

Reevaluacija afirmativnoga modela u pedijatrijskoj rodnoj medicini:

Narativni pregled kvalitete dokaza, kliničkih ishoda i promjena u europskim javnozdravstvenim smjernicama

Autor: Davor Moravek

Sažetak

Uvod: Pristup liječenju adolescenata s rodnom disforijom obilježen je snažnim strukovnim raspravama. Dok afirmativni model – podržan od strane Svjetske profesionalne udruge za zdravlje transrodnih osoba (WPATH) – naglašava psihološke dobrobiti primjene blokatora puberteta i rodno afirmirajuće hormonske terapije (GAHT), eksponencijalni porast broja pacijenata sa složenim psihijatrijskim komorbiditetima potaknuo je niz europskih zdravstvenih agencija na reevaluaciju postojećih protokola.

Metode: Proveden je opsežan narativni pregled recentne medicinske literature, kliničkih smjernica i sustavnih pregleda. Analizirane su prospektivne opservacijske studije o psihološkim ishodima te neovisni sustavni pregledi temeljeni na GRADE metodologiji.

Rezultati: Opservacijske studije dosljedno ukazuju na kratkoročno smanjenje simptoma depresije i suicidnosti nakon uvođenja farmakološke terapije. Međutim, neovisni sustavni pregledi (uključujući britanski *Cass Review*) kvalitetu tih dokaza ocjenjuju kao „vrlo nisku“, upozoravajući na ozbiljne metodološke nedostatke u dizajnu studija. Fiziološki rizici intervencija obuhvaćaju smanjenje mineralne gustoće kostiju (BMD), pri čemu se bilježi spolni dimorfizam u mogućnosti oporavka kosti, te ireverzibilne izazove u očuvanju plodnosti. Također, bilježi se iznimno visoka prevalencija neurorazvojnih stanja (ASD i ADHD) u kliničkim uzorcima. To zahtijeva prilagođen i oprezan pristup informiranom pristanku, kako bi se izbjeglo „dijagnostičko zasjenjivanje“.

Zaključak: Suočene s nesigurnošću dugoročnih kliničkih dokaza, države poput Finske, Švedske, Norveške i Ujedinjenoga Kraljevstva nisu u potpunosti zabranile medicinsku tranziciju, već su težište skrbi prebacile na holističku dijagnostičku procjenu i psihoterapiju kao prvu liniju liječenja. Farmakološke intervencije za maloljetnike usmjerene su primarno u visoko regulirane istraživačke okvire.

Ključne riječi: *rodna disforija, blokatori puberteta, afirmativni model, WPATH, Cass Review, medicina utemeljena na dokazima, neurodivergencija, informirani pristanak*

Uvod i metodološki okvir

Kontekst kliničkih smjernica i demografske promjene

U posljednjem desetljeću klinički pristup adolescentima s rodnom disforijom primarno je vođen smjericama takozvanoga afirmativnog modela. Svjetska profesionalna udruga za zdravlje transrodnih osoba (WPATH) kroz svoje SOC-8 smjernice (Coleman i sur., 2022) te organizacije poput Američke pedijatrijske akademije (AAP) snažno ističu da pravovremena endokrinološka intervencija – u obliku supresije puberteta i primjene rodno afirmirajuće hormonske terapije (GAHT) – značajno ublažava psihološki distres kod transrodne mladeži. Međutim, eksponencijalni porast upućivanja u specijalizirane klinike diljem Europe i Sjeverne Amerike potaknuo je potrebu za rigoroznom znanstvenom reevaluacijom. Taj je porast praćen dramatičnom promjenom demografske slike pacijenata: povijesnu dominaciju dječaka s ranom pojavom disforije zamijenila je izrazita dominacija adolescenata s postpubertalnim početkom disforije, koji su pri rođenju označeni kao ženski (AFAB – *Assigned Female at Birth*), uz istovremenu visoku prisutnost psihijatrijskih i neurorazvojnih komorbiditeta.

