych kobiet:

- prospektywne badanie przekrojowe z fazą follow-up – Ristori 2020, dotyczące, aspektów psychologicznych i psychospołecznych,
- retrospektywne badanie Wjepies 2019 dotyczące ryzyka złamań u osób transpłciowych,
- jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne Vlot 2019 i retrospektywne badanie Dobrolińska 2020 dotyczące gęstości mineralnej kości u pacjentów transseksualnych,
- prospektywne, kohortowe badanie Van Dijk 2019, dotyczące objawów związanych ze stosowaniem hormonoterapii.

Poniżej zaprezentowano skrótową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy. W badaniach uczestniczyły zarówno transpłciowe kobiety (MTF), jak i transpłciowi mężczyźni (FTM). Niemniej ze względu

na fakt, iż zlecenie dotyczy jedynie leków stosowanych u transpłciowych kobiet w opisie przedstawiono tylko informację o transseksualnych pacjentkach.

Charakterystykę przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 3.1.3 wraz z uzyskanymi wynikami. W opisie, tam gdzie było to możliwe, odrębnie przedstawiono wyniki dotyczące populacji transpłciowych kobiet.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Aspekty psychologiczne i psychospołeczne			
<p>Ristori 2020 Źródło finansowania: <i>Brak zewnętrznego źródła finansowania</i> Konflikt interesów: <i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</i></p>	<p><u>Badanie prospektywne, przekrojowe z fazą follow-up</u> <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonalna <ul style="list-style-type: none"> ◦ Transseksualne kobiety (MTF): cyproteron doustnie (50 mg) w skojarzeniu z walerianianem estradiolu (2-6 mg/dzień) (66,7%) lub przezskórny estradiol w postaci żelu (1 mg/ 3 x dziennie) (33%) <p>Wszyscy pacjenci byli objęci standardową opieką psychologiczną przez pierwsze 3 mies. trwania badania.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> Faza follow-up: 24 mies.</p> <p>Pacjenci zostali włączeni do fazy follow-up przed rozpoczęciem terapii hormonalnej, a ich stan był oceniany w 3., 6., 12. i 24. mies. po przepisaniu terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do badania przekrojowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pierwszorazowi z dysforią płciową zdiagnozowaną podczas kilku sesji prowadzonych przez 2 specjalistów według kryteriów DSM-V • Wiek > 18 lat • Pacjentów włączano do badania od września 2012 do lipca 2017 <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacja zmiany płci • Analfabetyzm • Upośledzenie umysłowe • Zaburzenia rozwoju seksualnego <p><u>Kryteria włączenia do kontynuacji badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prośba o przeprowadzenie operacji zmiany płci lub o rozpoczęcie hormonoterapii w momencie włączenia do badania <p><u>Kryteria wyłączenia z możliwości kontynuacji badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie terapii hormonalnej w jakimkolwiek momencie życia • Przebyta operacja powiększenia biustu <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza przekrojowa MTF n=160 • Faza follow-up MTF n=36 	<p><u>Punkty końcowe dla okresu follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SD (ang. sexual distress) cierpienie wynikające z rozbieżności między płcią przypisaną przy urodzeniu a poczuciem płci mierzone z zastosowaniem Female Sexual Distress Scale-Revised (FSDS-R); • Zmiana SD podczas terapii hormonalnej.
Metabolizm kostny, ryzyko złamań			
<p>Wjepies 2019 Źródło finansowania: <i>Brak informacji</i> Konflikt interesów: <i>Autorzy zgłosili brak istotnego konfliktu interesów</i></p>	<p><u>Badanie retrospektywne</u> <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Obecnie: antyandrogeny, w skojarzeniu z estrogenami, najczęściej: octan cyproteronu, 17-β-estradiol (implanty, plastry), walerianian estradiolu, estradiol żel) ◦ W latach wcześniejszych: etynyloestradiol i skoniugowane estrogeny <p><u>Grupa kontrolna:</u> populacja kobiet i mężczyzn dopasowana wiekowo, nie stosująca hormonoterapii (HT)</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 3 lata</p> <p>W celu oszacowania liczby złamań wykorzystano duńską bazę danych, Statistics Netherlands (Central Bureau of Statistics) w oparciu o National Civil Record Registry. Dane dotyczące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby ze zdiagnozowanymi zaburzeniami identyfikacji płciowej (F64 wg ICD-10), zaczynające HT w latach 1972-2016 w klinice tożsamości płciowej przy Amsterdam University Medical Center • Dostęp do wyników badania DXA wykonanego w punkcie początkowym i następnie co 5 lat <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zarejestrowani pacjenci, którzy nie odbyli żadnej wizyty w klinice • Inne zaburzenia związane z tożsamością płciową <p><u>Liczba pacjentów</u> MTF <50 lat N= 1089 MTF ≥ 50 lat N= 934</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena częstości występowania złamań jakiegokolwiek typu w populacji osób transpłciowych w porównaniu z grupą referencyjną • Ocena różnic w zakresie poziomu BMD, hormonów płciowych oraz parametrów laboratoryjnych u osób transpłciowych, w zależności od braku/występowania złamań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	zdiagnozowanych złamań były dostępne dla lat: 2013-2015.		
<p>Vlot 2019 Źródło finansowania: Abbott Diagnostics (Chicago, IL, USA) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Jednoramiennie, wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> MTF: cyproteron doustnie (50 – 100 mg) w skojarzeniu z walerianianem estradiolu (2-4 mg/dzień) lub estradiolem w postaci plastrów (50-100 µg/ 24 h 2 x w tyg.) <p>Czas obserwacji: 1 rok</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z dysforią płciową zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV w Center of Expertise on Gender Dysphoria of the Amsterdam University Medical Center Pacjentów włączano do badania od czerwca 2012 do kwietnia 2016 <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niewystarczająca znajomość języka ojczystego Pacjenci niestabilni psychicznie Pacjenci stosujący wcześniej HT Stosujący inne niestandardowe leczenie Brak niezbędnych badań DXA, brak badań krwi <p>Liczba pacjentów MTF N= 121 mediana wieku – 30 (IQR: 24; 41)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Różnica w poziomie markerów obrotu kostnego (BTM): P1NP, ALP, CTx, sklerostyny mierzonych na początku badania oraz po 1. roku HT Różnica w pomiarze gęstości mineralnej kości (BMD) wykonanego w obszarze: szyjki kości udowej, całego biodra, odcinka lędźwiowego kręgosłupa (pomiar na początku badania oraz po 1. roku HT) Korelacja między poziomem BTM a BMD
<p>Dobrolińska 2020 Źródło finansowania: Brak Konflikt interesów: Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Badanie retrospektywne Interwencja: Doustny lub podskórny estradiol; przed zabiegiem gonadektomi estradiol w skojarzeniu z antyandrogenami</p> <p>Czas obserwacji: Maks: >20 lat (wyniki analizowano w zależności od czasu trwania hormonoterapii co 5 lat)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z dysforią płciową zdiagnozowani między 1979 a 2014 w klinice University Medical Center of Groningen (UMCG) Leczenie z zastosowaniem HT oraz przebycie zabiegu gonadektomii Dostęp do wyników co najmniej jednego badania densytometrycznego wykonanego metodą DXA <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroby współistniejące związane z leczeniem hormonalnym Zespół niewrażliwości na androgeny Aberracje chromosomów płci Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów Współistniejące choroby kości <p>Liczba pacjentów MTF = 68</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) Ocena zmian stężenia hormonów płciowych
Objawy występujące podczas leczenia			
<p>Van Dijk 2019 Źródło finansowania: Brak zewnętrznego źródła finansowania Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Badanie prospektywne, wielośrodkowe, kohortowe Interwencja: Terapia hormonalna MTF:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyproteron doustnie (50 mg/dzień) w skojarzeniu z <ul style="list-style-type: none"> walerianianem estradiolu (4 mg/dzień) lub przezskórnym estradiolem w postaci plastra (100 µg 2x/tydz.) lub przezskórnym estradiolem w postaci żelu (1,5 mg/1 x dzień) <p>Czas obserwacji: Faza follow-up: 12 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia do badania przekrojowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby transseksualne powyżej 18 roku życia, które rozpoczęły hormonoterapię od 2010 r. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji <p>Liczba pacjentów MTF = 205</p>	<p>Wskaźniki i objawy uwzględnione w kwestionariuszu</p> <ul style="list-style-type: none"> BMI Stężenie hormonów Objawy psychosomatyczne Przybieranie na wadze Dolegliwości brzuszne Zmiana wężu Łysienie Problemy z dziąsłami Sucha skóra Łamliwe paznokcie Zaburzenia poznawcze

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Stan pacjentów był oceniany w 3., 6., 12. mies. po rozpoczęciu terapii.		<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia emocjonalne i seksualne oraz związane z narządami płciowymi Dolegliwości bólowe

