

Vård och behandling vid tillstånd som påverkar könsutvecklingen ("DSD")

Bilaga till kunskapsstöd med nationella
rekommendationer

Kunskapsunderlag med metodbeskrivning

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

Förord

Detta är en fristående bilaga till Socialstyrelsens kunskapsstöd *Vård och behandling vid tillstånd som påverkar könsutvecklingen ("DSD")*.

Kapitlen i bilagan beskriver underlaget för kunskapsstödet tio rekommendationer och ger en övergripande beskrivning av hur rekommendationerna tagits fram. För beskrivningar av de tillstånd och åtgärder som tas upp i rekommendationerna hänvisas till kunskapsstödet.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

| | |
|--|----|
| Förord | 3 |
| Underlag för rekommendationerna | 7 |
| Multiprofessionellt specialiserat omhändertagande..... | 7 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 7 |
| Planerad övergång till vuxenvård | 7 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 7 |
| Psykosocialt stöd till föräldrar | 8 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 8 |
| Psykosocialt stöd till patienter | 8 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 8 |
| Beskrivning av studien | 9 |
| Information om juridiskt kön vs könsidentitet..... | 9 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 10 |
| Gonadektomi vid 46,XY CAIS..... | 10 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 10 |
| Malignitet..... | 11 |
| Precancerösa förändringar (GCNIS)..... | 11 |
| Pre-GCNIS | 11 |
| Tabell 1 | 11 |
| Genital kirurgi vid 46,XX CAH | 19 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 19 |
| Retrospektiva, jämförande studier..... | 19 |
| Patienters syn på tidig genital kirurgi..... | 21 |
| Sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning | 22 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 22 |
| Dilatation som förstahandsval | 22 |
| Sammanfattning av kunskapsunderlaget..... | 22 |
| Översiktsartiklar | 23 |
| Senare tillkomna primärstudier | 25 |
| Metodbeskrivning | 28 |
| Arbetsgrupper | 28 |
| Vetenskapliga underlag | 28 |
| Beprövad erfarenhet | 28 |
| Motivering av rekommendationer..... | 29 |
| Åtgärdens önskade och oönskade effekter (nytta/risk) | 29 |
| Behovet av åtgärden utifrån tillståndets svårighetsgrad..... | 29 |

| | |
|---|----|
| Åtgärdens acceptans bland patienter | 30 |
| Åtgärdens påverkan på patientens möjlighet till självbestämmande och delaktighet | 30 |
| Grad av konsensus..... | 30 |
| Sökdokumentation..... | 31 |
| Psykosocialt stöd - föräldrar | 31 |
| Urogenital kirurgi, inkl dilatation | 32 |
| Malignitetsrisk vid CAIS..... | 36 |
| Sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning..... | 37 |
| Referenser | 40 |

Underlag för rekommendationerna

Multiprofessionellt specialiserat omhändertagande

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda barn, ungdomar och vuxna med DSD omhändertagande inom ramen för multiprofessionella, specialiserade team.

Hälso- och sjukvården bör

remittera patienter, som har symtom som kan tyda på DSD, till det regionala DSD-teamet för utredning och vidare omhändertagande.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Litteratursökningar i samarbete med informationsspecialist har inte genomförts för fem av kunskapsstödets tio rekommendationer, däribland de två frågeställningarna ovan.¹ Se även kapitlet *Metodbeskrivning*, avsnittet *Vetenskapliga underlag*.

Rekommendationerna grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdernas nytta överstiger deras eventuella risker. Bedömningarna har gjorts av svenska områdesexperter under kunskapsstödsarbetet samt finns beskrivna i internationella konsensusdokument [1-4].

Planerad övergång till vuxenvård

Hälso- och sjukvården bör

inför utskrivning av en ungdom med DSD från den pediatrika hälso- och sjukvården, bedöma behovet av fortsatt specialiserat omhändertagande i samråd med patienten, och verka för en övergång till relevant vårdenhet.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Litteratursökningar i samarbete med informationsspecialist har inte genomförts för fem av kunskapsstödets tio rekommendationer, däribland frågeställningen ovan. Se även kapitlet *Metodbeskrivning*, avsnittet *Vetenskapliga underlag*).

¹ Avser litteratursökningar i syfte att identifiera eventuella prospektiva, longitudinella studier som undersöker effekterna av vård vid DSD i multiprofessionella team vs. vid en alternativ vårdmodell.

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker. Bedömningen har gjorts av svenska områdesexperter under kunskapsstödsarbetet samt finns beskriven i internationella primärstudier och konsensusdokument, se exempelvis [3, 5-9].

En kartläggande publikation från SBU (2019) [10] med viss relevans för frågeställningen har identifierat nio systematiska översikter som undersöker betydelsen av strukturerad övergång för andra kroniska tillstånd som upptäckts under barndomen, främst typ 1-diabetes. Översikterna visar generellt på ett behov av kontrollerade studier innan nyttan med strukturerad övergång kan bedömas. I flera av de beskrivna översikterna sammanfattar författarna att komponenter som kommunikation/samarbete mellan den utskrivande och mottagande enheten, liksom olika former av stöd till patienten i anslutning, verkar gynna fortsatt deltagande och uppföljning inom vuxenvården.

Psykosocialt stöd till föräldrar

Hälso- och sjukvården bör erbjuda specialiserat psykosocialt stöd till föräldrar i samband med utredning, behandling och uppföljning av barn och unga med DSD.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Inga prospektiva, longitudinella studier har identifierats som undersöker om psykosocialt stöd till föräldrar med barn med DSD minskar stress och oro som är relaterad till barnets diagnos och/eller om stöd förbättrar deras förmåga att stödja sitt barn under uppväxten.

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker, samt om behovet av åtgärden. Bedömningarna har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet samt finns beskrivna i internationella konsensusdokument [2-4]. För primärstudier som visar på ett behov av psykosocialt stöd hos föräldrar till barn med DSD, se exempelvis [11-14].

