

Hormontherapie bei trans* Kindern und Jugendlichen - ein interaktiver Workshop



Kay Winner
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Weiterbildung Kinder- und
Jugendendokrinologie
Universitätsklinik Ulm

Basics - Hormone

- Botenstoffe → überbringen Nachrichten an einen designierten Empfänger → Rezeptor
 - Androgene → Androgenrezeptor
 - Östrogene → Östrogenrezeptor
 - Rezeptoren sind bei Menschen jeden Geschlechts vorhanden
- Feedback-Schleifen über übergeordnete Organe → Hirnanhangdrüse → Steuerhormone (FSH, LH → Hoden/Eierstöcke)
- Steuerung zentral im Hypothalamus (GnRH → Hirnanhangdrüse → LH und FSH → Hoden/Eierstöcke)

Basics - Hormone

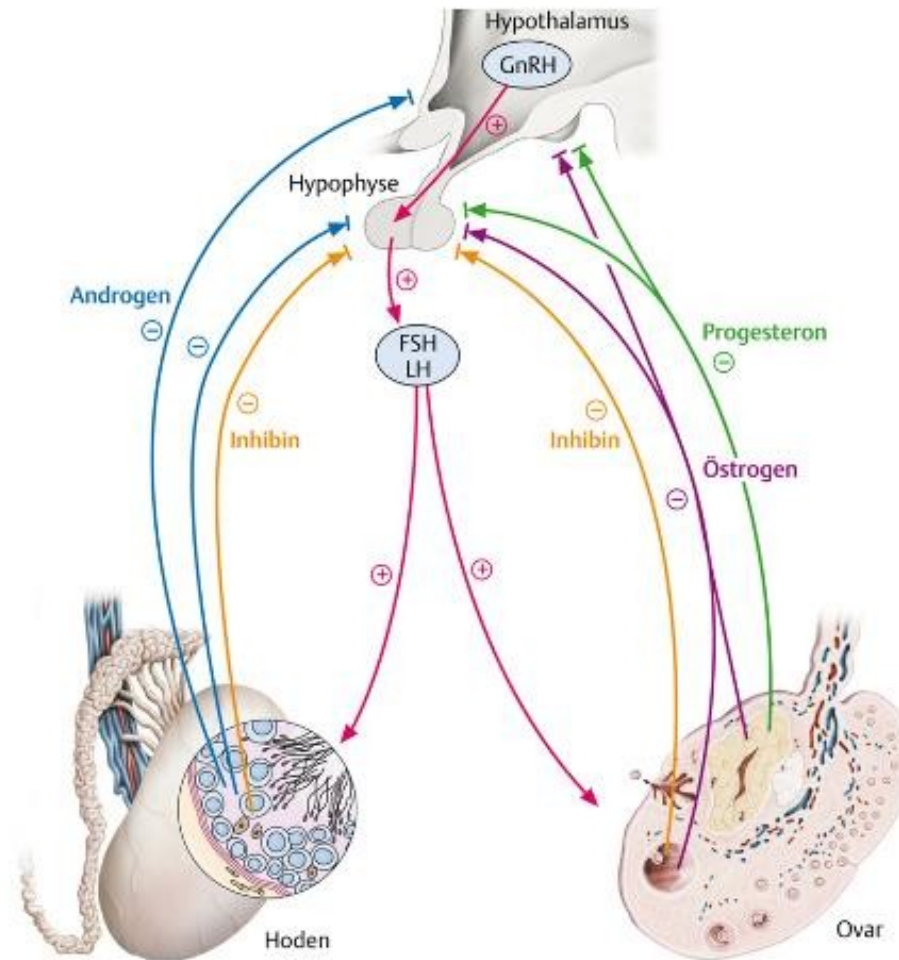


Bild aus Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012

Basics - Pubertät

- Rein körperlich: durch Hormone ausgelöste Veränderungen, die zur Geschlechtsreife führen
 - Reifung der reproduktiven Organe → Keimdrüsen, innere und äußere Genitalien
 - Ausbildung von Sekundärmerkmalen → Brust, Körperstatur, Knochen, Muskulatur, Haut, Haare, Stimme
 - Bei XX: in der Regel Östrogene (v.a. Östradiol) dominant (aus den Eierstöcken)
 - Bei XY: in der Regel Androgene (v.a. Testosteron) dominant (aus den Hoden)
 - Bei allen: Mischung aus den beiden Hormongruppen