FSDS-R – kwestionariusz FSDS jest kwestionariuszem wypełnianym przez pacjenta, składającym się z 12 punktów odnoszących się do różnych aspektów cierpienia związanego z płcią. Na każde pytanie udziela się odpowiedzi, które mogą uzyskać od 0 do 4 punktów (0 – nigdy, 1 – rzadko, 2 – okazjonalnie, 3 – często, 4 - zawsze). Łącznie można uzyskać 48 punktów. Im wyższy wynik tym większy poziom cierpienia związanego z nieakceptacją płci. FSDS-R jest kwestionariuszem identycznym z kwestionariuszem FSDS, jednak nie uwzględnia pytania dotyczącego poziomu cierpienia związanego z niskim pożądaniem seksualnym

MTF – transseksualna kobieta ; FTM – transseksualny mężczyzna; DXA – metoda absorpcjometrii wiązki promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (ang. dual energy X-Ray absorptiometry); BMD – mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density); TH BMD – pomiar gęstości minerału kostnego wykonany w obszarze: całego biodra (ang. total hip BMD); pomiar gęstości minerału kostnego wykonany w obszarze szyjki kości udowej (ang. femoral neck BMD), pomiar gęstości minerału kostnego wykonany w obszarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa (ang. lumbar spine BMD); HT – hormonoterapia; ALP – fosfataza a kalicyzna; CTx – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (ang. carboxyterminal telopeptide of type I collagen); PINP – N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide, PINP).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Charakterystykę i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do niniejszej analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka i wyniki opublikowanych opracowań wtórnych

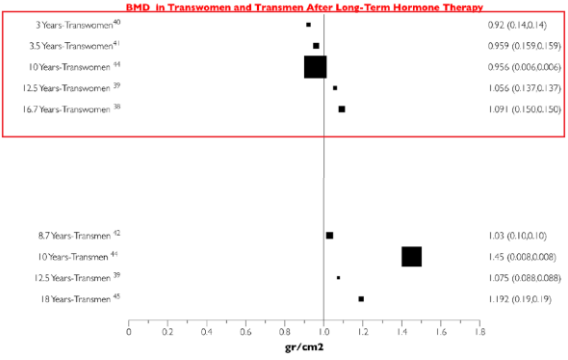
Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka*
Parametry związane ze zdrowiem psychicznym		
<p>Chew 2018 Źródła finansowania (konflikt interesów): zgłoszono brak konfliktu interesów Cel: przegląd dowodów dotyczących wpływu analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) hormonów płciowych, antyandrogenów i progestyn stosowanych u nastolatków na aspekty fizyczne, psychospołeczne i poznawcze. Synteza wyników: Jakościowa Okres wyszukiwania doniesień: od 1 stycznia 1946 do 10 czerwca 2017 Ograniczenia językowe: bez ograniczeń Przeszukiwane bazy: Medline, Embase, PubMed</p>	<p>Metodyka Kryteria włączenia Populacja: nastolatki i młodzi dorośli (do 25 r.ż.) ze stwierdzoną transseksualnością, dysforią płciową, zaburzeniem tożsamości płciowej leczeni hormonalnie Interwencje: estrogen, antyandrogeny (cyproteron), GnRH, progestyn Komparatory: nie ograniczono Punkty końcowe: Skuteczność: parametry związane z fizycznością, aspektami psychospołecznymi i poznawczymi Kryteria wyłączenia: - badania, w których wyników terapii hormonalnej nie można było odseparować od wyników operacji zmiany płci - abstrakty konferencyjne lub badania, które raportowały wynik w populacji mniejszej niż 10 osób</p>	<p>Włączone badania: Włączonych zostało 13 badań. Ze względu na fakt, iż 2 publikacje opisywały tę samą kohortę pacjentów uznano je za 1 badanie. Autorzy przeglądu ocenili ryzyko popełnienia błędu w badaniach na średnie do dużego. W większości badań grupa badana była niewieka (21 do 201). Jedyne w 2 badaniach była grupa kontrolna. W badaniach często dochodziło do utraty pacjentów, ze względu na fakt, iż większość badań była retrospektywna i stwierdzono braki danych pacjentów. Ogólnie narzędzia użyte do pomiaru punktów końcowych zostały zwalidowane i wiarygodne, niemniej żadne z badań nie było zaślepienie lub randomizowane. Wyniki: Efekty psychospołeczne – Antyandrogeny i estrogen W żadnym badaniu nie oceniano efektu psychospołecznego ww. hormonów w populacji transseksualnej. Efekty poznawcze – Antyandrogeny i estrogen W żadnym badaniu nie oceniano wpływu na cechy poznawcze ww. hormonów w populacji transseksualnej. Zdarzenia niepożądane Antyandrogeny Leczenie cyproteronem było uznane za względnie bezpieczne, z najczęstszym działaniem niepożądanym obejmującym zmęczenie (37%) (Tack 2017). Estrogen Zdarzenia niepożądane zareportowane podczas terapii estrogenem w skojarzeniu z cyproteronem obejmowały tkliwość piersi (57,1%), emocjonalność (28,6%), poczucie głodu (23,8%), słabość (14,3%) i uderzenia gorąca (14,3%). Wnioski: Powinny zostać przeprowadzone duże, prospektywne długotrwałe badania z odpowiednim okresem follow-up i mocą statystyczną i odpowiednią dobrze dobraną grupą kontrolną oceniające inne niż fizyczne efekty terapii hormonalnej.</p>
<p>Nguyen 2019 Źródła finansowania (konflikt interesów): zgłoszono brak konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka Kryteria włączenia Populacja: osoby transseksualne leczone hormonalnie Interwencje: hormonalna terapia zmiany płci bez</p>	<p>Włączone badania: W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki, w których oprócz analizy całej populacji pacjentów transseksualnych, odrębnie odniesiono się do populacji transseksualnych kobiet. Takie wyniki dostępne były w 5 badaniach: Heylens 2014, Manieri 2014, Corda 2016, Fisher 2016, Defreyne 2018. Wyniki:</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wylączenia	Charakterystyka*
<p>Cel: przegląd dowodów dotyczących wpływu terapii hormonalnej zmiany płci na nastrój, zdrowie behawioralne i zdrowie poznawcze pacjentów oraz ustalenie priorytetów badawczych.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: od 2013 r. do 2018 r. (5 lat)</p> <p>Ograniczenia językowe: język angielski</p> <p>Przeszukiwane bazy: Google Scholar, PubMed</p>	<p>względem na rodzaj, dawkowanie</p> <p>Komparatory: włączano badania z grupami porównawczymi: z grupami nie stosującymi terapii hormonalnych lub zawierającymi porównanie wyników uzyskiwanych przed terapią</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność: nastrój, zdrowie behawioralne/psychiczne, funkcje poznawcze</p> <p>Kryteria wylączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacje niezawierające danych oryginalnych - badania na dzieciach lub młodzieży stosującej jedynie blokery pokwitania 	<ul style="list-style-type: none"> • Heylens 2014 – (46 pacjentek MTF leczonych 3-6 mies. i 11 pacjentów FTM) Pacjentki przed zastosowaniem terapii hormonalnej uzyskiwały istotnie statystycznie wyższe wyniki w zakresie psychopatologii niż uzyskiwane w populacji generalnej. Po zastosowaniu terapii hormonalnej nie stwierdzono istnienia różnic. <p>Zarówno w grupie transseksualnych kobiet, jak i mężczyzn po zastosowaniu hormonoterapii stwierdzono istotny statystycznie spadek punktacji uzyskiwanej w subskali psychoneurotycznego cierpienia ocenianego w kwestionariuszu Symptom Checklist-90. Ponadto punktacja uzyskiwania w Symptom Checklist-90 u pacjentów stosujących hormonoterapię była zbliżona do wyników uzyskiwanych w populacji generalnej.</p> <p>Wyniki uzyskane przez populację transseksualną w kwestionariuszu dotyczącym zmiennych psycho-społecznych nie różniły się istotnie statystycznie od wyników uzyskiwanych przed i po rozpoczęciu terapii. Niemniej trendy wskazywały na wzrost kontaktów społecznych i zmniejszenie uzależnienia od substancji.</p> <p>Dodatkowo po leczeniu większość pacjentów raportowała poprawę nastroju, zmniejszenie poczucia lęku i wzrost pewności siebie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manieri 2014 (56 MTF i 27 FTM, okres obserwacji 12 mies.) <p>Większość pacjentów rozpoczynających leczenie doświadczyła istotnej statystycznie poprawy obrazu ciała. W populacji MTF raportowano również istotnie statystyczną poprawę jakości życia seksualnego i ogólnej jakości życia w rok po rozpoczęciu hormonoterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corda 2016 (2 MTF i 5 FTM, okres obserwacji 2 mies.) <p>Terapia hormonalna zdaje się redukować dyskomfort związany z wyglądem poprzez redukcję rozbieżności pomiędzy płcią biologiczną a płcią pożądaną. Po dwóch mies. terapii hormonalnej istotne kliniczne cierpienie oceniane testem Body Uneasiness Test uległo zmniejszeniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fisher 2016 (28 MTF i 26 FTM, okres obserwacji 24 mies.) <p>Pacjenci MTF i FTM stosujący terapię hormonalną raportowali istotnie statystycznie niższą dysfориę płciową wg kwestionariusza Gender Dysphoria questionnaire, niepokój związany z ciałem, istotnie statystycznie mniej objawów depresyjnych oraz istotną statystycznie redukcję ogólnej psychopatologii. Zmiany w wyglądzie spowodowane stosowaniem hormonoterapii wiązały się z lepszym psychologicznym dostosowaniem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defreyne 2018 (84 MTF i 56 FTM, okres obserwacji 12 mies.) <p>Rok terapii z zastosowaniem antyandrogenów i estrogeny nie wiązał się ze zmniejszeniem agresywnych zachowań w populacji MTF.</p> <p>Wnioski: Stosowanie terapii hormonalnej u pacjentów transseksualnych wpływa na zmniejszenie lęku, stresu, problemów społecznych i wpływa na poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem psychicznym, poczuciem własnej wartości i nastroju. Niemniej niespójności dotyczące wpływu terapii hormonalnej na gniew i agresję wymaga dalszych analizy. Pomimo iż istniejące badania potwierdzają pozytywny wpływ terapii hormonalnej na samopoczucie psychiczne, należy wziąć pod uwagę, iż wnioski te pochodzą z badań przekrojowych i niekontrolowanych opartych na efektach raportowanych przez pacjentów.</p>
Ryzyko sercowo-naczyniowe		
<p>Defreyne 2018</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): Brak informacji o źródle finansowania. Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> <p>Cel: Ocena wpływu terapii hormonalnej u osób transpłciowych na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz zakrzepicę</p> <p>Synteza wyników:</p>	<p>Populacja: osoby transseksualne leczone hormonalnie</p> <p>Interwencje: MTF – estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton), FTM – testosteron</p> <p>Komparatory: brak leczenia, ocena przed/po</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność: śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia sercowo-naczyniowe, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, udary,</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 publikacje odnoszące się do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych • 12 publikacji odnoszących się do chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych • 12 publikacji odnoszących się do ciśnienia krwi • 25 publikacji odnoszących się do parametrów lipidowych • 24 publikacje odnoszące się do składu masy ciała • 19 publikacji odnoszących się do markerów zwiększonej krzepliwości krwi