Psykosocialt stöd till patienter

Hälso- och sjukvården bör erbjuda specialiserat psykosocialt stöd till barn, ungdomar och vuxna med DSD.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

En studie av Heller-Boersma [15] från 2007 har identifierats, som undersöker effekter av en gruppintervention baserad på kognitiv-beteendeterapeutiska principer (KBT) för kvinnor med Mayer-Rotikansky-Kúster-Hauser syndrom

(MRKH). Interventionen syftar till att minska psykologiska problem, bristande självkänsla och känslor av otillräcklighet som är relaterade till MRKH-tillståndet. Resultaten visade att deltagare som fick behandlingen hade signifikant lägre nivåer av psykologisk distress efter 7 veckor och vid en 3-månadersuppföljning, än kontrollgruppen. Studien beskrivs närmare nedan.

Eftersom resultatets tillförlitlighet bedöms som mycket låg (enstaka studie, få deltagare, hög risk för bedömningsbias) grundas rekommendationen på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker, samt om behovet av åtgärden. Bedömningarna har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet samt finns beskrivna i internationella konsensusdokument [2, 3, 16, 17]. För primärstudier som visar på ett behov av psykosocialt stöd hos patienter med DSD, se exempelvis [18-23].

Beskrivning av studien

I den randomiserade studien av Heller-Boersma [15] deltar 39 kvinnor med MRKH, varav 19 allokerats till KBT-behandlingen och 20 till en kontrollgrupp på väntelista. Behandlingen ges i grupper om fem till sju deltagare, under 8 sessioner (3 timmar/vecka), samt en sista session efter 3 månader. Under varje session fokuseras på olika MRKH-relaterade teman, exempelvis diagnostillfället, intima relationer, dilatationsbehandling och förluster i livet som MRKH-tillståndet medfört. Mellan sessionerna ges deltagarna skriftliga hemuppgifter kring de olika temana, som syftar till att underlätta känslomässig bearbetning ("expressive writing").

Mätningar med självrapporteringsformulär gjordes före behandlingen, efter behandlingen (v7) samt efter 3 månader (v19). Efter 3-månadersuppföljningen erbjöds behandlingen till kontrollgruppen. Det primära utfallsmåttet var psykologisk problematik och distress, mätt med det globala måttet Global Severity Index (GSI) från Symptom Check-List (SCL-90-R).

Resultaten visade en signifikant effekt av behandlingen på psykologisk distress; -0.40 [95 % KI -0.77 ; -0.03], $p = .03$. Effektstorleken (Cohen's d) var medelstor till stor men behäftad med stor osäkerhet; 0.74 [95 % KI 0.01 ; 1.44]. För de sekundära utfallsmåtten sågs inga statistiskt signifikanta skillnader. Eventuella risker/negativa effekter av behandlingen adresseras inte i studien.

Utifrån sina erfarenheter bedömer författarna sannolikheten som låg, att en motsvarande, större studie ska tillkomma i framtiden. De anser vidare att interventionen skulle kunna anpassas och användas vid andra liknande tillstånd.

Information om juridiskt kön vs könsidentitet

Hälso- och sjukvårdens DSD-team bör

om den aktuella DSD-diagnosen motiverar det, informera vårdnadshavare om att det juridiska kön som barnet tilldelas genom fastställande av personnummer, oftast men inte alltid är det kön som barnet senare kommer att identifiera sig med.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Litteratursökningar i samarbete med informationsspecialist har inte genomförts för fem av kunskapsstödet tio rekommendationer, däribland frågeställningen ovan.² Se även kapitlet *Metodbeskrivning*, avsnittet *Vetenskapliga underlag*).

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker och av att åtgärden är motiverad vid vissa DSD-diagnoser. Bedömningen har gjorts av svenska områdeexperter under kunskapsstödsarbetet samt finns beskriven i internationella konsensusdokument, t ex [2, 3].

Kunskap om DSD-tillstånd och psykosexuell utveckling är inte allmänt spridd. I dagsläget finns inget sätt att förutsäga könsidentiteten för en enskild individ. Nuvarande kunskap tyder på att könsidentiteten i vuxen ålder oftare avviker från den tilldelade könstillhörigheten, eller är svår att predicera, vid 46,XY 5 α RD-2-brist och 46,XY 17 β -HSD-brist [24], 46,XX CAH [25-30], 46, XY PAIS [31] och ovotestikulär DSD [2, 32, 33].

Gonadektomi vid 46,XY CAIS

Hälso- och sjukvården kan

avvakta med gonadektomi vid 46,XY CAIS tills patienten själv i samband med pubertetsstart kan informeras och göras delaktig i diskussionen om hur malignitetsrisken fortsättningsvis ska hanteras.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Totalt 32 publikationer har inkluderats i underlaget på basis av att de sårar rapporterar CAIS från PAIS och att gonaderna undersökts histologiskt vid biopsi eller i samband med gonadektomi (se tabell 1). Elva av publikationerna är fallstudier. Exkluderade primärstudier och skälen till exklusion liksom genomgångna översiktsartiklar listas under *Sökdokumentation*.

Maligna fynd har rapporterats hos 27 av totalt 594 undersökningspersoner (4.5 %). Tre av de 27 har varit yngre än 20 år då fyndet gjordes, varav den yngsta 14 år, och övriga mellan 30 och 75 år. Precancerösa fynd har rapporterats hos 24 av totalt 353 deltagare (6.8 %).³ Den yngsta har varit 2 år och 9 månader vid fyndet, och övriga mellan 14 och 53 år. Slutligen har förstadium till precancerös förändring (pre-GCNIS) undersökts i två publikationer och konstaterats hos 8 av totalt 61 patienter i åldrarna 6–22 år.

I den tidiga sammanställningen av Morris från 1963 [34] noteras risken att fall med tumörer publicerats i högre utsträckning än fall utan tumörer. Senare primärstudier med större undersökningsgrupper [35, 36] och/eller som undersökt även precancerösa förändringar [35, 37, 38] ger stöd åt att malignitetsriskerna från de tidiga sammanställningarna sannolikt är överskattade. Samtidigt finns en viss osäkerhet kring det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet

² Avser litteratursökningar i syfte att identifiera eventuella prospektiva, longitudinella studier som undersöker om information till föräldrar om juridiskt kön vs. framtida könsidentitet är till större nytta för barnet, än att informationen inte ges.