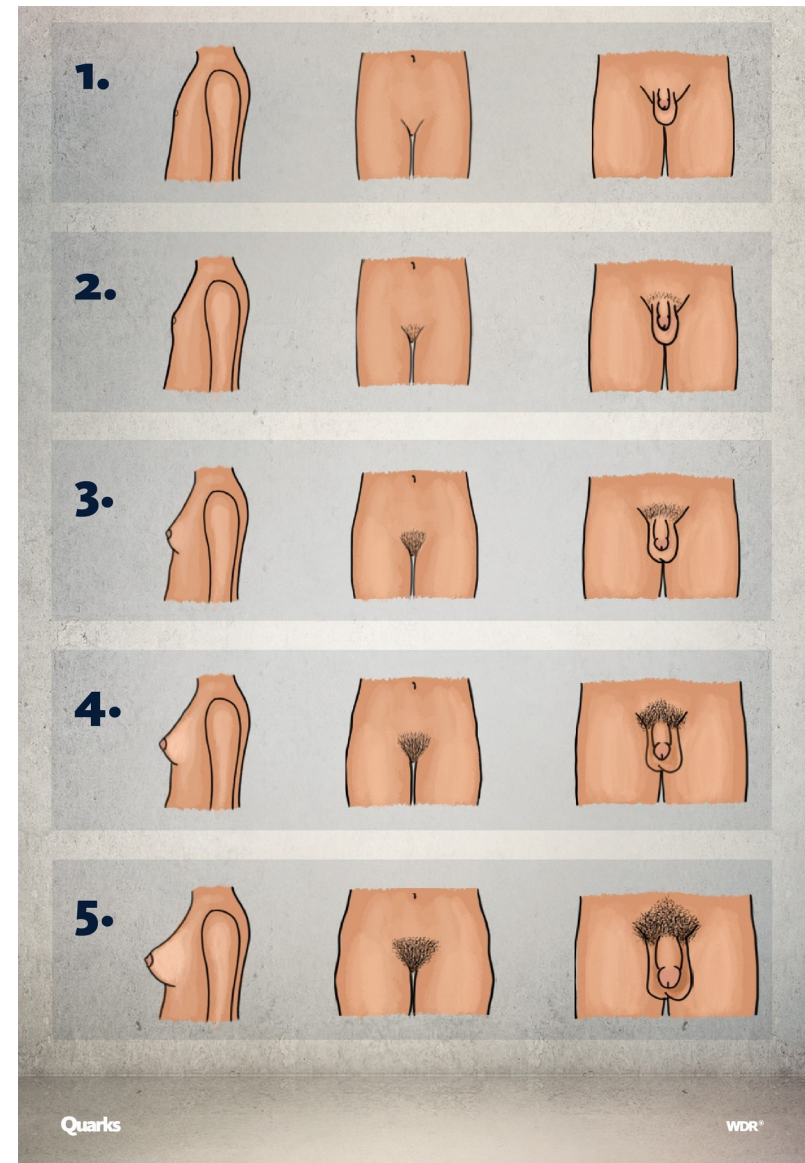
Basics - Pubertät

- Beginn meist im Alter von 9-14 Jahren, Ablauf innerhalb von 4-5 Jahren (Sekundärmerkmale können sich z.T. noch weiter verändern)
- Anfangs subtil, vor allem Wachstum und Reifung der Keimdrüsen
- Im Verlauf sprunghafte Entwicklung der Sekundärmerkmale kombiniert mit Wachstumsschub