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka*
<p>Jakościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: 15 lutego – 1 czerwca 2018</p> <p>Ograniczenia językowe: publ kacje w języku angielskim</p> <p>Przeszukiwane bazy: Medline, Embase, PubMed</p>	<p>przemijające ataki niedokrwienne, cukrzyca</p> <p>Metodyka:</p> <p>Kryteria włączenia: badania oceniające czynniki ryzyka oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe i zakrzepowe</p> <p>Kryteria wyłączenia: bd</p>	<p>Wyniki:</p> <p><u>Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak prospektywnych, długoterminowych badań szacujących śmiertelność u osób transseksualnych • Dowody z istniejących badań retrospektywnych nie są konkluzywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Asscheman 2011, Dhejne 2011 – zwiększona śmiertelność w populacji transpłciowych kobiet, głównie z powodu samobójstw, a nie przyczyn powiązanych z hormonoterapią ○ Van Kesteren 1997, Asscheman 1989 – brak różnic w śmiertelności u osób transpłciowych w porównaniu z populacją generalną (okres obserwacji 4,4 lata, N=10152) ○ Asscheman 2011 (retrospektywne badanie kohortowe) – wzrost liczby zgonów z powodów sercowo-naczyniowych u transpłciowych kobiet w porównaniu z populacją generalną w ciągu trwającej 19,3 lata obserwacji. Zaobserwowano wzrost standaryzowanego wskaźnika śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca u transpłciowych kobiet [1,64, (95% CI: 1,43-1,87)], brak IS różnic dla udaru zakończonego zgonem [2,11 (95% CI 0,93-1,64)] Większość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych występowała u byłych lub aktualnych palaczy. ○ Stosowanie etynyloestradiolu (EE) było związane ze śmiertelnością z powodów sercowo-naczyniowych, ale nie ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z dowolnych przyczyn (Asscheman 2011) <p><u>Chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metaanaliza Maraka 2017 nie wykazała zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób transpłciowych, prawdopodobnie z powodu braku raportowanych wyników we włączonych do niej badaniach • W badaniach Wierckx 2013 i Nokoff 2015 raportowano zwiększoną częstość występowania zawału mięśnia sercowego u transseksualnych kobiet stosujących hormonoterapię w porównaniu do kobiet cisplciowych • W badaniach kohortowych Dhejne 2011, Wierckx 2013, Getahun 2018 zaraportowano zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego i choroby naczyń mózgowych u kobiet transpłciowych stosujących hormonoterapię w porównaniu do kobiet cisplciowych – tylko jedno z nich odnosi się do typu stosowanej hormonoterapii (EE) • Badanie populacyjne Nokoff 2015 w Stanach Zjednoczonych raportowało zwiększone ryzyko zawału serca u kobiet transpłciowych w porównaniu z kobietami cisplciowymi, jednak brak informacji o stosowanej hormonoterapii <p><u>Udary i przemijające ataki niedokrwienne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie Wierckx 2013 wskazuje na wyższą częstość występowania przemijających ataków niedokrwiniowych oraz chorób sercowo-naczyniowych u kobiet transpłciowych w porównaniu z mężczyznami cisplciowymi (23,4 przypadki na 1000 w porównaniu do 9,4 przypadków na 1000) • Badanie Getahun 2018 raportuje wyższą częstość udarów u kobiet transpłciowych w porównaniu z kobietami cisplciowymi [aHR 1,8 (95% CI: 1,1-2,9)] ale nie w porównaniu z mężczyznami cisplciowymi [aHR 1,2 (95% CI: 0,9-1,7)] – brak informacji o rodzaju hormonoterapii • Badania kohortowe (Van Kesteren 1997, Asscheman 1989) oraz badanie z 2015 r. prowadzą do odmiennych wniosków. <ul style="list-style-type: none"> ○ Asscheman 1989 raportuje brak zwiększonego ryzyka przemijających ataków niedokrwiniowych u kobiet transpłciowych ○ Van Kersten 1997 raportuje standaryzowany współczynnik k zdarzeń (SIR) 1,71 (95% CI 0,63-3,88) u kobiet transpłciowych w porównaniu z National Civil Record Registry ○ Badanie populacyjne Nokoff 2015 raportuje brak zwiększonej częstości występowania udarów zarówno w porównaniu do cisplciowych kobiet, jak i mężczyzn <p><u>Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Publikacja Shatzel 2017 wskazuje na wyższą częstość zdarzeń VTE podczas terapii konkretnymi formami estrogenów <ul style="list-style-type: none"> ○ Najwyższa częstość podczas doustnej terapii estrogenem (szczególnie EE), najniższa przy użyciu postaci transdermalnych (szczególnie EV)