³ Sammanräkningen inkluderar studien av Liu 2014, i vilken gonadoblastom snarare än GCNIS rapporteras hos 9/30 patienter med CAIS.

och i vilken mån det är representativt för populationen som helhet. Allt sammantaget tyder det dock på att risken för malignitetsutveckling innan pubertetsstart är liten.⁴

Nedan ges antal deltagare med maligna och precancerösa fynd, samt ålder vid fynd, i de inkluderade publikationerna.

Malignitet

Totalt 26 publikationer rapporterar utfallet [34-36, 38-60] varav 11 är fallstudier med en eller två deltagare [41, 43, 46, 49, 50, 52, 53, 56-59]; se vidare tabell 1. Maligna fynd har rapporterats hos 27 av totalt 594 deltagare. Tre av de 27 har varit yngre än 20 år då fyndet gjordes (14 år, 16 år samt en ”teenager” med ej specificerad ålder [34].

Ålder vid maligna fynd

Variationsvidd 14—75 år enligt följande:

14 år [43], 16 år [41], 30 år [35], 31 år [46], 35 år [44], 36 år [52], 48 år [59], 51 år [44], 58 år [50], 65 år [58], 71 år [44], 68 år [35], 75 år [57], 3<30 år [34], 11>30 år [34].

Precancerösa förändringar (GCNIS)

Totalt 15 publikationer rapporterar utfallet [35, 37, 38, 42, 44, 47, 53-55, 60-65] varav en fallstudie [53]; se vidare tabell 1. Precancerösa fynd har rapporterats hos 24 av totalt 353 deltagare.⁵

Ålder vid precancerösa fynd

Variationsvidd 2 år 9 mån—53 år enligt följande:

2 år 9 mån [35], 14 [47], 15 [37], 16 [53], 16 [35], 17 [44], 17 [65], 17 [35], 17 [35], 18 [64], 19 [55], 19 [65], 20 [55], 20 [35], 20, 21, 21, 21, 23, 25, 34 [65], 38 [55], 53 [35], ålder ej rapporterad (n=1) [60].

Pre-GCNIS

Två publikationer rapporterar utfallet [37, 38]. Pre-GCNIS har rapporterats hos 8 av totalt 61 deltagare.

Ålder vid fynd av pre-GCNIS

Variationsvidd 6—22 år enligt följande:

6 år, 9 år [37], 14 år, 15 år, 15 år, 18 år, 21 år, 22 år [38].

Tabell 1

⁴ Även en dansk registerstudie av Berglund m fl (2018) som exkluderats vid genomgången ger visst stöd åt att malignitetsförekomsten är låg. Den visar att malignitet i testis inte har inrapporterats för någon av de 78 patienter som diagnostiserats med AIS i Danmark mellan 1960 och 2012. Se *Sökdokumentation, Exkluderade publikationer*.

⁵ Sammanräkningen inkluderar studien av Liu 2014, i vilken gonadoblastom snarare än GCNIS rapporteras hos 9/30 patienter med CAIS.

Tabell 1. Studier av malignitet och precancerös förändring i testiklar vid CAIS, efter publiceringsår

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|--------------------------------------|--------------------|--|---|---|--------------------------------|
| Morris 1963 [34] USA | n=181 | Litteraturgenomgång av samtliga rapporterade fall. Malignitet ej i primärt fokus för artikeln som syftar till att ringa in och beskriva tillståndet. | Fenotyp, kliniska fynd. Flera sannolikt ej CAIS (menstruation, etc) | 3/131 <30 år 11/50 >30 år | NR |
| Dewhurst 1971 [39] Storbritannien | n=44 | Patienter identifierade genom bred förfrågan till landets gynekologer/obstetiker. Malignitet är primärt utfall i artikeln, analys i samband med gonadektomi. | Fenotyp, karyotyp | 0/44 ≤ 15: n=4, 16-19: n=14 20-29: n=16, ≥ 30: n=10 | NR |
| Manuel 1976 [40] USA | n=23 | Journalstudie Johns Hopkins Hospital. Oklart om prov vid biopsi eller gonadektomi. | Fenotyp, "karyotype usually 46,XY" | 0/23 Ålder framgår ej | NR |
| Horcher 1983 [41] Österrike | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp, hormonnivåer | 1/1 16 år | NR |
| Müller 1984 [42] Danmark | n=4 | Histologi vid profylaktisk gonadektomi barn/unga 1974-1982 | Fenotyp, karyotyp, serumnivåer | 0/4 8 mån, 11 mån, 7 år, 19 år | 0/4 |
| Hurt 1989 [43] USA | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp, hormonnivåer | 1/1 14 år | NR |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

forts. tabell 1

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|---------------------------------------|--------------------|---|---|---|--|
| Cassio 1990 [61] Italien | n=6 | Syfte att undersöka förekomst av IGCN prepubertalt/pubertalt Histologi vid profylaktisk gonadektomi | Fenotyp, hormoni-vär | NR | 0/6 1, 2, 11, 12, 12, 13 år |
| Rutgers 1991 [44] USA | n=40 | Journalgenomgång, 43 patienter med AIS och patologisk anatomisk diagnos, varav 40 med CAIS i åldrarna 16-83 år, medelålder 27. | Klinisk information från remittent och lokala journaler. Karyotyp för 14/40. | 3/40 35, 51, 71 år | 1/40 17 år |
| Armstrong 1991 [62] Storbritannien | n=8 | Retrospektiv genomgång (1976-) av biopsijournaler på 2 kliniker. 13 patienter med AIS som genomgått gonadektomi identifierades, varav 8 med CAIS. | Ej beskrivet | NR | 0/8 1, 2, 15 mån 7,16, 17,17,17 år |
| Bangsboll 1992 [45] Danmark | n=10 | Registeruttag, samtliga med Morris syndrom 1977-1984, varav 20 med histologiska resultat efter gonadektomi, varav 10 med CAIS. | Karyotyp | 0/10 < 1 år (n=4) 3,14,13,47, 67, 68 år | NR |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