Metodologija pretrage literature

Kako bi se osigurao sveobuhvatan, detaljan i uravnotežen pregled, ovaj je rad oblikovan kao opsežan narativni pregled (*narrative review*). Provedeno je pretraživanje baza podataka PubMed, Embase i Google Scholar za literaturu objavljenu primarno između siječnja 2020. i prosinca 2024. godine. Korištene su kombinacije ključnih riječi kao što su „gender dysphoria”, „adolescents”, „puberty blockers”, „gender-affirming hormone therapy”, „systematic review” i „informed consent”. Uključene su opservacijske studije koje istražuju kliničke dobrobiti afirmativne skrbi, kao i neovisni sustavni pregledi naručeni od strane javnozdravstvenih tijela, s posebnom pozornošću na radove koji rabe GRADE sustav (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) za procjenu sigurnosti dokaza (Taylor i sur., 2024).

Dvojnost dokaza: Psihološke dobrobiti naspram metodoloških ograničenja

Rasprava u pedijatrijskoj rodnoj medicini rijetko se odvija oko toga *postoje* li podaci, već o metodološkoj *kvaliteti* i načinu *tumačenja* dostupnih nalaza.

Nalazi o poboljšanju psihosocijalnoga funkcioniranja

Zagovornici afirmativnoga modela opravdano se oslanjaju na niz prospektivnih opservacijskih studija koje pokazuju konkretne psihološke dobrobiti medicinskih intervencija. Prospektivna studija Tordoff i suradnika (2022), objavljena u časopisu *JAMA Network Open*, utvrdila je da su adolescenti koji su primili blokatore puberteta ili GAHT imali 60 % manje izglede za razvoj umjerene do teške depresije te 73 % manje izglede za suicidnost tijekom 12 mjeseci praćenja u usporedbi s onima koji nisu primili terapiju. Slično tomu, dvogodišnja longitudinalna studija Chen i suradnika (2023),

objavljena u *The New England Journal of Medicine*, pokazala je da GAHT povećava zadovoljstvo vlastitim izgledom, pozitivni afekt i ukupno zadovoljstvo životom, uz istovremeno statistički značajno smanjenje simptoma anksioznosti i depresije. Ovi nalazi predstavljaju snažan klinički temelj na kojemu WPATH i srodne organizacije temelje preporuku za omogućavanje pravovremenoga pristupa endokrinološkomu liječenju.

Sustavni pregledi, primjena GRADE metodologije i znanstvene kritike

Unatoč navedenim afirmativnim nalazima, neovisni sustavni pregledi naručeni od strane europskih zdravstvenih sustava sustavno ukazuju na ozbiljna metodološka ograničenja te literature. Sustavni pregled Taylor i suradnika (2024), naručen u sklopu britanskoga *Cass Reviewa* i objavljen u *Archives of Disease in Childhood*, ocijenio je dokaze o učincima blokatora puberteta i GAHT-a na mentalno zdravlje i kvalitetu života kao dokaze „vrlo niske sigurnosti”. Temeljni metodološki nedostaci većine analiziranih studija obuhvaćaju nedostatak kontrolnih skupina, kratka razdoblja praćenja, oslanjanje na *before-after* (prije-poslije) nacрте, nemogućnost isključivanja placebo efekta te značajan gubitak pacijenata iz uzorka tijekom praćenja (*attrition bias*). Zbog takve niske kvalitete dokaza, finalni izvještaj dr. Hilary Cass (2024) zaključuje da se dugoročni omjer koristi i štete ne može znanstveno pouzdano utvrditi.

Međutim, za cjelovitu znanstvenu sliku valja napomenuti da su strogi metodološki kriteriji *Cass Reviewa* naišli na određene kritike u dijelu akademske zajednice. Kritičari propituju je li primjenjivost GRADE sustava – razvijenoga primarno za evaluaciju lijekova putem dvostruko slijepih randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) – uopće prikladna za ovu vrstu dugoročnih i kompleksnih intervencija gdje su RCT-ovi etički i praktično neizvedivi (nemoguće je primijeniti „placebo pubertet”). Također, upozoravaju da strogo isključivanje opservacijskih podataka iz kvalitativne sinteze može dovesti do neopravdanoga odbacivanja klinički relevantnih informacija o pacijentima.

