



GenerazioneD

Associazione culturale GenerazioneD

Via privata del Gonfalone 3, 20123 Milano

info@generazioneD.org

Lettera aperta alle 5 società scientifiche italiane

Accademia Italiana di Pediatria

Società Italiana di Pediatria

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Con l'articolo pubblicato in data 18/04/2024 sul Giornale Italiano di Pediatria, cinque società scientifiche italiane prendono posizione in merito alla gestione della disforia di genere nell'adolescente.

La pubblicazione segue di alcuni giorni la divulgazione del rapporto finale, commissionato dall'NHS inglese, della Cass Review¹, che era molto attesa, essendo considerata un utile punto di riferimento a livello mondiale per la gestione della disforia di genere in bambini e adolescenti.

La pubblicazione italiana segue anche di appena un mese lo studio licenziato dell'Accademia Europea di Pediatria (EAP) e denominato "***European Academy of Paediatrics statement on the clinical management of children and adolescents with gender dysphoria***"², che interviene sul dibattito relativo alla gestione della disforia di genere nei bambini, intendendo come tali tutti i minori di età inferiore ai 18 anni.

Se si esaminano le tre pubblicazioni nel dettaglio, emergono in chiara evidenza alcune diversità interpretative che meritano di trovare una rapida e auspicabile composizione, onde **evitare che le famiglie italiane possano ricevere informazioni difformi da quelle europee** su un tema talmente delicato che interessa e condiziona la vita dei propri figli.

In tale ottica GenerazioneD, a cui aderisce un cospicuo numero di famiglie con figli disforici, desidera richiedere direttamente alle cinque associazioni scientifiche italiane qualche chiarimento circa alcune affermazioni contenute nella loro presa di posizione. Alcune dichiarazioni, se confrontate con quanto riportato dalla Cass Review e dall'EAP, lasciano aperti molti dubbi interpretativi e sembrano divergere diametralmente con le raccomandazioni fornite in ambito europeo e inglese.

L'invito a rispondere è ovviamente rivolto alle 5 società firmatarie, ma anche ai singoli sottoscrittori della presa di posizione e precisamente Valeria Calcaterra, Gianluca Tornese, Gianvincenzo Zuccotti, Annamaria Staiano, Valentino Cherubini, Rossella Gaudino, Elisa Maria Fazzi, Egidio Barbi, Francesco Chiarelli, Giovanni Corsello, Susanna Maria Roberta Esposito, Pietro Ferrara, Lorenzo Iughetti, Nicola Laforgia, Mohamad Maghnie, Gianluigi Marseglia, Giorgio Perilongo, Massimo Pettoello-Mantovani, Martino Ruggieri, Giovanna Russo, Mariacarolina Salerno, Pasquale Striano, Giuliana Valerio e Malgorzata Wasniewska.

Si segnala agli estensori che nel documento sono riportate molte note bibliografiche in modo errato o impreciso, confondendo spesso argomenti di trattazione, e ciò non rende giustizia all'indubitabile prestigio della rivista che lo ospita e alla qualità scientifica dei firmatari, che certamente hanno notato tali imprecisioni.

DOMANDA n. 1

Sull'aumento del numero di bambini e adolescenti con disforia di genere

Società scientifiche Italiane

“Negli ultimi anni si è registrato un notevole aumento del numero di bambini e adolescenti che cercano supporto per il GD e il GI. Tuttavia, questo aumento è probabilmente solo apparente e presumibilmente il risultato di una diminuzione dello stigma sociale, che è associato a un miglioramento delle conoscenze e dei servizi [31]”³.

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

*“La revisione ha esplorato le ragioni dell'aumento delle segnalazioni e il motivo per cui **questo aumento** è stato osservato in modo **sproporzionato nelle femmine** registrate alla nascita **che si presentano in età adolescenziale**, e le implicazioni di ciò per il servizio. **Si tratta di un gruppo diverso da quello esaminato da studi precedenti**”⁴ (pag. 26)*

*“Una spiegazione comunemente avanzata è che l'aumento della condizione sia dovuto a una maggiore accettazione. Sebbene sembri certamente vero che ci sia una maggiore accettazione delle identità trans, in particolare tra le generazioni più giovani - il che potrebbe spiegare in parte l'aumento dei numeri - **l'aumento esponenziale nelle segnalazioni** in un arco di tempo così breve pari a cinque anni è **ben più rapido** di quanto ci si aspetterebbe dalla normale evoluzione dell'accettazione di un gruppo minoritario. Inoltre, questa argomentazione **non spiega il cambiamento (di proporzione) tra i maschi registrati alla nascita e le femmine registrate alla nascita, che si scosta dalle rappresentazioni trans in qualsiasi periodo storico precedente**”⁵ (pag. 26).*

European Academy of Paediatrics (EAP)

(Documento del 5 febbraio 2024)

*“I recenti aumenti degli accessi alle cliniche **GID da parte delle femmine e la prevalenza dei Disturbi dello Spettro Autistico negli adulti e nei bambini transgender (compresi gli adolescenti)** rimangono **inspiegabili**, anche se si evidenziano dei cambiamenti nei modelli di accesso. Un'ipotesi ancora dibattuta attribuisce l'aumento della disforia di genere che si verifica improvvisamente nell'adolescenza a un **fenomeno sociale definito disforia di genere a insorgenza rapida (ROGD)**. L'argomentazione, inizialmente emersa da interviste a genitori di giovani transgender, sostiene che **il contagio sociale alimentato dai social media porti alla disforia di genere tra pari**, riflettendo un meccanismo sociale di coping per altri problemi. La polarizzazione del dibattito successivo è nota a tutti, con molti esperti e organismi scientifici che criticano la ricerca e il concetto. Mentre altri riconoscono la **necessità di indagare a fondo su una delle poche spiegazioni offerte per i recenti cambiamenti demografici**”⁶.*

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

L'aumento dei casi, che **la Cass Review e l'EAP qualificano come ancora inspiegabile**, viene invece definito nel documento come *“probabilmente solo apparente e presumibilmente il risultato di una diminuzione dello stigma sociale”*. A sostegno di tale affermazione viene citato un solo studio risalente all'anno 2012⁷ e non vengono menzionate ricerche e raccomandazioni molto più recenti e autorevoli in proposito.

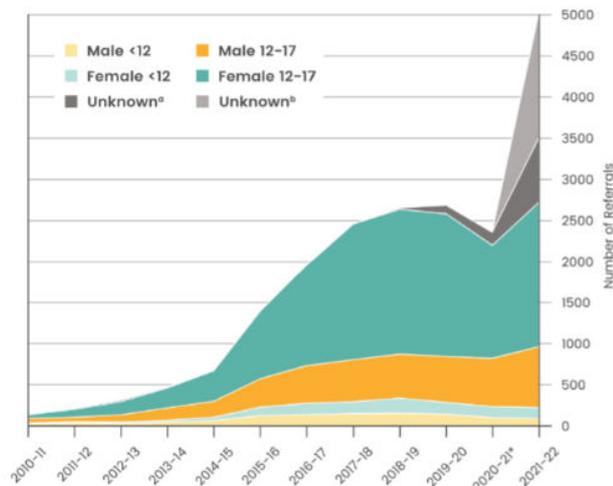
Si citano, per tutte, le linee guida svedesi redatte dal National Board of Health and Welfare svedese nel dicembre 2022⁸ (che peraltro il documento delle Società Scientifiche Italiane menziona come fonte nella premessa, pur non approfondendone i contenuti), le quali riportano quanto segue: *“Nel rivedere le proprie raccomandazioni, il National Board of Health and Welfare ha tenuto conto del fatto che l'efficacia e la*

sicurezza, i benefici e i rischi dei trattamenti non sono dimostrati e che **tre fattori hanno spostato l'equilibrio tra benefici e rischi in direzione negativa:**

- **L'incertezza derivante dalla mancanza di chiarezza sulle cause per le quali il numero di persone con diagnosi di disforia di genere abbia continuato ad aumentare dalla pubblicazione delle linee guida nel 2015, in particolare nella fascia di età compresa tra i 13 e i 17 anni e soprattutto tra le persone il cui sesso registrato alla nascita è femminile**⁹.

A tal proposito la Cass Review riporta un interessante grafico delle segnalazioni di disforia infantile e adolescenziale effettuate al Gender Identity Development Service inglese nel periodo dal 2010-11 al 2021-22, precisando che **“dal 2014 i tassi di segnalazione al GIDS hanno iniziato ad aumentare a un ritmo esponenziale, con la maggior parte delle segnalazioni di femmine alla nascita che si presentavano nella prima adolescenza (Figura 11)”**¹⁰.

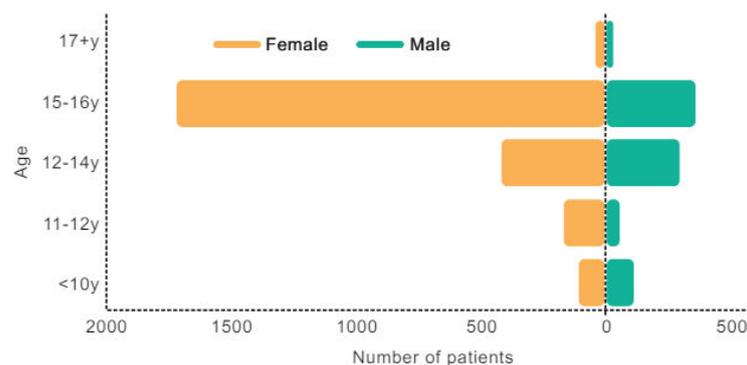
Figure 11: Child and Adolescent Referrals for Gender Dysphoria (UK, GIDS), 2010/11 to 2021/22



*Referral activity to GIDS/Tavistock was sharply limited in 2020-2021 due to COVID-19.

La distribuzione del sesso natale viene invece evidenziata nel seguente grafico.

Figure 12: Distribution of patient's age on referral and birth registered gender on referral to GIDS, 1 April 2018 to 31 December 2022



Source: The Gender Identity Development Service Audit Report, Arden & GEM

DOMANDA n. 1

Come genitori non riusciamo a comprendere quali siano i motivi che abbiano indotto a considerazioni opposte rispetto a quanto successivamente affermato dalla Cass Review, dalla European Academy of Paediatrics e precedentemente dal National Board of Health and Welfare svedese. A fronte di tale autorevole dottrina, come può un solo studio del 2012 (che ha osservato appena 97 casi tra gennaio 1998 e febbraio 2010, con un rapporto genotipico maschi-femmine di 1:1) spiegare le cause di un aumento avvenuto in modo esponenziale in un periodo successivo (dal 2014 al 2022), con un contestuale cambiamento radicale della platea dei giovani disforici?

DOMANDA n. 2
Sugli effetti collaterali dei bloccanti della pubertà

Società scientifiche italiane

“Mancano ancora dati di follow-up che esaminino i rischi a lungo termine o gli effetti collaterali dei bloccanti della pubertà utilizzati per arrestare la pubertà naturale nei giovani transgender, al contrario della pubertà precoce. Tuttavia, l’extrapolazione da studi di follow-up sui bloccanti utilizzati per la pubertà precoce mostra risultati promettenti. I GnRHa sono stati utilizzati dal 1981 per il trattamento della pubertà precoce centrale e il loro utilizzo è considerato sicuro ed efficace, senza effetti avversi gravi a lungo termine noti. Va ricordato che i GnRHa sono stati autorizzati per la pubertà precoce centrale sulla base di studi open-label relativamente brevi con piccoli gruppi di pazienti perché era impossibile e non etico eseguire studi più robusti (cioè studi randomizzati e controllati) [101]”¹¹

“I potenziali benefici derivanti dall’utilizzo di GnRHa, come delineato dal Comitato Italiano per la Bioetica [66] nel 2018, includono: ...”

ANNOTAZIONE di GenerAzioneD sulla bibliografia menzionata:

Nota n. 66: La fonte citata con riferimento all’elenco dei potenziali benefici esaminati dal Comitato Nazionale di Bioetica non corrisponde al documento del CNB del 13/07/2018, da cui si presume che la declaratoria sia stata estratta. In nota viene invece richiamato lo studio di van der Loos M.A.T.C., Hannema S.E., Klink D.T., den Heijer M., Wiepjes C.M., denominato “Continuation of gender-affirming hormones in transgender people starting puberty suppression in adolescence: a cohort study in the Netherlands” e pubblicato nel 2022. Tale studio riporta invece l’interessante inciso: “Abbiamo studiato la percentuale di persone che hanno continuato il trattamento con l’ormone di affermazione di genere al follow-up dopo aver iniziato la soppressione della pubertà e il trattamento con l’ormone di affermazione di genere nell’adolescenza... Sono state incluse 720 persone, di cui 220 (31%) sono state assegnate come maschi alla nascita e 500 (69%) come femmine alla nascita... **704 (98%) persone che avevano iniziato un trattamento medico di affermazione di genere nell’adolescenza hanno continuato a utilizzare ormoni di affermazione di genere durante il follow-up**”¹².

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

“È sorprendente che il nuovo utilizzo di un farmaco per questo scopo non richieda una sperimentazione farmacologica più rigorosa. Ciò è dovuto al modo in cui i farmaci vengono autorizzati e possono essere utilizzati off-label”¹³ (pag. 173).

*“Gli ormoni GnRH (definiti bloccanti della pubertà nel trattamento dei giovani) sono autorizzati per i pazienti con pubertà precoce (cioè bambini che entrano nella pubertà troppo presto), nonché per il trattamento in pazienti adulti di alcuni tumori solidi e alcuni tumori ginecologici”¹⁴ (pag. 173). **“Molti farmaci non sono autorizzati per l’uso nei bambini, ma possono comunque essere somministrati loro in tutta sicurezza. Questo perché gli studi per testare la sicurezza sono stati condotti solo sugli adulti, quindi l’uso è solo consentito agli adulti. In queste circostanze il farmaco viene solitamente somministrato ai bambini esattamente per lo stesso motivo degli adulti (ad esempio, il trattamento di un’infezione grave)”¹⁵ (pag. 173). **“Diversa è la situazione relativa all’uso dei bloccanti della pubertà nella disforia di genere. Sebbene alcuni endocrinologi abbiano suggerito che sia possibile extrapolare o generalizzare le informazioni sulla sicurezza nell’uso dei bloccanti della pubertà nei bambini piccoli con pubertà precoce per l’uso nel trattamento della disforia, questo argomento è problematico. Nel primo caso i bloccanti della pubertà bloccano gli anormali livelli ormonali, ad esempio in un bambino di 7 anni, mentre nel secondo bloccano il normale aumento degli ormoni che dovrebbe verificarsi durante l’adolescenza e che è essenziale per i processi psicosessuali e altri processi di sviluppo”¹⁶ (pag. 174).*****

*“La revisione sistematica condotta dall’Università di York ha rilevato numerosi studi che dimostrano che i bloccanti della pubertà esercitano l’effetto previsto nel sopprimere la pubertà e anche che **la densità ossea viene compromessa durante la soppressione della pubertà**”¹⁷ (pag. 32).*

*“In precedenza, questo Rapporto illustrava gli eventi molto complessi che si verificano nel cervello dell’adolescente durante la pubertà. I neuroscienziati ritengono che questi cambiamenti siano guidati da una combinazione di età cronologica e ormoni sessuali. **Bloccare il rilascio di questi ormoni sessuali potrebbe avere una serie di conseguenze non intenzionali e non ancora identificate**”¹⁸(pag. 178).*

*“L’adolescenza è un periodo di sviluppo dell’identità globale, di sviluppo sessuale, di fluidità sessuale e di sperimentazione”¹⁹(pag. 178). “Bloccare questa esperienza significa che i giovani devono comprendere la propria identità e sessualità basandosi solo sul disagio relativo alla pubertà e sul senso della propria identità di genere sviluppato in una fase precoce del processo puberale. Pertanto, **non c’è modo di sapere se il normale percorso dell’identità sessuale e di genere possa essere permanentemente alterato**”²⁰ (pag. 178).*

*“Un’ulteriore preoccupazione, già condivisa con NHS England (luglio 2022), è che i picchi di ormoni sessuali nell’adolescente possano innescare l’apertura di un periodo critico per il ricablaggio dipendente dall’esperienza dei circuiti neurali alla base della funzione esecutiva (vale a dire la maturazione della parte del cervello coinvolto nella pianificazione, nel processo decisionale e nel giudizio). Se questo è il caso, **la maturazione del cervello potrebbe essere temporaneamente o permanentemente interrotta dall’uso di bloccanti della pubertà**, il che potrebbe avere un impatto significativo sulla capacità del giovane di prendere decisioni complesse e ricche di rischi, **oltre ad avere possibili conseguenze neuropsicologiche a lungo termine**”²¹ (pag. 178).*

*“La revisione sistematica dell’Università di York ha identificato uno studio trasversale che ha misurato le funzioni esecutive. Quest’ultimo non ha riscontrato differenze tra gli adolescenti trattati con bloccanti della pubertà per meno di un anno rispetto a quelli non trattati, ma **ha riscontrato un peggioramento delle funzioni esecutive in quelli trattati per più di un anno rispetto a quelli non trattati**”²² (pag. 178).*

*“Una recente revisione della letteratura su questo argomento ha rilevato **ricerche molto limitate sull’impatto a breve, medio o lungo termine dei bloccanti della pubertà sullo sviluppo neurocognitivo (Baxendale, 2024)**”²³(pag. 178).*

“Se la soppressione della pubertà viene iniziata troppo presto nei maschi alla nascita, può rendere più difficile la successiva vaginoplastica (creazione di una vagina e di una vulva) a causa della crescita inadeguata del pene. In alcune donne transgender ciò ha reso necessario l’uso dell’intestino al posto del tessuto del pene, che presenta un rischio maggiore di complicanze chirurgiche”²⁴ (pag. 178).