forts. tabell 1

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|------------------------------------|--------------------|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| Ramani 1993 [63] Storbritannien | n=5 | Undersöker förekomst av IGCN. Journalstudie, 102 patienter med intersexdiagnos med patologisk-anatomisk diagnos 1970-1992, varav 5 med CAIS, prover från biopsi och gonadektomi | Fenotyp, karyotyp | NR | 0/5 0.9-14.6 år (median 3.2) |
| Zorlu 2001 [46] Turkiet | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp, | 1/1 31 år | NR |
| Cools 2005 [64] Nederländerna | n=15 | Undersöker metodik för att differentiera germinalceller med försenad mognad från CIS, team vid specialistklinik | Fenotyp, hormonell profil, AR-mutation för 13/15 | NR | 1/15 18 år |
| Cheikhelard 2008 [47] Frankrike | n=25 | Retrospektiv kohortstudie, 29 patienter upptäckta/behandlade inom ett team fr o m 1985, histomorfologi undersökt för 25 som genomgått gonadektomi. | Fenotyp, karyotyp, AR-mutation, sekvensering för 28/29 | 0/25 | 1/25 14 år |
| Purves 2008 [48] USA | n=16 | Utdrag ur journalsystem vid barnurologisk klinik fr o m 2000, Johns Hopkins Hospital, patologisk-anatomisk diagnos efter gonadektomi på samtliga. Tidpunkt för gonadektomi okänd för 2/16, ålder för resterande i genomsnitt 18 år (range 2-21). | Ej beskrivet, diagnos erhållen från remittent | 0/16 | NR |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

forts. tabell 1

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|--------------------------------|--------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Nichols 2009 [49] USA | n=2 | Fallstudie, systrar som sökte för primär amenorré vid olika tidpunkter. Gonadektomi | Fenotyp, karyotyp | 0/2 17, 17 år | NR |
| Kim 2011 [50] Sydkorea | n=1 | Fallstudie, patienten sökte vård pga inguinalbräck, diagnos ej tidigare ställd trots primär amenorré. | Fenotyp, karyotyp | 1/1 58 år | NR |
| Kravarusic 2011 [51] Israel | n=6 | Retrospektiv journalstudie, samtliga diagnosticerade med CAIS 2000-2005 vid Schneider Children's Medical Center, Tel Aviv. Histopatologisk analys efter profylaktisk gonadektomi. | Fenotyp, hormonell profil, karyotyp | 0/6 6, 8, 8, 18, 18, 18 år | NR |
| Rasalkar 2011 [52] Hongkong | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp | 1/1 36 år | NR |
| Lin 2012 [53] USA | n=1 | Fallstudie, patienten sökte pga primär amenorré, bilateral laparoskopisk gonadektomi. | Karyotyp, AR-mutation | 0/1 | 1/1 16 år |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

forts.tabell 1

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|---|--------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------|---|
| Wunsch 2012 [54] Tyskland | n=7 | Undersöker laparoskopi som metod för monitorering/tidig upptäckt av malignitet vid 46,XY DSD. Deltagare är samtliga som genomgått fullständig laparoskopisk undersökning vid en klinik 2002-2009, varav 7 med CAIS. | Karyotyp, AR-mutation för samtliga | 0/7 | 0/7 3, 17, 17, 17, 18, 18, 20 |
| Nakhal 2013 [55] Storbritannien | n=13 | Undersöker testis utseende med MRT vid uppföljning av 25 patienter (17-39 år, medelålder 22), histologisk analys för de 13 som önskade gonadektomi. | Fenotyp, hormonell profil, karyotyp | 0/13 | 3/13 19, 20, 38 |
| Fagouri 2014 [56] Marocko | n=1 | Fallstudie, planerad profylaktisk gonadektomi efter puberteten (vid 15 års ålder) | Fenotyp, karyotyp | 0/1 | NR |
| Kapova-Pleskacova 2014 [37] Tjeckien | n=19 | Undersöker betydelsen av residual AR-aktivitet för överlevnaden av atypiska germinalceller. Prover tagna 1992-2005, inkluderades om AR-aktiviteten kunde utläsas från resultaten av sekvenseringen. Ålder 3 må-18 år. | Fenotyp, karyotyp, sekvensering | NR | 1/19 (IGCNU) 15 år 2/19 (pre-IGCNU) 6 och 9 år |
| Liu 2014 [65] Kina | n=30 | 102 patienter med kvinnlig fenotyp och Y-kromosom/Y-derived sequences vid klinik i Zhejiang 1985-2010, varav 30 med CAIS (m=22 år). Gonadektomi. | Fenotyp, hormonell profil, karyotyp | 0/30 | 9/30 17, 19, 20, 21, 21, 21, 23, 25, 34 |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

forts.tabell 1

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|--------------------------------------|--------------------|---|---|------------------------------|--|
| Alaniz 2016 [60] USA | n=5 | Retrospektiv journalstudie, inkluderar patienter med DSD som genomgått MRT/UL av gonaderna och därefter profylaktisk gonadektomi och patologisk analys (n=39), varav 5 med CAIS. | Journaluppgift + verifiering med genetisk testning och/eller klinisk presentation | 0/5 | 1/5 (ålder framgår ej) |
| Huang 2017 [36] Kina | n=79 | 292 patienter med kvinnlig fenotyp och Y-kromosom /"Y-derived sequences" diagnostiserade vid klinik i Peking 1996-2016, varav 79 med CAIS. Histologi/immunhistologi efter gonadektomi. | Fenotyp, hormonell profil, karyotyp | 0/33 < 20 år 4/46 ≥ 20 år | NR |
| Cools 2017 [38] Belgien | n=42 | Multicenterstudie, prover från 52 postpubertala patienter m AIS efter profylaktisk gonadektomi (n=44), alt. biopsi (n=8), varav 42 med CAIS | Fenotyp, karyotyp, AR-mutation | 0/42 14-54 år | 0/42 (GCNIS) 6/42 (pre-GCNIS) (14, 15, 15, 18, 21, 22) |
| Chaudhry 2017 [35] Storbritannien | n=133 | Samtliga registrerade med CAIS i Cambridge DSD database (n=225), varav en del hade genomgått gonadektomi (n=141) + histologisk och immunhistokemisk analys (n=133). Median ålder vid gonadektomi 14 år, (18 d-63 år). | Fenotyp, AR-mutation, sekvensering | 2/133 30 resp. 68 år | 6/133 2 år 9 mån, 16, 17, 17, 20, 53 år |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

forts.tabell 1

| Författare, år, referens, land | Deltagare med CAIS | Studie (syfte, typ) | Underlag för CAIS-diagnos | Malign tumör (antal, ålder) | CIS/IGCNU/GCNIS (antal, ålder) |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Ting 2019 [57] Kina | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp | 1 75 år | NR |
| Shrestha 2019 [58] Nepal | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp, hormonell profil | 1 65 år | NR |
| Kuribayashi 2019 [59] Japan | n=1 | Fallstudie | Fenotyp, karyotyp, hormonell profil | 1 48 år | NR |

CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Benämningar av precancerösa förändringar: CIS = 'carcinoma in situ'; IGCNU = 'intratubular germ cell neoplasia unclassified'; GCNIS = 'germ cell neoplasia in situ'. NR = not reported.