Basics - Pubertät

- Tanner-Stadien

- Brust: B 1-5
- Intimbehaarung:
PH 1-5
- Genitalwachstum:
G 1-5
- Menarche/Stimmbruch:
Tanner 4



<https://www.quarks.de/gesundheit/medizin/darum-kommt-die-pubertaet-immer-frueher/>

Basics - Pubertät

- Psychologische Pubertät (nicht mein Fachgebiet...)
 - Psychosexuelle Reifung
 - Identitätssuche
 - Abgrenzung und Orientierung
 - Entwicklung von Autonomie

Basics - Pubertät

- Bedeutung der Pubertät für trans* Kinder und Jugendliche:
 - Verstärkung/Auslösen von Dysphorie, Ablehnung des eigenen Körpers
 - Belastung durch Prozesse wie Erektionen oder Menstruation
 - Ende des “präpubertären Passings”
 - Selbstwertminderung
 - Anstieg des Risikos für psychische Erkrankungen und Suizidalität

Behandlungsoptionen

- Reversible Behandlungsphase
 - z.B. Blockade der Pubertät
 - Akute Entlastung ohne anhaltende Veränderungen
- Partiiell reversible Behandlungsphase
 - Geschlechtsangleichende Hormontherapie
 - Veränderungen des Körpers → Kongruenz, Passing
- Irreversible Behandlungsphase
 - Operative Maßnahmen

Pubertätsblockade

- GnRH-Analoga (‘Blocker’) → blockieren zentral die Ausschüttung der Steuerhormone → stoppt die bisherige Entwicklung
- Ist reversibel → kann jederzeit beendet werden und die Pubertät schreitet fort
- ‘Blocker’ alleine: keine dauerhaften Auswirkungen auf Fertilität
- Langjährige Erfahrung mit der Medikamentengruppe bei Kindern

Pubertätsblockade

- Sinnvoll für Kinder und Jugendliche mit schwerer Dysphorie zu Beginn der Pubertät (Tannerstadien 2- frühes Stadium 4)
- Weniger effektiv (und nebenwirkungsreicher) je weiter die Pubertät schon fortgeschritten ist

Alternativen zur Hormonmodulation

- Zyklusblockade bei Transjungen ab Tannerstadium 4:
 - Gestagene → ‘Minipille’
 - (‘klassische Pille’)
- Androgenblockade bei Transmädchen ab Tannerstadium 4:
 - Cyproteronacetat (Androcur®)

Die Blocker

- Werden als Spritzen gegeben (alle paar Wochen bis Monate)
- Nebenwirkungen
 - Hitzewallungen v.a. bei Gabe in fortgeschrittener Pubertät
 - Stimmungsschwankungen, Antriebsarmut
 - Selten: Bluthochdruck, erhöhter Hirndruck (Einzelfälle)

Pros von Pubertätsblockern

- Reduktion des Leidensdrucks akut und später (besseres Passing im Erwachsenenalter möglich)
- Psychische Stabilisierung und Vermeidung von psychischen Komorbiditäten und Suizidalität (Evidenz u.a. bei de Vries et al, 2011; Turban et al, 2020)
- ‘Diagnostisches Fenster’ ohne irreversible Veränderungen (offener Ausgang, aber auch: abwarten ist keine neutrale Option)
- Vermeiden von späteren Operationen

Contras von Pubertätsblockern

- Verminderung der Knochendichte, die eventuell nicht wieder aufgeholt werden kann (Klink et al, 2015; Schagen et al, 2020)
- Keimdrüsen reifen nicht weiter → bei Progression zu GAHT kann permanente Infertilität die Folge sein
- Kann bei Transmädchen spätere Operationen erschweren
- Unklare Effekte bezüglich kognitiver und psychosexueller Reifung → Verfestigung von Geschlechtsinkongruenz???
- Destabilisierung z.B. bei akut suizidalen Jugendlichen