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka*
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Większość przypadków zakrzepicy wystąpiła w przeciągu 1. roku od rozpoczęcia terapii estrogenowej oraz u MTF palących. • Publikacja Van Kesteren 1997 wskazuje na 20-krotny wzrost pow kłań VTE w grupie MTF w porównaniu z kobietami cisplciowymi • Seal 2012 wskazuje wzrost ryzyka VTE u MTF stosujących doustne CEE (4,4%) w porównaniu z MTF stosującymi doustne EV lub EE (<1,0%) • W badaniu retrospektywnym (Van Kesteren 1997) wszystkie (z wyjątkiem jednej) kobiety, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowe stosowały EE, a większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w ciągu pierwszego roku hormonoterapii. Ryzyko VTE nie wzrastało z wiekiem • Gatahun 2018 raportuje aRR=5,5 dla ryzyka VTE w porównaniu z rówieśnikami cisplciowymi – brak informacji o rodzaju stosowanego estradiolu • Badanie Arnold 2016 raportuje VTE u 1 kobiety po 2 latach stosowania estradiolu w dawce 4mg/dzień oraz spironolaktonu 200 mg/dzień, co przekłada się na wskaźnik 0,15% (okres follow up 1,9 lat) <p><u>Cukrzyca typu drugiego:</u></p> <p>Nokoff 2015 raportował brak zwiększonego ryzyka rozwinięcia cukrzycy typu 2 u osób transplciowych w porównaniu z cisplciowymi, natomiast Wierckx 2013 raportował wyższe ryzyko cukrzycy typu 2 w porównaniu do cisplciowej grupy kontrolnej (diagnoza postawiona była w wyniku badań hormonalnych przed rozpoczęciem hormonoterapii, co może zaburzać wiarygodność wyników).</p> <p>Wnioski autorów: W badaniach opisujących wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe oraz zakrzepowe u kobiet transplciowych najczęściej stosowaną postacią estradiolu był etylenoestradiol, który obecnie uważany jest za postać przestarzałą, w związku z czym płynące z nich wnioski nie są aktualne. Większość dostępnych danych pochodzi z retrospektywnych badań kohortowych o niewystarczająco długim okresie obserwacji. W odniesieniu do oceny markerów chorób sercowo-naczyniowych, dostępne dowody nie są konkluzywne, co może wynikać z niewielkiej liczebności populacji i niewystarczającego okresu obserwacji. Istnieje konieczność prowadzenia prospektywnych badań oraz rejestrów.</p>
<p>Wamboldt 2019</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): deklaracja braku KI</p> <p>Cel: Ocena zależności pomiędzy hormonoterapią a powstaniem arytmii</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: Dostępne w bazach dowody naukowe z okresu do 20 stycznia 2019</p> <p>Ograniczenia językowe: publ kacje w języku innym niż angielski</p> <p>Przeszukiwane bazy: Medline, Embase</p>	<p>Populacja: mężczyźni i kobiety ze zmianą wyjściowego poziomu hormonów skutkującym pojawieniem się arytmii</p> <p>Interwencje: w populacji MTF: estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton)</p> <p>Komparatory: brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Bezpieczeństwo: zaburzenia pracy serca, arytmie</p> <p>Metodyka:</p> <p>Kryteria włączenia: badania, w których oceniano związek pomiędzy poziomem hormonów płciowych - estrogenu i testosteronu na wzrost ryzyka arytmii</p> <p>Kryteria wyłączenia: pacjenci z chorobami serca</p>	<p>Odnalezione badania dotyczące kobiet transplciowych</p> <p>W publ kacji opisano 2 przypadki arytmii u kobiet transseksualnych, stosujących hormonoterapię.</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentka MTF (29 lat), stosująca estradiol 4 mg podjęzykowo (w dawce podzielonej po 2 mg 2x dziennie), cyproteron 25 mg 1x dziennie, finasteryd 1 mg 1x dziennie – stwierdzono przedwczesne pobudzenia komorowe (PVC). Poziom testosteronu w surowicy był niższy niż u mężczyzn cis, natomiast prawidłowy dla kobiety trans (0,6 nmola/l, norma 0,52-2,4 nmola/l). Poziom estrogenu znajdował się w oczekiwanym zakresie (165 pg/ml; norma 100-200 pg/l). Pacjentka była młoda, zdrowy, serce bez zmian strukturalnych, co sugeruje, że powodem arytmii mogła być hormonoterapia. • Pacjentka MTF (52 lata), stosująca estradiol (w postaci półwodnej) 2 mg 1x dziennie, progesteron 100 mg 1x dziennie, octan busereliny 1mg/mL (2 psknięcia rano, 1 wieczorem) – do powstania arytmii mogły przyczynić się podwyższone poziomy estrogenu w połączeniu ze zmniejszonym poziomem testosteronu. Nie wykazano zaburzeń strukturalnych ani perfuzji mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do pierwszego opisanego przypadku, druga pacjentka miała wiele czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienie, historię palenia oraz cukrzycę typu 1. <p>Wnioski: Niski poziom testosteronu u kobiet transseksualnych przyjmujących hormonoterapię może predysponować do zaburzeń akcji serca (AF, PVC, VT), które mogą prowadzić do chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto podawanie egzogenego estrogenu kobietom trans, jest związane ze zwiększoną częstością AF.</p>
Nowotwory		
<p>McFarlane 2019</p> <p>Cel: ocena ryzyka nowotworu u osób transplciowych w porównaniu z populacją ogólną</p>	<p>Populacja: osoby transseksualne stosujące terapię hormonalną</p> <p>Interwencje:</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Nie odnaleziono badań RCT oraz prospektywnych badań obserwacyjnych. Ogółem, do przeglądu włączono 43 badania: 7 badań kohortowych (2 dotyczące populacji MTF, 5 populacji MTF i FTM), 2 badania przekrojowe (dotyczące</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka*
<p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: badania opublikowane do 1 kwietnia 2018 r.</p> <p>Przeszukiwane bazy: Medline, Embase i PsycINFO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MTF – estrogeny, niezależnie od drogi podania, dawkowania lub stosowania w terapii skojarzonej np. z antyandrogenami • FTM – testosteron <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: zachorowalność (zapadalność) na nowotwory, standaryzowany współczynnik zachorowalności (zapadalności), standaryzowany współczynnik umieralności, współczynnik chorobowości</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania poddane recenzji i opublikowane w języku angielskim • badania obserwacyjne: <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami identyfikacji płciowej, którzy rozpoczęli terapię hormonalną - nowotwór (łagodny lub złośliwy) – diagnoza po rozpoczęciu HT • opisy przypadków: <ul style="list-style-type: none"> - terapia hormonalna poprzedzała diagnozę nowotworu - podano czas trwania i rodzaj stosowanej hormonoterapii oraz wiek pacjenta w czasie rozpoznania nowotworu - włączano doniesienia dotyczące danego histologicznego typu nowotworu, jeżeli zidentyfikowano co najmniej dwa opisy przypadków na jego temat. 	<p>populacji MTF i FTM), 34 opisy/serie przypadków (w tym 28 publikacji dotyczące MTF)</p> <p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospektywne badania kohortowe <p>Wskazuje się na brak wzrostu ryzyka rozwoju nowotworu u osób transpłciowych stosujących hormonoterapię w porównaniu z populacją ogólną.</p> <p>4 badania raportowały wyniki dotyczące zachorowalności na wybrane nowotwory tj. rak piersi oraz rak prostaty. Żadne z odnalezionych badań nie raportowało IS związku między stosowaniem hormonoterapii a wystąpieniem raka piersi lub raka prostaty w populacji MTF (rak piersi: Brown 2015, Gooren 2013; rak prostaty: Gooren 2014, Van Kesteren 1996).</p> <p>W 3 pozostałych badaniach analizowano zależność między stosowaniem hormonoterapii a umieralnością związaną z chorobą nowotworową. Nie obserwowano IS wzrostu liczby zgonów z powodu nowotworów w populacji osób transseksualnych w porównaniu do populacji ogólnej (Asscheman 2011, Asscheman 1989). W badaniu Van Kesteren 1997 raportowano niższy standaryzowany współczynnik umieralności w populacji transseksualnych kobiet stosujących HT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania przesiewowe <p>Raportowano niejednoznaczne wyniki. W publikacji Werickx 2012, w której uwzględniono dane 100 osób transseksualnych stosujących HT przez średnio 10 lat (50 MTF i 50 FTM), wskazano na brak zdiagnozowanych nowotworów. W dodatkowej analizie (Werickx 2013) uwzględniającej 138 MTF (średni czas trwania HT – 6,0 lat) oraz 214 FTM (średni czas trwania HT – 10 lat) raportowano przypadki wystąpienia nowotworów w grupie MTF, niemniej wyniki nie były IS w porównaniu z referencyjną grupą mężczyzn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków <p>W opisach przypadków dotyczących populacji MTF raportowano wystąpienie raka piersi (n=13, średnia wieku 52 lata), opaniaka (n=8, średnia wieku 46 lat), guza prolaktynowego (n=8, średnia wieku 41 lat) oraz raka prostaty (n=6, średnia wieku 66 lat). Autorzy przeglądu wskazują na potencjalny związek stosowania wysokich dawek estradiolu ± antyandrogeny z występowaniem guza prolaktynowego oraz octanu cyproteronu z występowaniem opaniaka.</p> <p>Wnioski: W celu oceny ryzyka związanego ze stosowaniem terapii hormonalnej na rozwój chorób nowotworowych konieczne jest prowadzenie badań o długim okresie obserwacji. Do czasu udostępnienia dalszych dowodów, prowadzenie badań przesiewowych w kierunku wykrycia nowotworu u osób transpłciowych powinno opierać się na wytycznych i zaleceniach obowiązujących dla populacji ogólnej, biorąc pod uwagę obecność narządów, a nie tożsamość płciową lub status terapii hormonalnej.</p> <p>Ograniczenia: Brak badań wysokiej jakości z grupą kontrolną o długim okresie obserwacji.</p>
Metabolizm kostny		
<p>Delgado-Ruiz 2019</p> <p>Cel: Ocena wpływu długotrwałej terapii hormonalnej na markery metabolizmu kostnego oraz gęstość mineralną kości (BMD) u pacjentów transseksualnych</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: badania opublikowane od</p>	<p>Populacja: Dorosłe osoby transseksualne leczone przewlekłą terapią hormonalną</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTF – estradiol, etynylestradiol, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton) • FTM – testosteron <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: ocena zmian poziomu markerów metabolizmu kostnego oraz</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 9 badań. Trzy badania dotyczyły populacji MTF (Sosa 2003, Lapauw 2008, T'Sjoen 2009), 2 – FTM (Van Caenegem 2012, Broulik 2018), pozostałe uwzględniały obie grupy (Wierckx 2012, Wiepjes 2012, Schlatterer 1998, Ruetsche 2005). Okres obserwacji wynosił od 3,5 do 18 lat.</p> <p>Wyniki: Poziom markerów metabolizmu kostnego takich jak poziom wapnia, fosforanów, fosfatazy a kalicyjnej oraz osteokalcyny pozostał stabilny. Raportowano niewielki wzrost stężenia N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I, (ang. Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide, PINP), którego poziom w analizowanej populacji wynosił od 17 ng/mL do 23 ng/mL. Wyniki wskazują, iż długotrwałe stosowanie hormonoterapii u MTF wpływa na obniżenie gęstości mineralnej kości. Zakres zmiany BMD wynosił ok. 0,4 gr/cm² w czasie 14 lat. Poziom BMD z najdłuższego okresu obserwacji, tj. 17 lat wynosił ok. 1,08 gr/cm². Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wylączenia	Charakterystyka*
stycznia 1990 r. do grudnia 2018 r. Przeszukiwane bazy: Medline, Embase.	zmiany gęstości mineralnej kości Kryteria włączenia: - badania retrospektywne i prospektywne z co najmniej 3-letnim okresem obserwacji - badania raportujące wyniki dotyczące wpływu leczenia na markery kostne, metabolizm kostny oraz gęstość mineralną kości u pacjentów transseksualnych; - badania opisujące stosowaną farmakoterapię Kryteria wylączenia: - język publ kacji inny niż angielski - badania dotyczące młodzieży i nastolatków - inne przeglądy systematyczne i metaanalizy, badania in vitro lub na modelu zwierzęcym; opisy przypadków	 <p>Rysunek 1. Zmiana poziomu gęstości mineralnej kości (średnia wartość BMD) analizowana dla 17 letniego okresu obserwacji</p> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długotrwała farmakoterapia u pacjentów transpłciowych nie wpływa na zmianę poziomu wapnia, fosforanów, fosfatazy alkalicznej oraz osteokalcyny; • Długoterminowa farmakoterapia u osób transpłciowych nieznacznie pobudza proces formowania się kości, wyrażony za pomocą zwiększonego poziomu PINP należącego do grupy wskaźników kościotworzenia; • Długoterminowa farmakoterapia wykazuje niewielki wpływ na zmniejszenie gęstości mineralnej kości. <p>Ograniczenia: Niewielka liczba oraz heterogeniczność uwzględnionych badań; brak możliwości statystycznego porównania różnic w uzyskanych wynikach, brak uwzględnienia czynników mogących zakłócać uzyskiwane wyniki (np. wiek, przeprowadzenie operacji zmiany płci).</p>