*“Diversi studi inclusi nella revisione sistematica della soppressione della pubertà (Taylor et al.: Puberty suppressants) hanno rilevato che **la densità ossea è compromessa durante la soppressione della pubertà e l’aumento di altezza può essere inferiore a quello osservato in altri adolescenti**”²⁵ (pag. 178).*

*“Non è mai stato previsto che la soppressione della pubertà continuasse per periodi prolungati, quindi **sono preoccupanti le complesse circostanze in cui i giovani possono continuare ad assumere farmaci che bloccano la pubertà fino all’età adulta**”²⁶ (pag. 178)*

*“Non è inaspettato che il blocco di questi picchi possa smorzare il disagio e migliorare il funzionamento psicologico a breve termine in alcuni giovani, **ma questa potrebbe non essere una risposta adeguata al disagio puberale**”²⁷ (pag. 179). “Al contrario, un noto effetto collaterale dei bloccanti della pubertà sull’umore è che **possono ridurre il funzionamento psicologico**”²⁸ (pag. 179).*

*“Una volta trattati con i bloccanti della pubertà, entreranno in un periodo in cui **i coetanei si stanno sviluppando fisicamente e sessualmente mentre loro non lo faranno**, e potrebbero sperimentare gli effetti*

collaterali del bloccante. Non esistono studi validi sull'impatto psicologico, psicosessuale e sullo sviluppo di questo periodo di divergenza dai coetanei²⁹ (pag. 196).

"I bloccanti della pubertà sono destinati ad essere un intervento a breve termine e l'impatto dell'uso per un periodo di tempo prolungato non è noto, sebbene l'impatto dannoso sulla densità ossea da solo lo renda preoccupante. La Review ha sollevato la questione con NHS England e GIDS³⁰ (pag. 170).

*"La Revisione ha già avvertito che, poiché i bloccanti della pubertà hanno benefici chiaramente definiti solo in circostanze piuttosto limitate e a causa dei **potenziali rischi per lo sviluppo neurocognitivo, lo sviluppo psicosessuale e la salute delle ossa a lungo termine, dovrebbero essere offerti solo nell'ambito di un protocollo di ricerca.** Questo è stato portato avanti dal NHS England e dal National Institute for Health and Care Research (NIHR)³¹ (pag. 196).*

European Academy of Paediatrics (EAP)

(Documento del 5 febbraio 2024)

*"La maggior parte delle controversie si sono concentrate sull'uso del GnRH-a per bloccare la pubertà nei bambini peri-puberali (soprattutto considerando l'inizio precoce della pubertà osservato nei bambini di oggi) a causa delle **potenziali conseguenze a lungo termine sulla salute e sulla fertilità, nonché per la mancata capacità di consenso dei bambini più piccoli**"³².*

*"Sebbene ampiamente autorizzato per il trattamento della pubertà precoce, l'uso nella **disforia di genere è controverso**, non ultimo il fatto che l'uso sia sperimentale o innovativo³³. Alcuni Paesi ora limitano l'uso del GnRH-a nell'ambito della ricerca o solo in situazioni eccezionali da valutare caso per caso"³⁴.*

*"La logica del GnRH-a è quella di consentire una valutazione, una riflessione, un supporto e una consulenza continui, liberi dalle ansie e dallo stress derivanti dalla pubertà in un genere indesiderato...³⁵"; "l'efficacia del GnRH-a nel raggiungimento di uno di questi obiettivi è dibattuta, ma è cruciale per l'analisi danno/beneficio richiesta per ciascun bambino. Questa analisi è particolarmente impegnativa in quanto **alcuni potenziali danni, ad esempio la soppressione della crescita e la ridotta densità ossea, sono ben riconosciuti, mentre altri lo sono meno. Le conseguenze bio-psicosociali potenzialmente dannose del ritardo della pubertà** devono essere controbilanciate dal miglioramento del disagio indotto dalla disforia di genere. Tale miglioramento è stato attestato da uno studio senza gruppo di controllo, ma **le preoccupazioni metodologiche su altri studi fanno sì che il loro utilizzo rimanga controverso**"³⁶.*

*"L'uso di questi farmaci nei bambini affetti da disforia di genere solleva tensioni tra etica e legge su chi dovrebbe determinare il miglior interesse di un giovane e chi dovrebbe fornire il consenso ai trattamenti...³⁷ I bloccanti della pubertà possono essere giustificati nei soggetti **gravemente colpiti** dalla mancanza di congruenza tra identità di genere e sesso, poiché ritardare la pubertà e procedere alla transizione può essere meno dannoso delle conseguenze a lungo termine della terapia con GnRH-a. **Tuttavia, la mancanza di dati sugli esiti a lungo termine, comprese le conseguenze psicosociali della pubertà ritardata, è preoccupante e dovrebbe essere al centro di ulteriori ricerche prima di un'ulteriore espansione del loro utilizzo**"³⁸.*

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

Dal confronto fra l'analisi effettuata dalle società scientifiche italiane e quelle operate dalla Cass Review inglese e dall'Accademia Europea dei Pediatri emerge in piena evidenza come gli stili adottati e conseguentemente le informazioni veicolate siano di tenore diametralmente opposto: molto preoccupato e prudenzialmente cauto è il tono dei documenti esteri, molto rassicurante e marcatamente affermativo quello italiano. **Dal punto di vista del consenso informato, si osserva come tali diverse rappresentazioni inducano con buona probabilità i genitori dei diversi paesi a maturare decisioni diametralmente opposte sul trattamento a cui sottoporre i propri figli** e questo è motivo di profonda inquietudine e di seria preoccupazione. Esiste in buona sostanza il rischio che due casi identici producano decisioni terapeutiche

differenti per esclusivo effetto della modalità illustrativa adottata dal professionista sanitario in merito al rapporto rischi/benefici della terapia proposta.

Il trattamento con i bloccanti della pubertà viene definito dal documento delle società scientifiche italiane come *“sicuro ed efficace, senza effetti avversi gravi a lungo termine noti”*, laddove l'assenza di effetti noti è dovuta alla mancanza di adeguati follow up. A corredo di tale affermazione viene richiamato nel testo il documento del Comitato Nazionale di Bioetica, di cui viene riportata esclusivamente la sezione relativa ai benefici.

Il CNB, proprio nel citato documento del 13/07/2018, elenca però anche una serie di rischi che non vengono menzionati nella presa di posizione delle società scientifiche italiane e che si riportano di seguito:

“A fronte di tali potenziali benefici, si contrappongono i potenziali rischi e le perplessità mediche ed etiche che questo trattamento suscita:

1) Al momento l'uso del farmaco per DG negli adolescenti è caratterizzato da incertezza: non esistono studi di sicurezza e dati sufficienti di follow-up in grado di assicurare sulla mancanza di effetti collaterali a breve e a lungo termine. Non risulta sufficientemente provato se l'interruzione della pubertà fisiologica possa avere conseguenze negative sulla crescita, sulla struttura scheletrica, sull'apparato cardio-vascolare, neurologico-cerebrale e metabolico e sulla fertilità. I dati disponibili sono di tipo aneddotico, osservazionale o narrativo per quanto riguarda sicurezza ed efficacia: senza adeguati controlli sperimentali è impossibile un giudizio scientifico sui rischi.

2) Non sono ancora sufficientemente esplorate le conseguenze del blocco dello sviluppo sessuale in rapporto allo sviluppo emotivo-cognitivo che procede.

3) Un punto critico bioetico è la partecipazione e il consenso al programma terapeutico dell'adolescente. Nella somministrazione del farmaco va considerata la condizione di particolare vulnerabilità degli adolescenti sotto il profilo psicologico e sociale. Si pone, dunque, il problema in quali termini un assenso di un minore possa essere espresso in modo realmente libero, valido, senza interferenze esterne, e con la consapevolezza delle informazioni ricevute, per questo caso e in queste condizioni, nelle quali, tra l'altro, la DG, come già ricordato, si accompagna spesso a depressione, ansia, istinti suicidari”.

Nel comunicato stampa del 08/03/2019, sempre il Comitato di bioetica precisa quanto segue: ***“Il CNB non ha liberalizzato l'uso della triptorelina in casi di disforia di genere (come erroneamente riportato nei giornali e nei comunicati sopra menzionati), ma raccomanda di consentire l'uso di questo farmaco solo in casi molto circoscritti, con prudenza, con una valutazione caso per caso, chiedendo ad AIFA una determinazione di alcune condizioni etiche indispensabili”.***

Potenziali rischi ancora non noti, assenza di prove e di dati disponibili, mancata esplorazione del blocco della pubertà, criticità di natura bioetica, difficoltà a garantire un consenso informato al trattamento che sia libero e privo di interferenze, massima cautela nella somministrazione che deve essere limitata a casi molto circoscritti, sono **le criticità evidenziate anche dal Comitato Nazionale di bioetica, che però non vengono esaminate nel documento delle società scientifiche italiane.**

DOMANDA n. 2

In qualità di genitori che dovrebbero rilasciare il loro consenso informato a trattamenti medici a cui sottoporre i propri figli, siamo confusi dal fatto che il documento italiano pare rappresentare un quadro rassicurante e ottimistico circa la prevalenza dei benefici rispetto ai rischi dei bloccanti della pubertà, mentre il documento inglese e quello dei pediatri europei prospettano l'esatto contrario, con un conseguente invito all'estrema cautela. Le società scientifiche italiane ritengono che le preoccupazioni della Cass Review, dell'EAP e del CNB siano eccessive e che non meritino adeguata esplorazione? Visto che il documento italiano ammette in premessa che *“mancano ancora dati di follow-up che esaminino i rischi a lungo termine o gli effetti collaterali dei bloccanti della pubertà”*, come mai lo stesso si sofferma ampiamente sulla descrizione dei potenziali benefici del trattamento, menzionando i potenziali rischi solamente nella tabella comparativa e quindi limitando l'informazione su tale aspetto?

DOMANDA n. 3

Sull'efficacia del trattamento con i bloccanti della pubertà

Società scientifiche italiane

*“L'efficacia del trattamento con GnRHa è stata dimostrata in studi come lo studio longitudinale sui primi 70 adolescenti sottoposti a soppressione della pubertà ad Amsterdam tra il 2000 e il 2008. **Questo studio ha mostrato miglioramenti nel funzionamento psicologico e una riduzione dei problemi comportamentali ed emotivi e dei sintomi depressivi durante soppressione della pubertà [68]. Successive ricerche su individui della stessa coorte, valutati un anno dopo l'intervento chirurgico di riassegnazione di genere, hanno riscontrato un'attenuazione della disforia e un costante miglioramento del funzionamento psicologico, con un benessere simile o migliore rispetto a quello degli individui della stessa età della popolazione generale [69]”³⁹.***

ANNOTAZIONE di GenerAzioneD sulla bibliografia menzionata:

- **Nota n. 68:** La fonte citata a sostegno di quanto affermato richiama erroneamente lo studio di de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA e Cohen-Kettenis PT denominato “*Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment*”, il quale in realtà studia l'esito della riassegnazione di genere su 55 giovani adulti transgender (22 transwomen and 33 transmen) e non su 70 adolescenti, come affermato nel documento. Si ritiene che l'estensore avesse voluto probabilmente citare lo studio di de Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA e Cohen-Kettenis PT, denominato “*Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study*” e pubblicato nel 2011.
- **Nota n. 69:** La fonte citata richiama lo studio Turban JL, King D, Carswell JM, Keuroghlian AS (2020), denominato “*Pubertal suppression for transgender youth and risk of suicidal ideation*”, ma tale studio non effettua alcuna valutazione del miglioramento psicologico dopo un anno dall'intervento chirurgico, come indicato nel documento. Si ritiene invece che gli estensori avessero voluto richiamare lo studio di de Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT, denominato “*Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment*” e pubblicato nel 2014.

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

*“La pratica di sospendere la pubertà allo stadio Tanner 2 è stata avviata nei Paesi Bassi e successivamente adottata nel Regno Unito e a livello internazionale. **L'idea si basava su una teoria della dottoressa Peggy Cohen-Kettenis, la cui esperienza clinica iniziale riguardava l'assistenza agli adulti. Il rationale era che interrompere precocemente la pubertà avrebbe aiutato i giovani a “passare” meglio nell'età adulta e a “prolungare il periodo diagnostico” guadagnando tempo per riflettere”**⁴⁰ (pag. 173).*

*“Questo approccio all'uso dei bloccanti della pubertà nella disforia di genere è stato **una continua fonte di controversia sia a livello nazionale che internazionale”**⁴¹ (pag. 174).*

*“La **mancaza di consenso all'interno della comunità clinica** è stata evidenziata da uno studio del 2015 (Vrouenraets et al., 2015), che ha contattato **17 team di trattamento multidisciplinari in tutto il mondo per scoprire le loro opinioni sull'uso dei bloccanti della pubertà. Hanno identificato sette temi su cui le opinioni differivano notevolmente:***

- la (non-)disponibilità di un modello esplicativo della disforia di genere
- la natura della disforia di genere (variazione normale, costruzione sociale o malattia [mentale])
- il ruolo della pubertà fisiologica nello sviluppo dell'identità di genere
- il ruolo della comorbilità
- possibili effetti fisici o psicologici derivanti dal rifiuto di interventi medici precoci
- competenza e potere decisionale del bambino
- il ruolo del contesto sociale nella percezione della disforia di genere⁴² (pag. 174).

