



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Biuro Prezesa

***Raport oceny technologii medycznych (analiza skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia) dotyczący finansowania leczenia hormonalnego u osób transseksualnych ze środków publicznych***

Raport nr: AOTMiT-BP-434-3/2015

Warszawa, lipiec 2015

**Zastosowane skróty:**

**FTM** - (ang. female to male) – transseksualny mężczyzna, osoba transseksualna K/M

**HTA** - (ang. *health technology assessment*) ocena technologii medycznych

**IS** – istotny statystycznie

**MTF** – (ang. male to female) transseksualna kobieta, osoba transseksualna M/K

**MZ** - Ministerstwo Zdrowia

**NFZ**- Narodowy Fundusz Zdrowia

**NS** – nieistotny statystycznie

**NOS** – Newcastle-Ottawa Scale

**SMR** – (ang. standard mortality rate) standaryzowany współczynnik śmiertelności

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	4
2. Problem decyzyjny .....	6
2.1. Populacja.....	6
2.2. Interwencje i komparatory .....	6
2.2.1. Interwencje .....	6
2.2.2. Komparatory .....	9
2.2.3. Efekty zdrowotne .....	9
3. Wytyczne dotyczące leczenia hormonalnego u osób transseksualnych .....	10
3.1. Rekomendacje kliniczne .....	10
4. Wskazanie dowodów naukowych.....	15
4.1. Analiza kliniczna.....	15
4.1.1. Metodologia .....	15
4.1.2. Strategia wyszukiwania .....	15
4.1.3. Selekcja dowodów naukowych.....	16
4.1.4. Ocena wiarygodności włączonych publikacji .....	16
4.2. Wyniki.....	17
4.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych .....	17
4.2.2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych.....	21
4.2.3. Opisy i serie przypadków .....	27
5. Analiza kosztów leczenia psychiatrycznego oraz leczenia hormonalnego .....	33
5.1. Koszty leczenia psychiatrycznego .....	34
5.2. Koszty leczenia hormonalnego pojedynczego pacjenta .....	36
5.3. Roczne koszty leczenia hormonalnego w populacji osób transseksualnych.....	39
6. Wnioski .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
6.1. Ograniczenia .....	40
7. Piśmiennictwo.....	42
8. Załączniki.....	43

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak  
pisma zlecającego

06.07.2015  
PLA.4604.40.2015.2.ISU

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

- 1) Zastosowanie leku wskazanych w załączniku do przedmiotowego pisma w zakresie wskazań do stosowania F64.0 (wg ICD-10).
- 

*Typ zlecenia: w trybie art. 31 n ustawy o świadczeniach: przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA oraz w trybie art. 40 ustawy o refundacji: przedstawienie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych w zakresie wskazań poza rejestracyjnych*  
*Aspekty, które Rada Przejrzystości ma obowiązek wziąć pod uwagę obejmują*

---

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
-

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku/ wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN	Producent
Cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg	20 szt.	5909990657476	Bayer Pharma AG
Cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990657483	Bayer Pharma AG
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprest, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990613311	Polfa Pabianice S.A.
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprest, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 tabl.	5909990613328	Polfa Pabianice S.A.
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprodiol, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	590999080885	Sun-Farm
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt.	5909991039486	Sun-Farm
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt.	5909991039509	Sun-Farm
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990222216	Bayer Pharma AG
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 tabl.	5909990222230	Bayer Pharma AG
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 tabl. (blist.)	5909990046171	Polfarmex
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 tabl. (3 blist.po 21 szt.)	5909990046188	Polfarmex
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl. (blist.)	5909990037773	SymPhar
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 tabl. (3 blist.po 21 szt.)	5909990086788	SymPhar
Estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990458318	Bayer Pharma AG
Estradiolum	Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g	28 szt.	5909990447619	Orion
Estradiolum	Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	5909990447718	Orion
Estradiolum	Estraderm MX 100, system transdermalny, 100 µg/24h	6 szt.	5909990703012	Novartis Pharma GmbH
Estradiolum	Estraderm MX 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	5909990702817	Novartis Pharma GmbH
Estradiolum	Estraderm MX 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	5909990702916	Novartis Pharma GmbH
Estradiolum	Estradot 100, system transdermalny, 100 µg/24h	8 szt.	5909990939510	Novartis Pharma GmbH
Estradiolum	Estrofem, tabl. powl., 2 mg	28 tabl.	5909990330713	Novo Nordisk
Estradiolum	Estrofem mite, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990823215	Novo Nordisk
Estradiolum	Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990774616	Theramex
Estradiolum	Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	5909990761517	Abbott/ Laboratoires Fournier
Estradiolum	Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	5909990761616	Abbott/ Laboratoires Fournier
Estradiolum	Progynova 21, tabl. powl., 2 mg	21 tabl.	5909990304110	Bayer Pharma AG
Estradiolum	System 50, system transdermalny, plaster, 50 µg/24h	6 szt.	5909990169214	Janssen-Cilag
Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg	60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	5909990665082	Organon

## 2. *Problem decyzyjny*

Problem decyzyjny: Zlecenie dotyczy oceny technologii medycznych leczenia hormonalnego stosowanego w rozpoznaniu F64.0 (wg. ICD-10): transseksualizm

Tryb zlecenia: Zlecenie z art. 31n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

### 2.1. *Populacja*

Ocenianą populację stanowią pacjenci z transseksualizmem.

### 2.2. *Interwencje i komparatory*

#### 2.2.1. *Interwencje*

Przedmiotem niniejszej oceny są preparaty zawierające: cyproteron, cyproteron w skojarzeniu z etinylestradiolem, estradiol i testosteron finansowane ze środków publicznych w zakresie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie leków hormonalnych objętych zleceniem Ministra Zdrowia**

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty pacjenta
71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej	Cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg	20 szt.	5909990657476	40,88	51,27	44,36	20,22
		Androcur, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990657483	92,88	110,9	110,9	33,27
72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprest, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990613311	10,26	12,58	6,23	8,22
		Cyprest, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 tabl.	5909990613328	30,78	36,52	18,64	23,47
		Cyprodiol, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990080885	9,5	11,79	6,23	7,43
		Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt.	5909991039486	8,64	10,88	6,23	6,52
		Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt.	5909991039509	24,3	29,72	18,64	16,67
		Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990222216	12,2	14,62	6,23	10,26
		Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 tabl.	5909990222230	29,16	34,82	18,64	21,77
		OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990046171	9,59	11,88	6,23	7,52
		OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 tabl.	5909990046188	28,66	34,29	18,64	21,24
		Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	5909990037773	9,72	12,02	6,23	7,66
		Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 tabl.	5909990086788	29,16	34,82	18,64	21,77
68.1, Leki hormonalne do podawania	Estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990458318	21,42	25,81	11,52	17,75
		Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g	28 szt.	5909990447619	26,7	32,83	20,15	18,73

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CD	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty pacjenta
przezsłórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami		Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	5909990447718	33,49	42,59	40,3	14,38
		Estraderm MX 100, system transdermalny, 100 µg/24h	6 szt.	5909990703012	20,79	26,15	17,27	14,06
		Estraderm MX 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	5909990702817	13,18	15,24	4,32	12,22
		Estraderm MX 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	5909990702916	15,12	18,49	8,64	12,44
		Estradot 100, system transdermalny, 100 µg/24h	8 szt.	5909990939510	27,72	34,37	23,03	18,25
		Estrofem, tabl. powl., 2 mg	28 tabl.	5909990330713	11,45	15,55	13,69	5,97
		Estrofem mite, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990823215	10,75	13,31	6,85	8,52
		Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990774616	13,5	17,5	11,52	9,44
		Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	5909990761517	18,36	20,69	4,32	17,67
		Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	5909990761616	18,36	21,89	8,64	15,84
		Progynova 21, tabl. powl., 2 mg	21 tabl.	5909990304110	8,48	11,69	10,27	4,5
		System 50, system transdermalny, plaster, 50 µg/24h	6 szt.	5909990169214	17,33	20,81	8,64	14,76
63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron	Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg	60 kaps.	5909990665082	34,56	44,23	44,23	13,27



**Tabela 2. Zalecane dawkowanie leków hormonalnych**

Terapia	Dawka początkowa	Dawka maksymalna
Octan cyproteronu	25-50 mg 1x/d	100 mg 1x/d
Estradiol doustny	1-2 mg 1x/d	4 mg 1x/d
Estradiol transdermalny	0,1 mg 1x/d (1 plaster 2x/tydz.)	0,2 mg 1x/d (1 plaster 2x/tydz.)
Estradiol żel	0,5 mg/d	1,5 mg/d
Testosteron doustny	160 mg/d	120 mg/d

### 2.2.2. Komparatory

W populacji osób transseksualnych alternatywą może być brak stosowania leczenia hormonalnego.

### 2.2.3. Efekty zdrowotne

Leczenie hormonalne u osób transseksualnych stosuje się w dwóch celach. Po pierwsze leczenie hormonalne ma służyć redukcji drugorzędowych cech płciowych wynikających z płci biologicznej, a także wpłynąć na rozwój drugorzędowych cech płci odczuwanej.

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 punktu końcowe (ang. clinical end points), tj.

- śmiertelność/przeżycie – czy leczenie hormonalne odmienne względem płci biologicznej wpływa na przeżycie osób transseksualnych?
  - zachorowalność/wyleczenie – czy konsekwencją stosowania leczenia hormonalnego jest wzrost zachorowalności na inne choroby?
  - jakość życia – czy jakość życia osób transseksualnych zmienia się w wyniku stosowania leczenia hormonalnego?
-

### 3. Wytyczne dotyczące leczenia hormonalnego u osób transseksualnych

#### 3.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych dotyczących leczenia hormonalnego u osób transseksualnych przeszukano bazy doniesień naukowych oraz strony psychiatrycznych i endokrynologicznych towarzystw naukowych oraz organizacji na rzecz osób transseksualnych. Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych. Zalecenia w nich zawarte przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 3. Wytyczne dotyczące leczenia hormonalnego osób transseksualnych**

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
Endocrine Society 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leczenie hormonalne osób transseksualnych w okresie dojrzewania i przed okresem dojrzewania</b></li> <li>• Ze względu na możliwość remisji GID po rozpoczęciu dojrzewania, rekomenduje się niestosowanie całkowite zmiany roli społecznej oraz stosowania leczenia hormonalnego u dzieci z rozpoznaniem GID w okresie przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego</li> <li>• Rekomenduje się upewnienie się, że osoba, która ma rozpocząć leczenie hormonalne rozumie odwracalne i nieodwracalne konsekwencje stosowanego leczenia przed rozpoczęciem terapii</li> <li>• Rekomenduje się poinformowanie osób transseksualnych i wyegzekwowanie zrozumienia dla przedstawionych konsekwencji dla płodności i zahamowania rozwoju fizycznych cech płciowych danej osoby niezależnie od wieku</li> <li>• Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia hormonalnego w momencie kiedy rozpoczyna się proces dojrzewania płciowego, nie wcześniej jednak niż 2-3 stopień w skali Tannera.</li> <li>• W celu supresji hormonów płciowych zaleca się stosowanie analogów gonadoliberyn</li> <li>• Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia hormonalnego w wieku ok. 16 lat ze stopniowym zwiększaniem dawki hormonów płciowych</li> <li>• Zastosowanie leczenia operacyjnego rekomenduje się w przypadku gdy: 1. Zmiana roli społecznej w codziennym życiu jest dla danej osoby satysfakcjonująca, 2. Osoba transseksualna jest usatysfakcjonowana skutkami stosowania leczenia hormonalnego 3. Osoba transseksualna jest definitywnie przekonana o zasadności leczenia operacyjnego</li> <li>• Leczenie operacyjne powinno być rozważane jeśli osoba transseksualna ukończyła 18 lat.</li> <li>• <b>Leczenie hormonalnej dorosłych osób transseksualnych</b></li> <li>• Rekomenduje się, aby diagnoza transseksualizmu i zasadność leczenia hormonalnego była zweryfikowana przez lekarza endokrynologa</li> <li>• Rekomenduje się monitorowanie skutków leczenia hormonalnego w odniesieniu do stanów chorobowych, które wynikają z obniżenia hormonów płciowych wydzielanych przez organizm i skutków stosowania egzogennych hormonów płciowych</li> <li>• Poziom hormonów płciowych powinien być utrzymywany w zakresie norm fizjologicznych dla oczekiwanej płci</li> <li>• Rekomenduje się, aby lekarz endokrynolog uczestniczył w monitorowaniu zmian zachodzących w organizmie i wynikających z stosowania leczenia hormonalnego</li> <li>• <b>Zapobieganie odległym skutkom stosowanego leczenia i opieka długoterminowa</b></li> <li>• Rekomenduje się wykonywanie badań kontrolnych co 3 miesiące w pierwszym roku oraz 1-2 razy w roku w kolejnych latach</li> </ul>