Genital kirurgi vid 46,XX CAH

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall

genomföra klitoriskirurgi och/eller vulva/vaginalplastik vid 46,XX CAH innan personen själv kan vara delaktig i beslutet om och när kirurgi bör genomföras.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

En litteratursökning har identifierat en systematisk översikt av Almasri m fl (2018) som undersökt långtidsutfall av tidig urogenital kirurgi för personer 46,XX CAH [66]. I översikten inkluderas 29 studier (1982-2017) med sammanlagt 1204 deltagare. Vid första operationstillfället är barnen i genomsnitt 2.7 år gamla. Genomsnittlig uppföljningstid i de 17 studier där uppföljningsdata finns tillgängliga är 10.3 år (variationsvidd 0.5-24.4 år).

Tjugoen av de 29 studierna (69 %) saknar jämförelsegrupp. Sju av de nio studierna med jämförelsegrupp jämför personer 46,XX CAH med kontrollpersoner från allmänna befolkningen som inte har CAH. Endast två av studierna [67, 68], varav den ena är gjord i Sverige [68], jämför personer 46,XX CAH som genomgått tidig kirurgi med personer 46,XX CAH grupp som inte genomgått tidig kirurgi. Båda studierna är retrospektiva långtidsuppföljningar med tvärsnittsdesign (se vidare *Retrospektiva, jämförande studier* nedan).

Översikten visar att det saknas prospektiva, jämförande studier av den tidiga kirurgins effekter på urogenital funktion, sexuell hälsa och livskvalitet för personer 46,XX CAH. Författarna bedömer resultatens tillförlitlighet enligt GRADE som mycket låg för samtliga utfall.⁶ Skälen är att underlagen har bristande statistisk precision (små och få studier), heterogena resultat samt metodologiska brister (avsaknad av jämförelsegrupper, retrospektiva designar med hög risk för selektionsbias). I nuläget kan frågorna således inte besvaras vetenskapligt, om den tidiga kirurgins effekter på urogenital funktion, sexuell hälsa och livskvalitet för personer 46,XX CAH, i jämförelse med om ingreppen inte genomförs.

En anledning till att prospektiva, jämförande studier saknas är sannolikt att de flesta personer 46,XX CAH hittills har genomgått tidiga operationer. Forskningsläget innebär att det även saknas kunskap om jämförelsealternativets eventuella risker. Det är okänt om, och i så fall vilken utsträckning, risken för psykosocial börda ökar för barnet under uppväxten när operationer inte genomförs.

Retrospektiva, jämförande studier

En av de två studier med relevant jämförelsegrupp som identifieras i översikten av Almasri [66] är gjord 2008 i Sverige av Nordenskjöld m fl [68]. I studien jämförs opererade och icke-opererade deltagare 46,XX CAH med en tvärsnittsdesign; därutöver jämförs deltagare med CAH och åldersmatchade

⁶ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <http://www.gradeworkinggroup.org>

kontroller ur allmänna befolkningen⁷. Den andra studien med relevant jämförelsegrupp är gjord i Storbritannien 2008 av Crouch m fl [67]. Den har en liknande design som den svenska men inkluderar endast fyra ej opererade deltagare. Nedan beskrivs enbart den svenska studien.

Genomförande av den svenska studien

I studien deltar 62 personer (46,XX) med CAH i åldrarna 18-63 år. Undersökningsgruppen bedömdes vid tidpunkten utgöra ungefär 40 procent av den totala populationen 46,XX CAH i landet (uppskattad till 150 personer). Deltagarna genomgick genetisk testning för identifiering av mutationstyp, en gynekologisk undersökning, sensitivitetmätning samt besvarade ett frågeformulär.

Journalgranskning visade att trettioåtta (61 %) av deltagarna hade genomgått klitorisplastik, antingen som enda ingrepp (n=8) eller i kombination med vagina/uretrakirurgi (n=30). För åtta (21 %) av de 38 personerna hade klitoris helt avlägsnats; flertalet av dessa operationer var gjorda under 1970-talet. För de resterande trettio deltagarna hade klitoris storlek reducerats med olika operationstekniker.

Av de 24 deltagare som inte hade genomgått klitorisplastik hade elva (46 %) genomgått vagina/uretrakirurgi och tretton (54 %) hade inte genomgått vare sig klitorisplastik eller vaginal/uretrakirurgi.

Operationerna hade genomförts under fyra årtionden med början under 1970-talet. Deltagarna hade opererats mellan 1 och 10 gånger; 1 gg (n=16), 2 gg (n=14), 3-4 gg (n=8), 5-10 gg (n=11). Av de 16 som opererats vid endast ett tillfälle hade ingreppet i tio av fallen genomförts i puberteten. För merparten av deltagarna ägde första operationen rum vid mellan 6 månader och 9 års ålder. Tjugofem (51 %) av de tidigt opererade hade opererats även i puberteten.

Resultat

Resultaten vad gäller självrapporterad sexuell hälsa visade på vissa mindre skillnader mellan grupperna. Andelen som ansåg att CAH-tillståndet påverkade sexlivet var 57 procent bland opererade och 42 procent bland de icke-opererade kvinnorna. Andelen som hade upplevt orgasm var 83 procent bland de opererade och 96 procent bland icke-opererade. Alla i den icke-opererade gruppen ansåg att klitoris var viktig för den sexuella lusten, medan 84 procent i den opererade gruppen ansåg detta. Ingen av skillnaderna var statistiskt signifikant.