*“La sintesi delle linee guida internazionali dell'Università di York (Hewitt et al: Linee guida 2: Riepilogo) ha rilevato che **non c'è chiarezza sugli obiettivi del trattamento di soppressione della pubertà**, con opzioni che includono la riduzione della disforia di genere, il miglioramento della qualità della vita, il tempo per prendere decisioni, sostenere l'esplorazione di genere, prolungare la fase di diagnosi e “passare” meglio nella vita adulta”⁴³ (pag. 174).*

*“L'Università di York ha concluso che esistono prove insufficienti e/o incoerenti sugli effetti della soppressione della pubertà sulla salute psicologica o psicosociale. Ciò è in linea con i risultati della revisione NICE (2020) e di altre revisioni sistematiche, **ad eccezione della revisione sistematica commissionata da WPATH** (Baker et al., 2021), che ha riportato alcuni benefici. Tuttavia, in quest'ultima revisione sistematica, **otto dei 12 studi che riportavano risultati psicologici sono stati valutati come di bassa qualità**, il che potrebbe spiegare la differenza”⁴⁴ (pag. 176-177).*

*“L'approccio al trattamento è cambiato con l'emergere del “protocollo olandese” che prevedeva l'uso di bloccanti della pubertà fin dalla prima pubertà. Nel 2011, il Regno Unito ha sperimentato l'uso dei bloccanti della pubertà nello “studio di intervento precoce”. **I risultati preliminari dello studio di intervento precoce nel 2015-2016 non hanno dimostrato benefici. I risultati dello studio non sono stati pubblicati formalmente fino al 2020, momento in cui è emersa la mancanza di risultati misurabili positivi.** Nonostante ciò, dal 2014 i bloccanti della pubertà sono passati dall'essere disponibili in un protocollo di sola ricerca alla pratica clinica di routine e sono stati somministrati a un gruppo più ampio di pazienti che non avrebbero soddisfatto i criteri di inclusione del protocollo originale”⁴⁵ (pag. 25).*

*“Per la popolazione più recente, composta prevalentemente da femmine alla nascita che sviluppano disforia di genere nella prima metà della pubertà, **c'è ancora meno comprensione** di quella che in termini medici viene chiamata la “evoluzione naturale” della loro disforia di genere (cioè, cosa accadrebbe senza intervento medico). Dal momento che un intervento che era stato destinato a un dato gruppo di giovani (prevalentemente maschi alla nascita prepuberale) è stato utilizzato per un gruppo diverso, è **difficile sapere quale percentuale di questi giovani potrebbe aver risolto il proprio disagio legato al genere in una varietà di altri modi”**⁴⁶ (pag. 177-178).*

*“Tuttavia, **non sono stati dimostrati cambiamenti nella disforia di genere o nella soddisfazione corporea.** C'erano **prove insufficienti/incoerenti** sugli effetti della soppressione della pubertà **sul benessere psicologico o psicosociale, sullo sviluppo cognitivo, sul rischio cardiometabolico o sulla fertilità”**⁴⁷. (pag. 32)*

*“Accade spesso che quando un intervento viene somministrato al di fuori di uno studio randomizzato di controllo (RCT), **si osserva un ampio effetto del trattamento, che a volte scompare quando viene condotto un RCT.** Ciò è particolarmente vero quando vi è una forte convinzione che il trattamento sia efficace. Il fatto che siano stati osservati solo **risultati molto modesti e incoerenti in relazione ai miglioramenti della salute mentale**, anche negli studi che hanno riportato alcuni benefici psicologici del trattamento con bloccanti della pubertà, rende ancora più importante valutare se altri trattamenti possano avere un effetto maggiore sul disagio che soffrono i giovani affetti da disforia di genere durante la pubertà”⁴⁸ (pag. 177).*

*“La revisione sistematica dell'Università di York **non ha trovato prove che i bloccanti della pubertà migliorino l'immagine corporea o la disforia, e prove molto limitate di risultati positivi sulla salute mentale, che senza un gruppo di controllo potrebbero essere dovuti all'effetto placebo o al concomitante supporto psicologico”**⁴⁹ (pag. 179).*

*“È necessaria una fonte attendibile di informazioni su tutti gli aspetti dell'assistenza medica, ma in particolare è **importante disinnescare/gestire le aspettative che sono state create dalle affermazioni sull'efficacia dei bloccanti della pubertà”**⁵⁰ (pag. 196).*

*“L'attenzione sui bloccanti della pubertà e sulle convinzioni sulla loro efficacia ha probabilmente fatto sì che **altri trattamenti (e farmaci) non siano stati studiati/sviluppati** per supportare questo gruppo, arrecando ai bambini e ai giovani un ulteriore disservizio”⁵¹ (pag. 180).*

*“Raccomandazione 6: **Lo studio sui bloccanti della pubertà dovrebbe far parte di un programma di ricerca** che valuti anche i risultati degli interventi psicosociali e dei trattamenti mascolinizanti/ormoni femminilizzanti”⁵². (pag. 35)*

*“Dovrebbe essere regolarmente richiesto il consenso per tutti i bambini e i giovani per l'arruolamento in uno **studio di ricerca con follow-up fino all'età adulta**”⁵³ (pag. 197).*

European Academy of Paediatrics (EAP)

(Documento del 5 febbraio 2024)

*“L'uso del GnRH-a può portare irrevocabilmente all'uso di ormoni cross-gender e alla transizione chirurgica, **quindi potrebbe probabilmente compromettere piuttosto che facilitare la libertà di scelta**. Molte delle revisioni nazionali europee hanno concluso che i pochi studi di qualità limitata in merito all'effetto dei bloccanti della pubertà sulla disforia di genere, sulla salute mentale e sulla qualità della vita forniscono **certezze di efficacia molto bassa**. Le riconosciute difficoltà etiche e pratiche legate all'esecuzione di studi controllati non precludono la **necessità di appropriati studi comparativi** o di ricerche di follow-up a lungo termine”⁵⁴.*

“La questione fondamentale se i trattamenti biomedici (inclusa la terapia ormonale) per la disforia di genere siano efficaci rimane controversa”⁵⁵.

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

In premessa, il documento delle società scientifiche italiane riporta il seguente inciso: *“Il Consiglio Nazionale della Salute e del Welfare in Svezia ha recentemente introdotto linee guida aggiornate per i servizi sanitari rivolti a bambini e adolescenti affetti da GD. Il comitato ha affermato che, nel complesso, i rischi associati ai **bloccanti della pubertà e al trattamento di affermazione del genere per gli adolescenti affetti da GD probabilmente superano i benefici attesi**. Hanno sottolineato che le decisioni riguardanti il trattamento dovrebbero essere prese caso per caso per ciascun individuo. Pertanto, è fondamentale facilitare discussioni pienamente informate con i giovani e le famiglie TGD sui rischi, i benefici e le incertezze delle opzioni di trattamento”⁵⁶.*

Se a tale parere autorevole, menzionato dalle stesse società scientifiche, si aggiungono quelli emanati nel 2024 sia dalla Cass Review che dall'EAP, risulta estremamente difficoltoso comprendere come le criticità evidenziate da questi studi possano essere ignorate.

Risulta altresì poco comprensibile la scelta di voler declamare i benefici del trattamento con i bloccanti della pubertà richiamando due soli studi, entrambi peraltro redatti dalla stessa mano, quella della Dr.ssa De Vries, che altri non è che l'ideatrice del “protocollo olandese”, da cui ha preso avvio l'approccio affermativo.

I due studi, oltre ad essere datati rispetto alle pronunce redatte nel 2024 dalla Cass Review e dall'EAP, non solo hanno osservato una popolazione ridotta in un arco temporale relativamente breve, ma hanno utilizzato la stessa coorte di adolescenti curata proprio all'interno della clinica di Amsterdam, nella quale operava proprio la Dr.ssa De Vries.

Il primo studio, risalente al 2011, ha osservato 70 adolescenti che avevano ricevuto dapprima i bloccanti della pubertà nel periodo dal 2000 al 2008 e successivamente gli ormoni cross-gender dal 2003 al 2009. Lo studio, che limita la propria analisi al solo funzionamento psicologico, conclude peraltro la propria disamina asserendo che *“la disforia di genere non si è risolta come risultato della soppressione della pubertà”⁵⁷ ed emanando raccomandazioni prudenziali: “**Concludiamo con cautela che la soppressione della pubertà può essere un elemento prezioso nella gestione clinica della disforia di genere negli adolescenti**”⁵⁸.*

Il secondo studio, risalente al 2014, ha osservato appena 55 adolescenti che dapprima avevano ricevuto i bloccanti della pubertà nel periodo dal 2000 al 2008 e successivamente avevano subito un intervento di chirurgia di genere dal 2008 al 2012.

Il grande limite di questi studi, oltre alle criticità relative alla campionatura, alla datazione, alla coincidenza di estensore della ricerca e ideatore del protocollo oggetto di studio, è principalmente rappresentato dalla **brevità del periodo di follow up**, in quanto i supposti benefici dei trattamenti, se misurati a breve termine possono riflettere l'ormai documentato **periodo di iniziale ottimismo, omettendo altresì di cogliere tutti quei sentimenti di disillusione e angoscia** che si manifestano negli anni successivi a seguito di trattamenti non risolutivi dell'iniziale disagio.

Tale tipologia di studi, inoltre, non permette di poter valutare se i benefici psicologici ventilati siano temporanei o definitivi oppure se siano dovuti all'assunzione di bloccanti della pubertà o invece al trattamento chirurgico compiuto o piuttosto al semplice trascorrere del tempo, con la conseguenza che un approccio più cauto circa gli effetti sarebbe certamente da privilegiare.

DOMANDA n. 3

A cosa è dovuta la scelta di citare nel testo solo fonti rassicuranti risalenti nel tempo (2011-2014) e redatte dallo stesso estensore del "protocollo olandese", ignorando fonti più recenti (2022-2024) che invece sollevano perplessità e critiche all'approccio affermativo? In presenza di tali opinioni discordanti, le società scientifiche non ritengono sia opportuno consigliare la limitazione della somministrazione dei bloccanti della pubertà all'interno di un protocollo di ricerca o quanto meno informare con maggior puntualità e incisività circa i possibili effetti avversi di una terapia tanto contestata?

DOMANDA n. 4

Sulla diminuzione del rischio suicidario conseguente alla soppressione della pubertà

Società scientifiche italiane

*“Risultati positivi simili sono stati osservati in altri paesi, tra cui il Regno Unito e gli Stati Uniti. Uno studio basato su un sondaggio condotto su 20.619 adulti transgender negli Stati Uniti ha rilevato che coloro che hanno ricevuto la soppressione della pubertà avevano **probabilità inferiori di ideazione suicidaria nel corso della vita** rispetto a coloro che desideravano la soppressione della pubertà ma non l'hanno ricevuta [70]”⁵⁹.*

ANNOTAZIONE di GenerAzioneD sulla bibliografia menzionata:

- **Nota n. 70:** La fonte citata a sostegno di quanto affermato richiama lo studio di Wiepjes C. M., Nota N. M., de Blok C. J. M., Klaver M., de Vries A. L. C., Wensing- Kruger S. A., de Jongh R. T., Bouman M.B., Steensma T. D., Cohen-KeYenis P., Gooren L. J. G., Kreukels B. P. C., den Heijer M. (2018) denominato *“The Amsterdam cohort of gender dysphoria study (1972–2015): Trends in prevalence, treatment, and regrets”*. Tale studio in realtà non ha esaminato i 20.619 adulti menzionati, né ha confrontato i due gruppi di giovani indicati nel documento, ma riporta invece le seguenti conclusioni: *“Abbiamo riscontrato che la prevalenza delle persone transgender trattate è aumentata in modo esponenziale. A causa di questa popolazione in crescita, è necessario che i fornitori di assistenza sanitaria anche al di fuori delle cliniche universitarie siano a conoscenza del GD e del suo trattamento, **perché l'HT (Hormone Therapy, ndr) può influenzare il decorso di diverse malattie e interagire con diversi tipi di farmaci.** Abbiamo anche scoperto che di tutte le persone transgender trattate con HT, circa il 22% ha mantenuto le gonadi in situ. Queste persone richiedono un'attenzione particolare, perché **gli effetti a lungo termine della HT su testicoli, ovaie e utero non sono ancora stati accertati. Questi argomenti e altre possibili complicazioni, come il rischio di cancro, sono oggetto di ulteriore ricerca**”⁶⁰.*

Si ritiene invece che gli estensori avessero voluto richiamare lo studio di Turban J. L., King D., Carswell J. M., Keuroghlian A. S. denominato *“Pubertal suppression for transgender youth and risk of suicidal ideation”* e pubblicato nel 2020.

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

*“Come discusso nella Parte 3, è risaputo che i bambini e i giovani con disforia di genere corrono un rischio maggiore di suicidio, ma **il rischio di suicidio sembra essere paragonabile a quello di altri giovani con una presentazione simile di problemi di salute mentale e psicosociali.** Alcuni medici si sentono sotto pressione nel sostenere un **percorso medico sulla base dell'opinione diffusa che il trattamento che afferma il genere riduca il rischio di suicidio.** Questa conclusione non è stata supportata dalla revisione sistematica di cui sopra”⁶¹ (pag. 186).*

*“Tragicamente le morti per **suicidio tra le persone trans di tutte le età** continuano a essere al di sopra della media nazionale, ma **non ci sono prove che i trattamenti di affermazione di genere riducano questo dato.** Le prove disponibili suggeriscono che questi **decessi sono legati a una serie di altri fattori psicosociali complessi e a malattie mentali**”⁶² (pag. 195).*

*“È stato suggerito che il trattamento ormonale riduca l'elevato rischio di morte per suicidio in questa popolazione, ma **le prove trovate non supportano questa conclusione**”⁶³. (pag. 33)*

*“Tuttavia, **nella maggior parte degli studi c'erano grossi problemi metodologici, il più grande dei quali era l'incapacità di controllare adeguatamente la presenza di comorbidità e trattamenti psichiatrici, tanto che non è stato possibile trarre conclusioni definitive**”⁶⁴ (pag. 186).*

“Un articolo britannico (Lavender et al., 2023) che riportava un'analisi retrospettiva su 38 bambini che avevano ricevuto bloccanti della pubertà seguiti da ormoni mascolinizanti/femminilizzante ha osservato che la suicidalità e l'autolesionismo hanno mostrato una diminuzione generale. Tuttavia, c'erano 109 partecipanti

idonei e dei 38 inclusi nello studio **solo 11 avevano completato le domande su suicidio/autolesionismo, rendendo questa osservazione errata**⁶⁵ (pag. 186).

*“Un documento della clinica di genere belga ha riportato **cinque morti per suicidio tra 177 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni visitati tra il 2007 e il 2016 (Van Cauwenberg et al., 2021). Tutti e cinque avevano iniziato ad assumere ormoni masculinizzanti/femminilizzanti**”*⁶⁶ (pag. 186).

*“Un altro articolo recente (Ruuska, 2024), ha confrontato le morti per suicidio tra i giovani che erano stati visitati nel servizio nazionale finlandese per questioni di genere con gruppi di controllo di coetanei. **Lo studio non ha trovato un legame statisticamente significativo tra il trattamento ormonale e la riduzione del rischio di suicidio. Tuttavia, è stata riscontrata una relazione statisticamente significativa tra un alto tasso di problemi di salute mentale concomitanti e un aumento dei suicidi**”*⁶⁷ (pag. 186-187).

*“In sintesi, **le prove non supportano adeguatamente l'affermazione secondo cui il trattamento di affermazione del genere riduce il rischio di suicidio. Tuttavia, il disagio è reale per questi bambini e giovani, alcuni dei quali credono fortemente nell'efficacia sia dei bloccanti della pubertà che degli ormoni masculinizzanti/femminilizzati... Pertanto, il timore che un accesso ritardato alle cure mediche possa portare a pensieri e comportamenti suicidari rimane elevato nei genitori e nei medici, e questo indipendentemente da quanto le cure si dimostrino efficaci una volta avutovi accesso**”*⁶⁸ (pag. 187).

European Academy of Paediatrics (EAP)

(Documento del 5 febbraio 2024)

*“La questione fondamentale, se i trattamenti biomedici (inclusa la terapia ormonale) per la disforia di genere siano efficaci, rimane controversa. Sebbene lo studio originale di de Vries fosse convincente, altri ne hanno messo in dubbio l'efficacia e, come sottolinea Clayton, **“non esistono prove empiriche solide che i bloccanti della pubertà riducano la suicidalità o i tassi di suicidio”**”*⁶⁹.

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

Lo studio menzionato nel documento, che ha esaminato una platea di 20.619 americani transgender, è fra gli studi più contestati nel panorama scientifico in ambito di trattamento della disforia.