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U transseksualnych kobiet leczonych estrogenami sugeruje się monitorowanie poziomu prolaktyny</li> <li>• Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych należy kontrolować u każdej transseksualnej osoby</li> <li>• Badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi zgodnie z wytycznymi należy poddawać transseksualne kobiety</li> <li>• Badaniom przesiewowym w kierunku raka prostaty należy poddawać transseksualne kobiety leczone estrogenami</li> <li>• Gęstość mineralna kości powinna być monitorowana u każdej osoby transseksualnej otrzymującej leczenie hormonalne, a szczególnie w populacji osób poddanych gonadektomii, u których przerwano leczenie hormonalne</li> </ul>
<p>Department of Health, NHS Wielka Brytania 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia hormonalnego jest uzyskanie spójności płci fizycznej i psychicznej danej osoby</li> <li>• Aby przerwać wydzielanie wewnętrznych hormonów płciowych dopuszcza się zastosowanie analogów gonadoliberyn dodanych do egzogenego estrogenu lub testosteronu</li> <li>• Leczenie hormonalne transseksualnych kobiet umożliwi feminizację wyglądu, a leczenie hormonalne transseksualnych mężczyzn umożliwi maskulinizację</li> <li>• Feminizacja wyglądu poprzez leczenie estrogenami uwzględnia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Redystrybucję tkanki tłuszczowej</li> <li>○ Redukcję wielkości penisa i jąder</li> <li>○ Zmniejszenie napięcia erekcji i orgazmu</li> <li>○ Zmniejszenie masy mięśniowej</li> <li>○ Zmianę napięcia i wielkości tkanki gruczołowej sutków</li> <li>○ Osłabienie owłosienia twarzy i ciała</li> <li>○ Spowolnienie lub zastopowanie łysienia męskiego, ale nie wpływa na zmiany, które już zaszły</li> </ul> </li> <li>• Maskulinizacja wyglądu poprzez leczenie testosteronem uwzględnia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nasilenie owłosienia</li> <li>○ Łysienie typu męskiego</li> <li>○ Przerost łechtaczki</li> <li>○ Wzrost libido</li> <li>○ Wzrost masy mięśniowej</li> <li>○ Zmianę głosu</li> <li>○ Przerwanie menstruacji (zmiana ta może wymagać dostosowania dawki testosteronu)</li> <li>○ Rozwój trądziku</li> </ul> </li> <li>• Zachodzące zmiany powinny być kontrolowane przez lekarza. Należy mieć świadomość nieodwracalności niektórych zmian.</li> <li>• Leczenie hormonalne powinno wpływać na poprawę samopoczucia. W przypadku kiedy stosowane leczenie hormonalne nie wpływa na poprawę samopoczucia należy rozważyć jego przerwanie.</li> <li>• <b>Czas trwania leczenia hormonalnego:</b> leczenie hormonalne należy stosować do końca życia, aby podtrzymać maskulinizujący efekt testosteronu lub feminizujący efekt estrogenu. Jeśli osoba transseksualna zdecyduje się na gonadektomię, można rozważyć zmniejszenie dawki, ale nadal należy stosować leczenie hormonalne w celu prewencji osteoporozy. Jeśli jednocześnie jest stosowane leczenie analogami gonadoliberyn należy również ograniczyć ich dawki.</li> </ul>

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
<p>Sherbourne Health Centre, Kanada 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia hormonalnego jest redukcja drugorzędowych cech płciowych wynikających z płci biologicznej i wzmocnienie cech płciowych płci nie biologicznej. Celem leczenia jest integracja wewnętrznego poczucia płci z zewnętrzną ekspresją płci, aby doprowadzić do zmniejszenia dysforii płciowej związanej z zaburzeniami identyfikacji płciowej.</li> <li>• Rozpoznanie gotowości do rozpoczęcia leczenia hormonalnego obejmują:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Postawienie diagnozy: zaburzenia identyfikacji płciowej</li> <li>○ Gotowość psychiczna na rozpoczęcie leczenia</li> <li>○ Przeprowadzenie badań diagnostycznych i kwalifikacja zdrowotna do leczenia hormonalnego</li> <li>○ Wykluczenie przeciwwskazań do leczenia hormonalnego</li> <li>○ Świadomość pacjenta o ryzyku i skutkach ubocznych stosowanego leczenia hormonalnego</li> </ul> </li> <li>• Leczenie hormonalne osób transseksualnych M/K             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Celem leczenia jest redukcja owłosienia twarzy i ciała oraz zwiększenie cech płciowych żeńskich takich jak. rozwój piersi i bioder.</li> <li>○ Terapia wymaga supresji testosteronu i podaży estrogenu i progesteronu.</li> <li>○ Terapia ma skutki odwracalne i nieodwracalne. Odwracalne skutki obejmują: zmiany skóry oraz owłosienia. Skutki nieodwracalne obejmują: rozwój piersi oraz redystrybucję tkanki tłuszczowej.</li> <li>○ Poważne działania niepożądane związane z terapią hormonalną obejmują podwyższone ryzyko choroby serca, raka sutka, zatorów i udarów.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie hormonalne osób transseksualnych K/M             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Celem leczenia jest wirylicacja – rozwój drugorzędowych męskich cech płciowych. Oczekiwany efektem jest zmiana głosu, hirsutyzm, przerost łechtaczki, zwiększenie masy mięśniowej, przerwanie menstruacji. Zmniejsza się struktura gruczołowa gruczołu piersiowego, ale nie zmniejsza się masa gruczołu.</li> <li>○ Terapia ma skutki odwracalne i nieodwracalne. Nieodwracalne skutki obejmują: zmianę głosu, przerost łechtaczki oraz redystrybucję tkanki tłuszczowej.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Meriggiola 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie hormonalne osób transseksualnych jest szczególnie istotne w przypadku terapii osób młodych przed skokiem pokwitaniowym. Zastosowanie analogów gonadoliberyn (GnRH) blokuje rozwój drugorzędowych cech płciowych, pozwala na potwierdzenie diagnozy i prowadzi do ograniczenia dysforii płciowej. Jeśli będzie to wskazane, leczenie hormonalne można przerwać, wówczas zmiany mogą być odwracalne (autor wytycznych nie wskazuje jakie zmiany i w jakim stopniu mogą być odwracalne).</li> <li>• Wytyczne wskazują, że leczenie hormonalne należy rozpocząć najwcześniej w wieku 16 lat, który w większości krajów świadczy o dojrzałości. Istotna jest kwestia świadomości konsekwencji decyzji o zastosowaniu leczenia hormonalnego</li> <li>• Osoby transseksualne mają tendencję do samodzielnej (bez konsultacji z lekarzem) decyzji o zwiększeniu dawek leczenia hormonalnego w celu uzyskania większego efektu tego leczenia. Należy poinformować pacjenta o konsekwencjach leczenia hormonalnego oraz o maksymalnym skutku jaki można uzyskać nawet przy maksymalnych dawkach leczenia.</li> <li>• Terapia hormonalna transseksualnych mężczyzn obejmuje podawanie testosteronu</li> <li>• Terapia hormonalna transseksualnych kobiet obejmuje podawanie antyandrogenów oraz estrogenu. Doniesienia wskazują, że należy stosować</li> </ul>

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
	<p>niesyntetyczny estrogen, szczególnie w dojrzałej populacji z wysokim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne jest monitorowanie odległych skutków leczenia hormonalnego. Wytyczne wskazują na konieczność zapewnienia osobom transseksualnym badań przesiewowych istotnych dla obu płci, np. transseksualnym kobietom badania przesiewowe zarówno w kierunku raka sutka, jak i raka gruczołu krokowego.</li> <li>Brak danych, które wskazywałyby na zasadność leczenia hormonalnego u osób, które poddały się operacjom zmiany płci. Nie należy się spodziewać istotnych zmian u transseksualnych mężczyzn. Wpływ terapii antyandrogenowej u transseksualnych kobiet na strukturę owłosienia i regulację popędu pozostaje nieznaną.</li> </ul>
<p>World Professional Association for Transgender Health (WPATH 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia hormonalna (dobrana do preferowanej przez pacjenta płci) jest zalecana tylko po spełnieniu łącznym warunków jej rozpoczęcia- tj. posiadania: <ul style="list-style-type: none"> <li>stałego i dobrze udokumentowanego zaburzenia poczucia płci,</li> <li>zdolności do podjęcia świadomej zgody na leczenie,</li> <li>pełnoletności zgodnie z kryteriami w danym kraju,</li> <li>dobrze kontrolowanych (jeśli obecne) innych zaburzeń zdrowia psychicznego i fizycznego</li> </ul> </li> <li>Wyjątek od ww. kryteriów stanowią przypadki: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci którzy przyjmują hormony w sposób niekontrolowany lub nielegalny – hormonoterapia jako ich alternatywa</li> <li>Pacjenci którzy już funkcjonują w społeczeństwie z wybraną płcią i byli leczeni hormonalnie</li> </ul> </li> <li>Wskazuje się też, że nieetyczne jest odmówienie leczenia hormonalnego pacjentom zakażonych wirusem HBV, HCV lub HIV</li> <li>Dokument wyszczególnia także spodziewane efekty leczenia jak i ryzyka z nim związane, dodatkowo określa rolę lekarzy przepisujących hormonoterapię, jak i konieczność współpracy z innymi profesjonalistami z dziedziny ochrony zdrowia</li> <li>Terapia hormonalna pomostowa – trwająca 1-6 miesięcy, do czasu kiedy pacjent zostanie objęty terapią długoterminową w odpowiednim ośrodku</li> <li>Terapia hormonalna usunięciu gonad – suplementacja testosteronem lub estrogenem jest kontynuowana przez całe życie po usunięciu gonad, chyba że pojawią się przeciwwskazania; ponieważ dawki hormonów są często zmniejszane po operacjach i tylko dostosowywane do wieku i chorób współistniejących, hormonoterapia jest podobna do tej u pacjentów z hipogonadyzmem</li> <li>Terapia hormonalna przed usunięciem gonad – po osiągnięciu przez pacjenta maksymalnego efektu z hormonoterapii stosowana jest dawka podtrzymująca, która jest dostosowywana do stanu zdrowia, wieku czy stylu życia; lekarz przy kontakcie z pacjentem powinien dokonywać oceny bezpieczeństwa terapii i w razie potrzeby zmienić ją na bezpieczniejszy schemat; pacjent powinien być regularnie monitorowany</li> <li>Terapia hormonalna inicjująca feminizację/maskulinizację – wymaga największego poświęcenia w zakresie czasu świadczeniodawcy i ekspertyzy; terapia hormonalna musi być zindywidualizowana do celów pacjenta, <b>stosunku korzyści do ryzyka</b>, istnienia innych chorób, czynników socjo-ekonomicznych; chociaż opublikowano wiele schematów hormonoterapii (Dahl 2006) to nie są dostępne randomizowane badania kliniczne porównujące ich skuteczność i bezpieczeństwo</li> </ul>

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
UnitedHealthcare 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odwołują się do tych samych podstawowych kryteriów rozpoczęcia terapii co wytyczne WPATH 2012</li> </ul>
Association for Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Issues in Counseling (ALGBTIC), 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonalna terapia: podawanie hormonów i leków hormonalnych rozwijać cechy różnych płci lub zablokować rozwój cech płciowych niechcianych.</li> <li>• Terapia hormonalna jest częścią przejścia płci wielu ludzi i jest najbezpieczniejsza, gdy jest ustalona i monitorowana przez pracowników służby zdrowia.</li> </ul>

Należy podkreślić, że wiele dokumentów niewłączonych do niniejszego opracowania (Moore 2013, Dahl 2006, Wylie 2009, Nowa Zelandia 2012, Costa 2013, NHS 2014) odnosi się do schematów dawkowania poszczególnych leków oraz monitorowania leczenia hormonalnego u pacjentów transseksualnych, jednakże podkreśla się jednocześnie konieczność indywidualizacji terapii, pozostawiając lekarzowi prowadzącemu decyzję o właściwym schemacie leczenia w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Analiza kliniczna

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hormonalnego u osób transseksualnych.