*ze względu na zakres zlecenia MZ w przedmiotowym opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji MTF, u których stosowano estradiol, etynyloestradiol i/lub cyproteron.

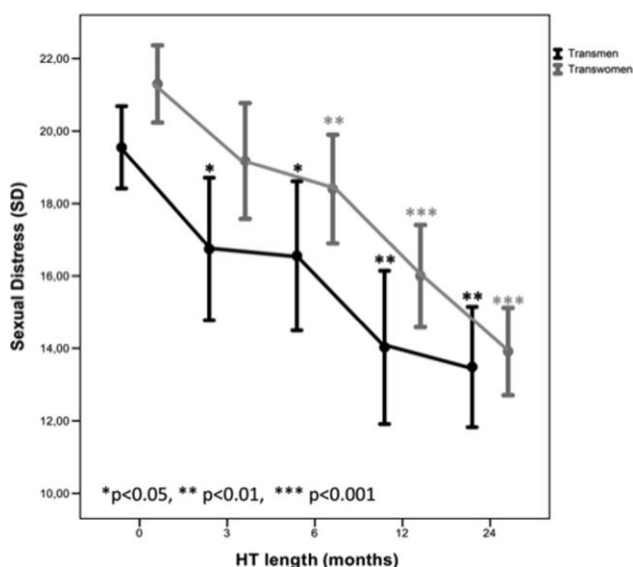
Bd – brak danych; EE – etynyloestradiol; SIR – standaryzowany współczynnik zdarzeń; VTE – choroba zakrzepowo-zatorowa żył (ang. venous thromboembolism); CEE – estrogeny sprzężone (ang. conjugated equine estrogen); EV – walerianian estradiolu (ang. estradiol valerate); aHR – skorygowany współczynnik hazardu (ang. adjusted hazard ratio); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); PVC – przedwczesny skurcz komorowy (ang. premature ventricular contraction); VT – częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia), P1NP – N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide, PINP); BMD – mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density)

Aspekty psychologiczne i psychospołeczne

Ristori 2020 – wyniki analizy follow-up

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki fazy follow-up badania Ristori 2020, w czasie której oceniano wpływ terapii hormonalnej na cierpienie wynikające z rozbieżności między płcią przypisaną przy urodzeniu a poczuciem płci SD (ang. sexual distress). Do przedłużonej obserwacji włączono podgrupę 36 pacjentek transseksualnych biorących udział w badaniu przekrojowym opisanym w publikacji Ristori 2020. W czasie trwania badania zaobserwowano znaczące zmniejszenie SD (efekt uzyskany w czasie dla transseksualnych kobiet opisany parametrem β wyniósł -0,08 przy $p=0,001$). W populacji MTF wykazano istotną statystycznie redukcję wyniku dla SD dla punktów czasowych późniejszych niż 3 miesiąc (wyniki dla: 6-mies. $t=2,34$, $p=0,025$; 12 mies. $t=3,25$, $p=0,003$ i 24 mies. $t=4,02$, $p<0,0001$). Szczegóły przedstawia wykres poniżej (na wykresie zaprezentowane są również wyniki uzyskane przez transseksualnych mężczyzn; populacja ta nie stanowi jednak przedmiotu niniejszego opracowania).

Autorzy badania zaznaczyli, iż terapia hormonalna może mieć pozytywny wpływ (fizyczny i/ lub psychologiczny), który może istotnie poprawiać dobrostan płciowy. Hormonoterapia zmniejsza niezadowolony stan ciała i poprawia stan psychiczny, poczucie dobrostanu i minimalizuje niezgodność pomiędzy ciałem a tożsamością płciową.



Rysunek 2. Punkcja całkowita w 0., 3., 6., 12. i 24. mies. terapii hormonalnej u transseksualnych kobiet (szara linia) i mężczyzn (czarna linia). *p<0,05, ** p<0,01, *p<0,001**

Biorąc pod uwagę małą liczebność populacji wyniki badania należy traktować jako wyniki wstępne i interpretować z ostrożnością.

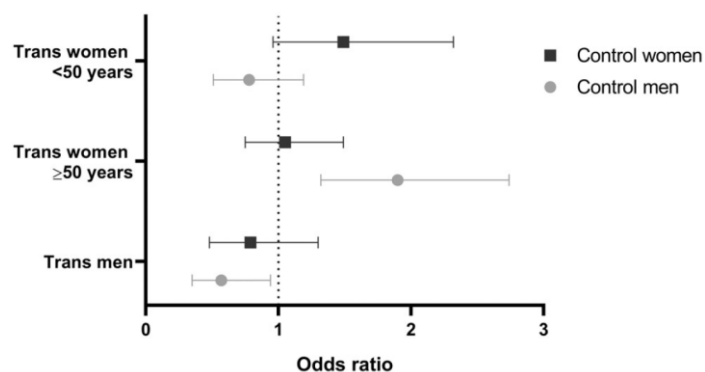
W podsumowaniu autorzy badania wskazali, iż w ramach badania przekrojowego wykazano związek SD z postrzeganiem ciała, ogólnym oceną psychopatologiczną, lękiem społecznym i funkcjonowaniem seksualnym. Natomiast wyniki fazy przedłużonej badania wskazały na skuteczność hormonoterapii w zmniejszeniu niepokoju związanego z rozbieżnością między płcią przypisaną przy urodzeniu a poczuciem płci poprzez dopasowanie wyglądu ciała do pożądanej płci.

Metabolizm kostny i ryzyko złamań

Wjepies 2019

Badaniem objęto 1089 transseksualnych kobiet <50 r.ż. (średnia 38 ± 9 lat) oraz 934 w wieku ≥ 50 r.ż. (średnia 60 ± 8 lat), dla których mediana okresu stosowania HT wyniosła odpowiednio 8 lat (IQR: 3-16) oraz 19 lat (IQR: 11–29). Nie raportowano IS różnic w ocenie liczby złamań w populacji MTF ogółem (niezależnie od wieku) w porównaniu do referencyjnej grupy mężczyzn i kobiet (OR = 1,23, 95%CI: 0,93; 1,61; OR= 1,19, 95%CI: 0,91; 1,56) w okresie 3 lat obserwacji.