I motivi sono molteplici. Innanzitutto, la platea è stata reclutata da un campione di convenienza, in gran parte attraverso gruppi di supporto transgender, il che ha portato a escludere tutti coloro che, avendo desistito o detransizionato, sono usciti dal circuito delle associazioni transgender e che presumibilmente non hanno ottenuto soddisfazione dal trattamento.

Il difetto di campionatura è ancor più evidente se si analizzano nel dettaglio le composizioni del gruppo di analisi e del gruppo di controllo. Il primo gruppo è formato dai soggetti che hanno chiesto e ottenuto gli ormoni bloccanti della pubertà (triptorelina), mentre il secondo gruppo, quello di controllo, è formato da quei soggetti che hanno cercato di accedere alla cura, ma non ci sono riusciti.

L'intento degli autori è chiaro: cercare di confrontare due gruppi omogenei (adolescenti che desiderano gli ormoni) e dimostrare che chi ha assunto gli ormoni ha tratto beneficio dalla terapia, rispetto a coloro che non ne hanno avuto accesso.

È evidente, però, che il gruppo di controllo è stato individuato in modo altamente fuorviante, in quanto non attribuisce rilevanza alle ragioni per cui quelle persone non sono riuscite a farsi prescrivere la cura ormonale. Oltre che all'assenza di consenso genitoriale, le ragioni del mancato accesso alla terapia in molti casi attengono allo stato di salute mentale iniziale del soggetto o alla presenza di altre comorbidità che impediscono l'accesso alla terapia. È facilmente intuibile che un soggetto con problemi di salute mentale o affetto da più comorbidità sia maggiormente esposto al rischio di suicidio, rispetto a una platea di soggetti privi di tali condizioni di disagio, ammessi quindi senza indugio alle cure ormonali.

È chiaro che tale scelta metodologica, seppur giustificata da ragioni tecniche, non possa che limitare gli esiti della ricerca. Tale studio, infatti, non ha confrontato realmente due alternative distinte (effettuare o non effettuare la terapia ormonale per ridurre il rischio di suicidio), ma si è limitato a confrontare i soggetti ammessi a una determinata selezione e quelli scartati.

Lo studio, inoltre, riferisce esclusivamente in merito alla riduzione dei “pensieri suicidi” e alla cosiddetta “suicidalità”, non considerando affatto le misure più gravi come il suicidio effettivo, la pianificazione del suicidio, il tentativo di suicidio o il tentativo di suicidio con necessità di ricovero in ospedale, tutti elementi che possono condizionare profondamente e persino invertire i risultati della ricerca. Il fatto, riconosciuto dagli stessi autori, di **non essere “stati in grado di acquisire informazioni relative ai suicidi completati”**⁷⁰, priva lo studio del dato più importante: quante persone si sono suicidate durante o dopo la cura ormonale? Anche un solo caso avrebbe probabilmente prodotto un’inversione degli esiti finali dello studio.

In buona sostanza, le conclusioni della Cass Review e dell’EAP sembrano concordare con Sapir, secondo il quale **“nulla negli studi di Turban può confutare la possibilità che il miglioramento della salute mentale fosse il risultato di qualcosa di diverso dalla soppressione medica della pubertà”**⁷¹.

DOMANDA n. 4

Se l’aumento del tasso di suicidio sia riconducibile alla condizione disforica o collegato ad essa oppure no, rappresenta l’elemento centrale della questione, in quanto è sulla base di tale preoccupazione che i genitori si trovano a decidere se autorizzare o meno l’uso dei bloccanti della pubertà sul proprio figlio. Dal momento che su tale aspetto sia la Cass Review che il documento dell’Accademia dei Pediatri Europei sono stati critici asserendo che non esistono prove affidabili a sostegno di tale affermazione - per quale motivo si decide di veicolare un’asserzione così determinante ai fini dell’ottenimento del consenso parentale, dando rilevanza solo a uno studio considerato di scarsa qualità⁷² e molto contestato per gravi difetti metodologici, presenza di molteplici bias, errori di campionatura, omissione di variabili di controllo chiave e confusione nelle deduzioni, omettendo invece ogni menzione alla recente letteratura che non conferma tale ipotesi?

DOMANDA n. 5

Sul ricorso agli ormoni cross-gender dopo l'assunzione di bloccanti della pubertà

Società scientifiche italiane

“Mentre la maggior parte degli adolescenti con GD che iniziano GnRHa (ormoni bloccanti della pubertà, ndr) successivamente iniziano GAHT (ormoni cross-gender, ndr), l'uso di GnRHa non è associato ad un aumento del successivo utilizzo di GAHT [55]. Inoltre, una piccola percentuale di casi interrompe la terapia con GnRHa, principalmente a causa della remissione della GD (disforia di genere, ndr), evidenziando il valore terapeutico di questa opzione nel facilitare un processo decisionale informato per gli adolescenti [71,72]”⁷³.

“Gli studi suggeriscono che la maggior parte dei bambini con diversità di genere (fino all'84%) ritorna al genere congruente con il sesso assegnato alla nascita quando raggiungono la pubertà (i cosiddetti “desisters”)”⁷⁴.

ANNOTAZIONE di GenerAzioneD sulla bibliografia menzionata:

- **Nota n. 55:** La fonte citata a sostegno di quanto affermato richiama lo studio di Giordano S. (2019) denominato *“Importance of being persistent. Should transgender children be allowed to transition socially?”*. Tale studio non tratta la correlazione tra GnRHa e GATH, come indicato nel documento, ma si occupa esclusivamente di transizione sociale.

Si è notato che spesso nel documento i riferimenti bibliografici sono stati erroneamente traslati in avanti, falsando così l'intera bibliografia menzionata.

Anche volendo sostituire il richiamo indicato in nota 55 con quello riportato in **nota 54**, che cita lo studio di Ciancia S. e Iughetti L., denominato *“How do Italian pediatric endocrinologists approach gender incongruence?”*, le perplessità permangono, visto che non tratta l'argomento riportato nel documento. Lo studio ha posto 20 domande a 18 endocrinologi italiani, precisando che *“il 64% (quindi n. 12, ndr) aveva in follow-up meno di 10 individui”⁷⁵* e che *“non tutti gli endocrinologi pediatrici le conoscono (le linee guida per i trattamenti di affermazione di genere, ndr) o hanno sufficiente esperienza in questo campo specifico”⁷⁶*. Risulta pertanto difficoltoso comprendere per quale motivo venga menzionato un tale studio limitatissimo e povero di risultanze, a discapito di letteratura ben più apprezzata e ragguardevole.

- **Nota n. 71:** lo studio di Van der Loos et al. menzionato (*“Children and adolescents in the Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria: trends in diagnostic and treatment trajectories during the first 20 years of the Dutch Protocol”*) afferma che *“pochissimi hanno interrotto il GnRHa (1,4%), soprattutto a causa della remissione della disforia di genere”⁷⁷*, confermando che l'opzione terapeutica con i bloccanti della pubertà rafforza la disforia nel 98,6% dei casi, anziché permettere la riflessione.

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

“Inoltre, dato che la stragrande maggioranza dei giovani che hanno iniziato il trattamento con i bloccanti della pubertà procede dai bloccanti della pubertà agli ormoni mascolinizzanti/femminilizzanti, non ci sono prove che i bloccanti della pubertà facciano guadagnare tempo per pensare, e c'è chi teme che possano cambiare la traiettoria dello sviluppo psicosessuale e dell'identità di genere”⁷⁸.

“Nello studio di intervento precoce del Regno Unito (Carmichael et al., 2021), il 98% (43 su 44) di coloro che hanno iniziato la soppressione della pubertà è passato agli ormoni mascolinizzanti/femminilizzanti”⁷⁹ (pag. 176).

“Questi dati suggeriscono che i bloccanti della pubertà non fanno guadagnare tempo per pensare, dato che la stragrande maggioranza di coloro che iniziano la soppressione della pubertà continua il trattamento con ormoni mascolinizzanti/femminizzanti, in particolare se ha iniziato a uno stadio precoce della pubertà”⁸⁰ (pag. 176).

*“Tuttavia, se un giovane sta già assumendo farmaci bloccanti della pubertà, dovrà prendere la decisione di acconsentire agli ormoni mascolinizanti/femminilizzanti in un momento in cui il suo **sviluppo psicosessuale è interrotto, e probabilmente avendo poca esperienza della sua pubertà biologica**”⁸¹ (pag. 196).*

European Academy of Paediatrics (EAP)

(Documento del 5 febbraio 2024)

“L’uso del GnRH-a può portare irrevocabilmente all’uso di ormoni cross-gender e alla transizione chirurgica, quindi è verosimilmente in grado di compromettere piuttosto che facilitare la libertà di scelta.

*“La logica del GnRH-a è quella di consentire una valutazione, una riflessione, un supporto e una consulenza continui, liberi dalle ansie e dallo stress derivanti dalla pubertà in un genere indesiderato...⁸²”; “l’efficacia del GnRH-a nel raggiungimento di uno di questi obiettivi è dibattuta, ma è cruciale per l’analisi danno/beneficio richiesta per ciascun bambino. Questa analisi è particolarmente impegnativa in quanto **alcuni potenziali danni, ad esempio la soppressione della crescita e la ridotta densità ossea, sono ben riconosciuti, mentre altri lo sono meno. Le conseguenze bio-psicosociali potenzialmente dannose del ritardo della pubertà devono essere controbilanciate dal miglioramento del disagio indotto dalla disforia di genere. Tale miglioramento è stato attestato da uno studio senza gruppo di controllo, ma le preoccupazioni metodologiche su altri studi fanno sì che il loro utilizzo rimanga controverso**”⁸³.*

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

Nel documento delle società scientifiche italiane viene riportato in modo impreciso che “la maggior parte degli adolescenti con GD che iniziano GnRHa successivamente iniziano GAHT”, citando in nota fonti errate e lasciando spazio a una grande variabilità di interpretazioni, con un ventaglio di potenziale desistenza dal 51 al 100%.

Al fine di inquadrare correttamente la fattispecie, sarebbe importante comprendere a che percentuale ammonti questa “maggior parte di adolescenti”, così genericamente quantificata.

Per farlo è sufficiente esaminare gli studi redatti dalla Dr.ssa de Vries A. (e altri), ideatrice del “protocollo olandese”, la quale è stata più volte citata nel documento delle cinque società scientifiche per sostenere la qualità del modello affermativo.

Nello studio “Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study” la Dr.ssa De Vries dichiara quanto segue: “Fra il 2000 al 2008... agli altri 111 adolescenti è stato prescritto GnRHa per la soppressione pubertà... **nessun adolescente si è ritirato dalla soppressione della pubertà e tutti hanno iniziato il trattamento con ormoni sessuali incrociati, il primo passo dell’effettiva riassegnazione di genere**”⁸⁴. Quindi, secondo la Dr.ssa De Vries, la percentuale di chi passa dagli ormoni bloccanti della pubertà a quelli cross-gender è del 100%.

Ancora la stessa De Vries (e altri), in un altro studio denominato “Puberty Suppression in a Gender-Dysphoric Adolescent: A 22-Year Follow-Up”, conferma: “Nella clinica olandese per l’identità di genere, **nessuno degli adolescenti con diagnosi di GID e trattati con analoghi del GnRH si è astenuto da ulteriori procedure di trattamento o si è pentito della riassegnazione di genere**”⁸⁵. Anche in tal caso la percentuale è del 100%.

In un terzo studio del 2020, denominato “Trajectories of adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogues for gender dysphoria”, la Dr.ssa De Vries (e altri) conferma anche per gli anni successivi lo stesso trend: “La grande maggioranza degli adolescenti che hanno iniziato GnRHa ha successivamente iniziato gli ormoni di affermazione del genere non appena ha potuto beneficiare di questo trattamento... **Su 333 adolescenti, che fino a dicembre 2015 avevano iniziato la soppressione della pubertà presso la clinica di genere VUmc nei Paesi Bassi, l’1,9% ha interrotto... sono state sollevate preoccupazioni sul fatto che il trattamento GnRHa stesso possa aumentare le possibilità di persistenza della disforia di genere... La grande maggioranza di coloro che avevano iniziato il trattamento con GnRHa ha continuato con ormoni di affermazione del genere. È importante tenerne conto nella consulenza agli adolescenti che prendono in considerazione questo trattamento e ai loro genitori**”⁸⁶. Nel 2015, quindi, la percentuale riscontrata è del 98,1%.

Tutti gli studi della Dr.ssa De Vries, quindi, attestano che la quasi totalità degli adolescenti (98,1-100%) proseguono con gli ormoni cross-sex dopo aver assunto i bloccanti della pubertà.

Se si desidera trovare conferme a quanto asserito dalla Dr.ssa De Vries, esistono molteplici studi recenti che confermano le medesime percentuali:

- 2021 - Carmichael P., Butler G., Masic U., Cole T. J., De Stavola B. L., Davidson S., Skageberg E. M., Khadr S., Viner R. M. (*"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"*), che afferma: **"Riportiamo gli esiti a breve e medio termine di una coorte prospettica di 44 giovani con GD persistente e grave trattati con GnRHa con conseguente soppressione puberale dalla metà della pubertà per 1-4 anni. I giovani sono stati presi in considerazione per l'arruolamento dopo un lungo periodo di tempo... Alla fine dello studio, 43 (98%) hanno scelto di iniziare gli ormoni cross-sessuali, mentre un giovane ha scelto di interrompere il GnRHa e di continuare la pubertà coerentemente con il proprio sesso registrato alla nascita⁸⁷".**
- 2022 - Olson K.R., Durwood L., Horton R., Gallagher N.M., Devor A. (*"Gender identity 5 years after social transition"*), secondo cui: **"Un totale di 317 bambini transgender con transizione sociale binaria... Tra coloro che avevano iniziato i bloccanti della pubertà e/o gli ormoni di affermazione di genere, solo 1 era passato a vivere come cisgender⁸⁸".** Alias, il 99,7%.
- 2022 - SEGM - Society for evidence based gender medicine (*"Early Social Gender Transition in Children is Associated with High Rates of Transgender Identity in Early Adolescence"*) afferma: **"Quattro studi confermano che oltre il 95% dei bambini che iniziano a prendere i bloccanti della pubertà, persiste nell'identificazione trans e continua ad assumere ormoni cross-sex. Pertanto, l'assunzione di bloccanti della pubertà può essere in parte responsabile della persistenza riscontrata dallo studio⁸⁹".**
- 2022 - van der Loos M., Hannema S.E., Klink D.T., den Heijer M., Wiepjes C.M. (*"Continuation of gender-affirming hormones in transgender people starting puberty suppression in adolescence: a cohort study in the Netherlands"*) dichiara: **"Abbiamo studiato la percentuale di persone che hanno continuato il trattamento con l'ormone di affermazione di genere al follow-up dopo aver iniziato la soppressione della pubertà e il trattamento con l'ormone di affermazione di genere nell'adolescenza... Sono state incluse 720 persone, di cui 220 (31%) sono state assegnate maschi alla nascita e 500 (69%) femmine alla nascita... 704 (98%) persone che avevano iniziato un trattamento medico di affermazione di genere nell'adolescenza hanno continuato a utilizzare ormoni di affermazione di genere durante il follow-up⁹⁰".**
- 2022 - Jorgensen S.C.J., Hunter P.K., Regenstreif L., Sinai J., Malone W.J. (*"Puberty blockers for gender dysphoric youth: A lack of sound science"*) asserisce: **"Oltre il 95% dei giovani trattati con analoghi del GnRH ricevono successivamente ormoni sessuali incrociati. Al contrario, il 61-98% di quelli gestiti con il solo supporto psicologico riconcilia la propria identità di genere con il proprio sesso biologico durante la pubertà⁹¹".**
- 2022 - Biggs, M. (*"The Dutch Protocol for Juvenile Transsexuals: Origins and Evidence"*) asserisce: **"Si ipotizzava che il GnRHa fornisse spazio per l'esplorazione terapeutica dell'identità di genere, senza la pressione dei cambiamenti fisici che accompagnano la pubertà... Questa affermazione era plausibile, sebbene fosse anche plausibile che l'arresto del normale sviluppo cognitivo, emotivo e sessuale avrebbe impedito tale esplorazione. In effetti, i medici olandesi hanno scoperto che il test diagnostico produceva invariabilmente lo stesso risultato: "nessuno dei [54] pazienti selezionati per la soppressione puberale ha deciso di interrompere l'assunzione di GnRHa" (bloccanti della pubertà, ndr). "Ciò potrebbe essere spiegato da un rigoroso processo di selezione. Una spiegazione alternativa è che la soppressione della pubertà diventa una profezia che si autoavvera. La successiva esperienza nei Paesi Bassi e in altri paesi conferma il fatto che il 96%-98% dei bambini sottoposti a soppressione della pubertà continua ad assumere ormoni sessuali incrociati⁹²".**
- 2022 - NSHE - National Health Service in England (*"The Cass Review - Independent review of gender identity services for children and young people: Interim report"*) afferma: **"I dati provenienti dai Paesi Bassi e lo studio condotto da GIDS hanno dimostrato che quasi tutti i bambini e i giovani sottoposti a bloccanti della pubertà passano al trattamento con ormoni sessuali (96,5% e 98% rispettivamente)⁹³".**
- 2023 - Wiepjes C.M., Nota N.M., de Blok C.J.M., Klaver M., de Vries A.L.C., Wensing-Kruger S.A., de Jongh R.T., Bouman M.B., Steensma T.D., Cohen-Kettenis P., Gooren L.J.G., Kreukels B.P.C., den Heijer M. (*"The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972-2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets"*) riporta il seguente dato: **"Il presente studio si basa su una coorte retrospettiva di 1766 bambini**

e adolescenti della Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria... **Pochissimi hanno interrotto il GnRHa (1,4%), soprattutto a causa della remissione della disforia di genere⁹⁴.**