#### 4.1.1. Metodologia

W trakcie niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzono następujące zadania:

1. Zdefiniowano problem zdrowotny wg schematu PICO
2. Ustalono kryteria włączenia i wykluczenia badań (a priori)
3. Opracowano strategię wyszukiwania
4. Przeszukano bazy informacji medycznej
5. Dokonano selekcji badań i oceniono ich wiarygodność
6. Dokonano jakościowej oceny odnalezionych dowodów naukowych
7. Opracowano wnioski końcowe.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> Osoby transseksualne	-
<u>Interwencja:</u> leczenie hormonalne	Przed oceną kliniczną nie ograniczono charakterystyki interwencji ani komparatorów pod względem dawkowania i schematów zastosowania (monoterapia / leczenie skojarzone), aby nie ograniczać ich oceny bez sprawdzenia które z proponowanych schematów są najbardziej skuteczne i bezpieczne.
<u>Komparator:</u> brak leczenia hormonalnego	
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne) oraz badania pierwotne Do analizy włączano wyłącznie badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane będą wszystkie dowody naukowe
<u>Punkty końcowe:</u> zgon/przeżycie, zachorowalność/wyleczenie; zdarzenia niepożądane	

#### 4.1.2. Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania zbudowano w oparciu o słowa kluczowe opisujące populację oraz stosowane leczenie, które połączono operatorem „AND”. Szczegółową strategię oraz wyniki przeszukiwania baz przedstawiono w załączniku do przeglądu. Przeprowadzono analizę tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji, włączając do przeglądu te spełniające kryteria włączenia, zgodnie z poniższym diagramem PRISMA. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 15.07.2015.

Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline via Pubmed
- Ovid SP

- Cochrane Library
- Clinical Trials

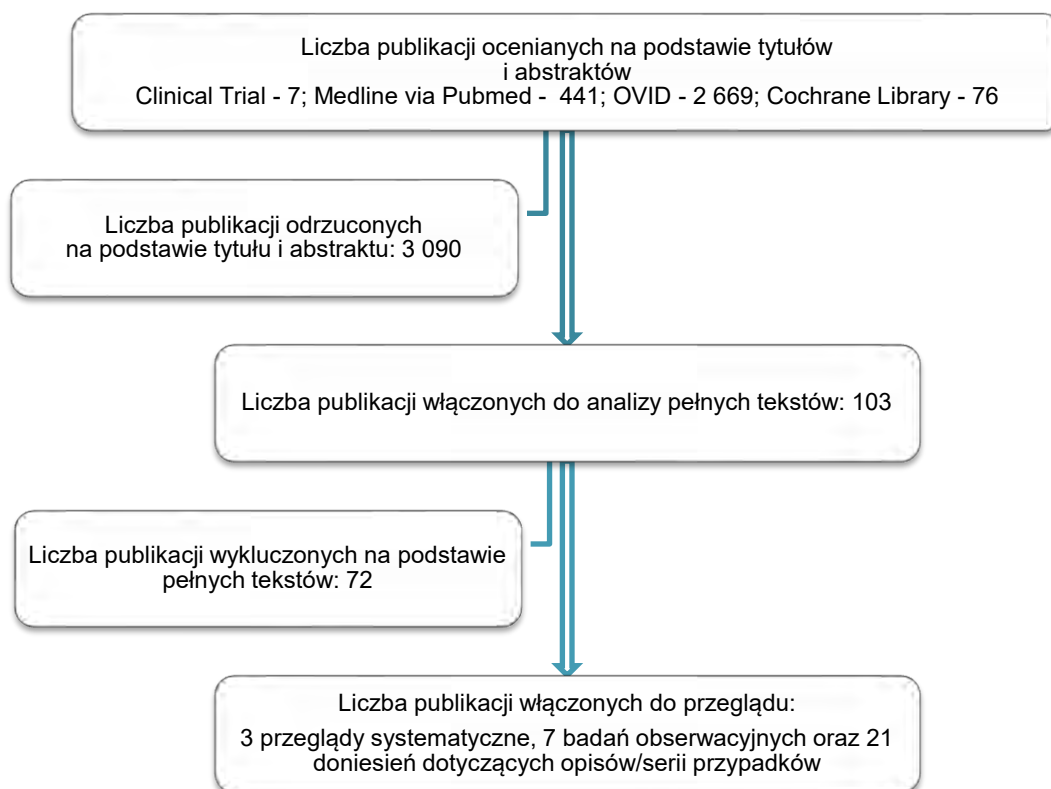
W trakcie wyszukiwania zastosowano filtry:

- populacja ludzka
- język publikacji: polski i angielski

#### 4.1.3. Selekcja dowodów naukowych

Selekcji dowodów naukowych dokonywano zgodnie z przedstawionym poniżej schematem. W pierwszej kolejności na podstawie tytułów i abstraktów, następnie w oparciu o pełne teksty.

Schemat 1. Diagram PRISMA przeprowadzonego przeglądu.



Do niniejszej oceny włączono badania wyłącznie w oparciu o publikacje pełnotekstowe, z uwagi na fakt, że nie ma możliwości pełnej oceny wiarygodności w oparciu o abstrakty i doniesienia konferencyjne. W dniu zakończenia raportu nadal oczekiwano na 6 publikacji, które zakwalifikowano na podstawie selekcji tytułów i abstraktów do dalszej oceny.

#### 4.1.4. Ocena wiarygodności włączonych publikacji

- Wiarygodność włączonych opracowań wtórnych oceniano z wykorzystaniem kryteriów Cooka. Aby przegląd mógł być uznany za systematyczny, 4 z 5 kryteriów powinny być spełnione.
  - Sprecyzowane pytanie kliniczne
  - Pełna strategia wyszukiwania



- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych
- Ocena krytyczna wiarygodności włączonych badań
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych
- Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych oceniano na podstawie zalecanej przez Wytoczne skali NOS wskazującej na konieczność oceny selekcji pacjentów, metod zbierania wyników oraz zapewnienia porównywalności grup.

## 4.2. Wyniki

Do niniejszego przeglądu włączono 3 przeglądy systematyczne, 7 badań obserwacyjnych oraz 21 doniesień dotyczących opisów/serii przypadków.

W trakcie prac z pełnymi tekstami zdecydowano się na:

- odrzucenie przeglądu literatury Traish 2010, który w ocenie krytycznej został oceniony jako niesystematyczny (2/5 pkt wg kryteriów Cooka)
- wyłączenie z prezentacji wyników badań obserwacyjnych 4 doniesień (Asscheman 1989, van Kesteren 1997, Newfield, 2006, Mueller 2007), które zostały opisane w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych zakwalifikowanych do analizy.

### 4.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych

Do przeglądu włączano opracowania wtórne, które zostały ocenione jako systematyczne wg kryteriów Cooka. Do przeglądu nie włączano badań ocenionych na mniej niż 4 pkt. Były one uznawane jako przeglądy niesystematyczne. Ostatecznie pozostałe 2 odnalezione przeglądy oceniono jako systematyczne (5/5 pkt wg Cooka).

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki opublikowanych opracowań wtórnych