Ablauf der GAHT

- Nach Blockade in Tanner 2-3:
 - Kleinschrittiges Aufdosieren zur Einleitung einer Pubertät
 - Blockade wird fortgesetzt, kann bei Transjungen später beendet werden
- Nach Erreichen von Tanner 4-5:
 - 2-stufiges Schema mit reduzierter Dosis in den ersten 6 Monaten
 - Blockade/Modulation mindestens in den ersten 6 Monaten

Feminisierende Hormontherapie

- Estradiol als Tabletten, Gel oder Pflaster
- Zusätzlich Antiandrogene oder Blocker
- Körperliche Effekte:
 - Brustwachstum
 - Fettumverteilung, Reduktion von Muskulatur
 - feineres Hautbild
 - Reduktion der Körperbehaarung, limitierter Effekt auf Gesichtsbehaarung
 - limitierter Effekt auf Knochenwachstum

Maskulinisierende Hormontherapie

- Testosteron als Gel oder als intramuskuläre Spritze alle 4 Wochen (Nebido® wird nicht eingesetzt, erst ab 18 Jahren)
- Körperliche Effekte:
 - Stimmbruch
 - Wachstum der Klitoris-/Penisschwellkörper
 - Libidozunahme
 - Körperbehaarung und Bartwuchs
 - Fettumverteilung, Muskelaufbau
 - Limitierter Effekt auf Knochenwachstum

Unerwünschte Effekte der GAHT

- Alle Hormone:
 - Stimmungsschwankungen, emotionale Labilität
- Estradiol/Antiandrogene:
 - Libidoreduktion, erektile Dysfunktion (kann auch erwünscht sein)
 - Stoffwechseleffekte (Insulinresistenz)
 - Erhöhtes Thromboserisiko
 - Antriebsminderung, Müdigkeit
 - Androcur® erhöht das Lebenszeitrisiko für Meningeome (gutartiger Hirntumor)

Unerwünschte Effekte der GAHT

- Testosteron:
 - Akne
 - Übermäßige Erhöhung der roten Blutkörperchen
 - Erhöhung des Cholesterins und des Herzinfarkttrisikos
 - Bei genetischem Risiko: Glatzenbildung möglich (androgenetische Alopezie)
 - Unterleibsschmerzen
 - Eventuell vermehrte Aggression (eher nicht relevant)

Effekte auf die Fertilität

- Testosterontherapie (Beginn nach 1. Regelblutung):
 - Solange Eierstöcke und Gebärmutter vorhanden sind, besteht grundsätzlich die Möglichkeit zu einer Schwangerschaft → unbedingt vermeiden, da Schaden für den Embryo!
 - Eizellen können eingefroren werden, da spätere Entnahme weniger erfolgreich (wie bei Cis-Frauen auch, verstärkender Effekt durch Testosteron möglich)
- Bei vorheriger Pubertätsblockade in Tanner 2-3:
 - Permanente Infertilität ist anzunehmen

Effekte auf die Fertilität

- Östrogentherapie (Beginn nach 1. Samenerguss):
 - Spermienproduktion geht unter Therapie stark zurück
 - Nach Absetzen kann es zur Erholung kommen, oft ist dies aber nicht der Fall – je nach Dauer der Behandlung → a.e. Schädigung des Keimepithels durch Östrogen-/Antiandrogen-Kombination
 - Spermien können vor Therapiebeginn eingefroren werden
- Bei vorheriger Pubertätsblockade in Tanner 2-3:
 - Permanente Infertilität ist anzunehmen