- 2023 - Poteat T., Davis A.M., Gonzalez A. (*"Standards of Care for Transgender and Gender Diverse People"*) afferma: **"È stata valutata la stabilità della decisione di transizione durante l'adolescenza... il 98% delle persone che hanno iniziato questo trattamento (bloccanti della pubertà, ndr) durante l'adolescenza utilizzavano ormoni di affermazione di genere all'età di 20 anni...⁹⁵".**

Per verificare cosa accade oggi in Italia, è sufficiente affidarsi alla dichiarazione effettuata dalla Dr.ssa Fisher, endocrinologa dell'Ospedale Careggi di Firenze, anch'essa citata nel documento a sostegno dell'approccio affermativo, la quale ha dichiarato in due distinte interviste a Repubblica quanto segue:

- 1) **"Di tutti i nostri pazienti la metà ha fatto il percorso con i bloccanti, NESSUNO di questi è tornato indietro"** (03/06/2021).
- 2) **"Nella nostra casistica TUTTI gli adolescenti a cui sono stati inizialmente somministrati i bloccanti hanno poi continuato con gli ormoni"** (06/11/2021).

Anche in Italia, quindi, i dati confermano che il 100% di coloro che assumono i bloccanti della pubertà successivamente inizia la terapia ormonale cross-gender, senza esclusione alcuna.

Alla luce di quanto sopra esposto risulta di difficile comprensione la scelta del documento di trattare in modo così vago la questione, quanto invece sarebbe stato opportuno e corretto precisare che la quasi totalità di coloro che assumono i bloccanti della pubertà poi prosegue con gli ormoni cross-gender.

Anche il voler interpretare il fatto che **"una piccola percentuale di casi interrompe la terapia con GnRHa..."** come prova del **"valore terapeutico di questa opzione"** risulta inspiegabile, dal momento che, come si è visto, la percentuale dei desistenti fra coloro che assumono i bloccanti è prossima allo zero.

Per effetto di tale circostanza, il valore terapeutico dell'opzione dovrebbe essere negato, non certo attestato. Tanto più se si considera un'altra informazione su cui la comunità scientifica è concorde e **cioè che nell'80-95% dei casi la disforia di genere scompare spontaneamente senza alcun intervento esterno.**

Tale affermazione viene riportata dallo stesso documento delle società scientifiche, nel quale si afferma quanto segue: **"Gli studi suggeriscono che la maggior parte dei bambini con diversità di genere (fino all'84%) ritorna al genere congruente con il sesso assegnato alla nascita quando raggiunge la pubertà"⁹⁶.**

Lo afferma peraltro anche la Dr.ssa Cohen-Kettenis P.T., che ha sviluppato il protocollo olandese assieme alla Dr.ssa De Vries negli anni '90, nello studio denominato **"The treatment of adolescent trans-sexuals: changing insights"**, in cui sostiene: **"In entrambe le linee guida, il processo diagnostico è lungo e si svolge in più fasi. Questo è importante perché l'80-95% dei bambini in età prepuberale con GID (gender identity dysphoria, ndr) non sperimenterà più GID nell'adolescenza"⁹⁷.**

A fronte quindi di una disforia che scompare da sola nell'80-95% e una disforia che invece sfocia nel 98-100% dei casi nell'assunzione di ormoni cross-gender dopo i bloccanti della pubertà, il meccanismo interpretativo causa-effetto dovrebbe suggerire ciò che un sempre maggior numero di autorevoli scienziati rivendica, e cioè che **l'opzione terapeutica dei bloccanti favorisca in realtà la persistenza della disforia, anziché garantire una pausa di riflessione.**

In caso l'intento affermato nel documento sia effettivamente quello di **"facilitare un processo decisionale informato per gli adolescenti"**, allora servirebbe maggior chiarezza e cautela nel veicolare i messaggi, in quanto, proprio dalla lettura di tale passaggio nel documento, **sorge il dubbio che a fare la differenza nella formazione di un consenso veramente informato non incida solo il contenuto di quanto affermato, ma anche e soprattutto la modalità espositiva con cui lo si propone.**

DOMANDA n. 5

Visto che secondo gli stessi ideatori dell'approccio affermativo (Cohen-Kettenis & de Vries) una percentuale dal 98 al 100% di coloro che assumono i bloccanti della pubertà poi prosegue con gli ormoni cross-gender, mentre nell'80-95% dei casi la disforia di genere scompare spontaneamente in assenza di intervento esterno, in base a quali evidenze logiche e scientifiche si afferma che la "piccola percentuale di casi" desistenti avvalorano il "valore terapeutico di questa opzione"?

DOMANDA n. 6
Sull'opportunità di effettuare la transizione sociale

Società scientifiche italiane

*“Sulla base degli alti tassi di desistenza, alcuni consigliano di essere cauti nel consentire ai bambini piccoli di presentarsi nel loro genere affermato. La preoccupazione è che la transizione sociale possa rendere difficile per i bambini la de-transizione e quindi aumentare le probabilità di una successiva transizione medica non necessaria [56]. Tuttavia, **non vi è alcuna prova che la transizione sociale di per sé porti a una transizione medica non necessaria.** Pertanto la transizione sociale dovrebbe essere vista come uno strumento per determinare la traiettoria appropriata per ogni singolo bambino, di cui la desistenza è un potenziale risultato [56]”⁹⁸.*

ANNOTAZIONE di GenerAzioneD sulla bibliografia menzionata:

- **Nota n. 56:** La fonte citata a sostegno di quanto affermato richiama lo studio di Thompson L, Sarovic D, Wilson P, Irwin L, Visnitchi D, Sæmfjord A, Gillberg C. (2023), denominato “A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 3) treatment”, il quale non tratta di transizione sociale, ma sostiene quanto segue: **“Mancano prove sul trattamento della GD nell’adolescenza. Sebbene esista una crescente quantità di letteratura che fornisce dati, la portata e la qualità sono limitate ed è necessario condurre studi prospettici con follow-up a lungo termine in diversi centri a livello internazionale. Questa serie di revisioni ha evidenziato una mancanza di prove di qualità in relazione alla GD adolescenziale in generale: l’epidemiologia, la comorbidità e l’impatto del trattamento sono difficili da valutare in modo affidabile. Senza un miglioramento in campo scientifico, medici, genitori e giovani non sono attrezzati per prendere decisioni sicure e appropriate”⁹⁹.** Si ritiene che il documento intendesse menzionare lo studio di Giordano S. (2019), indicato in **nota n. 55** e denominato “Importance of being persistent. Should transgender children be allowed to transition socially?”.

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

*“La revisione sistematica non ha mostrato prove chiare che la transizione sociale nell’infanzia abbia esiti positivi o negativi sulla salute mentale, e prove relativamente deboli di eventuali effetti nell’adolescenza. Tuttavia, **coloro che avevano effettuato la transizione sociale in età più precoce e/o prima di essere visitati in clinica avevano maggiori probabilità di procedere a un percorso medico**”¹⁰⁰.*

*“Pertanto, il sesso nel quale si viene cresciuti sembra avere una certa influenza sull’esito finale di genere, ed è **possibile che la transizione sociale durante l’infanzia possa cambiare la traiettoria dello sviluppo dell’identità di genere per i bambini con incongruenza di genere precoce**”¹⁰¹.*

*“Numerose linee guida raccomandano che **la transizione sociale venga inquadrata in modo tale da garantire che i bambini possano riconsiderare o riconcettualizzare i loro sentimenti di genere man mano che crescono**”¹⁰² (pag. 158).*

*“La guida del WPATH 8 è passata da un approccio di “vigile attesa” per i bambini a una posizione di **sostegno alla transizione sociale** come modo per migliorare la salute mentale dei bambini”¹⁰³ (pag. 158).*

*“C’è stato una modifica delle raccomandazioni tra il WPATH 7 (2012), che **era più cauto riguardo alla transizione sociale**, e il WPATH 8 (2022) che sostiene la transizione sociale durante l’infanzia”¹⁰⁴ (pag. 163).*

*“WPATH 8 **giustifica questo cambiamento di posizione** sulla base del fatto che ci sono maggiori evidenze sul miglioramento dei risultati di salute mentale con la transizione sociale, che la fluidità dell’identità non è una giustificazione sufficiente per non effettuare la transizione sociale e che non consentire a un bambino di effettuare la transizione sociale può essere dannoso”¹⁰⁵ (pag. 163). “Tuttavia, **nessuna delle affermazioni del***

WPATH 8 a favore della transizione sociale nell'infanzia è supportata dai risultati della revisione sistematica dell'Università di York (Hall et al: Social Transition)¹⁰⁶ (pag. 163).

“Data la debolezza della ricerca in questo settore, rimangono molte le incognite sull'impatto della transizione sociale. In particolare, non è chiaro se alteri la traiettoria dello sviluppo di genere e quale impatto a breve e lungo termine ciò possa avere sulla salute mentale¹⁰⁷ (pag. 163).

“Non è possibile attribuire causalità in nessuna direzione dai risultati di questi studi. Ciò significa che non è noto se i bambini che hanno persistito fossero quelli con l'incongruenza più intensa e quindi con maggiori probabilità di transizione sociale, o se la transizione sociale abbia consolidato l'incongruenza di genere¹⁰⁸ (pag. 163).

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

Nel documento delle società scientifiche viene riportata l'accezione secondo cui non vi è alcuna prova che la transizione sociale porti di per sé a una transizione medica non necessaria. A supporto di tale affermazione, il documento cita in nota uno studio di Thompson et al. che però tratta altri argomenti. In realtà si ritiene che gli estensori volessero menzionare lo studio del 2019 di Giordano S., denominato *“Importance of being persistent. Should transgender children be allowed to transition socially?”*, richiamato invece in nota n. 55.

Se si esamina nel dettaglio il contenuto di questo studio, non limitandosi al mero esame del sunto in estratto, si può notare che la Giordano, nella sezione *“Does social transition lead to medical transition?”*, riporta la seguente affermazione: *“Tuttavia, attualmente ci sono poche prove che la ST (Social Transition, ndr) di per sé aumenti le probabilità di transizione medica. Mentre sembra esistere una correlazione tra ST infantile e persistenza [2], non è chiaro come questa correlazione possa essere spiegata¹⁰⁹.*

L'accezione corretta, pertanto, non riporta la “mancanza di prove”, bensì la sussistenza di “poche prove”, confermando inoltre che sembra esistere una correlazione, seppur ancora inspiegata, fra transizione sociale e persistenza della disforia di genere.

Tale duplice asserzione, se letta in combinato con alcune affermazioni licenziate dalla Cass Review (*“coloro che avevano effettuato la transizione sociale... avevano maggiori probabilità di procedere a un percorso medico”* oppure *“è possibile che la transizione sociale durante l'infanzia possa cambiare la traiettoria dello sviluppo dell'identità di genere”*), dovrebbe privilegiare la raccomandazione di ricorrere in modo estremamente cauto a tale opzione, che peraltro lo stesso documento delle 5 società scientifiche qualifica come una vera e propria **“fase iniziale del processo terapeutico”¹¹⁰.**

A sostegno di una posizione improntata all'estrema cautela soccorrono le stesse dichiarazioni delle due ideatrici del protocollo affermativo, de Vries e Cohen-Kettenis, le quali, nello studio denominato *“Clinical management of gender dysphoria in children and adolescents: the Dutch approach”*, affermano: *“Un altro motivo per cui sconsigliamo le transizioni precoci è che alcuni bambini che le hanno fatte (a volte in età prescolare) si rendono conto a malapena di appartenere all'altro sesso natale. Sviluppano un senso della realtà così diverso dalla loro realtà fisica che l'accettazione dei molteplici e prolungati trattamenti di cui avranno bisogno in futuro si fa estremamente difficile. Anche i genitori che accettano ciò spesso non si rendono conto che contribuiscono a far sì che i loro figli non siano consapevoli di queste conseguenze¹¹¹.* E concludono: *“L'obiettivo principale è che il bambino e, se necessario, la famiglia funzionino meglio. Se determinati problemi hanno contribuito a provocare o a consolidare una qualche disforia di genere, la disforia probabilmente scomparirà affrontando questi altri problemi¹¹²”.* Pertanto: *“Si consiglia ai genitori di adottare un atteggiamento di vigile attesa¹¹³.*

Le stesse linee guida WPATH, nella versione 7 affermavano quanto segue: *“Si tratta di una questione controversa, e gli specialisti hanno punti di vista divergenti; l'evidenza scientifica attuale non è sufficiente per predire gli esiti a lungo termine del completamento di una transizione di ruolo di genere durante la prima infanzia¹¹⁴.* Nella versione WPATH 8 tale cautela è svanita, sulla base di evidenze che sono state scongiurate dalla Cass Review.

DOMANDA n. 6

Nonostante il documento richiami in premessa gli “alti tassi di desistenza”, sulla cui scorta una crescente parte della letteratura scientifica raccomanda cautela, per quale motivo il documento non si esprime apertamente in favore di un approccio maggiormente cauto, improntato allo schema della “vigile attesa”, preferendo rimanere sul solco delle linee emanate dal WPATH, in questa come in altre tematiche?

DOMANDA n. 7
Sull'interpretazione della determina AIFA

Società scientifiche italiane

"In linea con tali direttive, l'AIFA ha emanato una delibera il 25 febbraio 2019, inserendo la triptorelina depot nell'elenco dei farmaci interamente coperti dal Servizio Sanitario Nazionale, di cui alla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, da utilizzare in casi specifici di disforia di genere (delibera n. 21756/2019 del 25 febbraio 2019) [53]. Secondo tale delibera i criteri per la somministrazione del GnRHα in Italia comprendono:

.... (omissis)

***5. Mancanza di efficacia degli interventi psicologici, psicoterapeutici o neuropsichiatrici"**¹¹⁵.*

ANNOTAZIONE di GenerAzionED sulla bibliografia menzionata:

- **Nota n. 53:** La nota richiama lo studio di Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al., denominato *"Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline"*, che come è agevole intuire non ha a che fare con la delibera AIFA menzionata.

CONSIDERAZIONI di GenerAzionED

La determina AIFA del 25 febbraio 2019 menzionata nel documento riporta per inciso quanto segue:

- Art. 2: *"Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile a totale carico del Servizio sanitario nazionale per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una équipe multidisciplinare e specialistica e in cui **l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica** non sia risolutiva, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione"*.