Vad gäller vaginal hälsa sågs två statistiskt signifikanta skillnader; trång slidöppning rapporterades av 70 respektive 43 procent bland de som hade opererats med två olika tekniker; 24 procent av de icke-opererade rapporterade trång slidöppning (p=.01). Vidare rapporterade 1 respektive 3 av deltagarna i de två opererade grupperna brist på lubrikation under samlag medan ingen i den icke-opererade gruppen uppgav brist på lubrikation (p=.03). Tre personer som opererats med en viss teknik (flap vaginoplasty) rapporterade urinläckage, medan ingen som opererats med den andra tekniken (cleavage of sinus), eller i den icke-opererade gruppen, angav urinläckage. För övriga

⁷ Eftersom den senare jämförelsen faller utanför den aktuella frågeställningen redovisas den inte här.

utfall sågs inga skillnader mellan grupperna (smärta vid samlag, blödning efter samlag, nöjdhet med vagina).

Tolkningen av resultaten för sexuell och vaginal hälsa försvåras av en möjlig brist på statistisk styrka (små undersökningsgrupper) och av att de som opererats från början hade mutationer som medfört större genital/vaginal påverkan (se *Mutationstypen korrelerad med viriliseringsgrad* nedan).

Den gynekologiska undersökningen visade att området runt klitoris hos de opererade ofta hade ärrbildning och oregelbundenheter (data ej rapporterade). De sex deltagare som rapporterade att de inte upplevt orgasm uppgav en nedsatt känslighet i klitorisområdet vid sensitivitetmätning. För fem av dem hade klitoris avlägsnats helt eller delvis medan den sjätte inte hade genomgått någon operation. Författarna drar slutsatsen att genital kirurgi bör användas restriktivt för gruppen eftersom sensitiviteten i klitoris riskerar att försämrans.

Mutationstypen korrelerad med viriliseringsgrad

I studien konstateras att graden av virilisering till stor del beror på vilken mutationstyp personen har. Elva av de 14 med "nollmutationer" (total avsaknad av enzymaktivitet, "saltförlorare") hade de högsta viriliseringsgraderna (Prader 4-5). Vidare framgår att deltagare med någon av de två mutationstyperna som förknippades med högre Praderpoäng hade opererats, om-opererats och fått komplikationer i högre utsträckning, än de med andra mutationer (data ej rapporterade). Författarna sammanfattar resultaten med att livskvaliteten senare i livet påverkas både av mutationstypen och av de kirurgiska ingrepp som genomförts.

Patienters syn på tidig genital kirurgi

Avsnittet syftar endast till att visa att synen på genital kirurgi som utförs innan personen kan samtycka, och på hur effekterna av åtgärden ska värderas, varierar mellan patientföreträdare.

Generella, ej diagnosspecifika synpunkter

Betänkandet *Transpersoner i Sverige - Förslag för stärkt ställning och bättre levnadsvillkor* (SOU 2017:92) avser främst personer med könsdysfori men berör i vissa delar även personer med DSD. I betänkandet beskrivs ståndpunkter som företrädare för stödföreningen Intersexuella i Sverige (INIS) respektive de människorättsbaserade organisationerna Intersex Scandinavia och Organisation Intersex International (OII) har redovisat till utredningen. Åsikterna som redovisas i betänkandet avser inte genital kirurgi för gruppen 46,XX CAH specifikt utan är mer generella. INIS uttrycker en acceptans för genital kirurgi med hänvisning till den psykosociala utsatthet som intersex-tillstånd kan medföra (s 804). Intersex Scandinavia och OII uppmanar å sin sida regeringar att förbjuda ingrepp som inte är medicinskt nödvändiga på barn med intersexvariationer, innan personen själv kan samtycka (s 811-812).

Åsikter bland primärt berörda

Liknande åsiktsbildningar framkommer i en tysk publikation från 2019 där rekommendationer har utarbetats för vårdområdet [69]. Patienter med 46,XX

CAH och föräldrar till patienter med 46,XX CAH reserverar sig där mot rekommendationen att tillåta genital kirurgi innan personen själv kan besluta, på enbart strikt medicinska grunder.

Sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning

Hälso- och sjukvården bör erbjuda specialiserad sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning till unga och vuxna med DSD.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Inga prospektiva, longitudinella studier har identifierats som undersöker om sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning leder till förbättrad sexuell hälsa och livskvalitet hos unga och vuxna med DSD, i jämförelse med att rådgivningen inte ges.

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker, samt om behovet av åtgärden. Bedömningarna har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet samt finns beskrivna i internationella konsensusdokument, t ex [3, 17]. För primärstudier som visar på ett behov av sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning hos patienter med DSD, se exempelvis [70, 71].

Dilatation som förstahandsval

Hälso- och sjukvården bör som förstahandsalternativ erbjuda dilatationsbehandling till patienter med DSD som själva önskar behandling för utvecklad vagina eller vaginal trånghet.

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Två översiktsartiklar från 2014 [72, 73] samt två senare tillkomna primärstudier [74, 75] har identifierats. Publikationerna visar samstämmt att:

- det saknas vetenskapliga studier som med acceptabel tillförlitlighet kan besvara frågan om dilatation eller kirurgi ger bäst effekter på sexuell hälsa och livskvalitet. Befintliga jämförande studier är genomförda med retrospektiva design och saknar baslinjedata och kontroll för förväxlingsfaktorer (confounders).
- komplikationer som ärrbildning, stenoser och vaginal prolaps ses oftare efter kirurgisk behandling än dilatationsbehandling. Komplikationerna och andelen drabbade varierar mellan operationstekniker.
- den vanligaste komplikationen vid dilatationsbehandling är att behandlingen av olika skäl inte genomförs eller slutförs. Mellan 11 och 33 procent av deltagarna rapporteras ha avbrutit eller inte följt behandlingen.

Slutsatsen om huruvida dilatation ska förordas framför kirurgi skiljer sig delvis åt i de två översikterna. McQuillan & Grover [72] förordar dilatation som förstahandsval i väntan på att kunskapsläget ska förbättras, med hänvisning till den lägre komplikationsrisken och att många kirurgiska behandlingar också inbegriper dilatation under den postoperativa fasen.