Klinička i endokrinološka dekonstrukcija intervencija

Farmakološke intervencije kod adolescenata s rodnom disforijom nose sa sobom specifične i često ireverzibilne fiziološke izazove koji se moraju uravnotežiti s njihovim potencijalom za ublažavanje psihološke patnje.

Utjecaj na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

Rana adolescencija predstavlja kritičan i neponovljiv prozor za koštanu apoziciju. Studije dosljedno pokazuju da terapija analogima gonadotropin-oslobađajućega hormona (GnRHa) u monoterapiji zaustavlja prirodnu akreciju kosti. Longitudinalni podaci amsterdamskoga centra detaljno dokumentiraju smanjenje BMAD (*Bone Mineral Apparent Density*) z-vrijednosti u svim skupinama adolescenata tijekom primjene GnRHa. Iako uvođenje rodno afirmirajućih hormona rezultira djelomičnim oporavkom koštane mase, podaci jasno ukazuju na spolni dimorfizam: dok transdječaci (AFAB) nakon uvođenja testosterona često postižu potpunu normalizaciju z-vrijednosti,

transdijevojke (AMAB) pokazuju tendenciju zadržavanja relativno niskih z-vrijednosti BMD-a čak i nakon nekoliko godina estrogene terapije. Zbog toga se redovito DEXA skeniranje, praćenje BMD-a i adekvatna suplementacija vitaminom D i kalcijem nameću kao apsolutni standard kliničke skrbi.

Neurokognitivni razvoj i očuvanje plodnosti

Trenutni klinički dokazi ne upućuju na nedvojbeno štetan učinak GnRHa na više kognitivne funkcije ili izvršno planiranje kod adolescenata. Ipak, neurobiološki eksperimentalni modeli sugeriraju da su razvojne putanje određenih regija mozga (poput prefrontalnog korteksa) snažnije usklađene s hormonalnim promjenama puberteta nego s kronološkom dobi. Stoga, dugoročni učinci supresije spolnih steroida na neurokognitivno sazrijevanje ostaju uvelike nerazjašnjeni (Cass, 2024).

Nadalje, kontinuirano preklapanje rane primjene GnRHa (koji blokira pubertet) s kasnijom primjenom GAHT-a znatno smanjuje, a često i u potpunosti kompromitira, mogućnost prirodnoga sazrijevanja gameta (spermija i oocita). S obzirom na tešku ireverzibilnost ovoga ishoda, standardi skrbi WPATH-a i europskih agencija imperativno nalažu obavezno savjetovanje i ponudu krioprezervacije prije početka bilo kakvih farmakoloških intervencija, čak i ako to zahtijeva privremeni prekid supresije puberteta (Coleman i sur., 2022).

Psihijatrijski komorbiditeti i individualizirani pristup

Evolucija „Nizozemskoga protokola” i prevalencija neurodivergencije

Paradoks trenutne kliničke prakse najočitiji je u primjeni takozvanoga „Nizozemskog protokola”. Izvorni protokol iz 1998. godine primjenjivao se isključivo na strogo selekcioniranu, usku skupinu pacijenata s ranom disforijom od djetinjstva, stabilnim mentalnim zdravljem i izrazito podržavajućom obiteljskom okolinom. Postpubertalni početak disforije te ozbiljna psihopatologija bili su isključujući kriteriji.

Danas, međutim, klinički uzorci bilježe iznimno visoku prevalenciju komorbiditeta, pri čemu se posebno ističu poremećaji iz spektra autizma (ASD) i poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD). Epidemiološki podaci iz različitih zemalja to potvrđuju; primjerice, u finskoj kliničkoj kohorti zabilježeno je da je gotovo dvije trećine adolescenata upućenih na obradu zbog rodne disforije imalo potrebu za psihijatrijskom skrbi ili formalnu psihijatrijsku dijagnozu i prije same pojave disforije (Kaltiala-Heino i sur., 2018).