Różnic IS nie raportowano w ocenie liczby złamań w populacji MTF w wieku <50 lat w porównaniu do referencyjnej, dopasowanej wiekowo grupy mężczyzn i kobiet, odpowiednio: 2,4% vs 3,0% (OR = 0,78, 95%CI: 0,51; 1,19), 2,4% vs 1,6% (OR = 1,49, 95%CI: 0,96; 2,32). W grupie MTF w wieku ≥ 50 lat odnotowano istotnie statystycznie wyższą o 90% szansę wystąpienia złamań w porównaniu do referencyjnej grupy mężczyzn (4,4% vs 2,4%, OR = 1,90, 95%CI: 1,32; 2,74). Różnice nie były IS w porównaniu z dopasowaną wiekowo grupą kobiet (4,4% vs 4,2%, OR = 1,05, 95%CI: 0,75; 1,49). Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 3. Ryzyko występowania złamań w populacji osób transpłciowych w porównaniu z referencyjną grupą kobiet i mężczyzn (Wiepjes 2019)

W ramach analizy wieloczynnikowej raportowano, wyższą szansę wystąpienia złamań u pacjentów z niższym poziomem BMD (wyrażonej z pomocą wartości T-score) ocenianym w obrębie kręgosłupa lędźwiowego (OR = 0,75, 95%CI: 0,59; 0,96). Brak istotnej statystycznie zależności między występowaniem złamań obserwowano dla parametrów takich jak: BMI, palenie papierosów, TH BMD i FN BMD, poziom hormonów płciowych oraz wiek w momencie rozpoczęcia HT.

Autorzy badania konkludują, iż ryzyko złamania było wyższe u starszych transkobiet w porównaniu z mężczyznami z grupy referencyjnej. U młodszych transseksualnych kobiet obserwowano tendencję do wyższej liczby złamań w porównaniu z kobietami cis w tym samym wieku.

W ramach podstawowych ograniczeń należy wskazać, iż dane dotyczące liczby złamań wykorzystane w analizie dotyczą tylko trzech lat. Ponadto, brak jest szczegółowych danych medycznych osób uwzględnionych w grupach referencyjnych, w tym np. informacji dotyczących BMI, aktywności fizycznej oraz innych czynników mogących mieć wpływ na liczbę raportowanych złamań. Brak jest również danych dotyczących wyników BMD oraz innych parametrów laboratoryjnych w grupie referencyjnej.

Vlot 2019

Do badania włączono 121 transseksualnych kobiet (mediana wieku 30 lat, IQR: 24-41). W populacji MTF po roku HT obserwowano IS spadek poziomu ALP o 19% (95% CI: -21; -16), CTx o 11% (95% CI, -18 to -4), sklerostyny o 8% (95%CI: -13; -4) względem wartości początkowych. Nie raportowano IS różnic w zależności od grupy wiekowej. Nie obserwowano zależności między zmianami markerów kościotworzenia a wiekiem analizowanych pacjentów. W populacji MTF niską, ujemną korelację (współczynnik korelacji <0,3) obserwowano między obniżeniem poziomu sklerostyny a wynikiem BTM TH ($p \leq 0,05$) oraz obniżeniem poziomu ALP, P1NP i CTx a zmniejszeniem LS BTM ($p \leq 0,05$).

W podsumowaniu autorzy badania konkludują, iż roczne stosowanie HT wpływa na zmniejszenie poziomu markerów kościotworzenia oraz wskazują na brak szkodliwego wpływu HT na zdrowie kości w populacji osób transpłciowych.

W ramach podstawowych ograniczeń należy wskazać: brak grupy kontrolnej, brak danych dotyczących liczby złamań, brak danych dotyczących suplementacji stosowanej przed rozpoczęciem badania, brak pełnych danych na temat wcześniejszego spożycia wapnia w dziecię, stosowania sterydów, występujących złamań, wykonywanych ćwiczeń obciążających lub wywiadu rodzinnego oraz krótki okres obserwacji.

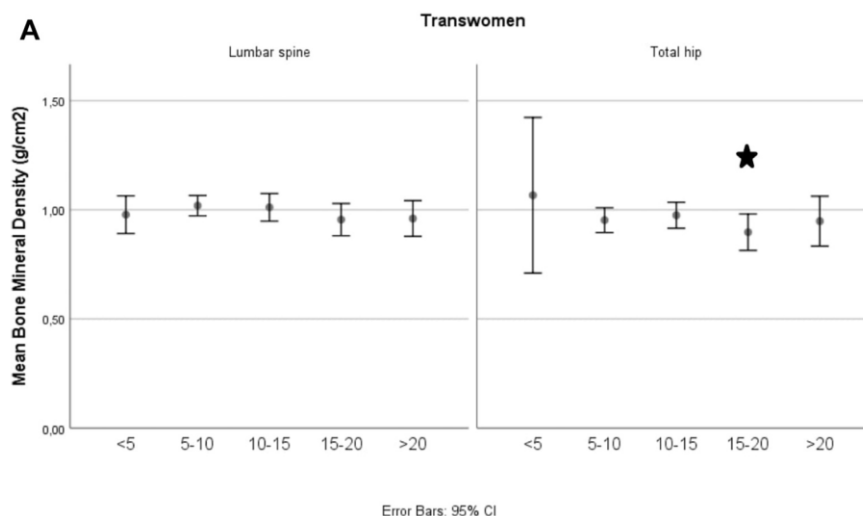
Dobrolińska 2020

W czasie pierwszego skanu DXA średni wiek w analizowanej populacji MTF wynosił 44 lat \pm 11 lat. Wiek rozpoczęcia HT oraz wiek, w którym wykonano zabieg gonadektomii wynosił odpowiednio 36 \pm 12 i 38 \pm 12 lat. W grupie transseksualnych kobiet średni poziom LS BMF i TH BMD wynosił odpowiednio 0,99 \pm 0,15 g/cm² (n=68) oraz 0,94 \pm 0,28 g/cm² (n=65)

Raportowano IS zmniejszenie wartości TH BMD u pacjentek po 15 vs 10 latach stosowania HT (0,89 \pm 0,15 g/cm² vs 0,98 \pm 0,27 g/cm², MD=0,12, 95%CI: 0,23; 0,02, $p=0,02$). Nie raportowano IS różnic w ocenie LS BMD w zależności od trwania HT (**Rysunek 4**).

T-score odpowiadający różnicy TH BMD między populacją MTF a wartością referencyjną dla kobiet był IS wyższy względem wskaźnika odpowiadającego różnicy populacji MTF a wartością referencyjną dla mężczyzn (-0,65 \pm 1,00 vs -0,02 \pm 1,21 ($p < 0,01$)). IS różnice pomiędzy powyższymi grupami raportowano również dla wskaźników Z-score, zarówno w ocenie TH BMD, jak i LS BMD.

Ponadto wskazano, iż biorąc pod uwagę wyniki BMD referencyjnej grupy mężczyzn i kobiet, osteoporoza (określana w badaniu jako wartość T-score $<-2,5SD$) występuje odpowiednio u 18% i 5% transseksualnych kobiet. Raportowane stężenia hormonów płciowych (estradiol, testosteron) mieściły się w zakresie normy określonej dla populacji kobiet.



Rysunek 4. Poziom gęstości mineralnej kości w populacji transseksualnych kobiet w zależności od czasu trwania hormonoterapii (Dobrolińska 2019)

Do głównych ograniczeń należy zaliczyć retrospektywny charakter próby, brak grupy kontrolnej, małą liczebność próby oraz brak wyniku DXA przed rozpoczęciem hormonoterapii. Ponadto, dla 63% (43/68) analizowanej populacji transseksualnych kobiet był dostępny tylko jeden wynik DXA.

Van Dijk 2019

Do badania włączono 205 kobiet, które ukończyły pierwszy rok terapii hormonalnej i wypełniły ≥ 1 kwestionariusz dotyczący występujących objawów. Ze względu na dużą liczbę ocenianych parametrów w publikacji w formie wykresów przedstawiono jedynie część z nich. W niniejszym raporcie zaprezentowano natomiast punkty końcowe dotyczące objawów psycho-wegetatywnych, poznawczych oraz dotyczących sfery emocjonalnej i seksualnej. Pominięto wyniki dotyczące wyglądu i masy ciała. Za różnice istotne klinicznie w badaniu uznawano różnice $\geq 0,2$ punktu.

