

Hormonbehandling vid könsdysfori - vuxna

En systematisk översikt och utvärdering av medicinska aspekter

Publicerad på SBU:s webbplats 2022-09-07.

www.sbu.se/348



STATENS BEREDNING FÖR
MEDICINSK OCH SOCIAL
UTVÄRDERING

Innehåll

Sammanfattning.....	2
1. Inledning.....	4
Uppdrag.....	4
Syfte	4
2. Bakgrund	5
3. Metod	5
Frågor	5
Urvalskriterier	5
Avgränsningar	6
Process för urval av studier	6
Litteratursökning	6
Litteratursökning efter artiklar om könsdysfori och hormonbehandling.....	7
Bedömning av relevans	7
Bedömning av risk för bias.....	7
Bedömning av resultatens tillförlitlighet	8
4. Urval av studier	8
5. Psykosociala utfall.....	10
Sammanfattning.....	10
Ingående studier	13
6. Dödlighet.....	16
Sammanfattning.....	16
Ingående studier	16
7. Tumörer	17
Sammanfattning.....	17
Ingående studier	19
Benigna tumörer i skallen.....	19
Bröstcancer.....	20
Prostatacancer.....	21
Övriga tumörer	22
8. Skelett.....	23
Sammanfattning.....	23

Ingående studier	25
9. Hjärt-kärlhändelser och ämnesomsättning	27
Sammanfattning.....	28
Ingående studier	32
Akuta kardiovaskulära händelser	32
Blodtryck.....	33
Blodfetter.....	34
Tromboembolism	34
Diabetes och insulinkänslighet.....	36
Leverpåverkan.....	36
10. Diskussion	37
Kontrollgrupper.....	39
11. Ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling.....	41
Sammanfattning.....	41
Förekomst av ändrad uppfattning om könskonträr behandling hos vuxna.....	41
Återgång till ursprungligt kön – vuxna	41
Ändrad uppfattning om könsidentitet eller behandling uttryckt i enkäter, intervjuer eller journaler	42
Diskussion	47
12. Medverkande.....	48
Projektgrupp.....	48
Sakkunniga	48
SBU:s Kansli	48
Externa granskare	48
Bindningar och jäv	48
13. Ordförklaringar och förkortningar.....	49
14. Referenser.....	52
15. Bilagor	58

Sammanfattning

SBU och Socialstyrelsen har överenskommit att SBU ska utvärdera medicinska effekter och bieffekter av hormonbehandling hos vuxna med könsdysfori. Rapporten ska tjäna som underlag till en uppdatering av Socialstyrelsens kunskapsstöd ”God vård av vuxna med könsdysfori” som publicerades år 2015. Att uppleva att man har en annan könstillhörighet betecknas som

könsinkongruens vilket vanligen är kopplat till en dysfori med psykosocial påverkan. Könskonträr hormonbehandling, det vill säga behandling med det motsatta könets könshormon, östrogen eller testosteron, medför kroppsliga förändringar mot det motsatta (önskade) könet. Behandlingen kan vara livslång. Sådan behandling kan medicinskt sett påbörjas i vilken ålder som helst men startas i Sverige tidigast kring sextonårsåldern.

Detta är en systematisk sammanställning av den litteratur som rör könskonträr hormonbehandling av vuxna. Rapporten har gjorts i enlighet med SBU:s metodik. Etiska och hälsoekonomiska effekter har inte utvärderats då detta kommer att göras i Socialstyrelsens kunskapsstöd.

Sammantaget är det vetenskapliga underlaget rörande medicinska effekter och bieffekter av könskonträr hormonbehandling hos vuxna med könsdysfori begränsat och med metodologiska brister. Den vetenskapliga litteraturen är heterogen och vanligen har förhållandevis få individer utvärderats i de olika studierna. Det saknas randomiserade studier. I de fall det finns jämförelsegrupper har de ofta hämtats ur den omgivande befolkningen och vanligen är dessa matchade för ålder. Det finns också studier där man undersökt personerna före och efter det att den könskonträra behandlingen startats och på så vis blir personerna sina egna kontroller. Dock är det ofta färre personer som kan utvärderas efter än före behandlingsstart. Detta bortfall vid uppföljning skapar en selektion som gör resultaten osäkra eftersom de identifierade studierna inte redovisar förändringar hos enskilda personer före och efter behandling, utan bara som gruppmedelvärden för de som undersökts. Det finns skillnader i ålder, behandlingstid och uppföljningstid mellan studierna vilket gör jämförelser osäkra. Ofta är också uppföljningstiden kort vilket gör att man riskerar att underskatta den verkliga förekomsten av de flesta utfallen. Effekt av olika könskonträra behandlingar, hormonbehandling och kirurgi, kan inte alltid särskiljas utan resultaten i studierna beskriver ibland resultatet av hela behandlingsstrategin. Detta har främst betydelse för de psykosociala utfallen.

Det finns en association mellan förbättrat psykologiskt välbefinnande på kort sikt (upp till 12 månader) och könskonträr hormonbehandling, men det vetenskapliga underlaget medger inte bedömning på längre sikt. På grund av hög risk för bias går det inte att bedöma om denna kortsiktiga förbättring beror på den könskonträra behandlingen eller andra faktorer. I övrigt går det inte att bedöma psykosociala effekter.

Det finns ett visst underlag för att östrogenbehandlade transkvinnor (MtF) har en ökad benägenhet för att få blodproppar av olika slag. Storleken på riskökningen går inte att avgöra.

Det går inte att bedöma risken för cancerutveckling. Det finns dock data som antyder en ökad risk för meningiom som är kopplad till behandling med cyproteronacetat hos transkvinnor (MtF). I en stor registerstudie sågs en högre allmän dödlighet hos transsexuella med könskonträr hormonbehandling jämfört med personer ur den omgivande befolkningen. Tillförlitligheten för detta fynd kan inte

bedömas då vi inte identifierat någon annan studie av dödlighet. Det går inte att bedöma effekter på skelett och effekter på hjärta. Man kan inte se någon tydlig diabetesutveckling men insulinkänsligheten förefaller öka hos transmän (FtM) och minska hos transkvinnor (MtF).

För förekomst av ändrad uppfattning om könskonträr behandling hos vuxna är det vetenskapliga underlaget mycket begränsat och det går inte att göra en sammanvägning av studiernas resultat.

För att förbättra kunskapsläget behövs långtidsuppföljningar, till exempel i ett kvalitetsregister, av utfall och bieffekter. Det behövs också tidsseriestudier av enskilda personer från innan start av behandling och under behandlingstiden. Vidare finns behov av kvantitativa och kvalitativa studier kring ändrad uppfattning och könstillhörighet och detransitionering för att undersöka förekomsten och bakgrunden.

1. Inledning

Rapporten fokuserar på de medicinska effekter och bieffekter som beskrivits hos transsexuella personer som fått könskonträr hormonbehandling.

De utfall som undersökts är

Psykosociala effekter

Påverkan på skeletthälsa

Död

Tumörutveckling

Påverkan på hjärtkärlsystemet och ämnesomsättning

Uppdrag

Socialstyrelsen avser att uppdatera det nationella kunskapsstödet ”God vård av vuxna med könsdysfori”. Som en del av detta har SBU fått en förfrågan från Socialstyrelsen att i en systematisk litteraturöversikt utvärdera medicinska effekter och bieffekter av hormonbehandling med könskonträrt syfte.

Syfte

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

2. Bakgrund

Könsdysfori förekommer i alla åldrar.

Under det senaste decenniet fram till 2019 skedde en kraftig ökning av antalet personer som sökte för könsidentitetsstörningar i Sverige [1]. Störst ökning ses hos kvinnor mellan 18 och 24 års ålder men ökning ses i alla åldersgrupper, även hos barn och unga. Det finns inga samlade data i Sverige som visar hur stor andel respektive karakteristika för dem som söker vård för könsdysfori som sedan går vidare (respektive *inte* går vidare) med könskonträr hormonbehandling och andra könskonträra behandlingar.

Det förekommer att könsdysfori hos ungdomar behandlas med pubertetshämmande läkemedel för att lindra dysforin medan utredningen pågår. I de fall könsdysforin kvarstår och personen önskar gå vidare med en övergång mot det önskade könet följs den pubertetshämmande behandlingen av könskonträr hormonbehandling. Hos de flesta över 18 år där behandling av könsdysfori kommer i fråga ges könskonträr hormonbehandling. Avsikten är då att lindra dysforin och att fysiskt förändra kroppen i riktning mot den upplevda och önskade könsidentiteten. Detta sker med hjälp av behandling med östrogen till transkvinnor (MtF) och testosteron till transmän (FtM). Transkvinnor behandlas ofta med någon form av testosteronblockerande behandling så länge testiklarna inte har opererats bort.

3. Metod

Frågor

- a) *Vilket vetenskapligt underlag finns för effekter och bieffekter av könskonträr hormonbehandling av könsdysfori hos vuxna?*

Urvalskriterier

Population

Personer över 18 års ålder med könsdysfori.

Interventioner

Könskonträr hormonbehandling med östrogen eller testosteron.

Kontrollintervention

Ingen hormonell behandling.

Utfallsmått

Påverkan på könsdysfori, psykosocial hälsa/ohälsa-livskvalitet och kognitiva funktioner. Effekter på död, cancerutveckling, hjärta/kärl och skeletthälsa samt förekomst av ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling.

Studiedesign

Randomiserade studier. Prospektiva studier med kontrollgrupp där så är möjligt. För psykosociala utfall utvärderas i första hand observationsstudier med data före och efter behandling. Systematiska översikter av PRISMA-standard [2] inkluderas. Studierna ska vara publicerade i tidskrifter med *peer review*.

Avgränsningar

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

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

Process för urval av studier

Projektprocessen följer PRISMA:s riktlinjer [2] och SBU:s metodbok [3].

Litteratursökning

Projektets informationsspecialister utformade och genomförde litteratursökningarna i samråd med projektledaren och projektets sakkunniga. För att identifiera studier om hormonbehandling av könsdysfori skapades en sökstrategi genom att delvis återanvända söktermer för hormonbehandling från två andra systematiska översikter på området [4, 5]. I sökstrategierna användes söktermer ur databasernas olika ämnesordslister tillsammans med söktermer hämtade ur abstrakt och titlar.

Sökstrategin har sedan kompletterats med termer för hormonbehandlingar som inte undersökts i dessa systematiska översikter men som förekommer i en svensk kontext. Detta sökblock för hormonbehandling kombinerades med samma sökblock för könsdysfori som använts i sökningen om könsdysfori och barn.

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

Fullständiga sökstrategier redovisas i Bilaga 1.

Sökningarna utfördes i följande internationella databaser:

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

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

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

Sista sökdatum för litteratursökningarna är den 21 januari 2022.

Litteratursökning efter artiklar om könsdysfori och hormonbehandling

För att identifiera studier om hormonbehandling av könsdysfori skapades en sökstrategi genom att delvis återanvända söktermer för hormonbehandling från två andra systematiska översikter på området [4, 5]. Sökstrategin har sedan kompletterats med termer för hormonbehandlingar som inte undersökts i dessa systematiska översikter men som förekommer i en svensk kontext. Detta sökblock för hormonbehandling kombinerades med samma sökblock för könsdysfori som använts i sökningen om könsdysfori och barn.

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

Fullständiga sökstrategier redovisas i Bilaga 1.

Bedömning av relevans

En första sortering gjordes i EndNote version X9 av projektledaren. Gallring och relevansbedömning gjordes av två experter i par oberoende av varandra. Tabellering görs av projektledningen i samråd med experterna.

Enstaka artiklar har diskuterats inom hela gruppen. Sakkunniga har inte bedömt studier där man är författare.

Bedömning av risk för bias

Risk för bias i de inkluderade studierna har bedömts utifrån SBU:s granskningsmallar för studiedesignen observationsstudier [7]. Bedömning av bias i åtta domäner gjordes av två sakkunniga i par oberoende av varandra. Studier som bedömdes ha hög risk för bias någon domän domäner och har inte tagits med i rapporten. Dessa studier redovisas i Bilaga 2.

Sakkunniga har inte bedömt studier till vilka man är författare.

Bedömning av resultatens tillförlitlighet

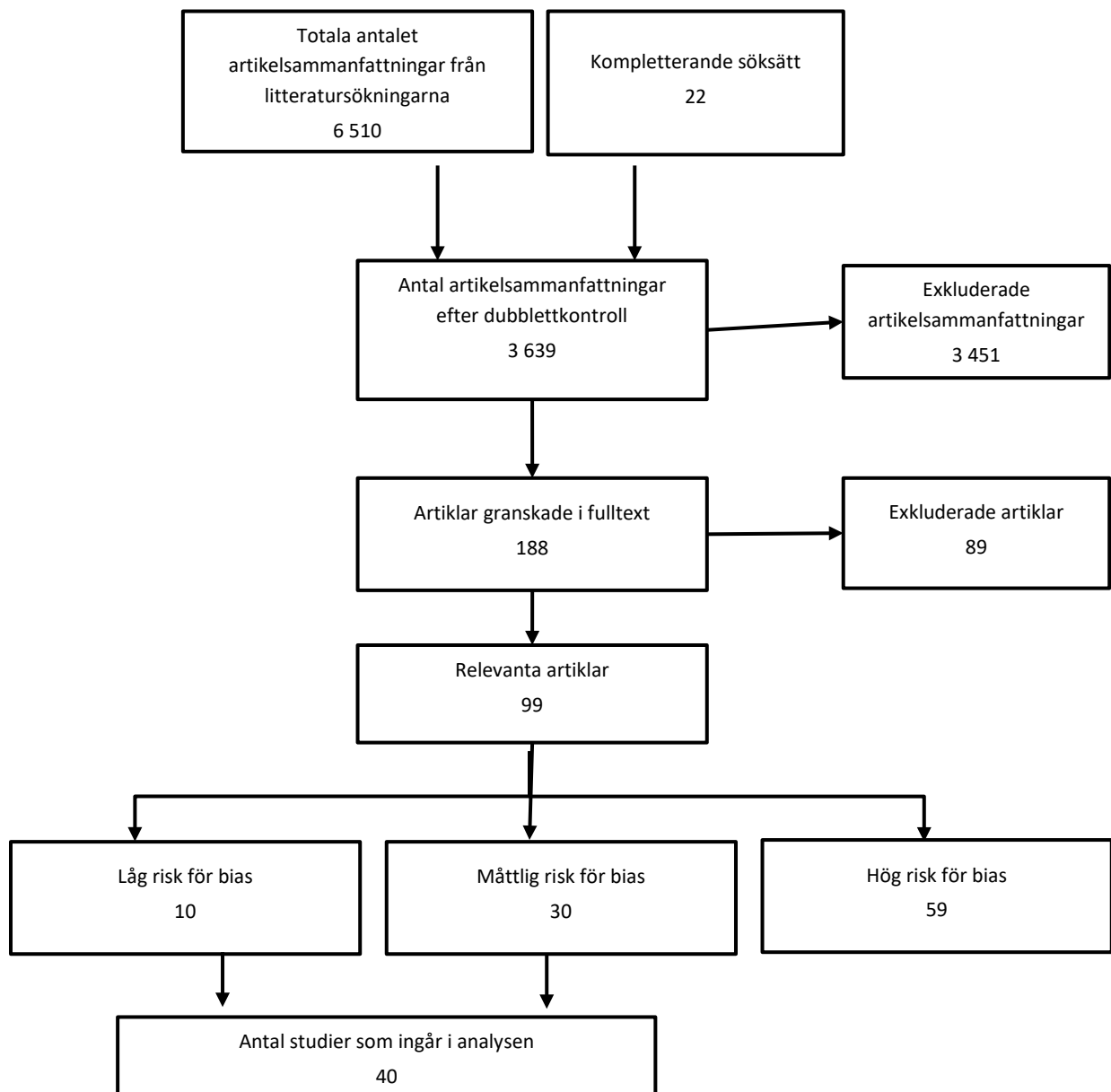
Risk för bias (snedvridning) i resultaten har bedömts enligt GRADE [3]

4. Urval av studier

Urvalet av studier redovisas som flödesschema i Figur 4.1.

Litteratursökningen resulterade i totalt 6 510 artikelsammanfattningar och ytterligare 22 hittades vid citeringssökning och genomgång av referenslistor. Av dessa lästes 188 i fulltext och 99 bedömdes vara relevanta. 10 bedömdes ha låg risk, 30 måttlig risk och 59 hög risk för bias. De som bedömdes ha hög risk för bias ingår inte i rapporten och redovisas i Bilaga 2.

Figur 4.1 Flödesschema urval av studier



I de fall där det funnits en systematisk översikt som motsvarar utredningens frågeställningar och utfall har denna använts. Den övergripande metodiken i sådana översikter ska då följa PRISMA-riktlinjerna [2]. Översikterna som inkluderas har bedömts enligt AMSTAR [8] och sökstrategierna är granskade av en av SBU:s informationsspecialister. Studier som är publicerade efter översiktens sista sökdatum beskrivs som komplement till den systematiska översikten. Om det funnits flera studier på samma studieunderlag har den senast publicerade, vanligen med längst uppföljningstid, använts.