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Ocena wg Cook
<p><b>Elamin 2010</b></p> <p><b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób transseksualnych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Okres wyszukiwania doniesień:</b> nie opisano</p> <p><b>Ograniczenia językowe:</b> bez ograniczeń</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby transseksualnie leczone hormonalnie (niezależnie od statusu leczenia chirurgicznego)</p> <p><b>Interwencje:</b> estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton), agoniści GnRH dla MTF, testosteron dla FTM</p> <p><b>Komparatory:</b> brak leczenia, ocena przed/po</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> nie zdefiniowano</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> epizody sercowo-naczyniowe (zgon, udar, zawał serca, choroba zakrzepowo-zatorowa) i surogaty (ciśnienie tętnicze, lipidogram)</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania kliniczne, obserwacyjne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Spośród 341 odnalezionych badań, do przeglądu włączono 16 doniesień, wszystkie badania były badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej lub z kontrolą złożoną z tych samych osób.</p> <p>Spośród włączonych badań, w 12 opisywano wpływ leczenia hormonalnego na zdrowie transseksualnych kobiet (N=1 471), a w 10 badaniach – wpływ leczenia hormonalnego na zdrowie transseksualnych mężczyzn (N=651). Średnia wieku włączonych pacjentów wyniosła 31 lat. Oceniane w badaniach leczenie MTF uwzględniało: doustny, transdermalny i domięśniowy estrogen i z dodatkiem cyproteronu, gosereliny, lub spironolaktonu. Natomiast leczenie FTM uwzględniało podawanie testosteronu podawanego głównie domięśniowo, ale też doustnie. Nie odnaleziono badań dla oceny transdermalnego testosteronu. Progestageny były podawane w przypadku utrzymywania się menstruacji. Jedno z włączonych badań dotyczyło porównania wpływu zmiany leczenia doustnego na transdermalne.</p> <p><b>Wyniki:</b> Kliniczne punkty końcowe: W grupie transseksualnych kobiet odnotowano 57 zgonów, 8 udarów, 16 zawałów serca, 65 epizodów zakrzepowo-zatorowych. W grupie transseksualnych mężczyzn odnotowano 2 zgony, 2 zawały serca, 2 epizody zakrzepowo-zatorowe. Nie odnotowano udarów.</p> <p>Analiza podgrup wykazała IS zależność między drogą podania leczenia hormonalnego a poziomem HDL, tryglicerydów w grupie MTF, wskazując na wyższy poziom HDL w grupie leczonej doustnie. Wykazano także różnice IS w odniesieniu do czasu trwania terapii. Wyższy poziom triglicerydów i cholesterolu odnotowano w grupie leczonej ponad rok w porównaniu do grupy leczonej &lt;1 roku. Wykazano niewielki klinicznie, ale IS wzrost ciśnienia tętniczego w ocenianej populacji FTM. Żadne inne porównania nie wykazały różnic IS.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Odnalezione badania bardzo niskiej jakości (z powodu ograniczeń metodologicznych, braku precyzji, heterogeniczności) wskazują, że leczenie hormonalne wpływa na wzrost poziomu triglicerydów we krwi u osób transseksualnych i ma ograniczony kliniczny wpływ na poziom HDL i ciśnienie krwi. Dane dotyczące klinicznych punktów końcowych są szczątkowe i niewiążące.</p>	<p><b>5/5 pkt</b></p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Ocena wg Cook
	<p><b>Kryteria wyłączenia:</b> publikacja o charakterze listu, komentarza, artykułu poglądowego</p>		
<p><b>Murad 2010</b> <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI <b>Cel:</b> Ocena wpływu leczenia hormonalnego i zmiany płci na jakość życia i zdrowie psychiczne (psychosocial outcomes) osób transseksualnych <b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa <b>Okres wyszukiwania doniesień:</b> 1966-luty 2008 <b>Ograniczenia językowe:</b> bez ograniczeń</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby transseksualnie leczone hormonalnie (niezależnie od statusu leczenia chirurgicznego) <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne jako element procesu zmiany płci (estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton), agoniści GnRH dla MTF, testosteron dla FTM) <b>Komparatory:</b> spodziewano się braku grup kontrolnych w badaniach <b>Punkty końcowe:</b> <b>Skuteczność:</b> jakość życia, <b>Bezpieczeństwo:</b> nie wskazano <b>Metodyka:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono 28 publikacji, w tym żadne badanie nie było randomizowane, a jedynie 3 były przeprowadzone z grupą kontrolną (we włączonym badaniu Smith grupę kontrolną tworzyły osoby, które nie spełniały kryteriów włączenia do grupy badanej; heterogeniczność populacji wynikająca z tego faktu wpływa na uzyskane wyniki). Włączono 20 badań przekrojowych i 8 obserwacji długoterminowych. Schemat stosowanego leczenia był identyfikowany na podstawie raportowania włączonych pacjentów i nie był szczegółowo określany. W 23 spośród włączonych badań, raportowano wyniki dla całego leczenia (leczenie hormonalne + leczenie chirurgiczne), przez co ocena tylko leczenia hormonalnego nie była możliwa. W jednym z badań leczenie hormonalne było połączone z psychoterapią. Wyniki uzyskiwano za pomocą kwestionariuszy (N=7 badań) lub na podstawie wywiadu/badania lekarza (N=21 badań). Średni czas obserwacji wyniósł 6 lat.</p> <p><b>Wyniki:</b> Analiza badań wskazała, że u 80% (95%CI: 68-89%, N=8 badań, I<sup>2</sup>=82%) leczonych pacjentów IS poprawia się poczucie identyfikacji płciowej, w tym w grupie MTF – u 71% (41-93%), a w grupie FTM – u 86% (65-98%). Wyniki lepsze niż w grupie kontrolnej. Leczeni pacjenci raportowali dobry poziom satysfakcji z nowej płci, wyglądu fizycznego i wskazywali na brak wątpliwości co do ich roli płciowej w społeczeństwie. Poziom satysfakcji był najlepiej zauważalny, kiedy porównywano wygląd przed i po leczeniu, różnice były IS.</p> <p>Większość badanych nie żałowała zmian w wyniku zastosowanej terapii, w jednym badaniu 3/17 uczestników żałowało zmiany płci, a 2 szukało możliwości przeprowadzenia leczenia odwracającego skutki terapii.</p> <p>W grupie transseksualnych kobiet zjawisko dysforii płciowej pogłębiało się IS częściej niż w grupie transseksualnych mężczyzn. Homoseksualne transseksualne kobiety częściej żałowały zastosowanego leczenia niż niehomoseksualne. Odnotowano zmniejszenie liczby objawów psychiatrycznych u 78% badanych (95%CI: 56-94%, N=7 badań, I<sup>2</sup>=86%), w tym w grupie MTF – u 70% badanych (33-96%), a w grupie FTM – u 84% badanych (73-92%). Najczęściej raportowano zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, schizofrenię, zaburzenia odżywiania, uzależnienia od substancji psychoaktywnych.</p> <p>Zaobserwowano, że mniej epizodów psychopatologicznych odnotowano u osób poddanych leczeniu hormonalnemu</p>	<p><b>5/5 pkt</b></p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Ocena wg Cook
	<p><b>Kryteria włączenia:</b> badania kliniczne, obserwacyjne</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> opisy przypadków, badania pogładowe, komentarze i listy. Publikacje wskazujące, że nie stosowano żadnej interwencji hormonalnej, badania z okresem obserwacji &lt;3 miesięcy</p>	<p>(vs nieleczeni), a dłuższe stosowanie leczenia hormonalnego było skorelowane z lepszym dostosowaniem psychologicznym.</p> <p>Odnotowano spadek liczby prób samobójczych, ale wartość ta nadal była wyższa niż w populacji ogólnej. W jednym badaniu pomimo stosowanego leczenia wzrosło użycie alkoholu i anksjolityków. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów w ciężkim stanie psychicznym, leczenie polegające na zmianie płci pogorszyło stan psychiczny tych osób. Podobny wynik uzyskano w przypadku osób homoseksualnych. Transseksualne kobiety odczuły więcej negatywnych emocji, niż transseksualni mężczyźni, porównując stan przed i po zastosowaniu leczenia hormonalnego.</p> <p>Jakość życia: Odnotowano IS poprawę jakości życia w grupie 80% osób z leczonej populacji (95%CI: 72-88%, N=16 badań, I<sup>2</sup>=78%), w tym w grupie MTF – u 84% osób (68-95%), a w grupie FTM u 78% osób (67-87%). W większości badań, przynajmniej u 2/3 osób odnotowano poprawę w jakimś aspekcie jakości życia. W 4/24 badania odnotowano pogorszenie jakości życia, głównie w populacji transseksualnych kobiet, szczególnie ze względu na odizolowanie od społeczności, niski stopień uspołecznienia, brak poprawy w relacjach międzyludzkich. W grupie MTF odnotowano IS gorsze wyniki niż w grupie FTM w skali Global Assessment of Functioning (GAF). Lepsze zaadaptowanie do nowej płci wykazywały osoby młodsze, poddane zmianie płci przed osiągnięciem dorosłości. Autorzy wskazują na negatywny trend wskazujący na pogorszenie zdrowia u transseksualnych kobiet w odniesieniu do wieku i wyższej częstości palenia papierosów.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu: Dowody naukowe bardzo niskiej jakości wskazują, że leczenie stosowane w celu zmiany płci uwzględniające leczenie hormonalne u osób z zaburzeniami identyfikacji płciowej wpływa na poprawę poczucia identyfikacji płciowej, funkcjonowania psychicznego i jakości życia.</b></p>	

#### 4.2.2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych

Do przeglądu włączono 12 badań obserwacyjnych, w tym:

- 3 badania oceniające śmiertelność i chorobowość w populacji osób transseksualnych (Asscheman 2011, Dhejne 2011, Gooren 2008),
- 1 badanie oceniające jakość życia i aspekty zdrowia psychicznego (Gómez-Gil 2012),
- 4 badania oceniające bezpieczeństwo leczenia hormonalnego, w tym 1 badanie w populacji młodzieży (Khatchadourian 2014, Wierckx 2014, Ott 2010, Futterweit 1986).

Badania obserwacyjne (kohortowe i kliniczno-kontrolne) zostały ocenione wg skali NOS. Szczegółową charakterystykę, ocenę wiarygodności badań oraz ich wyniki przedstawia tabela poniżej.

---

Tabela 6. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	NOS
<p><b>Asscheman 2011</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena śmiertelności w grupie osób transseksualnych otrzymujących leczenie hormonalne  <b>Okres trwania badania:</b> dane zgromadzone w rejestrze od 1975  <b>Metodyka:</b> obserwacyjne kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie  <b>Grupa kontrolna:</b> populacja ogólna  <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne (ethinylestradiol w dawce 100 mcg/d przed operacją i w dawce 50 mcg.d po operacji, skoniugowany estradiol, estradiol domięśniowy lub transdermalny) w skojarzeniu z anti-androgenem (cyproteron w dawce 100 mg/d lub spironolakton w dawce 100-200 mg/d); testosteron domięśniowo w dawce 250 mg co 2 tygodnie przed zabiegiem i co 3 tygodnie po zabiegu, testosteron doustny w dawce 160-240 mg/d, testosteron transdermalny w dawce 50 mg/d  <b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=966 transseksualnych kobiet i N=365 transseksualnych mężczyzn, Średnia wieku w chwili rozpoczęcia badania w grupie MTF wyniosła 31,4 lat (SD=11,4, zakres: 16-76), a w grupie FTM wyniosła 26,1 lat (SD=7,6, zakres 16-56). Średnia okresu stosowania leczenia hormonalnego w grupie MTF wyniosła 19,4 (SD=7,7), a w grupie FTM – 18,8 (SD=6,3).  <b>Wyniki:</b> W grupie MTF w trakcie obserwacji zmarło N=122 osoby (12,6%). Wskaźnik śmiertelności względem populacji ogólnej był wyższy o 51% głównie z powodu wyższej liczby samobójstw, zgonów w wyniku nadużycia substancji psychoaktywnych oraz w wyniku AIDS, chorób sercowo-naczyniowych oraz z nieznanymi przyczyn. Nie obserwowano wzrostu liczby zgonów z powodu nowotworów ogółem, ale odnotowano wyższy wskaźnik zgonów z powodu nowotworów płuc i hematologicznych. Stosowanie ethinylestradiolu wiąże się z 3-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie FTM przyczyny i częstość zgonów nie różniły się znacząco w porównaniu do przyczyn i częstości zgonów w populacji ogólnej.  <b>Wnioski: Wzrost śmiertelności w populacji leczonych hormonalnie transseksualnych kobiet był spowodowany przyczynami głównie niezwiązanymi z leczeniem hormonalnym, ale ethinylestradiol może zwiększyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie transseksualnych mężczyzn, stosowanie testosteronu w niskich dawkach wydaje się być bezpieczne</b></p>	<p><b>7*</b></p>
<p><b>Dhejne 2011</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena śmiertelności, chorobowości i przestępczości w grupie osób transseksualnych po leczeniu zmiany płci  <b>Okres trwania badania:</b> 1973-</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby z rozpoznaniem zaburzeń identyfikacji płciowej, które zgodnie z danymi zostały poddane operacji zmiany płci i którym prawnie zmieniono płeć  <b>Grupa kontrolna:</b> do każdej z 324 osób z grupy badanej, przyporządkowano 10 losowo wybranych osób z bazy, u których nie diagnozowano zaburzeń identyfikacji płciowej  <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne + leczenie</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto 324 osoby transseksualne, którym między 1973 a 2003 zmieniono płeć, w tym 59% (N=191) stanowiły transseksualne kobiety, a 41% (N=133) stanowili transseksualni mężczyźni (wskaźnik płci MTF: FTM wyniósł 1,4:1). Czas obserwacji do zgonu wyniósł średnio 11,4 lat (mediana 9,1 lat). Średni czas do hospitalizacji z jakiegokolwiek psychiatrycznej przyczyny wyniósł 10,4 lat (mediana 8,1 lat). Średni wiek FTM wyniósł 33,3 (SD=8,7, zakres 20-62), natomiast MTF 36,3 (SD=10,1, zakres 21-69). Odsetek osób ze współistniejącymi chorobami psychicznymi w grupie FTM: N=22 (17%), w grupie MTF N=36 (19%), w grupie kontrolnej dla FTM: N=47 (4%), w grupie kontrolnej dla MTF: N=76 (4%)</p>	<p><b>8*</b></p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	NOS
<p>2003</p> <p><b>Metodyka:</b> badanie kohortowe w Szwecji (w oparciu o dane z rejestru)</p>	<p>operacyjne</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność (całkowita, w wyniku samobójstwa, w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, w wyniku choroby nowotworowej), choroby psychiczne identyfikowane kodem ICD-10, wypadki, akty przestępcze po operacji zmiany płci (zabójstwo, napad, gwałt, kradzież)</p>	<p><b>Wyniki:</b> Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było IS wyższe w populacji osób transseksualnych niż w grupie kontrolnej (aHR=2,8 (95%CI: 1,8-4,3)), w tym IS różnice w odniesieniu do samobójstw (aHR=19,1 (95%CI: 16,5-55,9)) i zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nowotworów. Ryzyko hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych było IS wyższe (aHR=2,8 (95%CI: 2,0-3,9)). Ryzyko popełnienia przestępstwa było w tej grupie również wyższe (aHR=1,3 (95%CI: 1,0-1,8)). Zdarzenia na tle kryminalnym częściej były popełniane przez transseksualnych mężczyzn niż przez transseksualne kobiety w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych.</p> <p><b>Wnioski:</b> Osoby transseksualne po radykalnym leczeniu zmiany płci są bardziej narażone na zgon, próby samobójcze i choroby psychiczne niż populacja ogólna. Badanie wskazuje, 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.</p>	
<p><b>Gooren 2008</b></p> <p><b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> ocena śmiertelności i chorobowości w grupie osób transseksualnych otrzymujących leczenie hormonalne</p> <p><b>Okres trwania badania:</b> 1975-2006</p> <p><b>Metodyka:</b></p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> populacja ogólna</p> <p><b>Interwencje:</b> MTF otrzymywały antyandrogeny (cyproteron w dawce 100 mg/d) i estrogeny (100 mcg/d ethinylestradiolu w przeszłości, obecnie 2-4 mg estradiolu doustnie lub 100 mcg/d w postaci transdermalnej). FTM otrzymywali parenteralnie testosteron w dawce 250 mg co 2 tygodnie. Po ok. 18-36 miesiącach osoby transseksualne poddawano leczeniu chirurgicznemu, indukując stan hypogonadalny.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, chorobowość, ryzyko osteoporozy, choroby sercowo-naczyniowe</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=2 236 transseksualnych kobiet i N=876 transseksualnych mężczyzn leczonych hormonalnie o obserwowanych w ich dożywotnim horyzoncie czasowym.</p> <p><b>Wyniki:</b> śmiertelność w grupie osób transseksualnych nie była wyższa niż w populacji ogólnej. W grupie osób leczonych ethinylestradiolem ryzyko zakrzepicy żyłnej było wyższe o 6-8%. Leczenie hormonalne jest niezbędne w celu prewencji osteoporozy. Deprywacja androgenowa w skojarzeniu z leczeniem androgenowym w populacji transseksualnych kobiet ma duży szkodliwy wpływ na rozwój czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Kilka epizodów hormonalnie zależnych nowotworów zaobserwowano w populacji transseksualnych kobiet.</p> <p><b>Wnioski:</b> Leczenie polegające na zmianie płci w populacji osób transseksualnych wydaje się wpływać na poprawę samopoczucia, choć odsetek osób popełniających samobójstwo pozostaje w wysoki w tej grupie docelowej. Odsetek osób, które żałują zmiany płci wydaje się być ograniczony (0,5-3,0%). Profil bezpieczeństwa leczenia hormonalnego wydaje się być akceptowalny w krótkim i średnim okresie obserwacji. Jakkolwiek potencjalne zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie obserwacji pozostają nieznanne.</p>	7*