Objawy psycho-wegetatywne

Punktacja uzyskiwana przez transseksualne kobiety w zakresie uderzeń gorąca i nocnych potów wzrosła po 3 mies. i pozostała na podwyższonym poziomie w 12 mies. terapii (zmiana średniej punktacji IS: 0,45, (95% CI: 0,32; 0,58) dla uderzeń gorąca i 0,48 (95%CI: 0,34; 0,62) dla nocnych potów). Transseksualne kobiety stosujące estradiol podawany przezskórnie raportowały IS większy wzrost punktacji w zakresie występowania nocnych potów w porównaniu do estradiolu stosowanego doustnie w okresie pierwszych 3 mies. stosowania terapii (różnica w punktacji wyniosła 0,26 (95% CI: 0,03; 0,49)) (nie zaobserwowano różnic dla innych objawów). (dane nie przedstawione na wykresie). Punktacja w zakresie słabości również uległa wzrostowi po 3 mies. i dalszemu wzrostowi po 12 mies. terapii (różnica IS względem początku terapii wyniosła 0,53 (95% CI: 0,40; 0,67)). Problemy ze snem uległy IS poprawie w 3 mies. terapii (zmiana średniej punktacji -0,20 (95% CI: -0,32; -0,07)). Nie zaobserwowano różnic w odniesieniu do zawrotów głowy i kołatania serca.

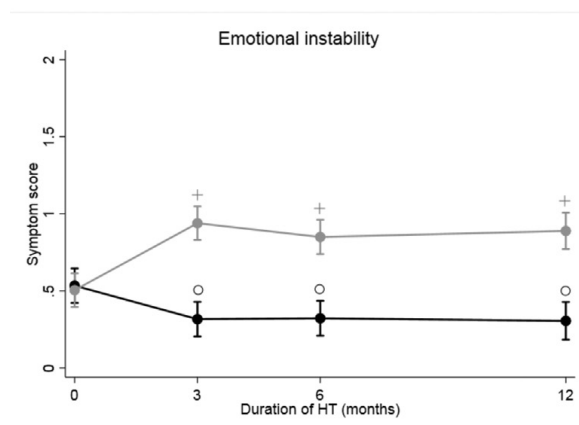
Funkcje poznawcze

Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie objawów dotyczących pamięci i koncentracji.

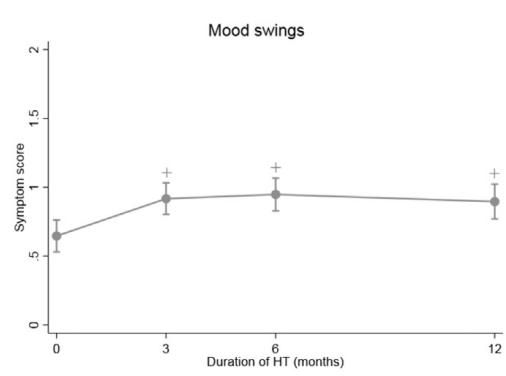
Emocjonalność i seksualność

Punktacja dla braku stabilności emocjonalnej i zmiany nastroju wzrosła podczas pierwszych 12 mies. terapii. Punktacja dotycząca niestabilności emocjonalnej wzrosła istotnie statystycznie po 3 mies. hormonoterapii w porównaniu z wartością uzyskiwaną przez MTF wyjściowo (zmiana średniej punktacji 0,43 (95% CI: 0,30; 0,57))

(**Rysunek 5**), natomiast maksymalny wzrost punktacji w zakresie wahań nastroju zaobserwowano w 6 mies. terapii (zmiana średniej punktacji o 0,30 (95% CI: 0,16; 0,44) (**Rysunek 6**).

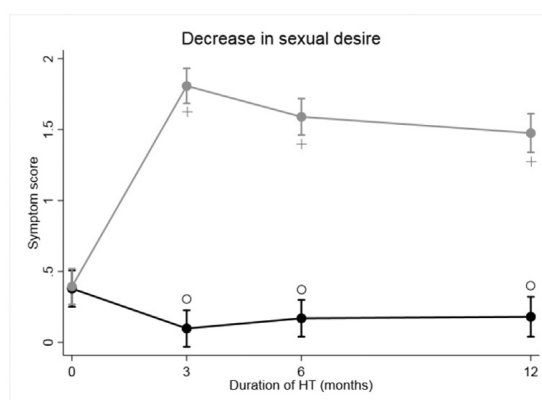


Rysunek 5. Zmiany w zakresie niestabilności emocjonalnej w okresie 12 mies. (kolor szary prezentuje wyniki uzyskane w populacji transseksualnych kobiet, natomiast czarny transseksualnych mężczyzn). + oznaczono zmiany $\geq 0,2$ punktów (Van Dijk 2019)



Rysunek 6. Zmiany w zakresie wahań nastroju w okresie 12 mies. w populacji transseksualnych kobiet + oznaczono zmiany $\geq 0,2$ punktów (Van Dijk 2019)

Punktacja dotycząca zmniejszenia pożądania seksualnego wzrosła po 3 mies. terapii (zmiana średniego wyniku 1,41 (95% CI: 1,23; 1,60)), a następnie ulegała zmniejszeniu, jednakże w 12 mies. leczenia pozostawała istotnie statystycznie wyższa od wartości wyjściowej (zmiana średniego wyniku 1,08 (95% CI: 0,89; 1,28) (**Rysunek 7**).



Rysunek 7 Zmiany w zakresie spadku pożądania seksualnego w okresie 12 mies. (kolor szary prezentuje wyniki uzyskane w populacji transseksualnych kobiet, natomiast czarny transseksualnych mężczyzn). + oznaczono zmiany $\geq 0,2$ punktów (Van Dijk 2019)

Po 12 mies. hormonoterapii nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian punktacji w zakresie wzrostu pożądania seksualnego, niepokoju, lęku lub ataków paniki oraz brak istotnych różnic w zakresie sposobu podawania leków.

Objawy bólowe

Tkliwość piersi wzrosła w 3 mies. terapii (zmiana średniego wyniku 1,52 (95% CI: 1,38; 1,66)) i utrzymywała się przez 12 mies. leczenia. Nie zaobserwowano różnic dla wyników odnoszących się do bólu głowy, migreny, bólu stawów, mięśni i ścięgien.

We wnioskach autorzy publikacji wskazali, iż w populacji transseksualnych kobiet obserwowano zmiany objawów we wszystkich badanych obszarach, oprócz funkcji poznawczych.

Jako ograniczenie badania wskazano wykorzystanie niezwalidowanego kwestionariusza. Część pytań w kwestionariuszu umożliwiała uczestnikom wolną interpretację. Ponadto część pacjentów została utracona z badania.

3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportów z 2015 i 2017 r. w zakresie terapii transseksualnych kobiet produktami zawierającymi substancje czynne: cyproteron, cyproteron + etynyloestradiol i estradiol. Należy zauważyć, iż poprzednie raporty dotyczyły populacji szerszej niż analizowana w obecnym raporcie, gdyż uwzględniały również populację transseksualnych mężczyzn stosujących testosteron.

W opracowaniu z 2017 r. wskazano, iż wnioski autorów włączonych przeglądów systematycznych i badań sugerują pozytywny wpływ hormonoterapii na samopoczucie pacjentów (choć nieudowodniony bezpośrednio), a także akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Podkreślono, iż badania wskazują, że zmiana płci, choć łagodzi objawy dysforii płciowej, jest niewystarczająca w opiece nad osobami z zaburzeniami integracji płciowej i wymaga ich dalszej obserwacji pod kątem chorób psychicznych i somatycznych. Stosowanie terapii hormonalnej wydaje się skuteczne w poprawianiu subiektywnego postrzegania własnego ciała, co częściowo związane jest z obiektywnymi zmianami w ciele. W konsekwencji postrzegania własnego – jako pożądanego ciała, subiektywna dysforia płciowa, a także ogólne objawy psychopatologiczne stopniowo maleją. Wyniki analizy przeprowadzonej w ramach obecnego przeglądu potwierdzają zmniejszenie objawów związanych z dysforią płciową u pacjentek leczonych hormonalnie. Stwierdzono między innymi, iż w wyniku leczenia dochodzi do zmniejszenia lęku, stresu, problemów społecznych, poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem psychicznym, poczucia własnej wartości i nastroju. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wnioski te pochodzą z badań przekrojowych i niekontrolowanych opartych na efektach raportowanych przez pacjentów.

Zarówno badania włączone do wcześniejszych przeglądów, jak i obecnego sugerują, że etynyloestradiol może zwiększyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W poprzednich analizach wskazano, że stosowanie terapii u osób transseksualnych pod nadzorem lekarza wydaje się akceptowalnie bezpieczne w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Autorzy przeglądu włączonego do niniejszej analizy wskazali natomiast, że wyniki dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego nie są konkluzywne. Podobnie jak w 2017 r. autorzy badań zwracają uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań o długim okresie obserwacji.