Empfohlene Voraussetzungen

- Indikation → wird auch vom MDK verlangt
 - “wirklich trans?” → ist die Behandlung sinnvoll?
- Kontraindikationen? z.B. Psychosen, akute Suizidalität...
- Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit (seit SOC 8 keine Altersgrenze mehr empfohlen)
- Keine körperlichen Kontraindikationen
- Informed Consent der*des Jugendlichen und der Eltern → ausführliche Aufklärung

Wichtige Fragen zur PB-Indikation

- Was belastet die Person derzeit am meisten?
- Welche Rolle spielt Geschlechtsdysphorie/-inkongruenz bezüglich Leidensdruck?
- Welche anderen Probleme gibt es noch zu beachten?
- Ist Suizidalität vorhanden?
- Welche Ressourcen sind vorhanden?

Wichtige Fragen zur PB-Indikation

- Welchen Nutzen hat die Pubertätsblockade in diesem Fall?
- Welche Nebenwirkungen und Contras gibt es zu bedenken?
- Was würdet ihr der Familie/den Kindern/Jugendlichen raten?
- Sind andere Behandlungen sinnvoll (zusätzlich oder statt Blockern) wie z.B. Hormonmodulation, stationäre/teilstationäre psychiatrische Behandlung oder ambulante Psychotherapie?

Wichtige Fragen zur GAHT-Indikation

- Ist eine geschlechtsangleichende Hormontherapie bei dieser Person grundsätzlich sinnvoll? (“Wirklich trans” ?
Ausreichend Zeit für die Entscheidung? Auseinandersetzung mit Effekt von Hormonen erfolgt?)
- Liegen psychiatrische Kontraindikationen vor?
- Ist die Person aktuell einsichts- und einwilligungsfähig?
- Gibt es potentielle Probleme, die bei der Behandlung eine Rolle spielen könnten?
- Welche Ressourcen sind vorhanden?

Wichtige Fragen zur GAHT-Indikation

- Sollte die Behandlung aus eurer Sicht jetzt begonnen werden?
- Was muss vorher noch geklärt werden?
- Welche Behandlungen/Interventionen/unterstützenden Maßnahmen sind zusätzlich/stattdessen sinnvoll?

Literaturliste

- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Nov 1;102(11):3869-3903. doi: 10.1210/jc.2017-01658. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103(2):699. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2758-2759. PMID: 28945902.
- World Professional Association for Transgender Health. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people. Available at: http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu51351&pk_association_webpage53926. Accessed 1 September 2017.
- Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. Clin Child Psychol Psychiatry. 2011;16(4):499-516.
- Wallien MSC, Cohen-Kettenis PT. Psychosexual outcome of gender-dysphoric children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008;47(12):1413-1423.
- Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(6):582-590.
- Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: a review of the literature. Int Rev Psychiatry. 2016;28(1):44-57.
- Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, Vance SR. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. Pediatrics. 2012;129(3):418-425.

Literaturliste

- de Vries ALC, Doreleijers TAH, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT. Psychiatric comorbidity in gender dysphoric adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(11):1195–1202.
- de Vries ALC, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar ECF, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment. *Pediatrics*. 2014;134(4):696–704.
- Cohen-Kettenis PT, Schagen SEE, Steensma TD, de Vries ALC, Delemarre-van de Waal HA. Puberty suppression in a gender-dysphoric adolescent: a 22-year follow-up. *Arch Sex Behav*. 2011; 40(4):843–847.
- Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr*. 2000;159(5):369–374.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):190–195.
- Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1120–1127.
- de Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med*. 2011;8(8):2276–2283.