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	NOS
<p><b>Gómez-Gil 2012</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego u osób transseksualnych na występowanie depresji, niepokoju i epizody prześladowania społecznego  <b>Okres trwania badania:</b> bd  <b>Metodyka:</b> badanie przekrojowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne otrzymujące leczenie hormonalne  <b>Grupa kontrolna:</b> osoby transseksualne nieotrzymujące leczenia hormonalnego  <b>Interwencje:</b> leczenie MTF: estrogen skoniugowany doustny w dawce 1,8-2,4 mg/d lub estradiol w dawce 2-4 mg/d, estradiol transdermalny w dawce 3 mg 2x/tydzień, w skojarzeniu z octanem cyproteronu w dawce 25-50 mg/d; leczenie FTM: testosteron domięśniowo (1000 mg co 2 tygodnie) lub w postaci transdermalnej (50 mg/d).  <b>Punkty końcowe:</b> depresja, niepokój, epizody prześladowania społecznego oceniane za pomocą kwestionariusza SADS (Social Anxiety Distress Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=200 osób transseksualnych, z czego odpowiedź w kwestionariuszach uzyskano od N=120 osób otrzymujących leczenie hormonalne oraz N=67 osób transseksualnych, u których nie rozpoczęto leczenia hormonalnego. Średni wiek objętych badaniem osób wyniósł 29,87 lat (SD=9,15, zakres: 15-61 lat). Średni czas trwania terapii hormonalnej wyniósł 11 lat (SD=9,9, zakres: 1-46 lat) w przypadku MTF oraz 4,7 lat (SD=5,2, zakres 1-22 lata) w przypadku FTM.  <b>Wyniki:</b> Wyższe wartości w kwestionariuszach w odniesieniu do oceny uczucia niepokoju, depresji i odczucia prześladowań społecznych odnotowano w grupie nie otrzymującej leczenia hormonalnego w porównaniu do osób otrzymujących leczenie hormonalne.  <b>Wnioski:</b> Wyniki badania wskazują, że pacjenci otrzymujący leczenie hormonalne w mniejszym stopniu odczuwają niepokój, depresję i prześladowania społeczne. Jednakże wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie, że pozytywny efekt psychologiczny jest bezpośrednim efektem leczenia hormonalnego. Samo rozpoczęcie leczenia może wpłynąć na poprawę zdrowia psychicznego tych osób.</p>	<p><b>nd</b></p>
<p><b>Khatchadourian 2014</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego u młodych osób transseksualnych  <b>Okres trwania badania:</b> 1998-2011  <b>Metodyka:</b> retrospektywne badanie kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby z zaburzeniami identyfikacji płciowej  <b>Interwencje:</b> leczenie testosteronem IM i estradiolem oraz agonistami GnRH (triptorelina, leuprorelina)  <b>Punkty końcowe:</b> zdarzenia niepożądane</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> Leczenie hormonalne zastosowano w grupie 63 spośród 84 obserwowanych osób, średnia wieku przy rozpoczęciu leczenia testosteronem FTM wyniosła 17,3 (zakres: 13,7-19,8), a w grupie MTF 17,9 (zakres: 13,3-22,3).  <b>Wyniki:</b> W grupie 12 z 37 FTM leczonych testosteronem zaobserwowano łagodne zdarzenia niepożądane (trądzik wymagający leczenia izotretinoiną (N=7), łysienie androgenowe (N=1), łagodna dyslipidemia (N=3), znaczące wahania nastroju (N=1)). Nie odnotowano zaburzeń w funkcji wątroby, krzepnięcia, erytrocytozy w żadnej z leczonych grup. Żadna z leczonych osób nie przerwała leczenia na stałe, 3 z 37 osób FTM przerwało leczenie tymczasowo, w tym 2 z powodu zaburzeń odżywiania i depresji, a 1 z powodu niepokoju związanego z łysieniem. Nie przerwano leczenia w żadnym przypadku MTF.</p>	<p><b>3*</b></p>



Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	NOS
		<p><b>Wnioski: Leczenie hormonalne (w skojarzeniu z agonistami GnRH i opieką psychiatryczną) jest interwencją, która może być właściwa w populacji dzieci z zaburzeniami identyfikacji płciowej.</b></p>	
<p><b>Wierckx 2014</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego na zdrowie psychiczne osób transseksualnych  <b>Okres trwania badania:</b> 1 rok  <b>Metodyka:</b> prospektywne kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie  <b>Grupa kontrolna:</b> brak  <b>Interwencja:</b> testosteron parenteralnie co 3 miesiące w grupie FTM, cyproteron w dawce 50 mg/d i 4 mg estradiolu w grupie MTF&lt;45 r. ż., a w grupie MTF&gt; 45 r. ż. cyproteron w dawce 50 mg/d z estradiolem w postaci transdermalnej w dawce 100 mcg/d  <b>Punkty końcowe:</b> bezpieczeństwo (zgon niezależnie od przyczyny), surogaty</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> Badaniem objęto N=53 transseksualne kobiety oraz N=53 transseksualnych mężczyzn.</p> <p><b>Wyniki:</b> W grupie FTM nie odnotowano zgonów, incydentów sercowo-naczyniowych, złamań osteoporotycznych, epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorów płuc. U dwóch osób zdecydowano się na zmianę testosteronu na formę domięśniową krótkodziałającą po 9 i 12 miesiącach terapii ze względu na bóle stawowe. U 1,9% osób odnotowano dwukrotny wzrost stężenia enzymów wątrobowych. U nikogo nie odnotowano nadciśnienia tętniczego i rozwoju cukrzycy typu 2. U 17% obserwowanych odnotowano łysienie. Nie raportowano napadów agresji, wrogości, bezdechu sennego.</p> <p>W grupie MTF nie odnotowano zgonów, incydentów sercowo-naczyniowych, złamań osteoporotycznych, epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorów płuc. Wyłączono z obserwacji 1 osobę, u której rozpoznano depresję i wskutek tego przerwano leczenie hormonalne.</p> <p><b>Wnioski: Wyniki obserwacji w zakresie bezpieczeństwa wskazują, że z leczeniem hormonalnym wiąże się niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych w krótkim horyzoncie czasowym.</b></p>	<p><b>3*</b></p>
<p><b>Ott 2010</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b>  <b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego u osób transseksualnych na częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych i</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie  <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne MTF: estradiol transdermalny (100 mcg 2x/tydzień) + cyproteron doustnie w dawce 50 mg/d i finasteryd doustnie w dawce 5 mg co drugi dzień, po operacji utrzymany jedynie estradiol 100 mcg 2x/tydzień). Leczenie hormonalne</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=251 pacjentów, w tym n=162 transseksualne kobiety oraz n=89 transseksualnych mężczyzn. Średni wiek MTF 36,6 (SD=10,9), a FTM 26,9 (SD=7,3).</p> <p><b>Wyniki:</b> Żaden z pacjentów objętych badaniem nie rozwinął w okresie obserwacji wynoszącym 64,2 miesiąca (SD=38 mcy) epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie odnotowano znaczących różnic między obserwowanymi grupami (MTF vs FTM odpowiednio 8% (13/162) i 5,6% (5/89)).</p> <p><b>Wnioski: Częstość choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji osób transseksualnych</b></p>	<p><b>6*</b></p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	NOS
zaburzeń krzepnięcia <b>Okres trwania badania:</b> 1995-2007 <b>Metodyka:</b> retrospektywne badanie kohortowe	FTM: testosteron im (1000 mg co 3 miesiące) + lynesterole (5 mg 1x/d), po operacji utrzymany jedynie testosteron w dawce 1000 mg co 3 miesiące. <b>Punkty końcowe:</b> epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, surogaty	<b>leczonych hormonalnie jest niska. Badanie przesiewowe w kierunku wykrywania zaburzeń krzepnięcia nie jest rekomendowane.</b>	

#### 4.2.3. Opisy i serie przypadków

Do przeglądu włączono 21 doniesień dotyczących opisów i serii przypadków. Spośród włączonych doniesień odnotowano:

- 9 opisów przypadków nowotworów złośliwych, w tym 6 przypadków w grupie transseksualnych mężczyzn (3 przypadku raka sutka o 3 przypadku raka jajnika) oraz 3 przypadki w grupie transseksualnych kobiet (1 przypadek raka sutka i 2 przypadki przerzutowego raka gruczołu krokowego);
- 8 opisów przypadków nowotworów łagodnych, w tym 1 przypadek w grupie FTM (gruczolak wątroby) oraz 7 przypadków w grupie MTF (4 przypadki oponiaka, 2 przypadki prolaktinomy, 1 łagodny przerost prostaty)
- 2 przypadki chorób naczyniowych, oba w grupie MTF (1 przypadek udaru niedokrwienego oraz 1 przypadek obustronnej niedokrwiennej niezapalnej neuropatii nerwu wzrokowego)
- 1 przypadek toczenia rumieniowatego układowego w grupie MTF
- 1 przypadek nagłego zgonu w grupie FTM
- 1 przypadek dny moczanowej i hiperurykემii w grupie FTM
- 1 przypadek rzekomego guza mózgu w grupie FTM.