Si noti che la determina pubblicata nella Gazzetta Ufficiale riporta la congiunzione "e" e non la disgiunzione "o" come trascritto nel documento delle 5 società scientifiche.

Si osservi che la determina è stata assunta dopo aver acquisito il parere obbligatorio del Consiglio Nazionale di Bioetica, il quale lo ha rilasciato in data 13 luglio 2018, riportando i seguenti incisi:

- *"Il documento, dopo avere delineato in sintesi i benefici e rischi dell'uso, senza entrare nel merito della ricostruzione storico-sociologica e della discussione filosofica del gender, avanza alcune raccomandazioni, ispirate alla cautela e alla valutazione caso per caso, richiamando la necessità che la diagnosi e la proposta di trattamento provengano da una équipe multidisciplinare e specialistica, che **il trattamento sia limitato a casi ove gli altri interventi psichiatrici e psicoterapeutici** siano risultati inefficaci, che il trattamento preveda un consenso espresso in modo libero e volontario e con la consapevolezza delle informazioni ricevute nelle specifiche condizioni fisiche e psichiche dell'adolescente"*.

- *"Pertanto, nei casi in cui **l'assistenza psicologica, psicoterapeutica, psichiatrica** non sia risolutiva, può risultare indicato l'utilizzo del farmaco per aiutare l'adolescente ad affrontare una situazione di tale complessità"*.

- *"Si raccomanda, nel considerare la particolare vulnerabilità dell'adolescente anche sotto il profilo psicologico e sociale, l'elaborazione di un protocollo che definisca il percorso diagnostico-terapeutico in cui il farmaco sia utilizzato **nel contesto di interventi psicologici, psicoterapeutici e psichiatrici**, rivolti a rimuovere cause di sofferenza indotte da motivazioni sociali"*.

Come si può notare anche il Comitato di Bioetica, riferendosi all'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non utilizza mai la disgiunzione, ponendoli in un piano di alternatività.

A seguito dell'ispezione ministeriale effettuata presso l'Ospedale Careggi di Firenze, gli organi di stampa hanno riferito che il rapporto del Ministero avrebbe individuato come principale criticità il fatto che alcuni casi siano stati trattati solo con trattamenti psicologici e psicoterapeutici e non psichiatrici.

La difesa dell’Ospedale verrebbe proprio sulla disgiunzione “o” contenuta nell’allegato alla determina AIFA, intendendo evidentemente tale contenuto di rilevanza superiore a quelli inseriti nella stessa determina e nel parere del CNB.

L’allegato 1 richiamato riporta le seguenti indicazioni:

- *“Indicazione terapeutica: impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l’identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica e in cui l’assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva”.*
- *“Criteri di inclusione: (omissis) mancata efficacia dell’assistenza psicologica, psicoterapeutica o psichiatrica”.*

Prescindendo da qualsiasi interpretazione lessicale sul senso della disgiunzione e dall’eventuale distinzione fra l’indicazione terapeutica e i criteri di inclusione, nonché dal valore di una singola disgiunzione rispetto ad un più articolato quadro descrittivo dell’ambito applicativo, ciò che preme approfondire e comprendere come genitori è quale sia la posizione delle cinque società scientifiche italiane su tale aspetto.

Per dovere informativo di chiarezza, e a scanso di ipocrisie di comodo, si ritiene di estrema rilevanza, per le famiglie coinvolte nella gestione di tale condizione del figlio/a, sapere se i pediatri italiani, gli endocrinologi pediatrici, i medici dell’adolescenza e i neuropsichiatri dell’infanzia e dell’adolescenza ritengano, secondo la loro interpretazione della delibera AIFA, che siano necessari sia approfondimenti di natura psicologica che psicoterapeutica che psichiatrica, oppure che l’assistenza sia da intendersi come alternativa.

Si chiede inoltre se tali associazioni concordino con quanto dichiarato dalla Dr.ssa Ristori, psicologa dell’Ospedale Careggi di Firenze, al Corriere della sera e cioè:

- *“La presa in carico per i percorsi di affermazione di genere non prevede nessuna psicoterapia, questo è importante specificarlo, perché in passato sembrava che bisognasse fare un percorso di psicoterapia per poter accedere ad un percorso medico di affermazione di genere”* (Corriere della Sera, 20 dicembre 2023 e Corriere della Sera – 27esimaora, 24 aprile 2024)

DOMANDA n. 7

Visto che il documento, nel richiamare i criteri di ammissione alla somministrazione della triptorelina individuati dall’AIFA, utilizza la disgiunzione “o” con riferimento alla necessità di assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica, ritengono le cinque società scientifiche in indirizzo che i tipi di assistenza siano da intendersi come alternativi oppure che le indicazioni della determina AIFA e del CNB considerate nella loro interezza prevedano un approfondimento multidisciplinare con i tre servizi di assistenza congiunti? E concordano le 5 società con le dichiarazioni riportate dalla stampa e riferite alla Dr.ssa Ristori sulla possibilità di accedere al percorso medico senza preventiva psicoterapia?

DOMANDA n. 8
Sul contagio sociale e tra pari

Società scientifiche italiane

*“Mantenere un **approccio basato sull’evidenza è essenziale** per salvaguardare il benessere degli adolescenti TGD e preservare **il diritto del bambino a un futuro promettente**, riconoscendo al tempo stesso che **il singolo bambino è quello più condizionato dalle decisioni prese**”¹¹⁶.*

The Cass Review

(Final Report – aprile 2024)

“Sono state avanzate diverse spiegazioni per l'aumento di persone, prevalentemente nate femmine, che si presentano ai servizi di genere nella prima adolescenza, spesso con situazioni complesse e/o ulteriori problemi di salute mentale e/o neurodiversità: (omissis)

- **Influenza dei pari e socio-culturale:** *ad esempio, l’influenza dei media e il cambiamento delle percezioni generazionali. Questa è potenzialmente la spiegazione più contestata, poiché **il termine “contagio sociale” causa particolare disagio ad alcuni nella comunità trans.***

*“In realtà, per ogni singolo giovane, **ci saranno diverse influenze socio-culturali che impattano la sua comprensione sia del proprio genere che della propria identità sessuale**, e questa è un'area che merita una migliore esplorazione e comprensione”¹¹⁷ (pag. 119).*

*“Durante l'adolescenza **l'influenza dei coetanei aumenta, mentre quella dei genitori diminuisce**. La valutazione del proprio valore sociale e personale da parte degli adolescenti è fortemente influenzata da ciò che i loro coetanei pensano di loro. Gli studi hanno dimostrato che gli adolescenti sono ipersensibili all'isolamento sociale, tanto che **trovarsi d'accordo con i coetanei per evitare il rischio sociale, anche se ciò significa correre rischi sanitari e legali**, potrebbe essere visto come una scelta razionale in quanto riduce la possibilità di esclusione sociale (Blakemore, 2018)”¹¹⁸ (pag. 104).*

*“I giovani che si interrogano sul genere e i loro genitori hanno parlato alla Review di informazioni online che descrivono il normale disagio adolescenziale come un possibile segnale di essere trans e che **particolari influencer hanno avuto un impatto sostanziale sulle convinzioni dei loro figli** e sulla comprensione del loro genere”¹¹⁹ (pag.120).*

*“I focus group della Review che coinvolgevano giovani con disagi di genere hanno rilevato che **“i giovani faticano a trovare fonti di informazione affidabili, preferendo account di social media con esperienze vissute rispetto ai principali mezzi di informazione”**”¹²⁰ (pag.120).*

*“Nella tarda infanzia e nella prima pubertà, **l'esperienza online può avere un effetto sul senso di sé e sulle aspettative della pubertà e del genere**”¹²¹ (pag.122).*

*“I dati sulla salute mentale dei giovani, **sull'uso dei social media e sull'aumento dei rischi associati ai danni online** consentono di apprezzare e comprendere che attraversare l'adolescenza è sempre più difficile, con **fattori di stress che le generazioni precedenti non hanno dovuto affrontare**. Questo può essere un momento in cui **il disagio mentale** può presentarsi attraverso manifestazioni fisiche come disturbi alimentari o disturbi di dismorfismo corporeo. **È probabile che per alcuni giovani ciò si presenti come disagio legato al genere**”¹²²(pag.122).*

*“L'influenza dei pari in questa fase della vita è molto potente. Oltre all'influenza dei social media, la Review ha ascoltato resoconti di **studentesse che stringono intense amicizie con altri studenti che si interrogano sul genere o transgender a scuola, e poi si identificano come trans**”¹²³ (pag.122).*

*“La pubertà è un periodo intenso di rapidi cambiamenti e può essere un processo difficile, in cui i giovani sono vulnerabili a problemi di salute mentale, in particolare le ragazze. **Cambiamenti ed esperienze corporali indesiderati possono essere scomodi** per tutti i giovani, ma questo può essere particolarmente angosciante per i giovani neurodiversi che potrebbero avere difficoltà con i cambiamenti sensoriali”¹²⁴ (pag.122).*

European Academy of Paediatrics (EAP)

(Documento del 5 febbraio 2024)

“le espressioni e i comportamenti atipici di genere sono sempre più riconosciuti come parte del normale sviluppo e sono influenzati da fattori familiari e sociali più ampi”¹²⁵

“andrebbe considerato anche il ruolo dei social media, dei gruppi di sostegno e della pressione dei coetanei, nonché di quella di altre persone vicine al minore. In effetti, il ruolo dei social media non solo nella disforia di genere ad insorgenza rapida, ma più in generale nella disforia di genere e forse a prescindere nell'aumento dei problemi di salute mentale infantile, richiede una seria esplorazione accademica”¹²⁶.

“Vale anche la pena notare che è probabile che anche le opinioni specifiche di qualsiasi team di professionisti influenzino le opzioni di trattamento. Pertanto, i team che trattano la disforia di genere dovrebbero conformarsi a standard professionali adeguati e operare all'interno di strutture di governance chiare con regolare peer review”¹²⁷.

CONSIDERAZIONI di GenerAzioneD

In premessa si osserva che l'apprezzabile raccomandazione delle 5 società scientifiche, che richiama ad un **“approccio basato sull'evidenza** e all'esigenza di **“preservare il diritto del bambino a un futuro promettente”**, si pone sul solco delle raccomandazioni emanate dalla European Academy of Paediatrics, la quale pone come priorità assoluta quella di garantire un futuro aperto ai giovani, tramite la loro protezione dai pericoli: **“L'equilibrio tra il rispetto dello sviluppo dell'autonomia dei giovani e la loro protezione dai pericoli rimane cruciale. Sugeriamo che un approccio flessibile, basato sulla creazione di consenso e basato sui diritti, supportato da una solida comprensione della relazione tra sesso biologico e genere, è nel migliore interesse dei bambini e sostiene il loro diritto a un futuro aperto”¹²⁸.**

Tale conclusione che invita a tutelare il futuro dei minori, quali soggetti fragili, pare distonica rispetto agli slanci contenuti nel documento a sostegno dell'approccio affermativo, il cui rapporto rischi/benefici, a detta di una parte sempre più numerosa della comunità scientifica, è sempre più sbilanciato verso i rischi.

In tale quadro, che necessita un approfondimento di tutte le cause di un fenomeno che ha coinvolto un'intera generazione di bambini e ragazzi, sorprende il fatto che il documento delle cinque società scientifiche non abbia dedicato nemmeno un accenno o un approfondimento al ruolo dei social media, degli influencer e dei pari in questa inspiegabile recente esplosione di richieste di assistenza.

L'esponenziale e rapidissimo aumento del numero di adolescenti che si sono dichiarati transgender e/o si sono rivolti alle cliniche di genere ha indotto numerosi studiosi e professionisti della salute a valutare se fra le cause di tale incremento possano annoverarsi anche il contagio tra pari e quello dei social media. Il contagio tra pari è da tempo riconosciuto come un fattore di rilievo nei disturbi alimentari e attualmente se ne valuta la rilevanza anche rispetto al fenomeno dell'improvvisa identificazione come transgender (ROGD – Rapid Onset Gender Dysphoria – Disforia di genere ad insorgenza rapida) da parte di adolescenti senza alcun trascorso in ambito di varianza di genere. Tale popolazione è assuefatta più di altre ad un consumo sempre più massiccio di internet, soprattutto in epoca pandemica e post-pandemica, a cui è seguita un'ulteriore accelerazione del contagio, veicolata anche da giovani influencer trans con migliaia di follower.

L'Istituto Superiore di Sanità italiano, nello studio denominato “Dipendenze comportamentali nella Generazione Z”, ha dichiarato che **“oltre un milione e 150mila adolescenti in Italia sono a rischio di dipendenza da cibo, quasi 500mila potrebbero avere una dipendenza da videogiochi mentre quasi 100mila presentano caratteristiche compatibili con la presenza di una dipendenza da Social Media, ed è diffuso anche il fenomeno**

dell'isolamento sociale (conosciuto come Hikikomori nella sua manifestazione clinica estrema), che riguarda l'1,8% degli studenti medi e l'1,6% di quelli delle superiori”.

La presa d'atto di tali evidenze ha suggerito alla European Academy of Paediatrics di richiedere “una seria esplorazione accademica” sul ruolo dei social media all'interno della condizione disforica e alla Cass Review di sollecitare “una migliore esplorazione e comprensione” di quest'area di influenza.

Per le cinque società scientifiche la questione non è stata meritevole di alcuna considerazione.

DOMANDA n. 8

Nell'ottica di garantire un futuro aperto ai bambini e ai giovani con incongruenza di genere, come mai non si è ritenuto opportuno sollecitare la comunità scientifica a svolgere approfondimenti circa il collegamento fra la - spesso improvvisa - comparsa della condizione disforica negli adolescenti e il contagio dei social media o dei pari? Nell'epoca degli influencer e delle crescenti condizioni di disagio giovanile collegate all'eccessivo utilizzo dei social media, le cinque società scientifiche ritengono di escludere che per il fenomeno ROGD tale collegamento sia plausibile o quanto meno possibile?

¹ The Cass Review – “Independent review of gender identity services for children and young people: Final report”, April 2024.

² Consultabile al link: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2024.1298884/full> - B47

³ “In recent years, there has been a notable increase in the number of children and adolescents seeking support for GD and GI. However, this increase is likely only apparent and presumably a result of a decrease in social stigma, which is associated with an improvement in knowledge and services”.

⁴ “The Review explored the reasons for the increase in referrals and why this increase has disproportionately been seen in birth registered females presenting in adolescence, and the implications of this for the service. This is a different cohort from that looked at by earlier studies”.

⁵ “A common explanation put forward is that the increase in presentation is because of greater acceptance. While it certainly seems to be the case that there is much greater acceptance of trans identities, particularly among younger generations, which may account for some of the increase in numbers, the exponential change in referrals over a particularly short five-year timeframe is very much faster than would be expected for normal evolution of acceptance of a minority group. This also does not adequately explain the switch from birth-registered males to birth-registered females, which is unlike trans presentations in any prior historical period”.

⁶ “The recent increases in female GID clinic referrals and the prevalence of Autistic Spectrum Disorders in transgender adults and children (including adolescents), remain unexplained, though some highlight referral pattern changes. One controversial suggestion ascribes the increase in sudden onset GD in adolescence to a social phenomenon termed rapid onset gender dysphoria (ROGD). The argument, initially emerging from interviews with parents of transgender youths, effectively runs that a social contagion fuelled by social media leads to peer group-GD, reflecting a social coping mechanism for other issues. The polarisation of the subsequent debate will be familiar to all, with many experts and scientific bodies critical of the research and concept. However, others recognise the need to thoroughly investigate one of the few offered explanations for the recent demographic changes”.

⁷ Spack N.P., Edwards-Leeper L., Feldman H.A. et al. (2012). “Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center”, in Pediatrics, n. 129, pag. 418–425.