Etički izazovi i informirani pristanak

Ova visoka stopa neurodivergencije ni u kojem slučaju ne znači da neurodivergentni adolescenti ne mogu osjetiti autentičnu rodnu disforiju, niti ih automatski diskvalificira iz mogućnosti davanja informiranoga pristanka. Ipak, krovne europske institucije, poput

Europskoga društva za dječju i adolescentnu psihijatriju (ESCAP, 2024), zahtijevaju temeljiti i rutinski probir na neurorazvojna stanja prije medicinskih intervencija.

Glavni klinički cilj takvoga probira jest sprječavanje „dijagnostičkoga zasjenjivanja” (engl. *diagnostic overshadowing*) – opasne pojave u kojoj se cjelokupni psihološki distress i socijalne poteškoće pacijenta pripisuju isključivo rodnoj disforiji, dok se temeljni psihijatrijski ili autistični izazovi zanemaruju. Etički imperativ informiranoga pristanka stoga zahtijeva visoko individualiziranu procjenu koja uvažava pacijentovu kognitivnu zrelost, kapacitet za razumijevanje dugoročnih posljedica te pruža dodatnu podršku u donošenju složenih odluka (Levine i sur., 2022).

Nijansiranje europskih politika i klinički zaokret

Prepoznajući ozbiljnu metodološku nesigurnost dugoročnih dokaza, vodeće europske zdravstvene agencije napravile su promišljen i oprezan zaokret od isključivo endokrinološkoga prema primarno psihosocijalnomu pristupu. Važno je naglasiti da to nije rezultiralo apsolutnim zabranama skrbi, već postrožavanjem indikacija.

Finska (PALKO): Finski savjet za izbor u zdravstvu izdao je 2020. godine smjernice kojima je utvrdio da psihosocijalna podrška i psihoterapija moraju biti prva linija liječenja. Medicinske intervencije za maloljetnike nisu ukinute, već su ograničene na iznimne slučajeve s teškom i dugotrajnom disforijom, uz preduvjet stabilnoga mentalnog zdravlja.

Švedska (Socialstyrelsen): Nacionalni odbor za zdravstvo i socijalnu skrb 2022. godine procijenio je da rizici primjene blokatora puberteta i hormona trenutačno nadmašuju dokazane koristi za maloljetnike kao cjelokupnu skupinu. Zbog toga se njihova primjena primarno preusmjerava u okvire formalnih istraživačkih studija s etičkim odobrenjem, uz mogućnost iznimaka na temelju rigorozne kliničke procjene.

Norveška (Ukom): Norveški istražni odbor (2023) klasificirao je ove tretmane kao eksperimentalne, izražavajući zabrinutost za sigurnost pacijenata te pozivajući na potpunu reviziju nacionalnih smjernica u smjeru istraživačkih protokola.

Ujedinjeno Kraljevstvo (NHS): Temeljem zaključaka *Cass Reviewa* (2024), NHS England donio je trajnu zabranu rutinskoga propisivanja blokatora puberteta djeci i adolescentima izvan kliničkih ispitivanja. Paralelno je uveden novi model skrbi s regionalnim multidisciplinarnim centrima u kojima pedijatri i dječji psihijatri pružaju integriranu, holističku brigu za mentalno zdravlje.

Preporuke za kliničku praksu (Sinteza modela)

Temeljem opsežne analize dokaza s obiju strana ovoga medicinskog prijepora, predlažu se sljedeće opcije za unaprjeđenje kliničke prakse koje poštuju i empatijsku potrebu pacijenta za skrbi i stroge zahtjeve medicine utemeljene na dokazima:

Holistička i produžena dijagnostička procjena: Umjesto rutinskoga i ubrzanog propisivanja intervencija, svaka dijagnostička obrada mora biti multidisciplinarna, uz obavezni klinički probir na ASD, ADHD i poremećaje raspoloženja. Pacijentima s neurodivergencijom mora se osigurati dodatno vrijeme, prilagođena komunikacija i specifična podrška prilikom procjene informiranoga pristanka.