**Tabela 7. Kategorie chorób w opisach przypadków**

FTM	Kategoria	MTF
3 przypadki raka sutka 3 przypadki raka jajnika	Nowotwory złośliwe	1 przypadek raka sutka 2 przypadki raka prostaty
1 przypadek gruczolaka wątroby	Nowotwory łagodne	4 przypadki oponiaka 2 przypadki prolaktinomy 1 przypadek łagodnego przerostu prostaty
-	Choroby naczyń	1 przypadek udaru mózgu 1 przypadek obustronnej niedokrwiennej niezapalnej neuropatii nerwu wzrokowego
-	Choroby autoimmunologiczne	1 przypadek toczenia rumieniowatego układowego
1 przypadek nagłego zgonu	Nagły zgon	-
1 przypadek dny moczanowej i hiperurykემii	Zapalenie stawów	-
1 przypadek rzekomego guza mózgu	Choroby OUN	-

**Tabela 8. Opisy przypadków stosowania leczenia hormonalnego u osób transseksualnych**

Doniesienie	Kategoria	Rozpoznanie	Opis przypadku
<b>Leczenie hormonalne transseksualnych kobiet</b>			
Pattison 2013	Nowotwory złośliwe	Rak sutka	43-letnia transseksualna kobieta przyjęta po przedawkowaniu amisulpridu. W badaniu przedmiotowym bolesna, zmiana zapalna w lewej piersi, wyczuwalna w badaniu palpacyjnym, leczona antybiotykami od ok. 1 tygodnia. W badaniu TK uwidoczniło przerzuty do kości. Leczenie onkologiczne w wywiadzie. Rodzinny wywiad onkologiczny w kierunku raka jajnika i raka piersi ujemny. Leczenie hormonalne skoniugowanym estrogenem i octanem cyproteronu stosowane od ok. 13 lat, przed 3 laty chirurgiczna zmiana płci. Depresja i inne choroby psychiczne leczone risperidonem, olanzapiną, kwetiapiną, klonazepamem, metotrimeprazyną, fluoksetyną od ok. 10 lat.
Turo 2013		Przerzutowy rak prostaty	75-letnia transseksualna kobieta, po operacji zmiany płci uwzględniającej orchidektomię, od 30 lat stosująca leczenie hormonalne (estrogen w dawce 1,25 mg 1x/d), przyjęta z powodu zaburzeń w oddawaniu moczu. Zastosowano radioterapię i chemioterapię. Zgon nastąpił po 5 latach od rozpoznania.
Van Haarst 1998		Przerzutowy rak prostaty	63-letnia transseksualna kobieta przyjęta z powodu bólu kości i utraty masy ciała, od 10 lat leczona hormonalnie ethinyloestradiolem i octanem cyproteronu. Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia hormonalnego zastosowano leczenie operacyjne uwzględniające orchidektomię. Opis przypadku powołuje się na 2 inne opisy przypadków raka prostaty u transseksualnych kobiet poddanych orchidektomii: Markland 1975 oraz Thurston 1994, których nie odnaleziono w trakcie wyszukiwania do przedmiotowej analizy
Bergoglio 2012	Nowotwory łagodne	Oponiak	35-letnia transseksualna kobieta stosująca estradiol transdermalny (100mcg/d) i octan cyproteronu 50 mg 2x/d przez 4 lata bez nadzoru medycznego. Nie była poddawana operacjom zmiany płci. Nowotwór wykazywał silną ekspresję receptorów progesteronowych i brak ekspresji receptorów estrogenowych. Po usunięciu guza zmieniono terapię na leczenie agonistami GnRH (triptorelina). Po rocznej obserwacji nie odnotowano wzrostu nowotworu, ale pojawiły się drugorzędowe cechy płciowe męskie.
Cebula 2010			48-letnia transseksualna kobieta z rozpoznaniem oponiaka w badaniu rezonansu magnetycznego, stosująca od 10 lat leczenie hormonalne w postaci estradiolu i octanu cyproteronu w dawce 100 mg/d. Nie przeprowadzono resekcji nowotworu ze względu na brak zgody pacjentki. Zaobserwowano zmniejszenie nowotworu (z 25,7 cm <sup>3</sup> do 15,8 cm <sup>3</sup> ) po 39 miesiącach od zastąpienia octanu cyproteronu flutamidem. Pozostawiono leczenie estradiolem.
Delpolyi 2010			36-letnia transseksualna kobieta leczona estradiolem transdermalnym (0,1 mg, 2x/tydzień) od ponad 10 lat została przyjęta ze względu

Doniesienie	Kategoria	Rozpoznanie	Opis przypadku
			na bóle głowy i napady padaczkowe. Guz wycięto bez komplikacji. Histopatologicznie rozpoznanie nowotworu to oponiak z silną ekspresją receptorów progesteronowych i brakiem ekspresji receptorów estrogenowych. Pacjentka kontynuowała leczenie hormonalne mimo świadomości, że zmiana może być wywołana przez stosowane leczenie. Nie odnotowano wznowy dającej objawy w ciągu 5 lat obserwacji.
Gazzeri 2009			28-letnia transseksualna kobieta przyjęta do szpitala z powodu silnego bólu głowy i zaburzeń widzenia. Leczenie hormonalne w postaci ethinylestradiolu w dawce 100 mcg/d doustnie oraz octanu cyproteronu w dawce 100 mg/d doustnie stosowane od 5 lat. Operacja zmiany płci z gonadektomią przeprowadzona po 2 latach od zastosowania leczenia hormonalnego. Od tego czasu stosowane leczenie uwzględnia także 17beta estradiol przyjmowany domięśniowo 2x/tydzień. W badaniu MRI uwidoczniono duży guz w okolicy węchowej. Po resekcji guza zmieniono leczenie (zmniejszono dawkę estrogenów do 50mcg/d i zastosowano spironolakton w dawce 100 mg/d). Nie odnotowano wznowy guza rok po jego resekcji.
Garcia-Malpartida 2010		Prolaktinoma	33-letni mężczyzna z zaburzeniami identyfikacji płciowej skierowany do kliniki endokrynologicznej celem zastosowania leczenia hormonalnego. Zastosowano leczenie zawierające cyproteron w dawce 100 mg/d i skoniugowany estrogen w dawce 2,5 mg/d. Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano wzrost poziomu prolaktyny z 10 ng/mL do 133 ng/mL, a w badaniu rezonansu magnetycznego uwidoczniono powiększenie siodła tureckiego i zmianę o charakterze mikroprolaktinomy. Przerwano leczenie hormonalne i zastosowano kabergolinę. Zmiana uległa zmniejszeniu po 6 miesiącach, w związku z czym przerwano leczenie agonistą dopaminergicznym, które wznowiono po 3 miesiącach przed przeprowadzeniem operacji zmiany płci. Operacja polegała na plastyce biustu i pochwy z obustronną orchidektomią. Po zabiegu leczenie hormonalne polegało na stosowaniu estrogeny transdermalnego w niskiej dawce. Nie wdrażano cyproteronu oraz leczenia agonistami dopaminergicznymi.
Gooren 1988			26-letnia transseksualna kobieta stosująca leczenie hormonalne w postaci ethinylestradiolu w dawce 100 mcg/d oraz octanu cyproteronu w dawce 100 mg/d, nieustatysfakcjonowana efektem stosowanego leczenia przyjmowała dodatkowo estradiol domięśniowo w dawce 100 mg 2x/tydzień przez ok. 6 miesięcy. W trakcie pobytu w badaniach biochemicznych zaobserwowano wzrost poziomu prolaktyny, a w badaniu TK uwidoczniono zmianę o średnicy 10 mm i wywnięcie siodła tureckiego. Po leczeniu bromokryptyną i odstawieniu leczenia hormonalnego zmiana uległa zmniejszeniu, a poziom prolaktyny obniżeniu.
Brown 1997		Łagodny przerost prostaty	60-letnia transseksualna kobieta po operacji zmiany płci 21 lat wcześniej (w 1976 r. orchiektomia bez prostatektomii). W wywiadzie brak infekcji układu moczowego i brak aktywności seksualnej przez 30 lat. Stosowane leczenie hormonalne obejmowało przyjmowanie estrenolu w dawce 5 mg oraz medroksyprogesteronu w dawce 5 mg 1x/d od chwili operacji.

Doniesienie	Kategoria	Rozpoznanie	Opis przypadku
Chan 2013	Choroby autoimmunologiczne	Toczeń rumieniowaty układowy	43-letnia transseksualna kobieta poddana operacji zmiany płci w wieku 23 lat. Leczona wysokimi dawkami estrogenu (0,625 mg 3x/d). Pół roku przed przyjęciem do szpitala z powodu ostrej psychozy, doświadczyła epizodu zakrzepicy żył głębokich. Leczona warfaryną. Przerwano leczenie hormonalne. Wywiad rodzinny w kierunku SLE i chorób autoimmunologicznych ujemny.
Egan 2002	Choroby naczyniowe	Udar mózgu	46-letnia transseksualna kobieta stosująca wysokie dawki estrogenu i progesteronu (estrogen skoniugowany w dawce 2,5 mg 2x/d, estradiol 4 mg 2x/d, medroksyprogesterone 20 mg 2x/d) w celu uzyskania spójności płciowej. Dodatni wywiad w kierunku zakrzepicy żył głębokich rok przed epizodem niedokrwinnym. W badaniu MRI rozległy udar w okolicy czołowo-ciemieniowej. Brak krążenia w środkowej i przedniej tętnicy mózgowej. Wykluczono nieprawidłowości tętnic szyjnych, układu krzepnięcia oraz obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i przeciwciał antykoagulantów.
Wierckx 2014		Obustronna niedokrwienność zapalna neuropatia nerwu wzrokowego	53-letnia transseksualna kobieta leczona hormonalnie estradiolem w dużych dawkach samodzielnie podawanym (poziom estradiolu we krwi wynosił 5 765 pg/ml) oraz octanem cyproteronu (50 mg 1x/d), przyjęta z powodu obuocznej utraty wzroku po 10 miesiącach leczenia hormonalnego. Badanie TK uwidocznilo niedokrwienność neuropatię nerwu wzrokowego. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku powikłań zakrzepowych po leczeniu estrogenami. Choroby współistniejące: cukrzyca leczona metforminą, insuliną i glimepirydem, nadciśnienie i otyłość. Palenie papierosów(+).
<b>Leczenie hormonalne transseksualnych mężczyzn</b>			
Inoue 2007		Nagły zgon	32-letni transseksualny mężczyzna leczony testosteronem domięśniowym w dawce 125 mg 1-2x/miesiąc przez okres ponad 2 lat po nagłym bólu w klatce piersiowej stracił przytomność. Nieskutecznie resuscytowany. Ostatnia dawka testosteronu podana na tydzień przed zgonem. Odnotowano epizod bólu w klatce piersiowej kilka miesięcy wcześniej, który pozostawiono bez dalszej diagnostyki. Dwa dni przed zgonem lekarz pierwszego kontaktu na podstawie bólu w klatce piersiowej zdiagnozował zapalenie przełyku, ale nie uwidoczniono zmian zapalnych w badaniu endoskopowym. Sekcja zwłok uwidocznila koncentryczny przerost mięśnia sercowego, stenozę aortalną i stenozę naczyń wieńcowych, w tym zwapnienia w prawej tętnicy wieńcowej. Zmiany w płucach obejmowały zastój i obrzęk.
Nikolic 2012	Nowotwory złośliwe	Rak sutka	42-letni transseksualny mężczyzna stosujący leczenie hormonalne od ok. 2 lat (testosteron domięśniowo w dawce 250 mg co 2 tygodnie) i poddany podskórnej obustronnej mastektomii przed rokiem po której leczenie hormonalne testosteronem stosowane było przez 17 dni na kolejne 12 miesięcy, przyjęty do kliniki z powodu bolesnej zmiany w okolicy brodawki sutkowej lewej. Biopsja wykazała łagodny charakter zmiany. Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów ujemny. RTG kłp wykazało zmiany w węzłach chłonnych oraz przerzuty do płuc. Badanie histologiczne zoperowanej zmiany wykazało złośliwy nowotwór przewodowy. Brak receptorów progesteronowych i