Effekt av olika könskonträra behandlingar, hormonbehandling och kirurgi, kan inte alltid särskiljas utan resultaten i studierna beskriver ibland resultatet av hela behandlingsstrategin. Detta har främst betydelse för de psykosociala utfallen medan de kroppsliga effekterna av hormonbehandling inte är direkt beroende av eventuella kirurgiska åtgärder.

5. Psykosociala utfall

Vad gäller psykosociala funktioner är avsikten med könskonträr behandling att lindra könsdysfori och eventuella sekundära tillstånd som depression, ångest, etcetera. Behandlingen innebär att man ger testosteron till transmän (FtM) och östrogen till transkvinnor (MtF). Östrogen till transkvinnor (MtF) kombineras oftast med någon form av testosteronblockad eller att testiklarna opereras bort (kastration).

Sammanfattning

Vi har identifierat sex systemiska översikter [9-14] med god metodik (PRISMA) och med olika frågeställningar.

Kristensen och medförfattare [10] undersökte aggressivitet vid testosteronbehandling (behandlingsduration borde ha betydelse, given dos torde vara den konventionella). Resultaten var blandade och man undersökte inte några konsekvenser av en eventuell ökad aggressivitet.

Karalex och medförfattare [9] undersökte effekten av 3 till 12 månaders könskonträr hormonbehandling på kognition. Man fann inga negativa effekter av behandlingen.

Vad gäller psykologiskt välbefinnande och livskvalitet fann Baker och medförfattare att könskonträr hormonbehandling kan vara associerat med förbättrade skattningar av livskvalitet, depression och ångest; men hög risk för bias, små studier och störfaktorer gör resultaten osäkra [12]. Rowniak och medförfattare [14] fann också en association mellan könskonträrbehandling och förbättrad livskvalitet och depressions- och ångestskattningar, men på grund av studiernas låga eller mycket låga kvalitet kunde de inte påvisa ett orsakssamband (dvs. att förbättringen skedde tack vare hormonbehandlingen). Nobili och medförfattare och Baker och medförfattare [12, 13] redovisar översikter om effekter på

livskvalitet och i båda fann man visst stöd för en association mellan könskonträr hormonbehandling och förbättrad livskvalitet på kort sikt, men försämrade livskvalitet i den enda långtidsuppföljningen (5 år) [13]. Studierna hade hög eller måttlig risk för bias. White-Hughes och medförfattare fann (med låg evidensgrad) att psykologisk funktion förbättras på kort sikt (upp till 12 månader) under könskonträr behandling, medan de inte kunde påvisa någon generell förändring vad gäller livskvalitet, möjligen en positiv effekt för transkvinnor (MtF) [11].

Generellt är det få studier som ingår i översiktterna och författarna till översiktterna konstaterar att den evidens som finns för de olika frågeställningarna är bristfällig. Bland annat eftersom studierna saknar kontrollgrupp, symtomen är självrapporterade, studierna är små och uppföljningstiderna är korta.

I en enskild studie som bedömdes ha måttlig till hög risk för bias fann man en viss minskad olust kopplad till kroppsuppfattning efter könskonträr hormonbehandling, medan den generella psykiska besvärnivån var oförändrad [15]. I båda studierna följdes bara ett urval av de ingående studiedeltagarna upp efter behandlingen. Bortfallet vid efterundersökningen tyder på att det har skett en selektion av individer till de behandlingar som undersökts.

Sammanfattningsvis finns det en association mellan visst förbättrat psykologiskt välbefinnande på kort sikt när transpersoner får könskonträr hormonbehandling, men inte på lång sikt. På grund av hög risk för bias går det inte att bedöma om den kortsiktiga förbättringen beror på könskonträr behandling. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och resultatens tillförlitlighet är låg.

Tabell 5:1. Sammanfattning av effekter på psykosociala faktorer av könskonträr hormonbehandling hos vuxna.

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Könsdysfori	van de Grift 2017 [15], tvärsnittsstudie och enbart en undergrupp följdes upp n=201 varav 36 med enbart könskonträr hormonbehandling	Går inte att bedöma eftersom olika skalor (manlig och kvinnlig variant av UGDS) använts före och efter behandling.	Går ej att bedöma	En studie

Depression	Baker 2021 [12], systematisk översikt, 15 studier, n inte redovisat se Tabell 10:1 Rowniak 2019 [14], systematisk översikt, 5 studier, n=404 se Tabell 10:1 White-Hugtho 2016 [11], systematisk översikt 2 studier, n = 154 se Tabell 10:1	Förbättrad Förbättrad Oklart	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet minskad risk för depression	-2 risk för bias ^a -1 precision ^b
Suicid, -tankar	Baker 2021 [12], systematisk översikt 2 studier, n oklart, se Tabell 10:1	Minskad	Kan inte bedömas	En studie
Ångest	Baker 2021 [12], systematisk översikt, 10 studier, n oklart se Tabell 10:1 Rowniak 2019 [14], systematisk översikt, 2 studier, n=164 se Tabell 10:1	Minskad Minskad	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet för minskad ångest	-2 risk för bias ^a -1 precision ^b
Sexual distress	Ristori. 2020 [16], n=301 (160 MtF, 141 FtM) tvärsnittsstudie, varav 72 (36 MtF, 36 FtM) deltog i 2 års uppföljning	Minskad	Kan inte bedömas	En studie
Aggression	Kristensen 2021 [10], systematisk översikt, 7 prospektiva studier, 664 (FtM) se Tabell 10:1	Ökad aggressivitet	Kan inte bedömas	Olika utfall i de ingående studierna
Kognition	Karalexi 2020 [9], systematisk översikt 10 studier, 384 transpersoner, se Tabell 10:1 Van Heesenwijk, 2021 [17], jämförande tvärsnittsstudie, 37 MtF	Ingen påverkan Viss påverkan men oklart hur mycket, bara transkvinnor (MtF)	Kan inte bedömas	-2 risk för bias ^a -2 precision ^b

Livskvalitet / självrapporterade psykiska symtom	Baker 2021 [12], systematisk översikt, 8 studier, n inte angivet, se Tabell 10:1	Förbättrad	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet för förbättrad livskvalitet	-2 risk för bias ^a -1 precision ^b
	Nobili 2019 [13], systematisk översikt, 29 studier, n inte angivet, se Tabell 10:1	Förbättring på kort sikt, men försämring i den enda långtidsuppföljningen (5 år)		
	Rowniak 2019 [14], systematisk översikt, 5 studier, n=211 se Tabell 10:1	Förbättrad		
	White-Hugtho 2016 [11], systematisk översikt, 1 studie, n=83 se Tabell 10:1	Viss förbättring hos transkvinnor (MtF)		
	van de Grift 2017 [15], uppföljningsstudie, n=201, varav 133 med hormon- och kirurgisk behandling, 35 med hormonbehandling och 28 ingen medicinsk behandling.	Ingen förändring på globalt svårighetsindex (=generell psykisk besvärnivå enligt SCL-90) efter behandling.		

^a Selektion svår att bedöma och analys inte baserad på pubertetsstadium.

^b Få studiepersoner, heterogenitet i resultaten.

Ingående studier

White Hugtho och medförfattare [11] presenterar en systematisk översikt av könskonträr hormonbehandling på psykologisk hälsa och livskvalitet med PRISMA-metodik. De identifierade tre prospektiva kohortstudier som alla saknade kontrollgrupp. Sammanlagt ingick 180 transkvinnor (MtF) och 67 transmän (FtM) i studierna. Två av studierna fann minskad ångest, fientlighet och depressiva symtom efter 3 till 6 månader respektive 12 månader. Vad gäller livskvalitet fanns inte tillräcklig underlag för att dra slutsatser om transmän (FtM). Transkvinnor (MtF) kan möjligen förbättras efter hormonbehandling. Författarnas sammanfattning är att det saknas kontrollerade studier av könskonträr hormonbehandlings effekt på psykologiska funktioner och livskvalitet. Evidens av låg kvalitet tyder på att hormonbehandling kan ge förbättrad psykologisk funktion vid undersökning efter 3 till 12 månader medan effekten på livskvalitet är osäker.

Rowniak och medförfattare [14] presenterade en systematisk översikt med PRISMA-metodik av effekt av könskonträr hormonbehandling på depression (5 studier), ångest (2 studier och livskvalitet (3 studier). Man fann en förbättring av samtliga ovanstående utfall. Man kunde inte bedöma kausalitet. Syntesen var narrativ.

Nobili och medförfattare [13] presenterade en systematisk översikt med PRISMA-metodik om livskvalitet. Man fann 29 studier och kunde göra en metaanalys av livskvalitet på basen av 14 studier där transpersoner jämfördes med den omgivande befolkningen. Man fann att transpersoner sammantaget hade sämre livskvalitet. Det fanns data som tydde på att livskvaliteten förbättrades efter könskonträr behandling. Man bedömde dock resultaten som osäkra och efterlyste fler studier.

Baker och medförfattare [12] presenterade en systematisk översikt med narrativ syntes av livskvalitet, depression, ångest och risk för självmord. Man identifierade 7 artiklar om livskvalitet, 12 om depression, 8 om ångest och 1 om självmord. Man fann att könskonträr hormonbehandling var associerat till förbättringar i livskvalitet, depression och ångest. Man kunde inte bedöma effekten på självmord. Man efterlyste studier som fokuserade på effekten av könskonträr hormonbehandling.

Fisher och medförfattare [18] redovisar en tvärsnittsstudie för åren 2008 till 2015 med 359 transsexuella och en longitudinell studie under åren 2012 till 2015 med 54 transsexuella i Italien. I tvärsnittsstudien hade 167 transpersoner fått könskonträr hormonbehandling medan 192 personer inte hade fått det. Forskarna undersökte studiedeltagarna med Body Uneasiness Test (BUT), Symptom Checklist 90 revised (SCL-90-R), the Gender Identity/Gender Dysphoria questionnaire (GIDYQ-AA) och Beck's Depression Inventory. I tvärsnittsstudien hade personer med könskonträr hormonbehandling mindre olust kopplad till kroppsuppfattning efter 24 månader, mindre upplevd könsdysfori och mindre depressionssymtom. I den longitudinella studien med uppföljning upp till 24 månader minskade den upplevda könsdysforin och depressionssymtom under könskonträr hormonbehandling. Få individer undersöktes dock i uppföljningsstudien och det finns en trolig selektion i tvärsnittsstudien.

En uppföljande studie av Ristori och medförfattare [16] baserades på samma studiegrupp som den tidigare studien av Fisher och medförfattare [18]. I den senare studien bekräftas att "sexual distress" minskar med tiden efter start av könskonträr hormonbehandling.

Van de Grift och medförfattare [15] redovisar en studie till vilken 546 transsexuella personer i Amsterdam, Ghent och Hamburg bjöds in, av vilka 201 (37 %) deltog. Tjugonio hade inte fått någon medicinsk åtgärd och 60 procent av dessa hade fått psykologisk behandling, 36 hade fått könskonträr hormonbehandling medan 136 hade fått både hormon- och kirurgisk behandling. I hela gruppen oavsett behandling hade nästan 80 procent fått psykologisk behandling. I gruppen med könskonträr

hormonbehandling (med eller utan kirurgi) var behandlingstiden till medeluppföljningstid på 4,6 år hos transkvinnorna och 4,9 år hos transmännen. Könsdysfori undersöktes med Utrecht Gender Dysphoria Scale (UGDS). UGDS finns i två versioner, en för biologiska kvinnor och en för biologiska män. En biologisk kvinna med könsdysfori kommer per definition att få lägre (i regel lägsta) poäng om skalan för biologiska män används. I studien byttes version från baslinjemätningen till uppföljning vilket gör att könsdysforin till synes minskade kraftigt, även i gruppen som inte fick någon behandling. Denna artefakt beroende på bytet av skala gör att förändringen av könsdysfori inte kan bedömas. Kroppsuppfattning undersöktes med Body Image Scale (BIS). Olust kopplad till kroppsuppfattning mätt med BIS minskade efter könskonträr hormonbehandling och mest i gruppen som fått både hormonbehandling och kirurgi, men inte i gruppen utan medicinsk behandling. Psykiska symtom skattades med Symptom Checklist 90 (SCL-90). Man såg ingen förändring efter behandling.

Djurstudier har visat att testosteron kan leda till ökad aggressivitet. Hos människan är bilden oklar. En hypotes är att testosteronbehandling av transmän (FtM) kan ge ökad aggressivitet. Kristensen och medförfattare [10] presenterar en systematisk översikt med PRISMA- metodik rörande aggressivitet före och efter testosteronbehandling av transmän (FtM). Man fann sju studier. Resultaten var motstridiga och uppföljningstiderna var generellt korta, som längst tolv månader. Studierna hade dessutom måttlig till hög risk för bias vilket gör att författarna inte kunde dra någon definitiv slutsats. Det finns alltså otillräcklig kunskap om huruvida testosteronbehandling vid könsdysfori påverkar aggressiva känslor och aggressivt beteende.

Det finns endast små könsskillnader i kognitiva förmågor. På gruppnivå presterar kvinnor bättre än män på exempelvis verbala test medan män presterar bättre än kvinnor på visuospatiala tester. Detta förmodas bero på antingen organiserande (ej reversibla) eller aktiverande (reversibla) effekter på hjärnan av könshormoner.

Studier har undersökt kognitiva funktioner före och efter könshormonbehandling. Karalexi och medförfattare [9] (2020) redovisar en systematisk översikt och metaanalys av sju kohortstudier. Sammanlagt ingick 131 transmän (FtM) och 91 transkvinnor (MtF) i studierna. Man fann inga negativa effekter på kognition av könskonträr hormonbehandling. Hos transmän (FtM) fann man förbättrad visuospatial förmåga.

Van Heesewijk och medförfattare [17] presenterade en jämförande observationsstudie av kognition hos 37 transkvinnor (MtF) i Nederländerna som fått könskonträr hormonbehandling i minst 10 och som mest 42 år. Man jämförde med 222 ålders- och utbildningsmatchade män och kvinnor ur den omgivande befolkningen. Kognition utvärderades med neuropsykologiska test. Man fann små skillnader som man inte bedömde vara kliniskt relevant och inte föranledde någon ändring i behandlingen.

6. Dödlighet

Sammanfattning

Vi har identifierat en studie som undersökt dödlighet av alla orsaker [19]. Man fann en överrisk för död. Överrisken att avlida var i huvudsak betingat av en ökad dödlighet i hjärt- och kärlsjukdomar, lungcancer, HIV-relaterade sjukdomar och självmord.

Tabell 6:1. **Sammanfattning av effekter på dödlighet av könskonträr hormonbehandling hos vuxna.**

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Dödlighet	De Blok 2021 [19] retrospektiv registerstudie, observation, kohort 4 568	Fördubblad dödlighet (Standard Mortality Ratio 1,8)	Kan inte bedömas	En studie

Ingående studier

De Blok och medförfattare [19] studerade dödlighet under en period av 50 år i en retrospektiv registerstudie av 2 927 transkvinnor (MtF) och 1 641 transmän (FtM) som behandlats med könskonträr hormonbehandling i Nederländerna med en total uppföljning om 40 232 personår hos transkvinnor (MtF) och 17 285 personår hos transmän (FtM). Median uppföljningstid var 11 år hos transkvinnor (MtF) och 5 år hos transmän (FtM). Standardised mortality ratio (SMR) för transkvinnor (MtF) jämfört med män (FtM) i den omgivande befolkningen var 1,8 (95% CI 1,6–2,0). Orsaker till överrisken för transkvinnor (MtF) var en ökad dödlighet i hjärt- och kärlsjukdomar, lungcancer, HIV-relaterade sjukdomar och självmord. SMR för transmän (FtM) jämfört med kvinnor (MtF) i den omgivande befolkningen var 1,8 (95% CI 1,3–2,4). Orsaker till överrisken för transmän (FtM) var död av icke naturliga orsaker som bland annat inkluderade självmord men där andra orsaker inte definierades.

7. Tumörer

Sammanfattning

Vi har identifierat 9 studier med måttligt till hög risk för bias rörande tumörutveckling under pågående könskonträr hormonbehandling, 1 studie om benigna tumörer i hjärna och hjärnhinnor, 4 om bröstcancer, 3 om prostatacancer och 1 om testikelcancer. Man redovisar i huvudsak standardiserade incidenskvoter (SIR) med jämförelse mot personer i den omgivande befolkningen.

I studien om icke elakartade tumörer i hjärna och hjärnhinnor redovisas en högre förekomst av meningiom hos både transmän (FtM) och transkvinnor (MtF) och prolaktinom hos transkvinnor (MtF) detta möjligen kopplat till behandling med cyproteronacetat som antiandrogen. I den systematiska översikten av McFarlane och medförfattare fann man i fallstudier data som antydde en koppling mellan hög dos av östradiol och prolaktinom, cypoteronactetat (CPA) och prolaktinom samt CPA och meningiom.