Psihoterapija kao temelj skrbi: Komorbiditeti i psihološki distress moraju se rješavati paralelno i neovisno o tranziciji. Psihološka podrška mora biti prva linija liječenja za sve pacijente, s ciljem stabilizacije mentalnoga zdravlja prije donošenja ireverzibilnih odluka, sukladno smjernicama nordijskih država.

Pažljiva navigacija farmakoterapije: Propisivanje GnRHa i GAHT-a osobama mlađim od 18 godina treba provoditi isključivo u specifično indiciranim slučajevima, uz izrazit oprez i transparentno komuniciranje „vrlo niske sigurnosti” dugoročnih znanstvenih dokaza pacijentu i obitelji. U optimalnim okolnostima, farmakološko bi se liječenje maloljetnika trebalo provoditi isključivo unutar strogih okvira prospektivnih kliničkih studija s obaveznim dugoročnim praćenjem ishoda (*long-term follow-up*).

Zaključak

Pedijatrijska rodna medicina nalazi se na povijesnoj i dinamičnoj prekretnici. S jedne strane, prospektivne opservacijske studije kontinuirano prijavljuju da rodno afirmirajuće intervencije mogu značajno olakšati kratkoročni psihološki distress i smanjiti rizik od suicidnosti kod iznimno ranjive populacije. S druge strane, rigorozni neovisni sustavni pregledi dosljedno upozoravaju na metodološku slabost i pristranost tih studija, ističući dubok nedostatak visokokvalitetnih podataka o dugoročnim fiziološkim (kosti, plodnost) i neurokognitivnim učincima.

Osviještenost o ovom snažnom nesrazmjeru potaknula je niz europskih zemalja na promišljeni, nijansirani zaokret: umjesto rutinskoga oslanjanja na endokrinološku paradigmu, težište se vraća na sveobuhvatnu psihosocijalnu evaluaciju i zaštitu pacijenata u okvirima medicinskih istraživanja. Ovaj pristup, temeljen na oprezu, nastoji pomiriti kliničku empatiju i potrebu za smanjenjem patnje adolescenata s temeljnim principima medicine utemeljene na dokazima i vječnim etičkim načelom – *primum non nocere* (prvenstveno, ne naškoditi).

Literatura

Cass, H. (2024). *Independent review of gender identity services for children and young people: Final report*. The Cass Review. <https://cass.independent-review.uk/home/publications/final-report/>

Chen, D., Berona, J., Chan, Y. M., Ehrensaft, D., Garofalo, R., Hidalgo, M. A., Rosenthal, S. M., Tishelman, A. C., & Olson-Kennedy, J. (2023). Psychosocial functioning in transgender youth after 2 years of hormones. *The New England Journal of Medicine*, 388(3), 240–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206297>

Coleman, E., Radix, A. E., Bouman, W. P., Brown, G. R., de Vries, A. L. C., Forcier, M., ... & Arcelus, J. (2022). Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *International Journal of Transgender Health*, 23(S1), S1–S259. <https://doi.org/10.1080/26895269.2022.2100644>

Council for Choices in Health Care in Finland (PALKO / COHERE). (2020). *Recommendation of the Council for Choices in Health Care in Finland: Medical treatment methods for dysphoria related to gender variance in minors*. Ministry of Social Affairs and Health.

European Society for Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP). (2024). *ESCAP Statement on gender dysphoria*. <https://www.escap.eu/>

Kaltiala-Heino, R., Bergman, H., Työläjärvä, M., & Frisén, L. (2018). Gender dysphoria in adolescence: current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 9, 31–41. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S135432>

Levine, S. B., Abbruzzese, E., & Mason, J. W. (2022). Reconsidering informed consent for trans-identified children, adolescents, and young adults. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 48(7), 706–727. <https://doi.org/10.1080/10532528.2022.2040831>

NHS England. (2024). *Clinical commissioning policy: Puberty suppressing hormones for children and adolescents who have gender incongruence / gender dysphoria*. NHS England Publications.