Literaturliste

- Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med.* 2016;13(7):1125-1132.
- Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E270-E275.
- Tack LJW, Craen M, Dhondt K, Vanden Bossche H, Laridaen J, Cools M. Consecutive lynestrenol and cross-sex hormone treatment in biological female adolescents with gender dysphoria: a retrospective analysis. *Biol Sex Differ.* 2016;7:14.
- Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, Ettner R, Fraser L, Goodman M, Green J, Hancock AB, Johnson TW, Karasic DH, Knudson GA, Leibowitz SF, Meyer-Bahlburg HFL, Monstrey SJ, Motmans J, Nahata L, Nieder TO, Reisner SL, Richards C, Schechter LS, Tangpricha V, Tishelman AC, Van Trotsenburg MAA, Winter S, Ducheny K, Adams NJ, Adrián TM, Allen LR, Azul D, Bagga H, Başar K, Bathory DS, Belinky JJ, Berg DR, Berli JU, Bluebond-Langner RO, Bouman MB, Bowers ML, Brassard PJ, Byrne J, Capitán L, Cargill CJ, Carswell JM, Chang SC, Chelvakumar G, Corneil T, Dalke KB, De Cuypere G, de Vries E, Den Heijer M, Devor AH, Dhejne C, D'Marco A, Edmiston EK, Edwards-Leeper L, Ehrbar R, Ehrensaft D, Einfeld J, Elaut E, Erickson-Schroth L, Feldman JL, Fisher AD, Garcia MM, Gijs L, Green SE, Hall BP, Hardy TLD, Irwig MS, Jacobs LA, Janssen AC, Johnson K, Klink DT, Kreukels BPC, Kuper LE, Kvach EJ, Malouf MA, Massey R, Mazur T, McLachlan C, Morrison SD, Mosser SW, Neira PM, Nygren U, Oates JM, Obedin-Maliver J, Pagkalos G, Patton J, Phanuphak N, Rachlin K, Reed T, Rider GN, Ristori J, Robbins-Cherry S, Roberts SA, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenthal SM, Sabir K, Safer JD, Scheim AI, Seal LJ, Sehoole TJ, Spencer K, St Amand C, Steensma TD, Strang JF, Taylor GB, Tilleman K, T'Sjoen GG, Vala LN, Van Mello NM, Veale JF, Vencill JA, Vincent B, Wesp LM, West MA, Arcelus J. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health.* 2022 Sep 6;23(Suppl 1):S1-S259. doi: 10.1080/26895269.2022.2100644. PMID: 36238954; PMCID: PMC9553112.
- O'Connell MA, Nguyen TP, Ahler A, Skinner SR, Pang KC. Approach to the Patient: Pharmacological Management of Trans and Gender-Diverse Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):241-257. doi: 10.1210/clinem/dgab634. PMID: 34476487; PMCID: PMC8684462.

Literaturliste

- Schagen SEE, Wouters FM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Hannema SE. Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):e4252-63. doi: 10.1210/clinem/dgaa604. PMID: 32909025; PMCID: PMC7524308
- Schulmeister C, Millington K, Kaufman M, Finlayson C, Kennedy JO, Garofalo R, Chan YM, Rosenthal SM. Growth in Transgender/Gender-Diverse Youth in the First Year of Treatment With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists. *J Adolesc Health.* 2022 Jan;70(1):108-113. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.06.022. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34315674; PMCID: PMC9673472.
- Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, Garofalo R, Chan YM, Glidden DV, Rosenthal SM. Low Bone Mineral Density in Early Pubertal Transgender/Gender Diverse Youth: Findings From the Trans Youth Care Study. *J Endocr Soc.* 2020 Jul 2;4(9):bvaa065. doi: 10.1210/jendso/bvaa065. PMID: 32832823; PMCID: PMC7433770.
- Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, Blankenstein MA, Rotteveel J, Heijboer AC. Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone.* 2017 Feb;95:11-19. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.008. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27845262.
- Lidewij Sophia Boogers, Chantal Maria Wiepjes, Daniel Tatting Klink, Ilse Hellinga, Adrianus Sarinus Paulus van Trotsenburg, Martin den Heijer, Sabine Elisabeth Hannema, Transgender Girls Grow Tall: Adult Height Is Unaffected by GnRH Analogue and Estradiol Treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 9, September 2022, Pages e3805–e3815, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac349>