Doniesienie	Kategoria	Rozpoznanie	Opis przypadku
			estrogenowych, obecność receptorów Ki-67 oraz androgenowych. Zastosowano chemioterapię neoadjuwantową.
Shao 2011			Przypadek A. 53-letni mężczyzna od 5 lat stosujący leczenie hormonalne testosteronem w iniekcji oraz letrozolem (inhibitorem aromatazy) ze względu na endometriozę. Po zakończeniu leczenia letrozolem zauważono zmianę wyczuwalną w badaniu palpacyjnym w lewej piersi. Obustronna mastektomia wykazała przewodowego raka piersi. Wywiad rodzinny onkologiczny w kierunku raka piersi dodatni (ciocia ze strony matki) oraz w kierunku raka jajnika (babcia ze strony matki). BRCA(-). Zastosowano leczenie adjuwantowe.
			Przypadek B. 27-letni transseksualny mężczyzna od 6 lat leczony hormonalnie testosteronem. W badaniu histologicznym 2,5 cm przewodowy rak sutka, nisko zróżnicowany. Wywiad rodzinny w kierunku raka piersi dodatni (babcia ze strony matki). BRCA(-). Zastosowano leczenie adjuwantowe.
Dizon 2006			46-letni transseksualny mężczyzna poddany obustronnej mastektomii (bez histerektomii i owariektomii), stosujący leczenie hormonalne testosteronem (Delatesteryl) od 5 lat. Przyjęty z objawami dyskomfortu w jamie brzusznej od 3 miesięcy. Dodatni wywiad w kierunku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, astmy o łagodnym nasileniu, nadciśnienia tętniczego i usunięcia łagodnej zmiany w roku 2004. Stosowane leczenie: enalapril i atenolol. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku nowotworów (ojciec). Ujemny wywiad ginekologiczny. W badaniu TK uwidoczniono masę guza o średnicy 25 cm. Zastosowano leczenie oparte na pochodnych platyny. Rekomendowano przerwanie leczenia hormonalnego. Pacjent w remisji stosował leczenie przez rok czasu.
Hage 2000		Rak jajnika	Przypadek A. 45-letni transseksualny mężczyzna od 18 lat leczony hormonalnie testosteronem podawanym domięśniowo w dawce 250 mg 2x/tydzień. Po roku leczenia hormonalnego poddany histerektomii, a po 10 latach falloplastyce. Przyjęty przez lekarza pierwszego kontaktu w związku z bólem w dolnych partiach jamy brzusznej i zmianie rytmu defekacji od 2 miesięcy. Przy przyjęciu do szpitala, guz w dolnym prawym kwadrancie jamy brzusznej wyczuwalny w badaniu palpacyjnym. Badanie TK uwidocznilo policystyczny guz, w badaniach biochemicznych poziom CA-125= 4 653 U/ml. Wywiad rodzinny w kierunku raka jajnika ujemny. Zmianę wielkości 17x22 cm usunięto laparoskopowo wraz z 40 cm odcinkiem jelita. Zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny.
			Przypadek B. 38-letni transseksualny mężczyzna leczonym hormonalnie od roku testosteronem domięśniowym podawanym w dawce 250 mg 2x/tydzień, po mastektomii, przyjęty do kliniki w celu przeprowadzenia histerektomii i owariektomii. W przedoperacyjnym usg uwidoczniono zmianę o wymiarach 8x7x7 cm po lewej stronie macicy. W badaniu TK uwidoczniono powiększone przydatki i wodobrzusze. Zmianę wielkości 10x9x5 cm usunięto wraz z przeprowadzeniem histerektomii, owariektomii i limfadenektomii. Usunięto także zmianę wielkości 3x1 cm obecną na jelicie zstępującym. Nie stosowano chemioterapii w tym przypadku.

Doniesienie	Kategoria	Rozpoznanie	Opis przypadku
Coombes 1978	Nowotwory łagodne	Gruzołak wątrobowy	27-letni transseksualny mężczyzna leczony methyltestosteronem (50 mg 2x/d) z rozpoznaniem gruczolaka wątroby po 3 latach terapii . W tym okresie historia medyczna obejmowała chorobę wrzodową dwunastnicy, epizody krwawych wymiotów i wagotomię. Obustronna mastektomia i histerektomia, dokonana po 2 latach leczenia hormonalnego. Jajniki zachowano. W ciągu miesiąca od rozpoznania pacjenta poddano częściowej prawostronnej hepatektomii.
Mowl 2009	Choroby OUN	Rzekomy guz mózgu	23-letni transseksualny mężczyzna przyjęty z powodu bólu głowy, utrzymującego się od 2 miesięcy, nasilającego się od rana, podczas kaszlu, ziewania i w pozycji leżącej, bez określonej lokalizacji. W okresie ok. 2 tygodni przed przyjęciem wystąpiły zaburzenia widzenia i przejściowa utrata wzroku. Leczenie hormonalne testosteronem w postaci domięśniowej 1x/tydzień. Mastektomia w przeszłości. Na podstawie badań okulistycznych (ciśnienie w gałce ocznej, badanie dna oka, punkcja łądźwiowa, TK) rozpoznano samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Zalecono zmniejszenie dawki testosteronu o połowę i przyjmowanie acetazolamidu. W ciągu kilku miesięcy objawy ustąpiły.
Pui 2008	Zapalenia stawów	Dna moczanowa i hiperurykemia	48-letni transseksualny mężczyzna przyjęty do kliniki reumatologii z powodu napadu dny moczanowej zdiagnozowanej 2 lata wcześniej. Leczenie hormonalne stosowane od ok. 17 lat. Poddany operacji zmiany płci. Od tego czasu leczenie testosteronem w niskiej dawce(100 mg 1 x co 3 miesiące). Leczenie dyslipidemii bezafibratem. Wywiad rodzinny w kierunku dny dodatni w linii męskiej (ojciec, brat i kuzyn) i ujemny w linii męskiej.



### 4.3. Wnioski

Odnalezione dowody naukowe wskazują, że występowanie zaburzeń orientacji płciowej może wpływać na śmiertelność, współwystępowanie chorób psychicznych. Jednocześnie istniejące dowody naukowe w postaci przeglądów systematycznych nie wykazują, że stosowane leczenie hormonalne ma wpływ na śmiertelność. Może jednak wpływać na jakość życia osób transseksualnych. Odnalezione badania obserwacyjne stanowią uzupełnienie przeglądów systematycznych i stawiają terapię hormonalną w innym świetle – wnioski autorów sugerują pozytywny wpływ hormonoterapii na samopoczucie pacjentów (choć nieudowodniony bezpośrednio) a także akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionych dowodów naukowych w odniesieniu do przedmiotu zlecenia wpływ mają następujące ograniczenia:

1. W populacji FTM nie przedstawiono wyników wyłącznie w populacji leczonej testosteronem doustnym, który jest przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia. W badaniach lek ten stosowany był rzadko w populacji FTM.
2. W początkowym etapie leczenia do leków hormonalnych dodawano leki z grupy agonistów GnRH, które nie są przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia.

## 5. Analiza kosztów leczenia psychiatrycznego oraz leczenia hormonalnego

### 5.1. Koszty leczenia psychiatrycznego

W każdym roku udzielono po 1 142 świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu opieki psychiatrycznej we wskazaniu F64.0. Koszty tych świadczeń wyniosły w roku 2013 – ok. 95 tys. zł. Natomiast w roku 2014 – koszty tych świadczeń wyniosły ok. 80 tys. zł. Szczegółowe dane dotyczące liczby i wartości udzielanych świadczeń przedstawia tabela poniżej. Najistotniejszą składową kosztową były świadczenia udzielane ambulatoryjnie.

**Tabela 9. Koszty świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień sfinansowane ze środków NFZ w rozpoznaniu F64.0 w latach 2013-2014**

F64.0 TRANSSEKSUALIZM	2013		2014		Łącznie	
	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń
Osobodzeń w oddz psychiatrycznym	2	3 000,00 zł			2	3 000,00 zł
Porada kontrolna - 0,25 godziny	35	940,20 zł	22	481,20 zł	57	1 421,40 zł
Porada lekarska diagnostyczna - 0,75 godziny	68	5 253,48 zł	83	5 118,84 zł	151	10 372,32 zł
Porada lekarska informacyjna w izbie przyjęć	6	0,00 zł	1	0,00 zł	7	0,00 zł
Porada lekarska terapeutyczna - 0,50 godziny	232	12 391,80 zł	275	12 208,26 zł	507	24 600,06 zł
Porada psychologiczna - 0,75 godziny	352	25 101,20 zł	299	16 701,76 zł	651	41 802,96 zł
Porada psychologiczna diagnostyczna - 0,75 godziny	14	1 031,40 zł	20	1 416,96 zł	34	2 448,36 zł
Sesja psychoterapii indywidualnej wykonana przez osobę w trakcie szkolenia do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty - min. 1 godz.	113	9 716,00 zł	149	10 847,30 zł	262	20 563,30 zł
Sesja psychoterapii indywidualnej wykonywana przez psychoterapeutę - min. 1 godz.	300	36 015,00 zł	293	32 256,00 zł	593	68 271,00 zł
Sesja psychoterapii rodzinnej (uczestnik) - 1 godzina	2	72,00 zł			2	72,00 zł

F64.0 TRANSEKSUALIZM	2013		2014		Łącznie	
	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń
Wizyta/ porada domowa/ środowiskowa miejscowa - od 1 do 1,5 godziny	18	2 167,20 zł			18	2 167,20 zł
<b>Suma</b>	<b>1142</b>	<b>95 688,28 zł</b>	<b>1142</b>	<b>79 030,32 zł</b>	<b>2284</b>	<b>174 718,60 zł</b>

Dodatkowo koszty świadczeń udzielonych w ramach rozpoznania F64 wyniosły w roku 2013 – ok. 37,8 tys. zł. Natomiast w roku 2014 – koszty tych świadczeń wyniosły ok. 16,3 tys. zł. Szczegółowe dane dotyczące liczby i wartości udzielanych świadczeń przedstawia tabela poniżej. Najistotniejszą składową kosztową były świadczenia udzielane ambulatoryjnie.

**Tabela 10. Koszty świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień sfinansowane ze środków NFZ w rozpoznaniu F64 w latach 2013-2014**

F64 ZABURZENIA IDENTYFIKACJI PŁCIOWEJ	2013		2014		Łącznie	
	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń
Osobodzeń w oddz psychiatrycznym			4	2 359,20 zł	4	2 359,20 zł
Osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży	4	11 317,68 zł			4	11 317,68 zł
Osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży z korektorem 0,7 - przepustka	4	2 160,65 zł			4	2 160,65 zł
Porada kontrolna - 0,25 godziny	28	725,88 zł	35	821,73 zł	63	1 547,61 zł
Porada lekarska diagnostyczna - 0,75 godziny	16	1 264,86 zł	22	1 195,83 zł	38	2 460,69 zł
Porada lekarska terapeutyczna - 0,50 godziny	67	3 232,14 zł	72	2 893,08 zł	139	6 125,22 zł
Porada psychologiczna - 0,75 godziny	156	9 985,92 zł	69	4 567,44 zł	225	14 553,36 zł
Porada psychologiczna diagnostyczna - 0,75 godziny	19	1 360,26 zł	19	1 099,80 zł	38	2 460,06 zł
Porada psychologiczna dla dzieci, młodzieży - 0,75 godziny	2	128,00 zł			2	128,00 zł

F64 ZABURZENIA IDENTYFIKACJI PŁCIOWEJ	2013		2014		Łącznie	
	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń	Liczba świadczeń	Wartość świadczeń
Sesja psychoterapii indywidualnej - leczenie uzależnień - 1 godzina			1	0,00 zł	1	0,00 zł
Sesja psychoterapii indywidualnej wykonana przez osobę w trakcie szkolenia do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty - min. 1 godz.	22	1 720,60 zł	2	161,00 zł	24	1 881,60 zł
Sesja psychoterapii rodzinnej (uczestnik) - 1 godzina	54	5 601,96 zł	33	3 252,34 zł	87	8 854,30 zł
Sesja wsparcia psychospołecznego (uczestnik) - 1 godzina	10	344,00 zł	2	64,04 zł	12	408,04 zł
<b>Suma</b>	<b>382</b>	<b>37 841,95 zł</b>	<b>276</b>	<b>16 633,76 zł</b>	<b>658</b>	<b>54 475,71 zł</b>

## 5.2. Koszty leczenia hormonalnego pojedynczego pacjenta

W celu oszacowania kosztów leczenia hormonalnego przyjęto następujące założenia:

- każdy z leków będzie stosowany w monoterapii,
- 1 opakowanie danego produktu leczniczego wystarcza na 1 miesiąc terapii,
- koszty oszacowano w rocznym horyzoncie czasowym,
- ceny produktów leczniczych przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

**Tabela 11. Roczne koszty stosowania poszczególnych leków hormonalnych**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	CD	Dopłata pacjenta	Dopłata NFZ	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta
Cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg	20 szt.	51,27	20,22	31,05	615,24	372,60	242,64
	Androcur, tabl., 50 mg	50 tabl.	110,9	33,27	77,63	1330,80	931,56	399,24
Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprest, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	12,58	8,22	4,36	150,96	52,32	98,64
	Cyprest, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 tabl.	36,52	23,47	13,05	438,24	156,60	281,64
	Cyprodiol, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	11,79	7,43	4,36	141,48	52,32	89,16
	Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt.	10,88	6,52	4,36	130,56	52,32	78,24
	Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt.	29,72	16,67	13,05	356,64	156,60	200,04
	Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 tabl.	14,62	10,26	4,36	175,44	52,32	123,12
	Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 tabl.	34,82	21,77	13,05	417,84	156,60	261,24
	OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 tabl.	11,88	7,52	4,36	142,56	52,32	90,24
	OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 tabl.	34,29	21,24	13,05	411,48	156,60	254,88
	Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 tabl.	12,02	7,66	4,36	144,24	52,32	91,92
	Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 tabl.	34,82	21,77	13,05	417,84	156,60	261,24
Estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	25,81	17,75	8,06	309,72	96,72	213
	Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g	28 szt.	32,83	18,73	14,10	393,96	169,20	224,76
	Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	42,59	14,38	28,21	511,08	338,52	172,56
	Estraderm MX 100, system transdermalny, 100 µg/24h	6 szt.	26,15	14,06	12,09	313,80	145,08	168,72

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	CD	Dopłata pacjenta	Dopłata NFZ	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta
	Estraderm MX 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	15,24	12,22	3,02	182,88	36,24	146,64
	Estraderm MX 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	18,49	12,44	6,05	221,88	72,60	149,28
	Estradot 100, system transdermalny, 100 µg/24h	8 szt.	34,37	18,25	16,12	412,44	193,44	219
	Estrofem, tabl. powl., 2 mg	28 tabl.	15,55	5,97	9,58	186,60	114,96	71,64
	Estrofem mite, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	13,31	8,52	4,79	159,72	57,48	102,24
	Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	17,5	9,44	8,06	210,00	96,72	113,28
	Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	20,69	17,67	3,02	248,28	36,24	212,04
	Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	21,89	15,84	6,05	262,68	72,60	190,08
	Progynova 21, tabl. powl., 2 mg	21 tabl.	11,69	4,5	7,19	140,28	86,28	54
	System 50, system transdermalny, plaster, 50 µg/24h	6 szt.	20,81	14,76	6,05	249,72	72,60	177,12
Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg	60 kaps.	44,23	13,27	30,96	530,76	371,52	159,24

### 5.3. Roczne koszty leczenia hormonalnego w populacji osób transseksualnych

W celu oszacowania wpływu na budżet stosowanych terapii przyjęto następujące założenia:

- każdy z leków będzie stosowany w monoterapii,
- 1 opakowanie danego produktu leczniczego wystarcza na 1 miesiąc terapii,
- koszty oszacowano w rocznym horyzoncie czasowym,
- ceny produktów leczniczych przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,
- dana osoba nie zmieni terapii w ciągu roku.

Na podstawie danych NFZ oszacowano, że w latach 2013-2014 ze świadczeń gwarantowanych w zakresie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień skorzystało odpowiednio 97 mężczyzn i 118 kobiet z rozpoznaniem F64.0 w 2013 roku oraz 105 mężczyzn i 130 kobiet z tym samym rozpoznaniem w 2014 roku.

**Tabela 12. Liczba osób sprawozdanych do NFZ z rozpoznaniem F64.0 w latach 2013-2014**

F64.0	2013	2014
Mężczyzna	97	105
Kobieta	118	130
Łącznie	215	235

**Tabela 13. Liczba osób sprawozdanych do NFZ z rozpoznaniem F64 w latach 2013-2014**

F64	2013	2014
Mężczyzna	43	37
Kobieta	36	29
Łącznie	79	66

W celu oszacowania wpływu na budżet płatnika kosztów terapii, założono, że w scenariuszu pesymistycznym leczonych będzie w kolejnym roku tyle samo osób co w 2014 roku w obu wskazaniach (F64+F64.0). Przyjęto średni, minimalny i maksymalny wariant w oparciu o średni, minimalny i maksymalny koszt terapii wyznaczony powyżej.

Wariant średni zakłada, że każdy pacjent stosuje terapię o uśrednionym koszcie. Wariant maksymalny zakłada, że każdy pacjent jest leczony terapią o najwyższym koszcie, a wariant minimalny zakłada, że każdy pacjent jest leczony terapią o koszcie minimalnym.

**Tabela 14. Roczne wydatki na leczenie hormonalne estrogenowe**

Leczenie hormonalne estrogenowe N=142	Koszt pojedynczego pacjenta			Koszt całej populacji		
	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta
Wariant średni	269,21	107,42	161,79	38228,22	15254,21	22974,01
Wariant min.	130,56	36,24	54	18539,52	5146,08	7668,00
Wariant max.	1841,88	1270,08	571,8	261546,96	180351,36	81195,60

**Tabela 15. Roczne wydatki na leczenie hormonalne testosteronem**

Leczenie hormonalne testosteronem N=159	Koszt pojedynczego pacjenta			Koszt całej populacji		
	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta
Wariant średni	530,76	371,52	159,24	84390,84	59071,68	25319,16
Wariant min.	530,76	371,52	159,24	84390,84	59071,68	25319,16
Wariant max.	530,76	371,52	159,24	84390,84	59071,68	25319,16

Łączne koszty leczenia w obu populacjach wynoszą średnio 122 tys. zł, w tym odpowiednio ok. 74,3 tys. oraz 48,2 tys. zł kosztów NFZ i kosztów pacjenta. W wariantcie maksymalnym roczne koszty całkowite leczenia hormonalnego mogą wynieść 346 tys. zł, w tym 239,4 tys. zł kosztów NFZ oraz 106,5 tys. zł kosztów pacjenta. Szczegóły przedstawia tabela poniżej. Wydatki w scenariuszu maksymalnym są uzależnione od wysokich kosztów cyproteronem sprzedawanym oddzielnie od terapii estrogenami.

**Tabela 16. Łączne roczne wydatki na leczenie hormonalne**

	Roczny koszt terapii	Roczny koszt NFZ	Roczny koszt pacjenta
Wariant średni	122 619,06	74 325,89	48 293,17
Wariant min.	102 930,36	64 217,76	32 987,16
Wariant max.	345 937,80	239 423,04	106 514,76

Ze względu na dostępność jednego opakowania leku zawierającego testosteron, koszty leczenia FTM są uzależnione w największym stopniu od przyjętego dawkowania leku i współpracy ze strony pacjenta.

#### 5.4. Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych oszacowań i wnioskowanie na ich podstawie w odniesieniu do przedmiotu zlecenia wpływ mają następujące ograniczenia:



3. W populacji FTM nie przedstawiono wyników wyłącznie w populacji leczonej testosteronem doustnym, który jest przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia. W badaniach lek ten stosowany był rzadko w populacji FTM.
4. W początkowym etapie leczenia do leków hormonalnych dodawano leki z grupy agonistów GnRH, które nie są przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia.

## 6. Piśmiennictwo

### Rekomendacje kliniczne

1. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spach NP, Tangpricha V, Montori VM. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3132-54, 2009
2. Meriggiola MC, Jannini EA, Lenzi A, Maggi M, Manieri C. Endocrine treatment of transsexual persons: and endocrine society clinical practice guideline: commentary from a European perspective. *European Journal of Endocrinology* (2020) 162: 831-3.
3. NHS. A guide to hormone therapy for trans people. Trans wellbeing and healthcare. Grudzień 2007. [www.dh.gov.uk/publications](http://www.dh.gov.uk/publications).
4. Sherbourne Health Centre 2009. Guidelines and Protocols for comprehensive primary Health care for trans clients. Toronto April 2009
5. The World Professional Association for Transgender Health, Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, 2012
6. UnitedHealthcare, Gender dysphoria (gender identity disorder) treatment. Coverage Determination Guideline (Effective: 06/01/2015)
7. Association for Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Issues in Counseling (ALGBTIC). Competencies for Counseling with Transgender Clients, Approved by ALGBTIC Board - September 18, 2009, Approved by American Counseling Association Governing Council - November 7, 2009

### Badania włączone do przeglądu

1. Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a Systematic review and meta-analyses. *Clinical endocrinology* (2010) 72, 1-10
2. Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad Ayman, Erwin PJ, Montori VM. Hormonal therapy and sex reassignment: a Systematic review and meta-analyses of quality of life and psychological outcomes. *Clinical endocrinology* (2010) 72, 214-31
3. Gómez-Gil E, Zubiarre-Elorza L, Esteva I, Guillamon A, Godas T, Almaraz MC, Halperin I, Salamero M. Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology* (2012) 37, 662-70
4. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JAJ, de Ronde W, van Trotsenburg MAA. A long-term follow up study of mortality in transsexuals receiving Treatment with cross-sex hormones. *European Journal of Endocrinology* (2011) 164: 635-42
5. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term Treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 19-25, 2008
6. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson ALV, Langstrom N, Landen M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One* 2011, vol 6(2): 1-8
7. Khatchadourian K, Amed S, Metzger DL. Clinical management of youth with gender dysphoria in Vancouver. *J Pediatr* 2014; 164: 906-11
8. Wierckx K, van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher A, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* 2014; 11: 1999-2011
9. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber J, Tempfer CB. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No 1, March 1, 2010

## 7. Załączniki

### Załącznik 1. Strategia wyszukiwania - PubMed

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	gender identification disorders (Word variations have been searched)	8 788
#2	gender identification disorder (Word variations have been searched)	6 450
#3	transsexual (Word variations have been searched)	984
#4	transsexualism (Word variations have been searched)	3 060
#5	#1 or #2 or #3 or #4	12 534
#6	estradiol (Word variations have been searched)	112 005
#7	testosterone (Word variations have been searched)	87 841
#8	cyproterone or cyproteron (Word variations have been searched)	3 306
#9	#6 or #7 or #8	177 794
#10	#5 and #9	496
#11	#10 po usunięciu duplikatów, zawężeniu do badań na ludziach, publikacji w języku angielskim i polskim	441

### Załącznik 2. Strategia wyszukiwania – OVID SP

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	gender identification disorders (Word variations have been searched)	13 742
#2	gender identification disorder (Word variations have been searched)	13 312
#3	transsexual (Word variations have been searched)	1 416
#4	transsexualism (Word variations have been searched)	1 502
#5	#1 or #2 or #3 or #4	10 899
#6	estradiol (Word variations have been searched)	13 735
#7	testosterone (Word variations have been searched)	15 471
#8	cyproterone or cyproteron (Word variations have been searched)	4 500
#9	#6 or #7 or #8	5 368
#10	#5 and #9	5 066
#11	#10 po usunięciu duplikatów, zawężeniu do badań na ludziach, publikacji w języku angielskim	2 669

### Załącznik 3. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	gender identification disorders (Word variations have been searched)	2102
#2	gender identification disorder (Word variations have been searched)	2102
#3	transsexual (Word variations have been searched)	36
#4	transsexualism (Word variations have been searched)	40

#5	#1 or #2 or #3 or #4	2 153
#6	estradiol (Word variations have been searched)	6 903
#7	testosterone (Word variations have been searched)	4 130
#8	cyproterone or cyproteron (Word variations have been searched)	513
#9	#6 or #7 or #8	10 032
#10	#5 and #9	76

**Załącznik 4. Strategia wyszukiwania – clinicaltrials.gov**

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	transsexualism	7

Data ostatniego przeszukiwania: 13.07.2015 r.