Socialstyrelsen (National Board of Health and Welfare). (2022). *Vård av barn och ungdomar med könsdysfori: Nationellt kunskapsstöd med rekommendationer till profession och beslutsfattare*. Stockholm: Socialstyrelsen.

Taylor, J., Mitchell, A., Hall, R., Langton, T., Fraser, L., & Hewitt, C. E. (2024). Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood*, 109(Suppl 2), s33–s47. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326669>

Tordoff, D. M., Wanta, J. W., Collin, A., Stepney, C., Inwards-Breland, D. J., & Ahrens, K. (2022). Mental health outcomes in transgender and nonbinary youths receiving gender-affirming care. *JAMA Network Open*, 5(2), e220978. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0978>

UK Healthcare Investigation Board (Ukom). (2023). *Pasientsikkerhet for barn og unge med kjønnsinkongruens*. Oslo: Ukom.

Literatura za daljnje proučavanje

Biggs, M. (2022). The Dutch Protocol for juvenile transsexuals: Origins and evidence. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 49(4), 348–368. <https://doi.org/10.1080/10532528.2022.2146974> (Ovaj rad pruža iznimno temeljitu dekonstrukciju izvornoga Nizozemskog protokola te objašnjava raskorak između izvornih istraživačkih kriterija i današnje kliničke primjene.)

Carmichael, P., Butler, G., Sawyer, C., Cole, T. J., Kirkbride, V., & Viner, R. M. (2021). Short-term outcomes of pubertal suppression in a selected cohort of 12- to 15-year-old young people with persistent gender dysphoria in the UK. *PLoS One*, 16(2), e0243894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243894> (Ključna studija britanske klinike Tavistock koja detaljno prikazuje rane ishode primjene blokatora puberteta kod mlađih adolescenata u Ujedinjenom Kraljevstvu.)

Hruz, P. W., Mayer, L. S., & McHugh, P. R. (2017). Growing pains: Problems with puberty suppression in treating gender dysphoria. *The New Atlantis*, 52, 3–36. (Značajan rad iz domene endokrinologije koji elaborira potencijalne fiziološke rizike i nepoznanice u vezi s analogima GnRH-a, posebice njihov utjecaj na koštano zdravlje i neurobiološki razvoj.)

Kaltiala, R., Bergman, H., Carmichael, P., de Graaf, N. M., Egebjerg Rischel, K., Frisén, L., ... & Wæhre, A. (2020). Time trends in referrals to child and adolescent gender identity services: A study in four Nordic countries and in the UK. *Nordic Journal of Psychiatry*, 74(1), 40–44. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1667429> (Prekretnička epidemiološka studija koja dokumentira eksponencijalni porast uputnica i dominantnu promjenu omjera spolova – AFAB naspram AMAB – u europskim klinikama u proteklomu desetljeću.)

Strang, J. F., Meagher, H., Kenworthy, L., de Vries, A. L. C., Menvielle, E., Leibowitz, S., ... & Anthony, L. G. (2018). Initial clinical guidelines for co-occurring autism spectrum disorder and gender dysphoria or incongruence in adolescents. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 47(1), 105–115. <https://doi.org/10.1080/15374416.2016.1228462> (Jedne od najvažnijih inicijalnih kliničkih smjernica koje se bave specifičnim preklapanjem rodne disforije i poremećaja iz spektra autizma te nude preporuke za prilagođenu procjenu pacijenata.)

Zucker, K. J. (2019). Adolescents with gender dysphoria: Reflections on some contemporary clinical and sociopolitical issues. *Archives of Sexual Behavior*, 48(7), 1983–1992. <https://doi.org/10.1007/s10508-019-01518-8> (Kritičko promišljanje istaknutoga dječjeg psihijatra o socio-kulturnim fenomenima, brzomu nastanku rodne disforije u adolescenciji te složenosti diferencijalne dijagnostike u suvremenoj praksi.)