Zarówno w raporcie z 2015 r., jak i obecnym wyniki dotyczące ryzyka rozwoju nowotworów w populacji osób transpłciowych leczonych hormonalnie nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Autorzy włączonego do niniejszej analizy przeglądu McFarlane 2019 zalecają prowadzenie dalszych badań o długim okresie obserwacji.

Z badań włączonych do niniejszej analizy dotyczących metabolizmu kostnego i ryzyka złamań w populacji transseksualnych kobiet leczonych hormonoterapią wynika, iż długoterminowa farmakoterapia wykazuje niewielki wpływ na zmniejszenie gęstości mineralnej kości i nie wpływa na ryzyko złamań patologicznych w porównaniu z grupą kobiet cis.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ristori 2020 Ristori J, Cocchetti C, Castellini G, et al. Hormonal Treatment Effect on Sexual Distress in Transgender Persons: 2-Year Follow-Up Data. *J Sex Med* 2020; 17:142e151
- Chew 2018 Chew D, Anderson J, Willimas K, Chew D, Anderson J, Williams K, et al. Hormonal Treatment in Young People With Gender Dysphoria: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2018; 141(4): e20173742
- Nguyen 2018 Nguyen HB, Chaver AM, Lipner E, et al., Gender-Affirming Hormone Use in Transgender Individuals: Impact on Behavioral Health and Cognition, *Curr Psychiatry Rep.*; 20(12), 2019
- Defreyene 2019 Defreyne J, Bruaene L, Rietzschel E et al., Effects of Gender-Affirming Hormones on Lipid, Metabolic, and Cardiac Surrogate Blood Markers in Transgender Persons, *Clinical Chemistry*, 2019 65:1 119–134
- Wamboldt 2019 Rachel Wamboldt, Sohaib Haseeb, Ashley Waddington & Adrian Baranchuk (2019): Cardiac arrhythmias secondary to hormone therapy in trans women, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*
- Delgado-Ruiz 2019 Delgado-Ruiz R, Swanson P, Romanos G. Systematic Review of the Long-Term Effects of Transgender Hormone Therapy on Bone Markers and Bone Mineral Density and Their Potential Effects in Implant Therapy. *J Clin Med*. 2019;8(6):784.
- Wiepjes 2019 Wiepjes CM, de Blok CJ, Staphorsius AS, et al. Fracture Risk in Trans Women and Trans Men Using Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment: A Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(1):64-70.
- Vlot 2019 Vlot MC, Wiepjes CM, de Jongh RT, T'Sjoen G, Heijboer AC, den Heijer M. Gender-Affirming Hormone Treatment Decreases Bone Turnover in Transwomen and Older Transmen. *J Bone Miner Res*. 2019;34(10):1862-1872.
- Dobrolinska 2018 Dobrolińska M, van der Tuuk K, Vink P, et al. Bone Mineral Density in Transgender Individuals After Gonadectomy and Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment. *J Sex Med* 2019; 16:1469e1477.
- Van Dijk 2019 van Dijk D, Dekker MJHJ, Conemans EB, et al. Explorative Prospective Evaluation of Short-Term Subjective Effects of Hormonal Treatment in Trans People—Results from the European Network for the Investigation of Gender Incongruence. *J Sex Med* 2019; 16:1297e1309
- McFarlane 2019 McFarlane T, Zajac JD, Cheung AS, Gender-affirming hormone therapy and the risk of sex hormone-dependent tumours in transgender individuals—A systematic review, *Clinical Endocrinology*. 2018; 89:700–711.

Rekomendacje kliniczne

- ES 2017 Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L et al., Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline (*J Clin Endocrinol Metab* 102: 3869–3903, 2017)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających cyproteron, cyproteron + etynyloestradiol, estradiol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami								
Divigel 0,1%, żel, 0.5 mg/0,5 g	28 szt.	05909990447619	26,68	28,01	31,93	15,09	30%	21,37
Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	05909990447718	33,48	35,15	41,26	30,19		20,13
Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	05909990761517	17,28	18,14	19,17	3,23		16,91
Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	05909990761616	17,28	18,14	20,19	6,47		15,66
System 50, system transdermalny, 3.2 mg	6 szt.	05909990169214	16,63	17,46	19,51	6,47		14,98
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami								
Estrofem, tabl. powł., 2 mg	28 tabl.	05909990330713	11,43	12,00	14,20	7,87	30%	8,69
Estrofem mite, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	05909990823215	10,74	11,28	12,42	3,94		9,66
71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej								
Androcur, tabl., 50 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990657476	39,56	41,54	49,62	42,46	30%	19,90
Androcur, tabl., 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990657483	88,56	92,99	106,14	106,14		31,84
72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron								
Cyprodiol, tabl. powł., 2+0,035 mg	21 szt.	05909991039486	23,65	24,83	29,73	21,91	30%	14,39
Cyprodiol, tabl. powł., 2+0,035 mg	63 szt.	05909991039509	9,72	10,21	12,41	7,30		7,30
Diane-35, tabl. powł., 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	05909990222216	29,16	30,62	35,52	21,91		20,18
Diane-35, tabl. powł., 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist. po 21 szt.)	05909990222230	9,00	9,45	11,65	7,30		6,54
OC-35, tabl. powł., 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	05909990046171	26,78	28,12	33,02	21,91		17,68
OC-35, tabl. powł., 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist. po 21 szt.)	05909990046188	9,29	9,75	11,95	7,30		6,84
Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	05909990037773	27,97	29,37	34,27	21,91		18,93
Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist. po 21 szt.)	05909990086788	23,65	24,83	29,73	21,91		14,39

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[Title/Abstract])) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR	62

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract] AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract] OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[mesh terms])) OR (cyroterone[MeSH Terms]))) AND (("2017/06/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Most Recent	
#2	Search: ("2017/06/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Sort by: Most Recent	3,507,509
#3	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract] OR ("gender identity"[Title/Abstract])) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract] AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract] OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[mesh terms])) OR (cyroterone[MeSH Terms]))) Sort by: Most Recent	418
#4	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract] OR ("gender identity"[Title/Abstract])) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract] AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract] OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[mesh terms])) OR (cyroterone[MeSH Terms])))	418
#5	Search: (((((estradiol[Title/Abstract] OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[mesh terms])) OR (cyroterone[MeSH Terms]))	118,073
#6	Search: cyproterone[mesh terms]	2,682
#7	Search: cyproterone[Title/Abstract]	2,719
#8	Search: cyproteron*[Title/Abstract]	2,775
#9	Search: "estradiol"[MeSH Terms]	82,923
#10	Search: estradiol[Title/Abstract]	82,083
#11	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract] OR ("gender identity"[Title/Abstract])) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract] AND (identi*[Title/Abstract])))	90,663
#12	Search: (gender[Title/Abstract] AND (identi*[Title/Abstract]))	71,477
#13	Search: identi*[Title/Abstract]	3,412,375
#14	Search: gender[Title/Abstract]	310,062
#15	Search: transsexual*[Title/Abstract]	2,525
#16	Search: "transsexual"[Title/Abstract]	1,239
#17	Search: Transsexualism[MeSH Terms]	3,699
#18	Search: "transsexualism"[Title/Abstract]	884
#19	Search: "gender identity"[MeSH Terms]	19,377
#20	Search: "gender identity"[Title/Abstract]	3,046
#21	Search: "gender identity disorder"[Title/Abstract]	470
#22	Search: Clipboard	418

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	gender identity disorder.ab,kw,ti.	777
#2	gender identity.ab,kw,ti.	4311
#3	gender identity disorder.mp. or exp gender dysphoria/	5748
#4	exp transgender/	6048
#5	transsexualism.ab,kw,ti.	1238
#6	transsexual.ab,kw,ti.	1748

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	transgender.ab,kw,ti.	7284
#8	gender.ab,kw,ti.	505429
#9	"identi*".ab,kw,ti.	4496948
#10	8 and 9	128497
#11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10	137569
#12	estradiol.ab,kw,ti.	96482
#13	exp estradiol/	117191
#14	exp cyproterone/ or exp cyproterone acetate/	8550
#15	"cyproteron*".ab,kw,ti.	3307
#16	12 or 13 or 14 or 15	150372
#17	11 and 16	943
#18	limit 17 to yr="2017 -Current"	293

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(gender identity disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	137
#2	MeSH descriptor: [Gender Identity] explode all trees	247
#3	(gender identity):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	900
#4	(transsexualism):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
#5	MeSH descriptor: [Transsexualism] explode all trees	27
#6	MeSH descriptor: [Transgender Persons] explode all trees	32
#7	("transsexuality"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
#8	(estradiol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10864
#9	MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees	4412
#10	("cyproterone"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	568
#11	("cyproteron"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	568
#12	MeSH descriptor: [Cyproterone] explode all trees	340
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	985
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	11283
#15	#13 and #14 with Cochrane Library publication date Between Apr 2017 and Jun 2020	3