⁸ Il documento “Care of children and adolescents with gender dysphoria - Summary of national guidelines - December 2022” è reperibile al seguente link: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2022-3-7799.pdf>

⁹ “In revising its recommendations, the National Board of Health and Welfare has taken account of the fact that the efficacy and safety, benefits and risks of treatments are not proven [2] and that three factors have shifted the balance between benefit and risk in a negative direction:

- The uncertainty resulting from the lack of clarity about the causes, that the number of people diagnosed with gender dysphoria has continued to rise since the publication of the guidelines in 2015, particularly in the 13 to 17 age group and especially among people whose registered sex at birth is female”.

¹⁰ “From 2014 referral rates to GIDS began to increase at an exponential rate, with the majority of referrals being birth-registered females presenting in early teenage years (Figure 11)”.

¹¹ “Follow-up data examining the long-term risks or side effects of puberty blockers used to halt naturally occurring puberty in transgender youth, as opposed to precocious puberty, are still lacking. However, extrapolation from follow-up studies of blockers used for precocious puberty shows promising results. GnRHAs have been utilized since 1981 for treating central precocious puberty, and their use is considered safe and effective, with no known severe long-term adverse effects. It should be remembered that GnRHAs have been licensed for central precocious puberty based on relatively short open-label studies with small groups of patients because it was impossible and unethical to perform more robust studies (i.e. randomized controlled trials) [101]”.

¹² “We investigated the proportion of people who continued gender-affirming hormone treatment at follow-up after having started puberty suppression and gender-affirming hormone treatment in adolescence... 720 people were included, of whom 220 (31%) were assigned male at birth and 500 (69%) were assigned female at birth... 704 (98%) people who had started gender-affirming medical treatment in adolescence continued to use gender-affirming hormones at follow-up”.

¹³ “It may appear surprising that the novel use of a drug for this purpose did not require a more rigorous drug trial. This is because of the way drugs are licensed and can be used off-label”.

¹⁴ “GnRH hormones (referred to as puberty blockers in the treatment of young people) are licensed for patients with precocious puberty (that is, young children who enter puberty too early), as well as for the treatment of some cancers in adults and some gynaecological issues in adults”.

¹⁵ “Many drugs are not licensed for use in children, but can still be given to them safely. This is because the trials to test safety were only done in adults, so the licence specifies adult use only. In these circumstances the drug is usually given to children for exactly the same reason as for adults (for example, treatment of a severe infection)”.

¹⁶ “The situation for the use of puberty blockers in gender dysphoria is different. Although some endocrinologists have suggested that it is possible to extrapolate or generalise safety information from the use of puberty blockers in young children with precocious puberty to use in gender dysphoria, there are problems in this argument. In the former case, puberty blockers are blocking hormones that are abnormally high for, say, a 7-year-old, whereas in the latter they are blocking the normal rise in hormones that should be occurring into teenage years, and which is essential for psychosexual and other developmental processes”.

¹⁷ “The systematic review undertaken by the University of York found multiple studies demonstrating that puberty blockers exert their intended effect in suppressing puberty, and also that bone density is compromised during puberty suppression”.

¹⁸ “Earlier, this Report set out the very complex events that take place in the adolescent brain during puberty. Neuroscientists believe that these changes are driven by a combination of chronological age and sex hormones. Blocking the release of these sex hormones could have a range of unintended and as yet unidentified consequences”.

¹⁹ “Adolescence is a time of overall identity development, sexual development, sexual fluidity and experimentation”

²⁰ “Blocking this experience means that young people have to understand their identity and sexuality based only on their discomfort about puberty and a sense of their gender identity developed at an early stage of the pubertal process. Therefore, there is no way of knowing whether the normal trajectory of the sexual and gender identity may be permanently altered”.

²¹ “A further concern, already shared with NHS England (July 2022) (Appendix 6), is that adolescent sex hormone surges may trigger the opening of a critical period for experience dependent rewiring of neural circuits underlying executive function (i.e. maturation of the part of the brain concerned with planning, decision making and judgement). If this is the case, brain maturation may be temporarily or permanently disrupted by the use of puberty blockers, which could have a significant impact on the young person’s ability to make complex risk-laden decisions, as well as having possible longer-term neuropsychological consequences”.

²² “The University of York’s systematic review identified one cross-sectional study that measured executive functioning. This found no difference between adolescents who were treated with puberty blockers for less than one year compared to those not treated, but found worse executive functioning in those treated for more than one year compared to those not treated”.

²³ “A recent review of the literature on this topic found very limited research on the short-, medium- or longer-term impact of puberty blockers on neurocognitive development (Baxendale, 2024)”.

²⁴ “If puberty suppression is started too early in birth-registered males it can make subsequent vaginoplasty (creation of a vagina and vulva) more difficult due to inadequate penile growth. In some transgender females this has necessitated the use of gut in place of penile tissue, which has a higher risk of surgical complications”.

²⁵ “Multiple studies included in the systematic review of puberty suppression (Taylor et al.: Puberty suppressants) found that bone density is compromised during puberty suppression, and height gain may lag behind that seen in other adolescents”.

²⁶ “Puberty suppression was never intended to continue for extended periods, so the complex circumstances in which young people may remain on puberty blockers into adulthood is of concern”.

²⁷ “It is not unexpected that blocking these surges may dampen distress and improve psychological functioning in the short-term in some young people, but this may not be an appropriate response to pubertal discomfort”.

²⁸ “Conversely, a known side effect of puberty blockers on mood is that it may reduce psychological functioning”.

²⁹ “Once on puberty blockers, they will enter a period when peers are developing physically and sexually whilst they will not be, and they may be experiencing the side effects of the blocker. There are no good studies on the psychological, psychosexual and developmental impact of this period of divergence from peers”.

³⁰ “Puberty blockers are intended to be a short-term intervention and the impact of use over an extended period of time is unknown, although the detrimental impact to bone density alone makes this concerning. The Review raised this with NHS England and GIDS”.

³¹ “The Review has already advised that because puberty blockers only have clearly defined benefits in quite narrow circumstances, and because of the potential risks to neurocognitive development, psychosexual development and longer-term bone health, they should only be offered under a research protocol. This has been taken forward by NHS England and the National Institute for Health and Care Research (NIHR)”.

³² “Most controversy has centred on the use of GnRH-a to block puberty in peri-pubescent children (especially given the earlier onset of puberty seen in children today) due to potential long-term health and fertility consequences and younger children’s lack of capacity to consent”.

³³ Giordano S., Holm S. (2020). “Is puberty delaying treatment ‘experimental treatment’?”, in *Int. Journal Transgender Health*, n. 21, pag. 113–121. Giordano S. (2023). “Children and gender: Ethical issues in clinical management of transgender and gender diverse youth, from early years to late adolescence” in Oxford University Press, pag. 320.

³⁴ “Although widely licensed to treat precocious puberty, use inGD is controversial, not least whether use is experimental or innovative. Some countries now restrict GnRH-a use to research, or to an exceptional/case-by-case basis”.

³⁵ “The rationale for GnRH-a is to permit ongoing assessment, reflection, support, and counselling free from the anxieties and stress arising from puberty in an undesired gender”.

³⁶ “An ancillary purpose is the reduction of anxiety and depression with increased well-being. The efficacy of GnRH-a in achieving any of these is debated, but crucial to the harm/benefit analysis required for each child. This analysis is particularly challenging as some potential harms, e.g., growth suppression and reduced bone density, are well-recognised, but others less so. The potentially harmful bio-psychosocial consequences of delaying puberty must be balanced against the amelioration of GD-induced distress, with efficacy reported in one uncontrolled study, but methodological concerns about other studies means their use remains controversial”.

³⁷ “The use of these drugs in children with GD raises tensions between ethics and law about who should determine a young person’s best interests and provide consent”.

³⁸ “Puberty blockers may be justified in those severely troubled by lack of congruence between gender identity and sex, as delaying puberty and proceeding to transition may be less harmful than the long-term consequences of GnRH-a therapy. However, the lack of long-term outcome data, including the psychosocial consequences of delayed puberty, is troubling and should be the focus of further research before further expansion of their use”.

³⁹ “The effectiveness of GnRH-a treatment has been demonstrated in studies such as the longitudinal study on the first 70 adolescents who underwent puberty suppression in Amsterdam between 2000 and 2008. This study showed improvements in psychological functioning and a reduction in behavioural and emotional problems and depressive symptoms during puberty suppression [68]. Subsequent research on individuals from the same cohort, assessed one year after gender-reassignment surgery, found alleviation of dysphoria and steady improvement in psychological functioning, with well-being similar to or better than same-age individuals from the general population [69]”.

⁴⁰ “The practice of pausing puberty at Tanner Stage 2 was initiated in the Netherlands, and subsequently adopted in the UK and internationally. The idea was based on a theory from Dr Peggy Cohen-Kettenis whose initial clinical experience was in adult care. Her rationale was that pausing puberty early would help young people to ‘pass’ better in adulthood and ‘extend the diagnostic period’ by buying time to think”.

⁴¹ “This approach to the use of puberty blockers in gender dysphoria has been an ongoing source of controversy both nationally and internationally”.

⁴² The lack of consensus across the clinical community was highlighted by a 2015 study (Vrouenraets et al., 2015), which approached 17 multi-professional treatment teams worldwide to determine their views on use of puberty blockers. They identified seven themes on which there were widely disparate views:

- the (non-) availability of an explanatory model for gender dysphoria
- the nature of gender dysphoria (normal variation, social construct or [mental] illness)
- the role of physiological puberty in developing gender identity
- the role of comorbidity
- possible physical or psychological effects of refraining from) early medical interventions
- child competence and decision-making authority
- the role of social context in how gender dysphoria is perceived”

⁴³ *“The synthesis of international guidelines by the University of York (Hewitt et al: Guidelines 2: Synthesis) found that here is no clarity about the treatment aims of puberty suppression, with options including reducing gender dysphoria, improving quality of life, allowing time to make decisions, supporting gender exploration, extending the diagnostic phase and ‘passing’ better in adult life”.*

⁴⁴ *“The University of York concluded that there is insufficient and/or inconsistent evidence about the effects of puberty suppression on psychological or psychosocial health. This is in line with the finding of the NICE review (2020) and other systematic reviews, apart from the systematic review commissioned by WPATH (Baker et al., 2021), which reported some benefit. However, in the latter systematic review, eight of the 12 studies reporting psychological outcomes were rated as low quality, which may explain the difference”.*

⁴⁵ *“The approach to treatment changed with the emergence of ‘the Dutch Protocol’ which involved the use of puberty blockers from early puberty. In 2011, the UK trialled the use of puberty blockers in the ‘early intervention study.’ Preliminary results from the early intervention study in 2015-2016 did not demonstrate benefit. The results of the study were not formally published until 2020, at which time it showed there was a lack of any positive measurable outcomes. Despite this, from 2014 puberty blockers moved from a research-only protocol to being available in routine clinical practice and were given to a broader group of patients who would not have met the inclusion criteria of the original protocol”.*

⁴⁶ *“For the more recently presenting population of predominantly birth-registered females who develop gender dysphoria in early to mid-puberty, there is even less understanding of what in medical terms is called the ‘natural history’ of their gender dysphoria (that is, what would happen without medical intervention). Because an intervention intended for one group of young people (predominantly pre pubertal birth-registered males) has been given to a different group, it is hard to know what percentage of these young people might have resolved their gender-related distress in a variety of other ways”.*

⁴⁷ *“However, no changes in gender dysphoria or body satisfaction were demonstrated. There was insufficient/inconsistent evidence about the effects of puberty suppression on psychological or psychosocial wellbeing, cognitive development, cardio-metabolic risk or fertility”.*

⁴⁸ *“It is often the case that when an intervention is given outside a randomised control trial (RCT), a large treatment effect is seen, which sometimes disappears when an RCT is conducted. This is especially the case when there is a strong belief that the treatment is effective. The fact that only very modest and inconsistent results were seen in relation to improvements in mental health, even in the studies that reported some psychological benefits of treatment with puberty blockers, makes it all the more important to assess whether other treatments may have a greater effect on the distress that young people with gender dysphoria are suffering during puberty”.*

⁴⁹ *“The University of York systematic review found no evidence that puberty blockers improve body image or dysphoria, and very limited evidence for positive mental health outcomes, which without a control group could be due to placebo effect or concomitant psychological support”.*

⁵⁰ *“A trusted source of information is needed on all aspects of medical care, but in particular it is important to defuse/manage expectations that have been built up by claims about the efficacy of puberty blockers”.*

⁵¹ *“The focus on puberty blockers and beliefs about their efficacy has arguably meant that other treatments (and medications) have not been studied/developed to support this group, doing the children and young people a further disservice”.*

⁵² *“The puberty blocker trial should be part of a programme of research which also evaluates outcomes of psychosocial interventions and masculinising/feminising hormones”.*

⁵³ *“The puberty blocker trial should be part of a programme of research which also evaluates outcomes of psychosocial interventions and masculinising/ feminising hormones. Consent should routinely be sought for all children and young people for enrolment in a research study with follow-up into adulthood”.*

⁵⁴ *“GnRH-a use may irrevocably lead to the use of trans-sex hormones and surgical transition, so it may arguably compromise rather than facilitate freedom of choice. Several of the national European reviews concluded that the few limited quality studies on puberty blockers in GD, mental health, and quality of life provide a very low certainty of efficacy. The recognised ethical and practical difficulties of performing controlled trials do not preclude the need for either appropriate comparator studies or long-term follow-up research”.*

⁵⁵ *“The fundamental question of whether biomedical treatments (including hormone therapy) for gender dysphoria are effective remains contested”.*

⁵⁶ *“The National Board of Health and Welfare in Sweden recently introduced updated guidelines for health services catering to children and adolescents with GD. The board stated that, as a collective, the risks associated with puberty blockers and gender-affirming treatment for adolescents with GD are likely to outweigh the anticipated benefits. They emphasized that decisions regarding treatment should be made on a case-by-case basis for each individual. Therefore, facilitating fully informed discussions with TGD youth and families about the risks, benefits, and uncertainties of treatment options is crucial”.*

⁵⁷ *“Gender dysphoria did not resolve as a result of puberty suppression”.*

⁵⁸ “We cautiously conclude that puberty suppression may be a valuable element in clinical management of adolescent gender dysphoria”.

⁵⁹ “Similar positive outcomes have been observed in other countries, including the United Kingdom and the USA. A survey-based study on 20,619 transgender adults in the USA found that those who received puberty suppression had lower odds of lifetime suicidal ideation compared to those who desired puberty suppression but did not receive it [70]”.

⁶⁰ “We found that the prevalence of treated transgender people increased exponentially. Because of this growing population, it is necessary that health care providers outside university clinics also have knowledge about GD and its treatment, because HT can influence the course of several diseases and interact with several types of medication. We also found that of all transgender people treated with HT, approximately 22% kept their gonads in situ. These people require special attention, because the long-term effects of HT on the testes, ovaries, and uterus are not established. These topics and other possible complications, such as cancer risks, are subjects for further research”.

⁶¹ “As discussed in Part 3, it is well established that children and young people with gender dysphoria are at increased risk of suicide, but suicide risk appears to be comparable to other young people with a similar range of mental health and psychosocial challenges. Some clinicians feel under pressure to support a medical pathway based on widespread reporting that gender-affirming treatment reduces suicide risk. This conclusion was not supported by the above systematic review”.

⁶² “Tragically deaths by suicide in trans people of all ages continue to be above the national average, but there is no evidence that gender-affirmative treatments reduce this. Such evidence as is available suggests that these deaths are related to a range of other complex psychosocial factors and to mental illness”.

⁶³ “It has been suggested that hormone treatment reduces the elevated risk of death by suicide in this population, but the evidence found did not support this conclusion”.

⁶⁴ “However, there were major methodological problems in most of the studies, with the biggest problem being a failure to adequately control for the presence of psychiatric comorbidity and treatment, such that no firm conclusions could be drawn”.

⁶⁵ “A UK paper (Lavender et al., 2023) reporting a retrospective analysis of 38 children who had received puberty blockers followed by masculinising/feminising hormones noted that suicidality and self-harm showed a general decrease. However, there had been 109 eligible participants, and of the 38 included in the study only 11 had completed the suicidality/self-harm questions, rendering this observation flawed”.