Utveckling av meningiom vid behandling med CPA anges som en sällsynt biverkan i Fass Androcur_- FASS Allmänhet *"Användning av cyproteronacetat har förknippats med utveckling av en vanligtvis godartad hjärntumör (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder läkemedlet under längre tid (flera år) eller under en kortare tid med höga doser "* Det vetenskapliga underlaget är begränsat och tillförlitligheten är låg. Risken för att få meningiom vid långvarig behandling med cyproteronacetat anses dock tillräckligt underbyggd för att betecknas som en sällsynt biverkan i Fass.

För bröstcancer fann vi fyra kohortstudier [20-23] med måttlig till hög risk för bias. I två av studierna [21, 22], som utgick från samma centrum, förelåg en sannolik överlappning av studiegrupperna. Hos transkvinnor (FtM) var förekomsten av bröstcancer större än hos jämförbara män men lägre än hos jämförbara kvinnor i den omgivande befolkningen. Utvecklingen av bröstcancer påverkas om bröstet opererats bort eller inte. I studierna framgår det inte alltid i vilken utsträckning detta skett.

För prostatacancer har vi identifierat tre kohortstudier [23-25] med medelhög till hög risk för bias. Alla är retrospektiva och i en [23] finns en klar selektion då man bara undersökt personer med sjukförsäkring i två av USA:s stater. Två studier [24, 25] utgår från samma centrum och det finns sannolikt en överlappning av studiepersonerna. Studierna har relativt få fall av prostatacancer och man fann en underrisk hos transkvinnor (MtF) i förhållande till matchade män i den omgivande befolkningen. En förklaring kan vara den östrogenbehandling och ofta antiandrogenbehandling som ges till dem, en behandling som också används vid prostatacancer hos män.

En studie De Nie 2021, undersökte risken att utveckla testikelcancer hos transkvinnor (MtF) men fann ingen sådan koppling.

Tumörutveckling beskrivs i retrospektiva observationsstudier av kohorter. Utveckling av tumörer tar vanligen lång tid varför kohorter måste följas många år för att kunna utvärderas. Vanligen är också fallen av tumörer relativt få varför antalet personer som följs upp behöver vara stort för att resultaten ska bli pålitliga.

För att kunna avgöra om förekomsten är vanligare än i befolkningen måste man jämföra med tumörutveckling i den omgivande befolkningen. När en sjukdom normalt förekommer hos båda könen, som till exempel bröstcancer, kan det vara svårt att avgöra om man ska jämföra med kvinnor eller män och ofta gör man det då mot båda könen. Fallrapporter kan inte ge denna information.

I den litteratur som identifierats är observationstiden troligen för kort för att kunna fånga all tumörutveckling i studiegrupperna. Därför kan antalet tumörer som rapporterats vara en underskattning. Dock torde samma förhållande gälla för de kontrollgrupper som använts då de förutom för ålder, matchats till observationstiden hos de transsexuella. I de studier som studerar förekomst över tid utan kontrollgrupper kan dock en underskattning av den långsiktiga tumörutvecklingen föreligga.

Rörande tumörutveckling vid könkonträr hormonbehandling är det vetenskapliga underlaget begränsat och resultatens tillförlitlighet bedöms som låg.

Tabell 7:1. **Sammanfattning av effekter på utveckling av tumörer av könskonträr hormonbehandling hos vuxna.**

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Tumörer i hjärna och hjärnhinnor	Nota 2018 [26], retrospektiv, register jämförande kohort, MtF 2 555 FtM 1 373	MtF Högre SIR för meningiom (8 st) och prolaktinom (9 st) FtM högre SIR för somatotropinom (2 st)	Kan inte bedömas	En studie, få händelser
Bröstcancer	Gooren 2013 [22], retrospektiv registerstudie, jämförande MtF 2 307 FtM 795 Silverberg 2017 [23], retrospektiv journalstudie 2 791 MtF 2 098 FtM	Incidens MtF (2 st) som förväntat jämfört med män FtM (1 st) lägre än förväntat jämfört med kvinnor HR 0,9	Kan inte bedömas	Få händelser
Prostatacancer	Gooren 2014 [25], retrospektiv journalstudie 2 306 MtF De Nie 2020 [24], retrospektiv journalstudie 2 281 MtF Silverberg 2017, [23], retrospektiv journalstudie 2 791 MtF	1 fall SIR 0,2 HR 0,4	Kan inte bedömas	Få händelser
Testikelcancer	De Nie 2022 [27], retrospektiv registerstudie	2 fall, SIR 0,8	Kan inte bedömas	En studie, få händelser

Ingående studier

Benigna tumörer i skallen

Nota och medförfattare (2018) [26] redovisar en studie av icke elakartade tumörer i hjärna och hjärnhinnor. Man undersökte retrospektivt 2 555 transkvinnor (MtF) (medelålder 31 år) och 1 373 transmän (FtM) (medelålder 23 år) i Nederländerna som fått könskonträr hormonbehandling vid

samma klinik i Amsterdam från 1972 till och med 2015. Observationstiden var 23 935 (Medel 6,22 år (0,01–54,77)) respektive 11 212 personår (Medel 4,16 år (0,02–4,66)). Man använde standardiserad incidenskvot (SIR) med nederländsk eller europeisk befolkning som jämförelse. Hos transkvinnor (MtF) fann man 8 meningiom, 1 icke hormon-insöndrande hypofysadenom, 9 prolaktinom, och 2 vestibulära schwannom. Incidensen av meningiom var högre hos transkvinnor jämfört med den allmänna europeiska kvinnliga befolkningen (SIR 4,1, 95% CI 1,9–7,7) och den manliga befolkningen (SIR 11,9, 95% CI 5,5–22,7). Även prolaktinom var vanligare hos transkvinnor än hos kvinnor (SIR 4,3, 95% CI 2,1–7,9) och män (SIR 26,5, 95% CI 12,9–48,6) i den omgivande nederländska befolkningen. Det kan dock förklaras av att man aktivt mätte prolaktinhalterna i blodet varvid man också hittade asymtomatiska prolaktinom som inte hittas i jämförelsegrupperna. Författarna konstaterar att trots att transkvinnorna (MtF) i stor utsträckning hade fått testiklarna bortopererade så använde de ofta också cyproteronacetat vilket man ansåg eventuellt kunde kopplas till utveckling av meningiom och prolaktinom. Hos transmän (FtM) fann man 2 somatotrophinom (tillväxthormonproducerande tumörer) och 1 prolaktinom. Incidensen var högre än den förväntade (incidensen för kvinnor = män) med SIR på 22,2, (95% CI 3,7–73,4).

Bröstcancer

Bröstcancer förekommer hos både män och kvinnor men män drabbas i mycket liten omfattning jämfört med kvinnor. Incidensen hos kvinnor och män i Sverige var 212 respektive 1,24/100 000 personår år 2019 [28]. Behandling med östrogen kan ha betydelse för uppkomst av bröstcancer. Blockad av östrogeneffekten med receptorblockerare är en del i behandlingen av bröstcancer.

Det finns få studier av kohorter med uppföljning över lång tid, men det finns många fallbeskrivningar i litteraturen [29]. I två systematiska översikter [30, 31] har man identifierat samma två studier [20, 22] rörande utveckling av bröstcancer, båda med jämförelse mot den omgivande befolkningen. Vi har identifierat ytterligare en studie som publicerats efter de systematiska översikterna [21].

Gooren och medförfattare [22] undersökte retrospektivt en kohort av transpersoner i Nederländerna med nationell befolkningsstatistik som jämförelse. Medeltiden på könskonträr behandling för transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) var 21,4 och 20,1 år. Medelåldern vid start av behandling var 29,3 respektive 23,2 år. Hos 2 397 transkvinnor (MtF) hittades två fall av bröstcancer medan man hos 795 transmän (FtM) fann ett fall. Incidensen hos transkvinnor (MtF) var 4,1 (95% CI, 0,8–13,0) /100 000 personår och hos transmän (FtM) 5,9 (95% CI, 0,5–27,4) /100 000 personår. Det finns ingen uppgift om hur stor andel som opererat bort bröstet som del av den könskonträra behandlingen. Personerna i denna studie var yngre jämfört i den av Brown och medförfattare [20].

Brown och Jones [20] undersökte en retrospektiv kohort bestående av 5 135 transpersoner inom Veteranorganisationen i USA med SEER-databasen [32] som jämförelse. Bland de som deltog hade 2 645 bekräftad könskonträr hormonbehandling och medelbehandlingstid var 5,5 och 7,6 år för transkvinnor (MtF) respektive transmän (FtM). Medelålder vid start av behandling var 48,7 respektive 49,2 år. Hos de 1 259 transmän (FtM) med bekräftad könskonträr hormonbehandling fann man tre fall och inget fall hos de 1 386 transkvinnor (MtF) med bekräftad könskonträr hormonbehandling. Förekomsten (Standardiserade incidenskvoter (SIR)) avvek inte från de förväntade jämfört med den omgivande befolkningen. Det är oklart om de som inte behandlats inom Veteranorganisationen i USA fått behandling på annat håll eller inte. Andelen som opererat bort bröstet som del i behandlingen framgår inte.

De Blok och medförfattare [21] redovisar en studie på 2 260 transkvinnor (MtF) och 1 239 transmän (FtM) som sökt vid en klinik i Amsterdam från 1972 till januari 2016. Hos transkvinnorna (MtF) fann man i denna studie 15 fall av bröstcancer (medeltid av könskonträr hormonbehandling 18 år (7–37 år)). Förekomsten var högre jämfört med män i den omgivande befolkningen, SIR 46,7 (95% CI 27,2–75,4) men lägre jämför med kvinnor i den omgivande befolkningen, SIR 0,3, (95% CI 0,2 – 0,4). Hos transmännen (FtM) fann man fyra fall av bröstcancer med en medeltid med könskonträr hormonbehandling på 15 år (2–17 år) vilket var lägre än förväntat jämfört med kvinnor i den omgivande befolkningen. Andelen som opererat bort bröstet som del i den könskonträra behandlingen framgår inte. Studien kommer från samma klinik som Gooren och medförfattare 2013 [22] och det förefaller finnas en överlappning mellan de grupper som studerats.

Silverberg och medförfattare [23] fann en riskkvot för bröstcancer på 0,9 (95% CI 0,4–1,9) jämfört med en referensgrupp kvinnor som matchats ur samma medicinska organisation i USA (Kaiser Permanente) hos 2 098 transmän (FtM).

Prostatacancer

Prostatacancer förekommer bara hos män och tumörutveckling är beroende av androgener (testosteron med flera). Behandlingar med avsikt att minska effekten av androgener (antiandrogener, medicinsk eller kirurgisk kastration, och tidigare östrogen) används för att behandla prostatacancer. Transkvinnor (MtF) löper risk att utveckla prostatacancer men i deras grundbehandling ingår ofta någon form av androgenhämmande behandling (cyproteronacetat alternativt spironolakton).

Joint och medförfattare [30]; kunde i sin systematiska översikt bara finna en studie med långtidsuppföljning och jämförelse mot omgivningen [25]. Efter denna översikt har vi identifierat ytterligare två sådana studier [23, 24] .

Studien av de Nie och medförfattare utgår från samma centrum i Amsterdam, Nederländerna, som Gooren & Morgentaler [25] och troligen finns en överlappning mellan studiegrupperna. Studien av de Nie och medförfattare [24] är retrospektiv, omfattar längre inklusionsperiod och har längre uppföljningstid. Man studerade 2 281 transkvinnor (MtF) som sökt centrumet i Amsterdam mellan 1972 och 2016. De behandlades med östrogen och antiandrogen, vanligen cyproteronacetat. Medianuppföljningstid var 14 år och man fann sex fall av prostatacancer. Dessa upptäcktes i median efter 17 års könskonträr hormonbehandling. Jämfört med en nederländsk kontrollgrupp av män var den standardiserade incidenskvoten 0,20 (95% CI 0,08–0,42). Tolkningen var att den antiandrogena behandlingen minskar risken för prostatacancer hos transkvinnorna (MtF).

Silverberg och medförfattare [23] studerade en större kohort av transsexuella utgående från Kaiser Permanente i USA. Ur Kaisers databas matchades 10 kvinnor och 10 män utan uppgift om transsexualism till varje transsexuell person. Kontrollerna matchades utifrån etnicitet, ålder, kalenderår och klinik. Från 2006 till 2014 inkluderades 2 791 transkvinnor (MtF) och hos dessa fann man under uppföljningen 8 fall av prostatacancer. Incidensen var 72/100 000 medan risken jämfört med männen i kontrollgruppen var 0,4 (95% CI 0,2–0,9). Den lägre risken hänfördes till den östrogenbehandling som gavs till transkvinnorna (MtF). Incidensen var högre än i studien av de Nie 2020 vilket kan förklaras av att det bara var drygt hälften av transkvinnorna som fått könskonträr behandling inom Kaisers organisation. Studien begränsas av att man inte har någon information om behandlingar som givits utanför Kaisers organisation. Enbart personer försäkrade hos Kaiserorganisationen ingick i studien. Det finns ingen information om eventuell prostatacancer hos personer som inte hade någon försäkring alternativt var försäkrade utanför Kaiser Permanentes organisation.

Övriga tumörer

I den systematiska översikten av McFarlane och medförfattare 2018 [31] fokuserade man på kohortstudier med jämförelsegrupper. Förutom studierna om bröstcancer och prostatacancer ovan fann man tre studier om tumördödlighet där man utvärderat standardiserad dödlighetskvot. Inte i någon av studierna fann man någon säkerställd skillnad jämfört med jämförelsegrupper. Förekomst (prevalens) av tumörer utvärderades i två studier och inte heller för detta fann man någon skillnad. Dessa studier rör dock få personer och med få eller inga tumörer. Man konstaterar att medelåldern i kohorterna var låg och behandlingstider för korta för att man säkert skulle kunna bedöma risken för tumörutveckling. Data från fallstudierna i översikten antydde en koppling mellan högdos östradiol och prolaktinom, cypoteronactetat (CPA) och prolaktinom samt CPA och meningiom hos transkvinnor (MtF). Mekanismerna bakom anges som oklara.

De Nie och medförfattare [27], undersökte i en registerstudie risken att få testikelcancer i en kohort om 3 026 transkvinnor i Nederländerna som sökt och behandlats vid en och samma klinik från 1972 till 2017. Medianuppföljningstiden var 2,3 år. Man fann två fall av testikelcancer mot förväntat 2,4 - SIR med befolkningen i Nederländerna som jämförelse var 0,8 (95% CI 0,1–2,8). I gruppen hade 1 914 genomgått orkidektomi, varav mikroskopisk undersökning av testiklarna blev utförd för 722 individer och man fann cancerförändringar i ett fall. I den grupp om 523 transkvinnor (MtF) som hade en uppföljningstid på mer än 5 år fann man ingen som utvecklat testikelcancer. Det förelåg således i denna grupp ingen ökad incidens för testikelcancer men uppföljningstiden var begränsad.

8. Skelett

Könshormonerna, särskilt de östrogena, har en nyckelroll att stimulera och bevara skelettets styrka och kvalitet. Mest tydlig effekt på skelettet blir det på grund av den uttalade risk för osteoporos som föreligger hos kvinnor som vid klimakteriet drabbas av östrogenbrist, och viss androgenbrist, och som varar under resten av livet. Därför är åren med fullgod östrogenproduktion mycket viktiga för maximal skelettupbyggnad. Männen testosteron ger genom aromatisering en säkrad östrogen-tillgång under hela livet om än med viss minskning med ökande ålder. Förutom könshormoner har fysisk aktivitet som belastar skelettet stor betydelse för dess upbyggnad och bevarande. Bentäthet (bone mineral density (BMD)) mäts i studierna med Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) och anges som benmassa, vanligen gram, per yt- eller volymenhet i kvadrat- eller kubikcentimeter. Benets struktur/morfologi studeras med hjälp av perifer kvantitativ datortomografi (peripheral quantitative computed tomography, pQCT).

Sammanfattning

Vi har identifierat två systematiska översikter [5, 33], den senaste publicerad 2019. De ingående studierna är kohortstudier med olika uppföljningstid, x respektive y mån/år. Man fann inga tydliga förändringar i bentäthet eller markörer för benmetabolism. Efter det att översikterna publicerats har vi identifierat tre originalstudier [34-36] med måttlig till hög risk för bias. En studie var prospektiv [35] och de andra retrospektiva [34, 36]. En studie [35] med uppföljning i ett år av markörer för benomsättning rapporterar tecken på minskad benomsättning hos majoriteten transkvinnor (MtF) samt transmän (FtM) över 50 års ålder jämfört med transmän (FTM) yngre än 50 år – illustrerande betydelsen av subgruppsanalyser. I de två övriga [34, 36] studierna fann man tecken på en viss utveckling av osteoporos i det långa loppet.