Callens m fl [73] är mer försiktiga i sin tolkning och framhåller behovet av ytterligare kunskap vad gäller möjliga skador vid dilatationsbehandling. Även Callens förordar dock dilatationsbehandling som förstahandsval för kvinnor som tidigare inte för kvinnor som tidigare inte genomgått någon kirurgisk behandling. Bedömning av patientens psykologiska förmåga att genomföra behandlingen samt tillgång till psykosocialt stöd framhålls som viktigt för att behandlingen ska kunna fullföljas och få den effekt som patienten önskar. De fyra publikationerna beskrivs närmare nedan.

Översiktsartiklar

Den systematiska översikten av McQuillan & Grover från 2014 rapporterar resultat för olika utfallsmått i två separata publikationer [72, 76]; Callens mfl rapporterar i en publikation [73]. Totalt inkluderas 162 respektive 190 artiklar i översikterna varav 28 respektive 30 rör dilatationsbehandling; resterande studier rör resultat av olika operationstekniker. Ungefär 90 procent av studie-deltagarna har diagnosen MRKH och resterande har huvudsakligen CAIS.

Behandlingarna

Dilatation definieras som ett intermittert tryck mot perineum för att successivt skapa en vaginal kanal [72]. Trycket kan åstadkommas med dilatationsstavar av olika storlek enbart, i sittande på en sadel, alternativt genom samlag. De kirurgiska behandlingarna utökar vaginas storlek med hjälp av olika sorters proteser, vävnader, och transplanterat. Eftersom frågeställningen avser dilatation vs kirurgi generellt beskrivs olika operationstekniker inte närmare här.

Resultat

Sexuell hälsa och livskvalitet

Översikterna särrapporterar resultat från de studier som använt det validerade formuläret Female Sexual Function Index (FSFI). En totalpoäng på FSFI varierar mellan 0 och 36. Enligt normer för en allmänbefolkning tolkas en totalpoäng >30 som väldigt god sexuell funktion/livskvalitet, 23—29 som god och <23 som begränsad sexuell funktion/livskvalitet.

Översikten av Callens [73] rapporterar en genomsnittlig FSFI totalpoäng om 25,2 (SD=3,7) efter dilatationsbehandling (5 studier). Totalpoängen är högre efter kirurgisk behandling (18 studier) 27,9 (SD=3,0), liksom i en liten studie av nio personer med CAIS som inte erhållit någon behandling alls; 27,6 (SD 4,8). Utfallet ”tillfredställande förmåga till samlag och orgasm” rapporteras i 15 dilatationsstudier och uppgår till 74 procent (oklart om det är andel av deltagare eller tillfällena som avses).

Även översikten av McQuillan & Grover [76] rapporterar lägst genomsnittlig totalpoäng på FSFI efter dilatationsbehandling: 25,7 (3 studier). Genomsnittlig poäng för samtliga kirurgiska behandlingar rapporteras inte men varierar mellan 27,8—29,9 för olika operationstekniker och baseras på mellan 1 och 5 studier.

Anatomiskt resultat

Anatomiskt resultat rapporteras på olika sätt i de två översikterna och det framgår att definitioner och tröskelvärden för behandlingsframgång varierar i de inkluderade studierna. Översikten av McQuillan & Grover [72] rapporterar att vaginalt djup i genomsnitt uppgick till 6.7 cm (CI 5.26–8.04 cm) efter dilatation (26 studier). Ett medelvärde för samtliga kirurgiska behandlingar rapporteras inte men alla medelvärden för de olika operationsteknikerna är högre än vid dilatation och varierar mellan 7.9 cm och 12.9 cm (10-50 studier i underlagen).

Översikten av Callens [73] rapporterar andelen studier där författarna angett ”anatomisk framgång” efter behandlingen med varierande definitioner. I dilatations-studier med definitionerna >6, >7 och >8 cm hade 78, 69 respektive 33 procent av behandlingarna haft anatomisk framgång, utan påvisbara skillnader mellan personer med MRKH och CAIS (antal studier i underlagen 11/3/3). I kirurgistudier uppgick andelen med anatomisk framgång enligt olika definitioner till mellan 83 och 99 procent för olika operationstekniker (5-58 studier i underlagen).

Vad gäller faktorer som påverkar behandlingsresultatet finner Callens [73] ett samband med patientens ålder (bättre anatomiskt resultat över 18 år) och behandlingens utformning (högre dilatationsfrekvens viktigare än sammanlagd behandlingstid). Det är okänt om behandlingsresultatet påverkas av en kvarvarande mödomshinna och om bäckenbotten som tänjs ut har annan elasticitet än vagina.

Vidare är det oklart hur länge dilatationsbehandlingen totalt behöver fortgå innan optimal anatomisk funktion uppnås; tillgängliga studier visar på perioder från mellan 4-6 veckor upp till 11 månader. Enligt författarna tyder tillgängliga data även på att fortsatt dilatation är nödvändig om uppnådd vaginal storlek ska kvarstå under perioder då patienten inte har samlag. Vidare sammanfattar Callens [73] att en misslyckad dilatationsbehandling inte påverkar behandlingsresultatet om en operation skulle genomföras senare.

Behandlingskomplikationer vid dilatationsbehandling

Av översikterna framgår att 1,6–1,8 procent av deltagarna i dilatationsbehandling har drabbats av fysiska komplikationer. McQuillan & Grover [72] rapporterar antal deltagare med fistelbildning (n=1), ruptur av vaginalvägg (n=1), stänkblödning (n=2) samt vaginal prolaps (n=9). Callens [73] beskriver problem med urinvägarna (1 %), smärta och blödning (0.5 %) och vaginal prolaps (0.3 %). I Callens ingår fyra studier i underlaget med en genomsnittlig uppföljningstid om 4,2 år (SD=3,4) och en variationsvidd på 0,3 månader—27 år (motsvarande rapportering saknas i McQuillan).