⁶⁶ “A paper from the Belgium gender clinic reported five deaths by suicide among 177 adolescents’ clients aged 12-18 years who were seen between 2007 and 2016 (Van Cauwenberg et al., 2021) All five had commenced on masculinising/feminising hormones”

⁶⁷ “Another recent paper (Ruuska, 2024), compared deaths by suicide in young people who had been seen in the Finnish national gender service with age-matched controls. The study also did not find a statistically significant link between hormone treatment and reduced risk of suicide. However, there was a statistically significant relationship between a high rate of co-occurring mental health difficulties and increased suicide”.

⁶⁸ “In summary, the evidence does not adequately support the claim that gender affirming treatment reduces suicide risk. However, the distress is real for these children and young people, some of whom hold strong beliefs about the efficacy of both puberty blockers and masculinising/feminising hormones. Thus, fear that delayed access to medical treatment may lead to suicidal thoughts and behaviours remains high in parents and clinicians, and this is regardless of how effective the treatments may be once accessed”.

⁶⁹ “The fundamental question of whether biomedical treatments (including hormone therapy) for gender dysphoria are effective remains contested. Although de Vries’ original study was persuasive, others have questioned efficacy, and as Clayton highlights, “there is no robust empirical evidence that puberty blockers reduce suicidality or suicide rates”.

⁷⁰ “We were unable to capture information regarding completed suicides” in Turban et al. (2020).

⁷¹ Sapir L. (2022). “Pediatric Gender Medicine and the Moral Panic Over Suicide”, in Reality’s last stand.

⁷² Florian D. Zepf, Laura König, Anna Kaiser, Carolin Ligges, Marc Ligges, Veit Roessner, Tobias Banaschewski, and Martin Holtmann (2024). “Beyond NICE: Aktualisierte systematische Übersicht zur Evidenzlage der Pubertätsblockade und Hormongabe bei Minderjährigen mit Geschlechtsdysphorie” in Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, feb. 2024.

⁷³ “While the majority of adolescents with GD who start GnRHa subsequently initiate GAHT, GnRHa use is not associated with increased subsequent GAHT use. Additionally, a small percentage of cases discontinue GnRHa therapy, mostly due to remission of GD, highlighting the therapeutic value of this option in facilitating informed decision-making for adolescents”.

⁷⁴ “Studies suggest that the majority of gender diverse children (up to 84%) revert to the gender congruent with the sex assigned at birth when they reach puberty (so called “desisters”)”.

⁷⁵ “Colleagues of 14 centers reported to treat TGD youths, but 64% had in follow-up less than 10 individuals”.

⁷⁶ “Although international and national guidelines for gender affirming treatment in TGD youths are available, not all pediatric endocrinologists are familiar with them or have enough expertise in this specific field”.

-
- ⁷⁷ *"Very few stopped GnRHa (1.4%), mostly because of remission of gender dysphoria"*
- ⁷⁸ *"Moreover, given that the vast majority of young people started on puberty blockers proceed from puberty blockers to masculinising/feminising hormones, there is no evidence that puberty blockers buy time to think, and some concern that they may change the trajectory of psychosexual and gender identity development".*
- ⁷⁹ *"In the UK early intervention study (Carmichael et al., 2021), 98% (43 of 44) of those who started on puberty suppression progressed to masculinising/feminising hormones".*
- ⁸⁰ *"These data suggest that puberty blockers are not buying time to think, given that the vast majority of those who start puberty suppression continue to masculinising/feminising hormones, particularly if they start earlier in puberty".*
- ⁸¹ *"However, if a young person is already on puberty blockers, they will need to make the decision to consent to masculinising/feminising hormones at a point when their psychosexual development has been paused, and possibly with little experience of their biological puberty".*
- ⁸² *"The rationale for GnRH-a is to permit ongoing assessment, reflection, support, and counselling free from the anxieties and stress arising from puberty in an undesired gender".*
- ⁸³ *"An ancillary purpose is the reduction of anxiety and depression with increased well-being. The efficacy of GnRH-a in achieving any of these is debated, but crucial to the harm/benefit analysis required for each child. This analysis is particularly challenging as some potential harms, e.g., growth suppression and reduced bone density, are well-recognised, but others less so. The potentially harmful bio-psychosocial consequences of delaying puberty must be balanced against the amelioration of GD-induced distress, with efficacy reported in one uncontrolled study, but methodological concerns about other studies means their use remains controversial".*
- ⁸⁴ *"Between 2000 and 2008... the other 111 adolescents were prescribed GnRHa to suppress puberty... No adolescent withdrew from puberty suppression, and all started cross-sex hormone treatment, the first step of actual gender reassignment".*
- ⁸⁵ *"At the Dutch gender identity clinic, none of the adolescents diagnosed with GID and treated with GnRH analogs refrained from further treatment procedures or regretted gender reassignment".*
- ⁸⁶ *"The great majority of adolescents who started GnRHa subsequently started gender-affirming hormones as soon as they were eligible for this treatment... Out of 333 adolescents that had started puberty suppression at the VUmc gender clinic in the Netherlands up until December 2015, 1.9% stopped... concerns have been raised that GnRHa treatment itself may increase the chances of persistence of gender dysphoria... The great majority who had started GnRHa treatment continued with gender-affirming hormones. It is important to take this into account when counseling adolescents who consider this treatment and their parents".*
- ⁸⁷ *"We report the short and medium-term outcomes of a prospective cohort of 44 young people with persistent and severe GD treated with GnRHa resulting in pubertal suppression from mid-puberty for 1–4 years. Young people were considered for recruitment after lengthy At the end of the study, 43 (98%) chose to start cross-sex hormones whilst one young person chose to stop GnRHa and continue with puberty consistent with their birth-registered sex".*
- ⁸⁸ *"A total of 317 binary socially transitioned transgender children... Among those who had begun puberty blockers and/or gender-affirming hormones, only 1 had retransitioned to live as cisgender".*
- ⁸⁹ *"For example, four studies confirm that over 95% of children who start puberty blockers, persist in their trans identification and continue to cross-sex hormones. Thus, taking puberty blockers may be in part responsible for the persistence found by the study".*
- ⁹⁰ *"We investigated the proportion of people who continued gender-affirming hormone treatment at follow-up after having started puberty suppression and gender-affirming hormone treatment in adolescence... 720 people were included, of whom 220 (31%) were assigned male at birth and 500 (69%) were assigned female at birth... 704 (98%) people who had started gender-affirming medical treatment in adolescence continued to use gender-affirming hormones at follow-up".*
- ⁹¹ *"Puberty-related hormones have wide ranging effects on brain structure, function, and connectivity. Concerns have been raised that hormonal suppression of puberty may permanently alter neurodevelopment. The possible impact of puberty blockade on a young person's cognition has important implications for the decision to initiate exogenous cross-sex hormones and the capacity to give informed consent. Moreover, it has been suggested that pubertal suppression may alter the course of gender identity development, essentially "locking in" a gender identity that may have reconciled with biological sex during the natural course of puberty. Over 95% of youth treated with GnRH-analogs go on to receive cross-sex hormones. By contrast, 61-98% of those managed with psychological support alone reconcile their gender identity with their biological sex during puberty".*
- ⁹² *"GnRHa was posited to provide space for therapeutic exploration of gender identity, without the pressure of the physical changes accompanying puberty... This claim was plausible, though it was also plausible that stopping normal cognitive, emotional, and sexual development would impede such exploration. In the event, the Dutch clinicians found that the diagnostic test invariably yielded the same result: "none of the [54] patients who were selected for pubertal suppression has decided to stop taking GnRHa". This might be explained by a rigorous selection process. An alternative explanation is that puberty suppression becomes a self-fulfilling prophecy. Subsequent experience in the Netherlands and*

in other countries confirms the fact that 96%–98% of children who undergo puberty suppression continue to cross-sex hormones”.

⁹³ “Data from both the Netherlands and the study conducted by GIDS demonstrated that almost all children and young people who are put on puberty blockers go on to sex hormone treatment (96.5% and 98% respectively)” (pagina 38 del documento, sezione “Puberty blockers”).

⁹⁴ “The current study is based on a retrospective cohort of 1766 children and adolescents in the Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria... Very few stopped GnRHa (1.4%), mostly because of remission of gender dysphoria”.

⁹⁵ “The stability of the decision to transition during adolescence has been evaluated... 98% of people who started this treatment in adolescence were using gender-affirming hormones at age 20 years”.

⁹⁶ “Studies suggest that the majority of gender diverse children (up to 84%) revert to the gender congruent with the sex assigned at birth when they reach puberty”.

⁹⁷ “In both guidelines, the diagnostic process is lengthy and takes place in several stages. This is important because 80–95% of the prepubertal children with GID will no longer experience a GID in adolescence”.

⁹⁸ “While the majority of adolescents with GD who start GnRHa subsequently initiate GAHT, GnRHa use is not associated with increased subsequent GAHT use [55]. Additionally, a small percentage of cases discontinue GnRHa therapy, mostly due to remission of GD, highlighting the therapeutic value of this option in facilitating informed decision-making for adolescents [71, 72]”.

⁹⁹ “There is a lack of evidence on treatment for GD in adolescence. Although there is a growing body of literature providing data, there are limitations to the scope and quality, and prospective studies with long-term follow-up from a range of centres internationally is required. This review series has highlighted a lack of quality evidence in relation to adolescent GD in general: epidemiology, comorbidity, and treatment impact is difficult to robustly assess. Without an improvement in the scientific field, clinicians, parents, and young people are left ill-equipped to make safe and appropriate decisions”.

¹⁰⁰ “The systematic review showed no clear evidence that social transition in childhood has any positive or negative mental health outcomes, and relatively weak evidence for any effect in adolescence. However, those who had socially transitioned at an earlier age and/or prior to being seen in clinic were more likely to proceed to a medical pathway”.

¹⁰¹ “Therefore, sex of rearing seems to have some influence on eventual gender outcome, and it is possible that social transition in childhood may change the trajectory of gender identity development for children with early gender incongruence”.

¹⁰² “Several guidelines recommend that social transition should be framed in a way that ensures children can reconsider or reconceptualise their gender feelings as they grow older”.

¹⁰³ “WPATH 8 guidance has moved from a ‘watchful waiting’ approach for children to a position of advocating for social transition as a way to improve children’s mental health”.

¹⁰⁴ “There has been a shift in recommendations between WPATH 7 (2012), which was more cautious about social transition, and WPATH 8 (2022) which argues in favour of social transition in childhood”.

¹⁰⁵ “WPATH 8 justifies this change in stance on the basis that there is more evidence on improved mental health outcomes with social transition, that fluidity of identity is an insufficient justification not to socially transition, and that not allowing a child to socially transition may be harmful”.

¹⁰⁶ “However, none of the WPATH 8 statements in favour of social transition in childhood are supported by the findings of the University of York’s systematic review (Hall et al: Social Transition)”

¹⁰⁷ “Given the weakness of the research in this area there remain many unknowns about the impact of social transition. In particular, it is unclear whether it alters the trajectory of gender development, and what short- and longer-term impact this may have on mental health”.

¹⁰⁸ “It is not possible to attribute causality in either direction from the findings in these studies. This means it is not known whether the children who persisted were those with the most intense incongruence and hence more likely to socially transition, or whether social transition solidified the gender incongruence”

¹⁰⁹ “However, currently there is little evidence that ST per se increases the odds of later medical transition. Whereas there appears to be a correlation between childhood ST and persistence [2], it is not clear how this correlation can be Explained”.

¹¹⁰ “The initial stage of the therapeutic process, known as the ‘social transition,’ involves permitting the adolescents to live in their own affirmed gender, informing individuals within the child/adolescent’s social circle about their decision to embark on a gender transition”.

¹¹¹ “Another reason we recommend against early transitions is that some children who have done so (sometimes as preschoolers) barely realize that they are of the other natal sex. They develop a sense of reality so different from their physical reality that acceptance of the multiple and protracted treatments they will later need is made unnecessarily difficult. Parents, too, who go along with this, often do not realize that they contribute to their child’s lack of awareness of these consequences”.

¹¹² *"The primary aim is for the child and, if necessary, the family to function better. If these problems have contributed to causing or keeping up some gender dysphoria, the dysphoria will likely disappear by tackling these other problems".*

¹¹³ *"Parents are advised to adopt an attitude of watchful waiting".*

¹¹⁴ *"This is a controversial issue, and divergent views are held by health professionals. The current evidence base is insufficient to predict the long-term outcomes of completing a gender role transition during early childhood".*

¹¹⁵ *"In line with these directives, the AIFA issued a resolution on February 25, 2019, incorporating depot triptorelin into the list of drugs covered entirely by the National Health Service, as per Law No. 648 of December 23, 1996, for use in specific cases of gender dysphoria (Resolution no. 21756/2019 of February 25, 2019) [53]. According to this resolution, the criteria for administering GnRHα in Italy encompass: ... (omissis)*

5. Lack of efficacy of psychological, psychotherapeutic, or neuropsychiatric interventions".

¹¹⁶ *"Maintaining an evidence-based approach is essential to safeguard the well-being of TGD adolescents and to preserve the child's right to a promising future while recognizing that the individual child is the most impacted by decisions made".*

¹¹⁷ *"In reality, for any individual young person, there will be different socio-cultural influences that impact on their understanding of both their gender and sexual identity, and this is an area that warrants better exploration and understanding".*

¹¹⁸ *"Through adolescence, peers have an increasing influence and parents a lessening influence. Adolescents' evaluation of their social and personal worth is strongly influenced by what their peers think about them. Studies have shown adolescents to be hypersensitive to social isolation, so much so that going along with peers in order to avoid social risk, even if it means taking health and legal risks, might be seen as the rational choice because it reduces the possibility of social exclusion (Blakemore, 2018)".*

¹¹⁹ *Gender-questioning young people and their parents have spoken to the Review about online information that describes normal adolescent discomfort as a possible sign of being trans and that particular influencers have had a substantial impact on their child's beliefs and understanding of their gender".*

¹²⁰ *"The Review's focus groups with gender diverse young people found that "Young people struggle to find trusted sources of information, favouring lived experience social media accounts over mainstream news outlets".*

¹²¹ *"In later childhood and into early puberty, online experience may have an effect on sense of self and expectations of puberty and of gender".*

¹²² *"The data on young people's mental health, social media use and increased risks associated with online harm give an appreciation and understanding that going through the teenage years is increasingly difficult, with stressors that previous generations did not face. This can be a time when mental distress can present through physical manifestations such as eating disorders or body dysmorphic disorders. It is likely that for some young people this presents as gender-related distress".*

¹²³ *"Peer influence during this stage of life is very powerful. As well as the influence of social media, the Review has heard accounts of female students forming intense friendships with other gender-questioning or transgender students at school, and then identifying as trans themselves".*

¹²⁴ *"Puberty is an intense period of rapid change and can be a difficult process, where young people are vulnerable to mental health problems, particularly girls. Unwelcome bodily changes and experiences can be uncomfortable for all young people, but this can be particularly distressing for young neurodiverse people who may struggle with the sensory changes".*

¹²⁵ *"...atypical gender expressions and behaviours are increasingly recognised as part of normal development and are influenced by broader family and societal factors".*

¹²⁶ *"Nevertheless, the role of social media, support groups and peer pressure, as well as that of others close to the child, should also be considered. Indeed, the role of social media in not just ROGD but more broadly in GD and perhaps separately in the increase in childhood mental health problems is overdue serious academic exploration".*

¹²⁷ *"It is also worth noting that the specific views of any professional team are also likely to influence treatment options. So, teams treating GD should conform to appropriate professional standards and operate within clear governance structures with regular peer review".*

¹²⁸ *"The balance between respecting a young person's developing autonomy and protecting them from harm remains crucial. We suggest that a flexible, consensus-building, rights-based approach, supported by a robust understanding of the relationship between biological sex and gender, is in children's best interests and supports their right to an open future".*