Antalet individer i studierna är begränsat och bara i en [33] var det en längre tids uppföljning (3-18 år). Det är oklart hur skelettet påverkas av många år (decennier) med könskonträr hormonbehandling,

liksom av dosering och administrationssätt, särskilt om behandlingen påbörjats i ung vuxen ålder. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och resultatens tillförlitlighet är låg.

Bretherton och medförfattare [37] använde en annan teknik, pQCT, för att studera benets mikroarkitektur och morfologi i distala radius och tibia. Hos transmän (FtM) vilka behandlats med testosteron (som kan aromatiseras till estradiol) sågs ingen förändring över tid. Däremot, hos transkvinnor (MtF) vilka behandlats med enbart östrogen var benets morfologi försämrade jämfört med manliga kontroller.

Sammantaget är litteraturen inom området sparsam och de förändringar man ser i bentäthet och benstruktur är inte uttalade. Risken för frakturer är inte belyst.

Tabell 8:1. **Sammanfattning av effekter på skelett av könskonträr hormonbehandling hos vuxna.**

Utfallsmått	Antal individer, studier	Behandlingsduration Observationstid	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Bentäthet	Delgado-Ruiz [33] systematisk översikt, 9 artiklar, n inte angivet, se Tabell 10:1 921 MtF 719 FtM Singh-Ospina [5] systematisk översikt 13 studier, n=639 [392 (MTF, 247 FTM, se Tabell 10:1 Dobrolinska [34], retrospektiv kohort av gonadektomerade transpersoner 68 MtF 43 FtM	Minst 3 år till 18 år 24 mån	Oklart Ingen förändring Minskad bentäthet efter 10–15 år?	Kan inte bedömas	Olika resultat i studierna som ingår i översikterna
Benmetabolism	Delgado-Ruiz [33] systematisk översikt 9 artiklar, n inte angivet se Tabell 10:1 921 MtF 719 FtM		Oklart	Kan inte bedömas	-2 risk för bias ^a -2 precision ^b

	Vlot [35], multicenter, kohort 121 MtF 132 FtM	12 mån	Minskad hos transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) <50 år Ökad hos transmän ≥50 år		
Frakturer	Motta [36], retrospektiv tvärsnittsstudie 57 MtF		Inga frakturer observerades	Kan inte bedömas	En studie, få händelser
Benstruktur	Bretherton [37] jämförande tvärsnittsstudie 41 FtM (71 kvinnliga kontroller) 40 MtF (51 manliga kontroller)	Könshormonbehandling minst 12 månader Median 42 månader	högre total volym-BMD & ökad kortikal tjocklek Försämrad mikroarkitektur, lägre volym-BMD	Kan inte bedömas	En studie, få händelser

^a Selektion svår att bedöma och analys inte baserad på pubertetsstadium.

^b Få studiepersoner, heterogenitet i resultaten.

Ingående studier

Delgado-Ruiz och medförfattare 2019 [33], presenterar en systematisk översikt av effekten av könskonträr hormonbehandling på bentäthet och andra markörer hos vuxna transpersoner över tid. Man fann nio artiklar med totalt 921 transkvinnor (MtF) och 719 transmän (FtM) med olika åldersfördelningar och behandlingstid om minst 3 till 18 år. Mätningar i studierna utfördes före och efter insatt könskonträr hormonbehandling. Transkvinnor (MtF) behandlades i huvudsak med östrogen och cyproteronacetat och transmän med testosteron. Resultaten rörande bentäthet var motsägelsefulla. Hos 788 av 921 (83%) transkvinnor (MtF) var bentätheten oförändrad medan den minskade hos 73 (8,5%) transkvinnor. Bentätheten ökade hos 35 av 719 (5%) transmän (FtM), och var oförändrad hos 674 (95%) transmän. I tre studier hade man undersökt markörer för benmetabolism (kalcium, fosfat, alkaliskt fosfat och osteokalcin) och man såg ingen förändring av dessa. Markörer för benomsättning (bone turnover) undersöktes i fem av nio studier med varierande resultat för serum Procollagen typ I N-Terminal propeptide (P1NP) och serum kollagen type I crosslinked C-telopeptid (CTX). P1NP ökade hos både transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) medan CTX inte förändrades i någon grupp.

I en tidigare systematisk översikt av Singh-Ospina och medförfattare 2017 [5] gjordes en metaanalys och man fann ingen skillnad i BMD hos transmän (FtM) (n=247) efter 24 månader jämfört med

mätningar innan start av könskonträr hormonbehandling. Hos transkvinnor (MtF) (n=392) sågs en säkerställd ökning av bentäthet i lumbalryggraden efter 24 månaders behandling. I en studie i översikten [38] undersöktes frakturfrekvens efter 12 månaders behandling hos 53 transkvinnor (MtF) och 53 transmän (FtM) och man fann inte någon fraktur.

Vlot och medförfattare [35], redovisar en studie på 253 transpersoner, 121 transkvinnor (MtF) och 132 transmän (FtM), och ingår i European Network for Investigation of Gender Incongruence (ENIGI) studien [39]. Det var en ettårig prospektiv multicenterstudie med centrum i Belgien, Norge, Italien och Nederländerna. Medianålder vid start av behandling var 30 år (range 18->54) hos transmän (FtM) och 24 år (range 18->56) hos transkvinnor (MtF). Behandlingen var estradiol oralt eller transdermalt och cyproteronacetat hos transkvinnor (MtF) respektive testosteron i form av gel eller injektion hos transmän (FtM). Man fann en minskad benomsättning hos transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) äldre än 50 år medan den var ökad hos transmän yngre än 50 år. Skillnaden i resultat mellan yngre och äldre transmän (FtM) kan bero på att de äldre hade låg spontan östrogenhalt vid start av den könskongruenta testosteronbehandlingen. Inom gruppen transkvinnor (MtF) noterades att kvartilen med de lägsta östradiolnivåerna hade motsatta eller inga förändringar i benomsättning jämfört med övriga gruppen transkvinnor, vilket kan indikera att östradiolhalten i lägsta kvartilen blev för låg för att påverka benomsättningen.

Dobrolinska och medförfattare [34] redovisar en retrospektiv studie på 111 transpersoner, 68 transkvinnor (MtF) och 43 transmän (FtM) diagnosticerade mellan 1979 och 2014 vid ett centrum i Groningen, Nederländerna. Medelålder vid start av hormonbehandling var 36 ± 12 (SD) år hos transkvinnorna (MtF) och 30 ± 8 (SD) år hos transmännen (FtM). Alla i studien hade genomgått gonadektomi cirka två år efter start av hormonbehandling. Behandlingen var hos transkvinnor (MtF) östrogen (oralt eller injektion) och, före det att testiklarna opererats bort, även antiandrogen. Transmän (FtM) behandlades med testosteron i injektionsform eller transdermalt. DXA gjordes vid minst ett tillfälle, med mätning av bentätheten i höft och ländrygg. Första DXA-undersökning utfördes vid varierande tidpunkt efter start av behandling, medel sju år (range 3,4–10,7). Fler än en DXA-mätning utfördes på 25 transkvinnor (MtF) och 19 transmän (FtM). DXA-mätning utfördes upp till 20 år efter start av könskonträr hormonbehandling. Vid första DXA var bentätheten hos transkvinnor (MtF) lägre än hos män i den omgivande medelålders befolkningen (T-score) och kvinnor, medan det hos transmän (FtM) var lika jämfört män respektive kvinnor. Av transkvinnorna (MtF) uppfyllde 18 procent och 4 procent av transmännen (FtM) kriterier för osteoporos jämfört med män respektive kvinnor i den omgivande befolkningen. I båda transgrupperna såg man en nedgång i bentätheten i mätningen som utfördes efter 10 till 15 år. Hos denna grupp hos vilka man tagit bort testiklar respektive äggstockar fann man en särskild risk för hormonbrist vid minskad behandlingsföljsamhet efter många års behandling och ökad ålder. Förhöjda värden på könskörtelstimulerande hormon (FSH

och LH) signalerar också otillräcklig substitutionsbehandling. I studien gjordes inga DXA-mätningar före insatt behandling och de undersökningar som är utvärderade gjordes vid olika tillfällen under pågående behandling. Studien har lång uppföljningstid (>15år) men litet antal individer i de senare DXA-mätningarna.

Motta och medförfattare [36] redovisar en retrospektiv studie av 57 italienska transkvinnor (MtF) med normal BMI som fått diagnos 2012 och 2018 och hade medelålder 45 ± 11 år (37% <40år) vid start av behandling. Hormonbehandlingen bestod av östradiol oralt eller transdermalt samt cyproteronacetat eller spironolakton fram till genitalkirurgi inkluderande orkidektomi, vilken var genomförd minst två år före aktuell studie. Lumbalt BMD mättes med DXA. Medeltid med hormonbehandling var 11 år men 51 procent hade låg följsamhet till behandlingen, definierat som >20 procent missade hormondoser. Tidigare eller aktuellt lågt D-vitamin förelåg hos 93 procent. Med hjälp av en riskbedömningsalgoritm som inkluderar BMD, ålder, kön, hereditet, samsjuklighet och läkemedel, eventuella tidigare frakturer, rökning och stillasittande livsstil bedömdes den genomsnittliga 10-åriga frakturrisken för hela gruppen vara 7 procent, och 8 personer skattades ha risknivå 'intermediär-hög'. Fyrtio procent av alla hade lågt BMD (Z-score <-2) jämfört med män i den omgivande befolkningen. Personerna med lågt BMD var äldre, hade lägre serumnivå av östradiol samt lägre följsamhet till hormonbehandling jämfört med gruppen med normal BMD. Studiegruppens storlek är begränsad men många kliniskt viktiga variabler är inkluderade för bedömning mot BMD, inkluderande D-vitaminstatus, serum-östradiol och följsamhet till behandlingen.

Bretherton och medförfattare [37] undersökte distala radius och tibia med pQCT i en tvärsnittundersökning av skelettets struktur hos transpersoner jämfört med åldermatchade personer ur den omgivande befolkningen i Australien. Fyrtioen testosteronbehandlade transmän (FtM) jämfördes med 71 kvinnor respektive 40 transkvinnor (MtF) som behandlades med östradiol som tabletter eller transdermalt jämfördes med 51 män. Alla hade behandlats 12 månader eller mer, medianbehandlingstiden var 40 månader. Hos transmän jämfört med kvinnliga kontroller, var total volym-BMD högre med större kortikal tjocklek men ingen skillnad sågs med avseende på skelettets mikroarkitektur. Däremot, hos transkvinnor jämfört med manliga kontroller var benets morfologi försämrade, undersökningen visade lägre kortikalt volym-BMD, högre kortikal porositet och lägre trabekulär täthet.

9. Hjärt-kärlhändelser och ämnesomsättning

Transkvinnor (MtF). Tidigare användes etinyl-östradiol i stor utsträckning som könskonträr behandling hos transkvinnor (MtF). Etinyl-östradiol är en långverkande syntetisk östrogen substans som gavs i tablettform, östrogeneffekten kan inte mätas med serumkoncentrationsbestämningar.

Denna behandling har visats ha påtagliga negativa effekter på hjärta-kärl, koagulationsfaktorer och den ämnesomsättning som är kopplad till sjukdomar i hjärta-kärl. Numera används därför inte etinyl-östradiol som könskonträr behandling i västvärlden utom under speciella omständigheter vad gäller ekonomi och tillgänglighet. I stället används östradiol, den naturliga mer kortverkande östrogenformen som inte har den påverkan på ämnesomsättningen som etinyl-östradiol har och vars serumkoncentration är mätbar. Transdermalbehandling med estradiol (plåster eller gel) eller injektion undviker den leverpåverkan som tablettbehandling medför. Vanligen fortsätter hormonbehandlingen hos äldre transkvinnor (MtF) som passerar ålder för menopaus, men ibland med minskad dos av östrogen. Då en stor del av litteraturen om utveckling av hjärt- och kärlsjukdomar kommer från den tid då etinyl-östradiol användes hos transkvinnor (MtF) går det inte att överföra resultaten till dagens behandlingar. Vidare är observationstiden med de nya behandlingarna fortfarande kort, vilket gör att det inte går att uttala sig om långtidseffekter på hjärta-kärl av dagens behandlingar [40].

Transmän (FtM). Behandling av transmän (FtM) med testosteron varierar mindre. Oftast användes tidigare injektion av olika testosteronestrar. Det är idag ersatt med långtidsverkande injektioner av testosteronundecanoat eller kortverkande plåster/gel. Testosteronbehandlingen fortsätts vanligen hos äldre män men ibland i lägre dos.

Sammanfattning

Akuta kardiovaskulära händelser; vi har identifierat två studier [41, 42] vilka bedömdes ha måttlig till hög risk för bias. I studierna var behandlingen av transkvinnor (MtF) i huvudsak östradiol kombinerat med antiandrogena preparat. In en studie [41] fann man en 15-procentig riskökning för akuta hjärtkärlhändelser efter 8 års behandling. I en (annan) studie [42] fann man ökad risk för stroke hos transkvinnor (MtF) och en ökad risk för hjärtinfarkt hos transmän (FtM). När man begränsade studieperioden till den tidsperiod då etinyl-östradiol inte använts fann man att riskmönstret var oförändrat. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och tillförlitligheten är låg. I en systematisk översikt av risken för stroke hos transkvinnor [43] fann man en sammantagen incidens av stroke på två procent under studieperioden (x år).

Blodtryck. Vi har identifierat två systematiska översikter [44, 45]. Resultaten varierar och i båda översikterna bedömdes resultaten som osäkra av författarna. Efter de systematiska översikterna har vi identifierat en enskild studie avseende blodtryck som bedömts ha måttlig till hög risk för bias [46]. Efter en medelbehandlingstid på drygt två år fann man högt blodtryck hos 2,1 procent av transkvinnorna (MtF) och 1,5 procent av transmännen (FtM). Studien är retrospektiv och omfattar 4 420 transpersoner. Det är oklart hur blodtryck påverkas av könskonträr hormonbehandling. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och tillförlitligheten låg.

I den systematiska översikten av effekter av testosteronbehandling av transmän (FtM) [45] fann man 13 artiklar som inkluderade 12 till 97 personer med en observationstid på mellan 6 och 60 månader. Man fann en ökning av BMI, hemoglobinvärde/hematokrit och LDL-kolesterol medan HDL-kolesterol minskade. I sex av de ingående studierna undersöktes leverenzymerna utan att man fann någon säkerställd skillnad före och efter insatt hormonbehandling. Författarna konstaterade att kvaliteten på de ingående studierna var genomgående låg och därmed att resultaten i översikten var osäkra. Det är oklart hur blodtryck påverkas av könskonträr hormonbehandling. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och tillförlitligheten låg.

Tromboembolism. Vi har identifierat 4 systematiska översikter [40, 47-49], 3 enskilda studier [41, 42, 46] samt 2 studier om påverkan på koagulationssystemet [50, 51]. Östrogenbehandling av transkvinnor (MtF) förefaller öka risken för venös tromboembolism jämfört med män i den omgivande befolkningen. Det finns indikationer på att dagens behandling med östradiol i tablettform eller som plåster/gel ger en lägre risk än behandling med etinyl-östradiol som användes tidigare. Testosteronbehandling hos transmän (FtM) förefaller inte ha någon sådan effekt. Det vetenskapliga underlaget är begränsat men samstämmigt. Tillförlitligheten bedöms som låg/måttlig. Östrogenbehandling, men inte testosteronbehandling, kan kopplas till förändring av koagulationssystemet som medför en ökad benägenhet hos blodet att koagulera. Administrationssättet av östrogen hade betydelse i form av en ökad benägenhet hos blodet att koagulera för dem med tablettbehandling jämfört med plåster i studien utförd av Scheres och medförfattare [51] men det hade inte någon betydelse för studien i en mindre studiegrupp som dock följdes under längre tid [50].

Diabetes och insulinkänslighet. Vi har identifierat en systematisk översikt [52] med god metodik (PRISMA) och tre senare enskilda studier som bedömts ha en måttlig till hög risk för bias [53-55]. Resultaten är likartade i den systematiska översikten och de enskilda studierna. Man fann en ökad insulinkänslighet hos transmän (FtM) och en minskad hos transkvinnor (MtF). Lean body mass ökade hos transmän (FtM) och minskade hos transkvinnor (MtF). I två studier fann man ingen ökad förekomst av diabetes under tid x år [53, 55]. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och resultatens tillförlitlighet bedöms vara låg.

Leverpåverkan. I en systematisk översikt [45] sågs varierande resultat i de ingående studierna. Två studier [56, 57] visar leverpåverkan men inte av den grad att man bedömde att det föranledde någon åtgärd.

Tabell 9:1 Sammanfattning av effekter på hjärta-kärlhändelser och metabolism av könskonträr hormonbehandling hos vuxna.

Utfallsmått	Antal individer, studier	Resultat	Tillförlitlighet	Avdrag i GRADE
Akuta hjärthändelser	Getahun 2018 [41], journalstudie, retrospektiv, jämförande med matchade kontroller 4 862 MtF 2 128 FtM Nota 2019 [42], journalstudie, retrospektiv 2 517 MtF 1 358 FtM Defreyne 2019 [40], systematisk översikt 16 studier, n inte angivet, se Tabell 10:1	Riskskillnad (venös, trombos, ischemisk stroke och hjärtinfarkt) 4% vid 2 år och ca 15% vid 8 år SIR ingen skillnad MtF jämfört med män i befolkningen SIR hjärtinfarkt högre hos FtM jämfört med kvinnor i befolkningen Inte bedömningsbart	Kan inte bedömas	-2 risk för bias ^a -2 precision ^b
Stroke	Nota 2019 [42], journalstudie, retrospektiv 2 517 MtF 1 358 FtM Ignacio 2022 [43] systematisk översikt 14 studier n inte angivet, se Tabell 10:1	MtF ökad SIR jämfört med män i befolkningen. FtM ingen säkerställd skillnad jämfört med kvinnor i befolkningen Incidens 2% uppföljningstid oklar	Kan inte bedömas	-2 risk för bias ^a -2 precision ^b
Blodtryck	Connely 2021, [58] systematisk översikt 14 studier n =1309 se Tabell 10:1 Vehlo 2017 [45], systematisk översikt, 7 studier, n inte angivet, se Tabell 10:1 Pyra 2020 [46] retrospektiv kohortstudie 2 509 MtF 1 893 FtM	Oklart Liten ökning MtF OR 1,16 (95% CI 1,01–1,33) FtM ingen skillnad	Kan inte bedömas	-2 risk för bias ^a -2 precision ^b
Tromboembolism	Kahn 2019 [47], systematisk översikt 12 studier, n inte angivet, se Tabell 10:1	MtF incidens 2,3 / 1000 personår Oklart	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet för ökad risk för	-2 risk för bias ^a -1 precision ^b

	<p>Defreyne 2019 [40] [47], systematisk översikt 19 studier, n inte angivet, se Tabell 10:1</p> <p>Totaro 2021 [49], systematisk översikt 18 studie, n=11 542 MtF, se Tabell 10:1</p> <p>Lim 2020 [50] fall/kontroll, tvärsnitt 26 MtF</p> <p>Scheres 2021 [51], kohort före efter, 98 MtF 100 FtM</p>	<p>MtF högre risk än FtM,</p> <p>MtF risk 2%, ökad hos äldre och längre behandlingstid.</p> <p>Ökad koagulabilitet jämfört med män i befolkningen</p> <p>MtF Ökad benägenhet hos blodet att koagulera</p>	<p>blodpropp hos transkvinnor (MtF)</p>	
Insulinkänslighet och Diabetesutveckling	<p>Spanos 2020 [52], systematisk översikt, 26 studier, n=1 440, se Tabell 10:1</p> <p>Shadid 2020 [54], kohort, före-efter start av könskonträr hormonbehandling 35 FtM 55 MtF</p> <p>Islam 2022 [53], journalldata retrospektiv kohort 2 869 MtF 2 133 FtM</p> <p>Van Velzen 2022 [55], registerstudie, retrospektiv 2 585 MtF 1 514 FtM</p>	<p>FtM ingen skillnad</p> <p>MtF minskad insulinkänslighet</p> <p>FtM ökad insulinkänslighet</p> <p>MtF minskad insulinkänslighet</p> <p>FtM tendens till ökad insulinkänslighet</p> <p>MtF tendens till minskad insulinkänslighet,</p> <p>Ingen skillnad diabetes typ 2</p> <p>Ingen skillnad diabetes typ 2</p>	<p>⊕○○○</p> <p>Mycket låg tillförlitlighet för ökad insulinkänslighet hos FtM, minskad insulinkänslighet hos MtF och ingen utveckling av diabetes</p>	<p>-2 risk för bias^a</p> <p>-1 precision^b</p>
Leverpåverkan	Vehlo 2017 [45], systematisk översikt, 7 studier, n inte angivet se Tabell 10:1	oklart	Kan inte bedömas	<p>-2 risk för bias^a</p> <p>-2 precision^b</p>

	Hashemi 2021 [56], journaldata, retrospektiv 624 MtF 438 FtM	MtF ingen skillnad' FtM ökning a leverenzymen		
	Stangl 2021 {Stangl, 2021 #152, multicenter prospektiv kohort 889 MtF 1 044 FtM	Små öknningar av leverenzymen i båda grupperna		

^a Selektion svår att bedöma och analys inte baserad på pubertetsstadium.

^b Få studiepersoner, heterogenitet i resultaten.

Ingående studier

Akuta kardiovaskulära händelser

Getahun och medförfattare 2018 [41] (**se avsnitt om tromboembolism**) redovisar en retrospektiv journalstudie av en kohort transpersoner som sökt åren 2006 till 2014 inom Kaiser permanente i USA. Ur Kaisers databas matchades 10 kvinnor och 10 män som inte var transsexuella till varje transsexuell person. Kontrollerna matchades efter etnicitet, ålder, kalenderår och klinik. Totalt inkluderades 4 960 transsexuella varav 2 842 transkvinnor (MtF) och 2 118 transmän (FtM). Behandlingen var i huvudsak oralt östradiol och spironolakton till transkvinnorna och testosteron som injektioner till transmännen. Medeluppföljningstiden var 4,0 (SD 3,0) år för transkvinnorna (MtF) och 3,6 (SD 2,7) år för transmännen (FtM). Hos transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) var förekomsten av ischemisk stroke (strokedata inkluderade i den systematiska översikten av Ignacio och med författare [43]) och av hjärtinfarkt lika som hos kontrollmän respektive kontrollkvinnor.

Nota och medförfattare 2019 [42], redovisar en journalstudie av 2 517 transkvinnor (MtF) och 1 358 transmän (FtM) som fått könskonträr hormonbehandling vid samma center i Amsterdam. Medelålder vid start av behandling var hos transkvinnor (MtF) och transmän (FtM) var 30 respektive 23 år. Behandling av transkvinnor (MtF) var östrogen av olika typer med tillägg av antiandrogener hos en andel. Transmän (FtM) behandlades med testosteron. Medeluppföljningstid var 9 och 8 år för transkvinnor (MtF) respektive transmän (FtM). Referensgrupper matchades ur den nederländska och den norska omgivande befolkningen. Transkvinnor (MtF) hade högre justerad risk (standardiserad incidenskvot (SIR) 1,80 (1,23–2,56)) för stroke än män i den omgivande befolkningen (strokedata inkluderade i den systematiska översikten av Ignacio och med författare [43]). Transmän (FtM) hade högre justerad risk (SIR 3.69 (1,94–6,42)) för hjärtinfarkt än kvinnor ur den omgivande befolkningen. I en subgruppsanalys av de som behandlats från 2001 då man slutat använda etinyl-östradiol

förändrades inte risken för stroke och hjärtinfarkt. En begränsning i studien är att sättet att undersöka och verifiera de kardiovaskulära händelserna skiljer sig åt mellan studie- och referensgrupperna.

Ignacio och medförfattare [43], redovisar en systematisk översikt av risken att få stroke hos transkvinnor (MtF). Man fann 14 studier av vilka 5 kunde användas i en formell metaanalys, övriga sammanfattades narrativt. Andelen transkvinnor (MtF) som fått en cerebrovaskulär händelse beräknades till 2 procent. Tidsperspektivet i studien är oklart.

Blodtryck

Connelly och medförfattare 2021 [58], redovisar en systematisk översikt av 14 artiklar i vilka man mätt blodtryck före och under könskonträr hormonbehandling. I 13 studier undersöktes sammanlagt 648 transmän (FtM). Medeluppföljningstiden var 19 månader (4–60 månader). I flertalet studier sågs ingen säkerställd skillnad i vare sig systoliskt eller diastoliskt blodtryck före och efter start av könskonträr hormonbehandling. I tre studier sågs en ökning och i en minskade det systoliska blodtrycket. Antalet personer var i de flesta studierna lågt. Tio studier undersökte sammanlagt 661 transkvinnor (MtF) med en medianuppföljningstid på 16 månader. I alla studier användes någon form av antiandrogenbehandling, oftast cyproteronacetat, samtidigt som östrogenbehandlingen. Den könskonträra östrogenbehandlingen varierade både när det gäller preparat och dosregim. I en studie användes etinyl-östradiol. I de övriga nio användes i flertalet östradiolvalerat som tabletter eller injektioner. I fem studier sågs en ökning och två en minskning av systoliskt blodtryck. Diastoliskt blodtryck ökade i 3 och minskade i 3 studier. Författarnas slutsatser var att underlaget var otillräckligt för att kunna dra några slutsatser. Studierna var olikartade och med varierande metodologisk kvalitet.

Velho och medförfattare 2017 [45] kom till en likartad slutsats i en systematisk översikt av effekter av testosteronbehandling av transmän (FtM). Man fann 13 artiklar inkluderande 12 till 97 personer med en observationstid på mellan 6 och 60 månader. Man konstaterade att kvalitén på de ingående studierna var genomgående låg och att resultaten i översikten var osäkra.

Sedan dessa två översikter publicerats har vi identifierat en senare studie. Pyra och medförfattare 2020 [46], redovisar en retrospektiv kohortstudie av 4 420 transpersoner som sökt vid ett federalt hälsocenter i Chicago, USA under perioden 2006 till 2018. I studien ingick 2 509 transkvinnor (MtF) (medianålder 30 år) och 1 893 transmän (FtM) (medianålder 26 år). Mediantid med hormonbehandling var 2,6 och 2,2 år hos transkvinnor (MtF) respektive transmän (FtM). Transkvinnor (MtF) behandlades med östrogen och antiandrogener och transmän (FtM) med testosteron. Under observationstiden fick 49 (2,1%) transkvinnor (MtF) högt blodtryck medan 27 (1,5%) av transmännen (FtM) utvecklade ett

högt blodtryck. Studien är stor men tiden på hormonbehandling var kort. Ingen jämförelse mot omgivande befolkning gjordes.

Blodfetter

I en systematisk översikt (Tabell se avsnitt om blodtryck) av effekter av testosteronbehandling av transmän (FtM) fann man 13 artiklar inkluderande 12 till 97 personer med en observationstid på mellan 6 och 60 månader [45]. Man fann en ökning av BMI, haemoglobin/haematokrit och LDL-kolesterol medan HDL-kolesterol minskade. Man konstaterade att kvaliteten på de ingående studierna var genomgående låg och därmed att resultaten i översikten var osäkra.

Tromboembolism

Kahn och medförfattare 2019 [47] redovisar en systematisk översikt rörande venös tromboembolism hos transkvinnor (MtF). Man identifierade 12 studier som inkluderades i en metaanalys och man fann en incidens av tromboemboliska händelser på 2,3/1000 personår. Hur detta relaterade till förhållanden i jämförbara grupper i omgivande befolkningar undersöktes inte. Man konstaterade att det fanns en heterogenitet bland studierna som gör resultatet osäkert. Till exempel inkluderade studierna från 32 till 816 personer. Den könskonträra hormonbehandlingen varierade och i två av studierna användes etinyl-östradiol.

Defreyne och medförfattare 2019 [40] presenterar en systematisk översikt om risk för djup blodpropp och negativa effekter på den ämnesomsättning som är kopplad till påverkan på hjärta och kärl hos transkvinnor (MtF) och -män (FtM). De studier som beskrev en ökad risk för kardiometabola sjukdomar och tromboemboliska händelser, i första hand hos transkvinnor (MtF), var i huvudsak äldre studier där den östrogenbehandlingen ofta bestod av etinyl-östradiol. Data angående kardiometabola sjukdomar utgick från studier med få deltagare och med begränsad uppföljningstid. Sammantaget bedömde man resultaten som otillräckliga för att dra några säkra slutsatser.

Totaro och medförfattare [49] redovisar en systematisk översikt av risken för venös tromboembolism hos transkvinnor (MtF). Man fann 18 studier med totalt 11 542 transkvinnor (MtF). Den sammantagna förekomsten av tromboemboliska händelser var två procent (95% CI 1–3). Högre ålder och längre behandlingstid var kopplade tromboemboliska händelser.

I studien av Pyra och medförfattare 2020 [46] (se också avsnitt om blodtryck), fann man en tromboembolisk händelse hos 22 (0,9 %) transkvinnor (MtF) och ingen hos transmän (FtM). Ingen av transkvinnorna (MtF) som utvecklade en tromboemboli hade behandlats med etinyl-östradiol. Studien omfattade ett stort antal individer men medianuppföljningstiden med hormonbehandling var kort, 2,6 år för transkvinnor (MtF) och 2,2 år för transmän (FtM).

Getahun och medförfattare 2018 [41], (se avsnitt om akuta kardiovaskulära händelser) redovisar en retrospektiv journalstudie av en kohort transpersoner som sökt åren 2006 till 2014 inom Kaiser permanente i USA. Ur Kaiser Permantenes databas matchades 10 kvinnor och 10 män utan uppgift om transsexualism till varje transsexuell person. Kontrollerna matchades efter etnicitet, ålder, kalenderår och klinik. Totalt inkluderades 4 960 transsexuella varav 2 842 transkvinnor och 2 118 transmän. Behandlingen var i huvudsak oralt östradiol och spironolakton till transkvinnorna (MtF) och testosteron till transmännen (FtM). Medeluppföljningstiden var 4,0 (SD 3,0) år för transkvinnorna och 3,6 (SD 2,7) år för transmännen (FtM). Skillnaden i risk för venös trombos hos transkvinnor var vid 2 respektive 8 års uppföljning 4,1 (1,6–6,7) respektive 16,7 (6,4–27,5) per 1000 personår jämfört med kontrollmän. Riskkvoten för venös trombos hos transmän (FtM) jämfört med kontrollkvinnor var 1,1 (95% CI 0,6–2,1).

Nota och medförfattare 2019 [42] fann att transkvinnor (MtF) (n=2 517) hade högre risk (SIR 4,55 (3,59–5,69)) för venös tromboembolism än män ur den omgivande befolkningen, medan man inte fann någon ökad risk hos transmän (FtM) (n=1 358) (SIR 0,41 (0,07–1,37)) jämfört med kvinnor ur den omgivande befolkningen. I en subgruppsanalys av dem som behandlats från 2001 då man slutat använda etinyl-östradiol fann man att risken för venös tromboembolism minskade till 3,39 (från 4,55 (se ovan)).

Lim och medförfattare 2020 [50] redovisar en studie på koagulationssystemet hos 26 transkvinnor (MtF) (16 behandlade med östradiol i tablettform och 10 med östradiol transdermalt). Jämfört med män ur den omgivande befolkningen hade transkvinnorna en större benägenhet för blodet att koagulera som motsvarade den hos kvinnor ur den omgivande befolkningen. Det var ingen skillnad på hur östradiol gavs.

Scheres och medförfattare [51] undersökte prospektivt 98 transkvinnor och 100 transmän i Nederländerna avseende förändringar i koagulationssystemet före och 12 månader efter start av könkonträr hormonbehandling, (oral eller transdermal östradiol samt oralt antiandrogen till transkvinnor). Man mätte flera koagulationsfaktorer, bland annat faktor IX, faktor XI och protein C. Hos transkvinnor (MtF) fann man att dessa faktorer förändrades mot en ökad benägenhet hos blodet att koagulera medan man inte fann något sådant hos transmän, vilka alla haft behandling med injektioner eller plåster/gel av testosteron (FtM). Skillnader beroende på administrationsätt hos transmän var små, medan den ökad benägenheten hos blodet att koagulera hos transkvinnor var mindre uttalad vid transdermal östrogentillförsel samt vid lägre ålder.

Diabetes och insulinkänslighet

Spanos och medförfattare 2020 [52] redovisar en systematisk översikt rörande insulinkänslighet och kroppskonstitution. Man identifierade 26 studier, 2 tvärsnitt, 21 prospektiva okontrollerade och 3 prospektiva med kontrollgrupp. Testosteronbehandling hos transmän (FtM) ökade fettfri massa (lean body mass) samt minskade fettmassan och insulinkänsligheten var oförändrad. Transkvinnorna (MtF) behandlades med östrogen, i de flesta studierna hade etinyl-östradiol eller östradiol-valerat använts. Antal studier med de olika behandlingarna angavs inte. Östrogenbehandling hade vanligen kombinerats med antiandrogen behandling (CPA i alla utom en studie där GnRH använts). Hos transkvinnorna (MtF) minskade fettfri massa och ökade fettmassan. Insulinkänslighet föreföll vara lägre men man konstaterar att data var osäkra. Författarna till denna översikt konstaterar att data generellt var osäkra och begränsade. I en oklar andel av studierna hade man använt etinyl-östradiol varför överförbarheten av resultaten till dagens förhållanden för transkvinnor är begränsad.

Sedan ovanstående översikt [52] publicerats har vi identifierat tre ny tillkomna studier [53-55]. Shadid och medförfattare undersökte 35 transmän (FtM) och 55 transkvinnor (MtF) före och ett år efter start av könskonträr hormonbehandling. Hos transmän (FtM) fann man en ökning av fettfri massa och insulinkänslighet medan man fann motsatsen hos transkvinnor (MtF).

Islam och medförfattare [53], redovisar en jämförande registerstudie av utveckling av diabetes typ 2 hos 5 002 transsexuella med könskonträr hormonbehandling. Dessa jämfördes med 49 255 icke transsexuella som var matchade på respektive kön tilldelat vid födseln i Kaiser Permanentes sjukvårdssystem i USA. Uppföljningstiden var 2 till 10 år. I förhållande till kön tilldelat vid födseln fann man inte ökad förekomst av Typ 2-diabetes hos de transsexuella.

Van Velzern och medförfattare [55], redovisar en retrospektiv registerstudie av diabetes-typ 2-utveckling hos 4 099 transpersoner i Nederländerna. Man jämförde mot åldersstandardiserade data från den omgivande befolkningen och matchade utifrån tilldelat kön vid födseln. Man fann ingen skillnad i diabetes vare sig för transkvinnor (MtF) eller -män (FtM). Standardiserade incidenskvoter (SIR) var 0,94 (95% CI 0,76–1,14) respektive 1,40 (95% CI 0,96–1,92). Medianuppföljningstid var 9,0 år (3,3–12,0) för transkvinnor och 4,9 år (2,2–12,0) för transmän (FtM).

Leverpåverkan

I sex av de ingående studierna i översikten av Velho och medförfattare [45] undersöktes leverenzymerna utan att man fann någon säkerställd skillnad före och efter insatt hormonbehandling. Hashemi och medförfattare [56], redovisar en jämförande observationsstudie av förändringar av leverenzymerna hos 1 062 transsexuella som jämfördes med 8 877 matchade icke transsexuella personer som behandlats i Kaiser Permanentes sjukvårdssystem i USA. Leverenzymerna mättes vid start av könskonträr

hormonbehandling och upp till efter 2 till 10 år. Man såg en ökning av enzymvärden särskilt hos transmännen men bedömde att detta delvis var kopplat till bland annat alkoholintag och att den del som berodde på den könskonträra hormonbehandlingen var liten.

Stangl och medförfattare [57], redovisar en prospektiv observationsstudie av leverenzymmer hos 1 933 transsexuella vid flera centrum i Europa. Leverenzymvärdena följdes upp 3 och 12 månader efter start av könskonträr hormonbehandling. Man jämförde med referensvärden från befolkningen och korrigerade för alkoholberoende och andra sjukdomar eller mediciner som kan ge leverpåverkan. Förekomsten av förhöjda leverenzymmer var mycket låg, under en procent i alla.

10. Diskussion

Det identifierade vetenskapliga underlaget rörande hormonbehandling av vuxna med könsdysfori är begränsat. För flera frågeställningar är studierna få. Studier som bedömts ha hög risk för bias har inte tagits med i rapporten. En vanlig orsak till en hög risk för bias var oklarheter rörande urvalet av studerade personer och därmed en risk för selektion. Det är ofta svårt att bedöma graden av selektion i studierna när det anges att man undersökt ett visst antal personer utan att beskriva hur de är utvalda. I ett fåtal studier anges att man använt de personer som löpande (konsekutivt) kommit till en klinik. I flera studier finns ett betydande bortfall under uppföljningstiden. Det finns stora variationer i åldrar, behandlingduration och uppföljningstider i studierna. Till exempel varierar åldern vid inklusion i studien av Gooren och medförfattare [25] från 15 till 83 år och i studien av Getaun och medförfattare [41] från 18 till mer än 55 år. Behandlingstiden varierar i studien av Gooren och medförfattare [25] från 6 till 43 år och i studien av Fisher och medförfattare [18] från 1 månad till 36 år.

Uppföljningstiden i studien av Nota och medförfattare [42] varierar från 3 dagar till 54 år.

Sammantaget är det därför svårt att dra slutsatser av litteraturen. För de flesta utfallen har graden av tillförlitlighet inte gått att bedöma.

Denna systematiska översikt grundar sig till stor del på tidigare systematiska översikter samt de studier som tillkommit sedan slutet av sökningen i respektive översikt. I flera avsnitt finns det mer än en översikt. Dessa överlappar oftast i frågeställning och urval av studiet, dock sällan fullständigt. I Bilaga 4 redovisas den överlappning och brist på sådan som finns mellan översikterna. Det hade varit naturligt att grunda sig på den tidsmässigt senaste översikten inom ett område men då det finns skillnader i urval av studier har vi valt att redovisa alla.

Inga randomiserade studier om könskonträr hormonbehandling hos vuxna har kunnat identifieras och sådana kan vara svåra att göra. Den identifierade litteraturen består i huvudsak av observationsstudier av mindre kohorter. Effekter av olika behandlingar studeras vanligen före och under behandling och

måts i de flesta studierna med validerade instrument. Analyserna görs dock som medelvärden i två kohorter, en före och en efter insatt behandling och skillnaden i antalet studiepersoner är ofta betydande mellan före- och efter-kohorten. Vi har inte hittat några data med intraindividella analyser, vilket hade kunnat belysa den troliga variationen i effekter mellan olika individer och möjliggöra tänkbara subgruppsanalyser. Det vore också önskvärt att få fördelningen av värden hos enskilda individer presenterade för att på så sätt kunna identifiera personer med extremvärden.

I studierna har olika klassifikationssystem, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) och International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), använts för att ställa diagnos och olika versioner av dessa har använts. Detta begränsar jämförbarheten mellan studiernas utfall. I första hand torde detta gälla psykosociala effekter medan kroppsliga effekter av hormonbehandling troligen påverkas mindre då dessa är mindre beroende av diagnosen.

För flera utfall, till exempel tumörutveckling, behövs långa uppföljningstider för kunna få en uppfattning om risker. Under tiden har nya grupper av personer tillkommit, behandlingsstrategier har ändrats och de mediciner som används förändrats. De nya läkemedlen och administrationsätten kan antas ha mindre negativa effekter än tidigare preparat. Därmed blir långtidsresultat mindre pålitliga och man kan anta att vissa oönskade utfall idag är färre än det som framkommer i litteraturen.

Inledande av könshormonbehandling av vuxna med testosteron till transmän (FtM) medför kroppsliga förändringar såsom väl känt från fysiologiska studier av könshormonernas effekter: Testosteron ger ökad muskelmassa (mätt som lean body mass med DXA), reducerad fettmassa och högre insulinkänslighet, samt förändring av blodfetter. Blodtryck, påverkan på koagulationsfaktorer, leverenzymmer och risk för kardiovaskulära och blodproppshändelser rapporteras inte påverkas väsentligt. Östrogenbehandling till transkvinnor (MtF) (och tillägg av antiandrogen fram till orchiectomi) medför i många avseenden motsatta effekter: fettmassan ökar, muskelmassa och insulinkänslighet minskar och blodfetter påverkas. Koagulationsfaktorerna påverkas med ökad risk för blodproppar liksom risk för kardiovaskulära händelser, medan blodtryck och leverenzymmer är oförändrade. Diabetes typ 2 har ej befunnits vara vanligare i någon av grupperna jämfört med omgivande befolkning.

Behandlingsregim för könshormonsubstitutionen och eventuell antiandrogen behandling redovisas sparsamt. Följsamhet till behandling är endast undantagsvis beaktad [36]. Administration av testosteron är genomgående parenteral medan det för östrogener används såväl orala preparationer (tablett), såsom parenterala (gel, plåster, injektion). Några studiematerial sträcker sig så långt bakåt i tiden att behandling med det långverkande syntetiska preparatet etinyl-estradiol ingår, dessa resultat är tveksamt generaliserbara till dagens situation. Oral eller parenteral östrogenregim skulle även för diagnosgruppen könsdysfori kunna påverka bildningen av koagulationsfaktorer i levern, rapporterna är motsägande [50, 51].

För skelettstudierna utfördes mätningar med DXA av lumbalkotor och höftregion före och efter olika lång tid efter påbörjad könkonträr hormonbehandling. Gruppen vuxna transkvinnor har ofta högre medelålder än gruppen transmän vid start av könshormonbehandling. Resultaten rörande utveckling av bentäthet över tid var motsägelsefulla. Dobrolinska och medförfattare [34] rapporterar från DXA-mätningar vid olika tillfällen under pågående behandling, med start i medel 7 år efter behandlingsstart (från 3,4 till 10,7 år), och med en begränsad grupp som blev uppföljda 20 år efter start. Vid första DXA-undersökningen fann man att jämfört med kön givet vid födelsen uppfyllde 18 procent av transkvinnorna (MtF) och 4 procent av transmännen (FtM) kriterier för osteoporos. För dem som undersöktes 10 respektive 15 år efter start fann man att BMD blivit lägre. Då dessa personer i stor utsträckning hade opererat bort könskörtlarna blir följsamhet till behandling och hormondosering mycket viktig [34]. Doseringen av substitutionsbehandlingen behöver beakta fysiologisk endogen hormonnivå, då den normalt sjunker vid cirka 50 års ålder [35].

Bentäthet (BMD) mätt med DXA tar inte hänsyn till benets morfologi avseende kortikal och trabekulär (spongiös) vävnad, vilken kan ha betydelse då frågeställningen är skelettets hållfasthet och i relation till de olika könshormonernas effekter. Morfologin hos distala radius och tibia hos transpersoner som behandlats med könshormoner under median 40 månaders tid studerades med pQCT. Transkvinnor hade försämrade benmorfologi, med högre kortikal porositet, lägre kortikal volym-BMD och lägre trabekulär täthet jämfört med manliga kontroller, medan transmännen hade oförändrade eller snarast förbättrade värden [37]. Resultaten är förenliga med Kohsla och medförfattarens mer fysiologiska studier om könshormoners effekter på benets morfologi [59].

Frakturrisken påverkas av många faktorer. Medelålders transkvinnor (MtF) med normal BMI studerades med en italiensk riskbedömnings-algoritm som inkluderar många kliniskt viktiga variabler såsom livsstil, samsjuklighet, D-vitaminstatus med flera för bedömning mot BMD och frakturrisik. Personerna med lågt BMD var äldre, hade lägre serumnivå av östradiol samt lägre följsamhet till hormonbehandling jämfört med gruppen med normal BMD [36]. I annan studie hade ingen fraktur observerats efter 12 månaders behandlingstid [38]. Det krävs sannolikt betydligt längre observationstid för denna frågeställning.

Kontrollgrupper

Det torde vara svårt att matcha en kontrollgrupp för de psykosociala utfallen då den psykologiska/psykiatriska samsjukligheten är stor hos dem med könsdysfori [1]. I flera studier har man använt data från personer i den omgivande befolkningen som jämförelse. Vanligen har man då gjort en matchning på ålder. Studiegrupperna är dock som sådana små vilket gör att selektion och slump kan påverka resultaten och göra dem mindre tillförlitliga. Man har ibland två kontrollgrupper, en med det kön som man ursprungligen har och en grupp med det kön man byter till. Vi har valt att

använda data som redovisar det första alternativet. Skälet är att det illustrerar vad som förändras jämfört med om man inte hade påbörjat behandling med konträrt könshormon. Jämförelsegrupper ska i första hand vara matchade utifrån ålder. Hos barn och unga är det önskvärt att man i första hand matchar för biologisk ålder/pubertetsstadium om det finns sådana uppgifter att tillgå.

11. Ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling

Sammanfattning

Totalt har 19 studier som innehåller data om ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling identifierats (Tabell 11:1). Samtliga studier är observationsstudier. Risk för bias bedömdes inte i dessa artiklar. På grund av studiernas olikheter har det bedömts att någon sammanvägning av data inte kan göras, studierna presenteras därför var för sig i Tabell 11:1. Underlaget bedöms som begränsat och någon slutsats kan inte dras.

Förekomst av ändrad uppfattning om könskonträr behandling hos vuxna

Litteraturen består i huvudsak av observationsstudier av kohorter som undersökts retrospektivt.

Sammanlagt 17 studier som beskriver ändrad uppfattning om könskonträr behandling hos vuxna transsexuella har identifierats (Tabell 11:1). De flesta studierna rör könskonträr kirurgi. Det framgår sällan om det enbart är det kirurgiska ingreppet eller om det är all behandling.

Återgång till ursprungligt kön – vuxna

I tre studier undersöktes antalet transsexuella personer som ansökt om eller genomgått återgång till ursprungligt kön.

Dhejne och medförfattare [60] undersökte i en retrospektiv journalstudie de 767 personer som under perioden 1960 till 2010 ansökte om könskonträr kirurgi i Sverige. Hos dem utfördes kirurgin hos 681 personer. Man anger ingen uppföljningstid, men givet att man började med personer från 1960 och gjorde uppföljningen 2012 till 2013, så torde medianuppföljningstiden vara 20 till 25 år. Femton av de 681 opererade ansökte under denna tid om återställande kirurgi. De flesta återkonverteringar gjordes före år 1992.

Mediantiden från det att man erhållit ett nytt legalt kön till det att man sökte om återgång till ursprungligt kön var 7,5 år för transmän (FtM) och 8,5 år för transkvinnor (MtF).

Landén och medförfattare [61] undersökte i en retrospektiv journalstudie de 218 personer som genomgått könskonträr kirurgi under perioden 1972 till 1992 i Sverige, med en uppföljningstid på mellan 4 och 24 år. Tretton (9 transkvinnor (MtF) och 4 transmän (FtM)) ansökte om återkonvertering

under tidsperioden. De undersökta personerna torde också finnas med i den grupp som rapporterades av Dhejne och medförfattare [60].

Wiepjes och medförfattare [62] studerade 6 793 personer (4 432 män och 2 361 kvinnor vid födelsen) (1 360 under 18 år vid första besök) i Nederländerna. De sökte vid en och samma klinik 1972 till 2015 och utvärderades retrospektivt i en journalstudie. Tiden från start av könskonträr hormonbehandling till uppföljning var 46 till 271 månader. Testiklar eller äggstockar hade tagits bort (gonadektomi) hos 2 627 personer (75 % av transkvinnor (MtF) och 84 procent av transmän (FtM)). Alla som ändrat uppfattning om gonadektomin var mellan 25 och 54 år när de startade könskonträr hormonbehandling. Tio av dem som genomgått en gonadektomi genomgick rekonstruktiv kirurgi med avsikt att återställas till ursprungligt kön. Ingreppen var sju mastektomier, två vaginektomier, två penisplastiker, en bröstförstoring och testikelproteser togs bort hos två personer. Skälen var sociala, ändrad uppfattning om sin könsidentitet eller en upplevelse av att vara icke-binär.

Ändrad uppfattning om könsidentitet eller behandling uttryckt i enkäter, intervjuer eller journaler

I 14 studier redovisas ändrad uppfattning om könsidentitet eller behandling uttryckt i enkäter som skickats eller som besvaras i samband med kliniska uppföljningar och några studier grundar sig på uppgifter i journaler. Även intervjuer förekommer och i enstaka fall anges det att det är strukturerade sådana (Tabell 11:1).

Blanchard och medförfattare [63] utvärderade 111 transsexuella från Kanada som genomgått könskonträr genital kirurgi med minst ett års uppföljningstid med en retrospektiv enkätundersökning. Fyra av de 111 deltagarna uttryckte ånger.

Bodlund och medförfattare [64] undersökte 19 transsexuella i Sverige som ansökt om könsbyte. Man använde ett frågeformulär fem år efter start av behandling. En av de 19 hade ändrat uppfattning efter namnbyte men före kirurgi.

De Cuypere och medförfattare [65] undersökte 107 transsexuella i Nederländerna i en retrospektiv studie. Av dessa hade 62 transkvinnor (MtF) och 27 transmän (FtM) genomgått könskonträr genital kirurgi under tiden 1986 till 2001. Uppföljning av alla opererade gjordes dels med en enkät, dels i intervjuer. Medeluppföljningstiden för transkvinnor (MtF) var 4,1 år och för transmän (FtM) 7,6 år. Ingen av de studerade personerna uttryckte ånger.

Garcia och medförfattare [66] undersökte 25 transmän (FtM) som genomgått penisplastik i USA i en retrospektiv studie. Uppföljningen gjordes med intervjuer. Medeluppföljningstiden varierade mellan

2,2 och 6,8 år beroende på vilken kirurgisk teknik som använts. Ingen av de studerade personerna uttryckte ånger.

Hall och medförfattare [67] redovisar en retrospektiv journalstudie av 175 transpersoner som fått könskonträr behandling, hormoner och olika typer av kirurgi. Uppföljningstiden var mellan 7 och 8 år. Tolv uppfyllde studiens kriterier för detransition och ytterligare 6 uppfyllde delar av kriterierna.

Imbimbo och medförfattare [68] undersökte 163 transkvinnor (MtF) i Italien som genomgått könskonträr genital kirurgi 1992 till 2006 med en retrospektiv undersökning. Uppföljning gjordes med en enkät eller telefonintervju 12 till 18 månader efter operation. Åtta av de 139 studerade personerna uttryckte ånger.

Johansson och medförfattare (2010) [69] studerade 60 personer i Sverige, som fått godkänt för könskorrigering genital kirurgi med semistrukturerade intervjuer. Undersökningen fullföljdes av 25 transkvinnor (MtF) och 17 transmän (FtM) fem år eller mer efter första besöket eller minimum två år efter könskonträr kirurgi. Ingen av de studerade personerna uttryckte ånger.

Judge och medförfattare [70] undersökte 218 transsexuella i Irland efter könskonträr hormonbehandling eller kirurgi av olika slag i en journalgenomgång. Uppföljningen gjordes 0 till 9 år efter start av behandling. Fyra av de 218 undersökta hade uttryckt ånger i journalen.

Lawrence och medförfattare [71] studerade 232 transkvinnor (MtF) som genomgått könskonträr kirurgi (inte specificerat) mellan 1994 och 2000 med en retrospektiv enkätundersökning i USA. Uppföljningstiden var minst ett år. Ingen av de studerade personerna uttryckte ånger.

Nelson och medförfattare [72] undersökte i en retrospektiv enkätundersökning 15 transmän (FtM) i Storbritannien, varav 12 svarade, som genomgått bröstreducerande kirurgi år 2000 till 2005. Uppföljning gjordes 2 till 23 månader efter operation. Ingen av de studerade personerna uttryckte ånger.

Ott och medförfattare [73] undersökte i en retrospektiv studie 32 transmän (FtM) i Tyskland hos vilka livmodern, äggstockar samt bröstet opererats bort vid samma tillfälle. Uppföljningen gjordes i samband med kliniska undersökningar sex månader eller mer efter ingreppet. Ingen av de studerade personerna ångrade det kirurgiska ingreppet.

Richards and Doyle [74] redovisar retrospektivt en journalgranskning av 303 transsexuella. Inklusionperiod, könsidentitet, ålder, uppföljningstid anges inte av författarna. Tre (0,99%) befanns ha detransitionerat, oklart på vilket sätt. Alla transitionerade åter igen i ett senare skede.

Smith och medförfattare Smith, 2005 #35} undersökte i en retrospektiv studie 325 transsexuella i Nederländerna som genomgått olika typer av könskonträr kirurgi. Uppföljningen gjordes med enkäter

och intervjuer i genomsnitt 21 månader efter ingreppet. Två av de 126 som gick att följa upp uttryckte ånger.

Van de Grift och medförfattare [75] skickade en enkät till 546 personer i Nederländerna, som ansökt om könskonträr behandling under åren 2007 till 2009. Det var 201 personer (37 %) som svarade och 136 av dem hade genomgått någon form av könskonträr kirurgi (genital, bröst, ansikte, stämband eller struphuvud). Åtta av de studerade personerna uttryckte bristande nöjdhet och två ångrade det kirurgiska ingreppet.

Vujovic och medförfattare [76] undersökte i en retrospektiv studie 147 transsexuella i Serbien som ansökt om könskonträr kirurgi. Hur uppföljningen gjordes framgår inte. Två av de 126 som gick att följa upp uttryckte ånger.

Zavlin och medförfattare [77] undersökte i en prospektiv studie 49 transsexuella i Tyskland som genomgått genital könskonträr kirurgi. Uppföljningen gjordes med enkäter sex månader efter avslutad kirurgi. En av de 40 som svarade på uppföljningsenkäten ångrade det kirurgiska ingreppet.

Tabell 11:1, **Studies investigating regret, detransition and discontinuation of treatment**

Adults ≥ 18 years						
Surgical reversal or application for surgical reversal						
Author Year Country	Inclusion period	Population	Treatment	Follow-up method	Follow-up time	Regret
Dhejne et al 2014 [60] Sweden	1960– 2010	767 people (289 natal females and 478 natal males) applied for legal and surgical sex reassignment. 681 persons were granted a new legal gender and had undergone sex confirmation surgery. Age range 16-65 years	Surgically reassigned (Genital)	Application for reversal of sex reassignment.	Up to 50 years	15/681 applied for surgical reversal to initial sex.
Landen et al 1998 [61] Sweden	1972– 1992	218 subjects with gender identity disorder who were approved for sex reassignment in Sweden	Surgical reassignment genital	Register	Time from application for reassignment and initial evaluation ranged from 4 to 24 years.	13/218, applications for surgical reversal
Wiepjes et al 2018 [62] The	1972– 2015.	6.793 people (4.432 birth-assigned male, 2.361 birth-assigned female) visiting	Surgical reassignment, genital Gonadectomy	Chart review/clinical follow-up	Not reported Estimated median	14/2 627: 10 underwent reversal surgery

Netherlands		gender identity clinic. 2 627 underwent gonadectomy			approximately 20 years	
-------------	--	--	--	--	------------------------	--

Expressed regret or detransitioned from hormonal treatment						
Blanchard et al 1989 [63] Canada	Up to October 1985	134 -transsexuals 111 with follow-up 1 year or more	Surgically reassigned Vaginoplasty for males and mastectomy for females	Questionnaire, mail or at clinical visit	1–13.6 years, mean 4.4 years	4/111
Bodlund et al 1996 [64] Sweden	1989/1990	19 transsexuals applying for sex reassignment	18 started hormonal treatments where of 12 had reassignment surgery (genital)	Questionnaires	At 5 years after start of hormonal treatment	1/19 regretted after name shift but before surgery
de Cuyper et al 2006 [65] The Netherlands	1986–2001	107 Dutch-transsexuals	Surgical reassignment (genital)	Questionnaires and personal interviews	Follow-up time mean (SD) MtF 4.1 (3.8) FtM 7.6 (7.1)	0/107
Garcia et al 2014 [66] The UK/USA	Time period not given	25 FtM transsexuals Mean age 34 -39 years depending of surgical technique	Phalloplasty with various techniques	Interviews	Mean time post-surgery 2.2 to 6.8 years	0/25
Hall et al. [67] The UK	2010-2017	182 discharged from service September 2017 to August 2018 175 completed assessments 67 transmen, 108 transwomen Median age 25 years 17 or older)	Hormonal treatment and varying surgery	Retrospective review of medical records	7 to 8 years	12/175 detransitioned "Regret was specifically documented in two cases" "Six cases did not strictly meet the criteria for detransitioning but showed some overlap of experience".
Imbimbo et al 2009 [68] Italy	1992–September 2006.	163 male patients had undergone gender-transforming surgery (MtF)	Surgical reassignment (genital)	Questionnaire from September 2007 to March 2008	1–15 years	8/139
Johansson et al 2010 [69] Sweden	Time period not given.	60 patients approved for sex reassignment in two geographical regions 42 completed follow-up assessments.	Surgical reassignment or waiting for surgery	Semi-structured interview	After ≥ 5 in the process or ≥ 2 years after completed surgery	0/60.
Judge et al 2014 [70] Ireland	2005 - early 2014.	218 referred patients.	Hormonal or surgical treatment (various procedures).	Retrospective review of medical records	0–9 years from referral Median approximately 3 years (table 2)	4/218
Lawrence et al	1994–	232 MtF transsexuals	Surgical reassignment	Written	≥1 year after	0/232

2003 [71] USA	2000.		genital	questionnaire	surgery	
Nelson et al 2009 [72] The UK	August 2000–December 2005.	17 patients, FtM, identified retrospectively 12 responded	Reduction mammoplasty	Questionnaire	Mean follow-up after surgery 10 months (range 2-23 months)	0/12
Ott et al 2010 [73] Germany	1998–2008	32 FtM transsexuals Mean age 30.0±5.8 years.	Hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and bilateral mastectomy in one single operative setting	Clinical follow-up examinations	≥ 6 months after surgery	0/32
Richards & Doyle [74] 2019' The UK	Time period not given.	303 transsexuals Number FtM and MtF not given Age not given	Detransition (not specified)	Retrospective review of medical records	Not reported	3/303 All re-transitioned at later time
Smith et al 2005 [78] The Netherlands	Time period not given	325 consecutive adolescent and adult applicants for sex reassignment.	188 completed various surgical reassignment patients, mean age 30.9 years (range 17.7–68.1 years) 103 patients never started hormone treatment.	Interview/questionnaire data were gathered from 126 adults	Mean time from surgery to follow-up 21.3 months (range 12–47)	2/126 103/325 (40%) did not start cross-sex hormonal treatment
van de Grift et al 2018 [75] Europe	2007–09	546 eligible persons 201 (37%) responded 136 had undergone gender affirming surgery Mean age 36 (17–63) years	Various gender affirming surgery	Questionnaires	4–7 years	8/136 dissatisfaction 2/136 minor regret
Vujovic et al 2009 [76] Serbia	1987–2006	71 MtF transsexuals and 76 FtM from persons applying for sex reassignment	Surgical reassignment, genital 12% of the MTF transsexuals and 18% of FTM transsexuals were satisfied with hormonal treatment only,	Retrospective, no information on method	no information on follow-up time.	0/ not defined in the paper
Zavlin et al 2018 [77] Germany	September 2012–2014	49 adult MTF transgender patients who underwent two-stage SRS followed prospectively	Surgical reassignment (genital)	40 patients filled out both parts of the questionnaire sets: 1 day before the first stage surgery and 6 months after the second stage.	6 months	1/40

Diskussion

I studierna har en mindre andel transpersoner med könsdysfori uttryckt ändrad uppfattning om könsidentitet eller gjort avbrott av könskonträr behandling med hormoner eller kirurgi. Det anges sällan om ett avbrytande av könskonträra behandlingar innebär att man ändrat uppfattning om sin könsidentitet, beror på bieffekter, har gett otillräcklig social effekt, etcetera. I en del studier är uppföljningstiderna förhållandevis korta varför den andel som ändrat uppfattning om könsidentitet eller gjort avbrott av behandling av andra skäl kan vara underskattad. Med undantag för några registerstudier inkluderar studierna förhållandevis få individer och det är svårt att överblicka urvalet i studierna. Vi har inte funnit någon studie som beskriver hur utvecklingen av ändrad uppfattning om könsidentitet eller avbrott av behandling förändrats över tid efter pubertetshämmande eller könskonträr behandling. Vi har inte heller hittat studier som beskriver detta i olika tidsperioder. Det finns inte heller någon information om åldern vid behandlingsstart spelar roll för ändrad uppfattning om könsidentiteten eller behandlingsavslut. De undersökta grupperna är mycket varierande liksom givna behandlingar och uppföljningstider. Ändrad uppfattning om könsidentitet efter könskonträr behandling kan vara uttryckt i journalanteckningar, enkätstudier, kvalitativa studier liksom i form av ansökan om återgång till ursprungligt kön. Det finns enstaka studier som beskriver att tilltänkt könskonträr behandling inte påbörjades efter utredning och efter pubertetshämmande behandling. I flera studier anges att man uttryckt besvikelse, till exempel över det kosmetiska resultatet efter olika åtgärder, utan att man ändrar uppfattning om sin önskade könsidentitet.

Sammantaget är det vetenskapliga underlaget mycket begränsat, det medger inte någon bedömning av evidensgrad.

12. Medverkande

Projektgrupp

Sakkunniga

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

SBU:s Kansli

- Jan Adolfsson, projektledare
- Margareta Hedner, biträdande projektledare (t o m december 2021)
- Malin Höistad, biträdande projektledare, (fr o m januari 2022)
- Klas Moberg, Hanna Olofsson, informationsspecialister
- Annet Syversson, Emma Wernersson, projektadministratörer
- Jenny Odeberg, ansvarig chef

Externa granskare

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

Bindningar och jäv

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

13. Ordförklaringar och förkortningar

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

Androgen	Ett manligt könshormon. Hormon som stimulerar de manliga könsorganens funktion och utvecklingen av den manliga könskaraktären.
Benigna tumörer	Godartade tumörer.
Bias	Snedvridning av resultaten till exempel på grund av att urvalet av deltagare i en studie är kopplat till utfallet.
BMD	Bone Mineral Density, bentäthet ett mått på mineralinnehållet i skelett, anges som massa/ytenhet eller volym till exempel g/cm ² eller g/cm ³ .
Detransition	Återgång – i detta sammanhang till kön tilldelat vid födelsen.
Diastoliskt blodtryck	Blodtryckets undertryck.
Distala radius	Nedre delen av underarmens strålben.
Distala tibia	Nedre delen av underbenets skenben.
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry, metod att mäta mineralinnehållet i skelett (skrivs ibland DEXA).
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone agonist, typ av läkemedel som har lika funktion som det kroppsegna gonadotropinfrisättande hormonet, vilket produceras i hypothalamus (del av hjärnan belägen under mellanhjärnan) och stimulerar hypofysen att producera hormoner som i sin tur stimulerar testiklar respektive äggstockar att producera könshormoner. När man tillför läkemedlet kontinuerligt, till skillnad från det kroppsegna som frisätts i 'pulser', så hämmas frisättningen av pubertetshormonerna från hypofysen och resultatet blir att könshormonerna inte heller bildas, puberteten avstannar.
Gonadektomi	Kirurgiskt avlägsnande av könskörtlar (äggstockar hos kvinnor, testiklar hos män).
Hypofysadenom	Godartad tumör i hypofysen (det under hjärnbihaget).
ICD	International Classification of Diseases.
Kardiovaskulära tillstånd	Tillstånd i hjärtat och eller i kärl.
Kohortstudie	Studie som gäller en grupp personer som utgör en kohort, det vill säga en grupp som har vissa definierade egenskaper gemensamt, exempelvis alla personer som är födda ett visst år eller alla personer som under en viss tidsperiod behandlats för en viss tumörsjukdom.

Kortikalt ben	Den benvävnad som finns ytterst i alla ben.
Kortikal porositet	Andelen porer i det kortikala benet.
Könsdysfori	Ett psykiskt lidande eller en försämrad förmåga att fungera i vardagen som orsakas av upplevelsen av en annan könsidentitet.
Könskonträr hormonbehandling	Könshormonbehandling som avser att förändra sekundära könskaraktistika till motsvarande det motsatta/önskade könets. I den anglosaxiska litteraturen används oftast "gender affirmation hormone treatment (GAH)" eller "cross-sex hormone treatment (CSHT)".
Könskonträr kirurgi	Sammanfattande begrepp som kan inkludera (men behöver inte innefatta alla delar) kirurgisk behandling av genitala (yttre och/eller inre), bröst, hud, ansikte, stämband, struphuvud, etcetera, med avsikt att förändra utseendet till det önskade könets.
Könskonträr hormonbehandling	Vanligen behandling med hormoner, östrogener till transkvinnor (MtF), ev med samtidig behandling med GnRH eller antiandrogen läkemedel respektive testosteron till transmän (FtM) – allt med avsikt att förändra kroppens utseende till det motsatta/önskade könets utseende.
Lean body mass	Kroppsmassan utan fettväv.
Longitudinell studie	Beskriver utveckling över tid med flera observationer vid olika tidpunkter.
Meningiom	Godartad tumör i skallen som utgår från hjärnans hinnor.
Metaanalys	Statistisk analysmetod för att väga samman resultat från primära studier av samma diagnosmetod, behandling eller intervention.
MRI	Magnetic Resonance Investigation (magnetkameraundersökning).
Observationsstudie	Studie där ingen aktiv åtgärd vidtas.
Orchiectomi	Kirurgiskt avlägsnande av testiklarna.
Osteoporos	Benskörhet.
Prolaktinom	Tumör i hypofysen som producerar hormonet prolaktin.
Prospektiv studie	Framåtblickande i den meningen att studiedeltagarna identifieras vid tidpunkt 0 och sedan följs, vanligen enligt i förväg bestämt protokoll, under den kommande tiden.
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography (Perifer kvantitativ dator-tomografi) Undersökningsmetod för skelett.
Puberteshämmande behandling	Bromsar pubertetsutvecklingen. Behandlingen (i Sverige vanligen gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH) kan inledas tidigast efter spontan pubertetsstart och resulterar i att hypofysens produktion av könshormonfrisättande hormon hämmas, vilket i sin tur får till följd att produktionen av östrogen respektive testosteron avstannar så länge behandlingen pågår.
Randomiserad studie	Studie som är randomiserad (vilket innebär att den har en kontrollgrupp).

Retrospektiv studie	Bakåtblickande i den meningen att studiedeltagaren identifieras då en tid gått och man följer upp dem genom att samla information från tidigare, till exempel från journaluppgifter.
Risk för (of) bias	Risk för snedvridning av resultat i en studie beroende på faktorer i studiens upplägg och genomförande. Kan medföra både underskattning och överskattning av resultatet.
Risikkvot	Jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper.
Systematisk översikt	Sammanställning av resultat från sådana studier som med systematiska och explicita metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad fråga.
Systoliskt blodtryck	Blodtryckets övertryck.
Trabekulärt ben	Det nätverk av benvävnad som finns i mitten av benen.
Transdermal	Administration/tillförsel av läkemedel via huden med plåster eller gel.
Transition	Övergång – i detta sammanhang från kön tilldelat vid födelsen till upplevt kön, kan avse fysiskt, psykiskt och/eller socialt.
Transkvinna -	Man som identifierar sig som kvinna, MtF, (male to female).
Transman -	Kvinna som identifierar sig som man, FtM, (female to male).
Tromboembolism	Blodproppssjukdom.
Tvärsnittsstudie	Studie av ett antal personer som utförs vid ett enda tillfälle.
Venös trombos	Blodpropp.
Vestibulärt schwannom	En godartad tumör på hörselnerven i skallen.
Visuospatial	Förmågan att med synens hjälp orientera sig i och förstå sin omgivning.

14. Referenser

1. Socialstyrelsen. Utvecklingen av diagnosen könsdysfori. Förekomst, samtidiga psykiatriska diagnoser och dödlighet i suicid. 2020;<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-2-6600.pdf>.
2. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1. Available from: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
3. SBU. SBU:s metodbok. <https://wwwsbuse/sv/metod/sbus-metodbok/>.
4. Maraka S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts CJ, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3914-23. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01643>.
5. Singh-Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, Davidge-Pitts C, Nippoldt TB, Prokop LJ, et al. Effect of Sex Steroids on the Bone Health of Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3904-13. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01642>.
6. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc*. 2016;104(3):240-3. Available from: <https://doi.org/10.3163/1536-5050.104.3.014>.
7. SBU. Bedömning av icke-randomiserade studier av interventioner (effekt av att fullfölja en intervention (per protokoll)) (sbu.se). [Available from: Bedömning av icke-randomiserade studier av interventioner (effekt av att fullfölja en intervention (per protokoll)) (sbu.se).
8. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt AMSTAR. [Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_systematiska_oversikter.pdf.
9. Karalexi MA, Georgakis MK, Dimitriou NG, Vichos T, Katsimpris A, Petridou ET, et al. Gender-affirming hormone treatment and cognitive function in transgender young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;119:104721. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104721>.
10. Kristensen TT, Christensen LL, Frystyk J, Glintborg D, T'Sjoen G, Roessler KK, et al. Effects of testosterone therapy on constructs related to aggression in transgender men: A systematic review. *Horm Behav*. 2021;128:104912. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104912>.
11. White Hughto JM, Reisner SL. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Transgend Health*. 2016;1(1):21-31. Available from: <https://doi.org/10.1089/trgh.2015.0008>.
12. Baker KE, Wilson LM, Sharma R, Dukhanin V, McArthur K, Robinson KA. Hormone Therapy, Mental Health, and Quality of Life Among Transgender People: A Systematic Review. *J Endocr Soc*. 2021;5(4):bvab011. Available from: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab011>.
13. Nobili A, Glazebrook C, Arcelus J. Quality of life of treatment-seeking transgender adults: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2018;19(3):199-220. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9459-y>.
14. Rowniak S, Bolt L, Sharifi C. Effect of cross-sex hormones on the quality of life, depression and anxiety of transgender individuals: A quantitative systematic review. *JBIS Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2019;17(9):1826-54. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2017-003869>.

15. van de Grift TC, Elaut E, Cerwenka SC, Cohen-Kettenis PT, De Cuypere G, Richter-Appelt H, et al. Effects of Medical Interventions on Gender Dysphoria and Body Image: A Follow-Up Study. *Psychosom Med.* 2017;79(7):815-23. Available from: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000465>.
16. Ristori J, Cocchetti C, Castellini G, Pierdominici M, Cipriani A, Testi D, et al. Hormonal Treatment Effect on Sexual Distress in Transgender Persons: 2-Year Follow-Up Data. *J Sex Med.* 2020;17(1):142-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.10.008>.
17. van Heesewijk JO, Dreijerink KMA, Wiepjes CM, Kok AAL, van Schoor NM, Huisman M, et al. Long-Term Gender-Affirming Hormone Therapy and Cognitive Functioning in Older Transgender Women Compared With Cisgender Women and Men. *J Sex Med.* 2021;18(8):1434-43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.013>.
18. Fisher AD, Castellini G, Ristori J, Casale H, Cassioli E, Sensi C, et al. Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4260-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1276>.
19. de Blok CJ, Wiepjes CM, van Velzen DM, Staphorsius AS, Nota NM, Gooren LJ, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):663-70. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00185-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00185-6).
20. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149:191-8.
21. De Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, Van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: Nationwide cohort study in the Netherlands. *The BMJ.* 2019;365. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.11652>.
22. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med.* 2013;10(12):3129-34. Available from: <https://doi.org/10.1111/jsm.12319>.
23. Silverberg MJ, Nash R, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, Getahun D, Hunkeler E, et al. Cohort study of cancer risk among insured transgender people. *Ann Epidemiol.* 2017;27(8):499-501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.07.007>.
24. de Nie I, de Blok CJM, van der Sluis TM, Barbe E, Pigot GLS, Wiepjes CM, et al. Prostate Cancer Incidence under Androgen Deprivation: Nationwide Cohort Study in Trans Women Receiving Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9). Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa412>.
25. Gooren L, Morgentaler A. Prostate cancer incidence in orchidectomised male-to-female transsexual persons treated with oestrogens. *Andrologia.* 2014;46(10):1156-60. Available from: <https://doi.org/10.1111/and.12208>.
26. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM, Gooren LJG, Peerdeman SM, Kreukels BPC, et al. The occurrence of benign brain tumours in transgender individuals during cross-sex hormone treatment. *Brain.* 2018;141(7):2047-54. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awy108>.
27. de Nie I, Wiepjes CM, de Blok CJM, van Moorselaar RJA, Pigot GLS, van der Sluis TM, et al. Incidence of testicular cancer in trans women using gender-affirming hormonal treatment: a nationwide cohort study. *BJU Int.* 2022;129(4):491-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/bju.15575>.
28. Socialstyrelsen. Cancerstatistik. 2019. [Available from: Statistikdatabaser - Cancerstatistik - Val (socialstyrelsen.se).

29. Fledderus AC, Gout HA, Ogilvie AC, van Loenen DKG. Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening. *Breast*. 2020;53:92-100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.008>.
30. Joint R, Chen ZE, Cameron S, Chen ZE. Breast and reproductive cancers in the transgender population: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(12):1505-12. Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15258>.
31. 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(6):700-11. Available from: <https://doi.org/10.1111/cen.13835>.
32. Institute NC. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer statistics. 2022. [Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics/>].
33. 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. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(6). Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm8060784>.
34. Dobrolinska M, van der Tuuk K, Vink P, van den Berg M, Schuringa A, Monroy-Gonzalez AG, et al. Bone Mineral Density in Transgender Individuals After Gonadectomy and Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment. *J Sex Med*. 2019;16(9):1469-77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.06.006>.
35. 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):1862-72. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3762>.
36. Motta G, Marinelli L, Barale M, Brustio PR, Manieri C, Ghigo E, et al. Fracture risk assessment in an Italian group of transgender women after gender-confirming surgery. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(6):885-93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01127-9>.
37. Bretherton I, Ghasem-Zadeh A, Leemaqz SY, Seeman E, Wang X, McFarlane T, et al. Bone Microarchitecture in Transgender Adults: A Cross-Sectional Study. *J Bone Miner Res*. 2022;37(4):643-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4497>.
38. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, Haraldsen I, Fisher AD, Toye K, et al. 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(8):1999-2011. Available from: <https://doi.org/10.1111/jsm.12571>.
39. Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, Klaver M, Kreukels BP, Elaut E, et al. A European Network for the Investigation of Gender Incongruence: Endocrine Part. *J Sex Med*. 2016;13(6):994-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.03.371>.
40. Defreyne J, Van de Bruaene LDL, Rietzschel E, Van Schuylenbergh J, T'Sjoen GGR. Effects of Gender-Affirming Hormones on Lipid, Metabolic, and Cardiac Surrogate Blood Markers in Transgender Persons. *Clinical Chemistry*. 2019;65(1):119-34. Available from: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.288241>.
41. Getahun D, Nash R, Flanders WD, Baird TC, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205-13. Available from: <https://doi.org/10.7326/m17-2785>.
42. Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, Den Heijer M. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone

- Therapy: Results from a Large Cohort Study. *Circulation*. 2019;139(11):1461-2. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584>.
43. Ignacio KHD, Diestro JDB, Espiritu AI, Pineda-Franks MC. Stroke in Male-to-Female Transgenders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(1):76-83. Available from: <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.54>.
 44. Connelly PJ, Clark A, Touyz RM, Delles C. Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: a systematic review. *Journal of hypertension*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002632>.
 45. Velho I, Figuera TM, Ziegelmann PK, Spritzer PM. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology*. 2017;5(5):881-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/andr.12382>.
 46. Pyra M, Casimiro I, Rusie L, Ross N, Blum C, Keglovitz Baker K, et al. An Observational Study of Hypertension and Thromboembolism Among Transgender Patients Using Gender-Affirming Hormone Therapy. *Transgend Health*. 2020;5(1):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1089/trgh.2019.0061>.
 47. Khan J, Schmidt RL, Spittal MJ, Goldstein Z, Smock KJ, Greene DN. Venous Thrombotic Risk in Transgender Women Undergoing Estrogen Therapy: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical Chemistry*. 2019;65(1):57-66. Available from: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.288316>.
 48. Kotamarti VS, Greige N, Heiman AJ, Patel A, Ricci JA. Risk for Venous Thromboembolism in Transgender Patients Undergoing Cross-Sex Hormone Treatment: A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021;18(7):1280-91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.04.006>.
 49. Totaro M, Palazzi S, Castellini C, Parisi A, D'Amato F, Tienforti D, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Transgender People Undergoing Hormone Feminizing Therapy: A Prevalence Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:741866. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741866>.
 50. Lim HY, Leemaqz SY, Torkamani N, Grossmann M, Zajac JD, Nandurkar H, et al. Global Coagulation Assays in Transgender Women on Oral and Transdermal Estradiol Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7). Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa262>.
 51. Scheres LJJ, Selier NLD, Nota NM, van Diemen JJK, Cannegieter SC, den Heijer M. Effect of gender-affirming hormone use on coagulation profiles in transmen and transwomen. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1029-37. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.15256>.
 52. Spanos C, Bretherton I, Zajac JD, Cheung AS. Effects of gender-affirming hormone therapy on insulin resistance and body composition in transgender individuals: A systematic review. *World journal of diabetes*. 2020;11(3):66-77. Available from: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i3.66>.
 53. Islam N, Nash R, Zhang Q, Panagiotakopoulos L, Daley T, Bhasin S, et al. Is There a Link Between Hormone Use and Diabetes Incidence in Transgender People? Data From the STRONG Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):e1549-e57. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab832>.
 54. Shadid S, Abosi-Appadu K, De Maertelaere AS, Defreyne J, Veldeman L, Holst JJ, et al. Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Insulin Sensitivity and Incretin Responses in Transgender People. *Diabetes Care*. 2020;43(2):411-7. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-1061>.
 55. van Velzen D, Wiepjes C, Nota N, van Raalte D, de Mutsert R, Simsek S, et al. Incident Diabetes Risk Is Not Increased in Transgender Individuals Using Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):e2000-e7. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab934>.

56. Hashemi L, Zhang Q, Getahun D, Jasuja GK, McCracken C, Pisegna J, et al. Longitudinal Changes in Liver Enzyme Levels Among Transgender People Receiving Gender Affirming Hormone Therapy. *J Sex Med.* 2021;18(9):1662-75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.06.011>.
57. Stangl AT, Wiepjes C M, Defreyne J, Conemans E, A DF, Schreiner T, et al. Is there a need for liver enzyme monitoring in people using gender-affirming hormone therapy? *Eur J Endocrinol.* 2021;184(4):513-20. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1064>.
58. Connelly PJ, Clark A, Touyz RM, Delles C. Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* 2021;39(2):223-30. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002632>.
59. Khosla S, Davidge-Pitts C. Skeletal considerations in the medical treatment of transgender people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):893-5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30353-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30353-5).
60. Dhejne C, Öberg K, Arver S, Landén M. An analysis of all applications for sex reassignment surgery in Sweden, 1960-2010: prevalence, incidence, and regrets. *Arch Sex Behav.* 2014;43(8):1535-45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0300-8>.
61. Landen M, Walinder J, Lambert G, Lundstrom B. Factors predictive of regret in sex reassignment. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;97(4):284-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1998.tb10001.x>.
62. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, Klaver M, de Vries ALC, Wensing-Kruger SA, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972-2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. *J Sex Med.* 2018;15(4):582-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.01.016>.
63. Blanchard R, Steiner BW, Clemmensen LH, Dickey R. Prediction of regrets in postoperative transsexuals. *Can J Psychiatry.* 1989;34(1):43-5. Available from: <https://doi.org/10.1177/070674378903400111>.
64. Bodlund O, Kullgren G. Transsexualism--general outcome and prognostic factors: a five-year follow-up study of nineteen transsexuals in the process of changing sex. *Arch Sex Behav.* 1996;25(3):303-16. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf02438167>.
65. de Cuypere G, Elaut E, Heylens G, van Maele G, Selvaggi G, T'Sjoen G, et al. Long-term follow-up: psychosocial outcome of Belgian transsexuals after sex reassignment surgery. *Sexologies.* 2006;15:126-33.
66. Garcia MM, Christopher NA, De Luca F, Spilotros M, Ralph DJ. Overall satisfaction, sexual function, and the durability of neophallus dimensions following staged female to male genital gender confirming surgery: the Institute of Urology, London U.K. experience. *Transl Androl Urol.* 2014;3(2):156-62. Available from: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.04.10>.
67. Hall R, Michell L, Sachdeva J. Access to care and frequency of detransition among a cohort discharged by a UK national adult gender identity clinic: retrospective case-note review. *BJPsych Open.* 2021;7(e184):1-8.
68. Imbimbo C, Verze P, Palmieri A, Longo N, Fusco F, Arcaniolo D, et al. A report from a single institute's 14-year experience in treatment of male-to-female transsexuals. *Journal of Sexual Medicine.* 2009;6(10):2736-45. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01379.x>.
69. Johansson A, Sundbom E, Höjerback T, Bodlund O. A five-year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Arch Sex Behav.* 2010;39(6):1429-37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10508-009-9551-1>.

70. Judge C, O'Donovan C, Callaghan G, Gaoatswe G, O'Shea D. Gender dysphoria - prevalence and co-morbidities in an irish adult population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:87. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00087>.
71. Lawrence AA. Factors associated with satisfaction or regret following male-to-female sex reassignment surgery. *Arch Sex Behav*. 2003;32(4):299-315. Available from: <https://doi.org/10.1023/a:1024086814364>.
72. Nelson L, Whallett EJ, McGregor JC. Transgender patient satisfaction following reduction mammoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(3):331-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.10.049>.
73. Ott J, van Trotsenburg M, Kaufmann U, Schrogendorfer K, Haslik W, Huber JC, et al. Combined hysterectomy/salpingo-oophorectomy and mastectomy is a safe and valuable procedure for female-to-male transsexuals. *J Sex Med*. 2010;7(6):2130-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01719.x>.
74. Richards C, Doyle J. Detransition rates in a large national gender identity clinic in the UK. *Counselling Psychology Review*. 2019;34(1):60-6.
75. van de Grift TC, Elaut E, Cerwenka SC, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Surgical Satisfaction, Quality of Life, and Their Association After Gender-Affirming Surgery: A Follow-up Study. *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2018;44(2):138-48. Available from: <https://doi.org/10.1080/0092623X.2017.1326190>.
76. Vujovic S, Popovic S, Sbutega-Milosevic G, Djordjevic M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow-up study. *J Sex Med*. 2009;6(4):1018-23. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00799.x>.
77. Zavlin D, Schaff J, Lellé JD, Jubbal KT, Herschbach P, Henrich G, et al. Male-to-Female Sex Reassignment Surgery using the Combined Vaginoplasty Technique: Satisfaction of Transgender Patients with Aesthetic, Functional, and Sexual Outcomes. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018;42(1):178-87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1003-z>.
78. Smith YL, Van Goozen SH, Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Sex reassignment: outcomes and predictors of treatment for adolescent and adult transsexuals. *Psychol Med*. 2005;35(1):89-99. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0033291704002776>.

15. Bilagor

- Bilaga 1. Litteratursökning.
- Bilaga 2. Sammanställning av studier som exkluderats efter relevansgranskning i fulltext och studier som inte ingår i analyserna på grund av hög risk för bias.
- Bilaga 3. Tabell över inkluderade studier
- Bilaga 4. Sammanfattning av de systematiska översikter som ingår i rapporten