Vidare visar båda översikterna att den vanligaste komplikationen vid dilatation är att behandlingen misslyckas. McQuillan & Grover [72] rapporterar ”failure” eller behandlingssägran hos sammanlagt 16,8 procent av deltagarna (135/802). Callens [73] beskriver att 11 procent av dilatationsbehandlingarna i studierna misslyckas av olika orsaker. Här ingår bristande motivation (6 studier), bristande följsamhet till behandlingen (4 studier), brist på enskildhet för att genomföra behandlingen (2 studier), reseavstånd till mottagningen (n=1), avsaknad av relation vid behandlingsstart (3 studier), låg ålder hos studiedeltagare (1 studie), kulturella eller religiösa skäl (2 studier), inlärnings-

svårigheter (1 studie), interpersonell konflikt rörande behandlingen (1 studie), psykisk problematik (2 studier) obehag/smärta (4 studier), avsaknad av grop (dimple) att börja med (2 studier) och kraftig bäckenbotten (2 studier).

Behandlingskomplikationer vid kirurgiska ingrepp

Nedan beskrivs hur stor andel av studiedeltagarna som fick komplikationer i samband med kirurgi enligt översikten av Callens [73].⁸ Majoriteten av studiedeltagarna har MRKH (83—100%); mellan 1 och 8,3 procent har AIS eller annan DSD (t ex CAH, mixed GD). I en del studier har dilatationsbehandling rekommenderats eller genomförts efter operationen för att upprätthålla operationsresultatet (gäller samtliga operationstekniker). Den genomsnittliga uppföljningstiden i studier av olika operationstekniker varierar mellan 1,6 år och 4,3 år. Uppföljningstiden för enskilda deltagare varierar överlag stort och som mest mellan 1 månad och 50 år.

Intraoperativa komplikationer

Perforation/skada på blåsa, tarm: 0—3,8 procent, blödning: 0—1,9 procent (variationen inkluderar samtliga operationstekniker).

Postoperativa komplikationer för olika operationstekniker

Forcerad dilatation (19 studier varav 16 med Vecchiettimetodik): infektion vanligast (2,1 %), övriga (hematuri, nekros, fistelbildning, etc) ≤ 1 procent).

Vaginalplastik med tarmslemhinna (48 studier): stenosis vanligast (9,5 %) följt av slemhinneprolaps (3,2 %), vaginal sekretion (2,9 %), infektion (2,3 %), tarmobstruktion (1,2 %), övriga 0—1,2 procent.

Vaginalplastik med peritoneum (17 studier): Neovaginal granulationsvävnad vanligast (8,7 %), följt av strikturer/stenoser/kontrakturer (5,1 %), fistel (1 %), blödning efter samlag (1 %), problem med urinretention (1 %), övriga ≤ 1 procent.

Vulvovaginalplastik (7 studier): såröppning (3 %), vaginal hårväxt (1 %), hematoma och infektion ≤ 1 procent.

Vaginalplastik med hudlambå (13 studier): ärrbildning och stenosis vanligast (5,8 %) tillsammans med vaginal hårväxt (5,8 %), följt av partiell nekros av transplantat (3,5 %), fistel (2,3 %), infektion (2,3 %).

McIndoe teknik (58 studier): infektion vanligast (7,3 %), strikturer, kontrakturer (4,9%), fistelbildning (2,4 %), övriga komplikationer ≤ 1 procent.

Vaginalplastik utan transplantat (11 studier): strikturer, kontrakturer (8,6 %), fistelbildning (3,3 %).

Senare tillkomna primärstudier

Gallring bland publikationer från 2013 identifierade även två primärstudier [74, 75] som hade tillkommit sedan översikterna ovan publicerades.

Cheikhelard m fl (2018) [74] rapporterar i en nationell multicenterstudie från Frankrike, uppföljning av 131 vuxna kvinnor med MRKH som genomgått behandling innan 1995. Genomsnittsålder vid inklusion i studien var 26,5 år (SD=5,5). Samtliga deltagare hade genomgått behandling för vaginal agenesi minst ett år tillbaka i tiden, varav 71 med kirurgi som första insats och 40 med dilatation som första insats. En tredje grupp om 20 deltagare hade utvidgat vagina genom samlag.

⁸ I översikten av McQuillan ges endast antal deltagare, inga proportioner.

Vid uppföljningstillfället träffade deltagarna en erfaren gynekolog som ställde frågor om medicinsk historik och genomförde en gynekologisk undersökning samt administrerade tre frågeformulär. Det primära utfallsmåttet "allmän livskvalitet" mättes med World Health Organization Quality of Life instrument (WHOQOL-BREF). Sekundära utfallsmått var sexuell livskvalitet (Female Sexual Function Index; FSFI), sexuell distress (Female Sexual Distress Scale Revised; FSDDS-R), samt vaginas djup och vidd.

Dilatationsbehandlingen hade varat i 0 till 44 månader (median 6) och hade om-fattat mellan 1 och 14 dilatationstillfällen per vecka (median 5.5). Hälften av deltagarna rapporterade att fortsatt underhållsbehandling krävdes 1 till 7 gånger per vecka (median 1). Sju deltagare rapporterade någon behandlingskomplikation (smärta, blödning, infektion i urinvägar eller vagina). Tretton av 40 deltagare (33 %) hade bytt till kirurgisk behandling efter avslutad dilatationsbehandling (0.9—91.3 månader efteråt, median 10.7). Skälen som rapporterades var smärta, misslyckande eller vägran att fortsätta.

Kirurgisk behandling rapporterades sammanlagt av 84 deltagare (inklusive de 13 som startat med dilatationsbehandling men misslyckats). Merparten av vaginoplastikerna hade genomförts med vävnad från sigmoideumkolon (68 %) och resterande med andra tekniker (Davidov n=8, Dupuythren n=8, Vecchietti n=6, McIndoe n=5). Trettiofem (42 %) hade använt en vaginal protes efter operationen (0,2—30 månader, median 3) och 52 (62 %) behövde fortsatt dilatationsbehandling. Trettiofyra deltagare (40,5 %) rapporterade någon behandlingskomplikation (med blödning, infektion, vaginal stenosis vanligast förekommande) och 17 av de 34 hade genomgått mellan 1 och 4 kompletterande operationer.

Resultaten visade inga skillnader i allmän livskvalitet mellan de tre grupperna. Vad gäller sexuell livskvalitet (FSFI) rapporterade gruppen som endast hade använt samlag signifikant högre sexuell livskvalitet än grupperna som hade genomgått dilatationsbehandling respektive kirurgi ($p=.048$ i båda jämförelserna). Enligt norm för en allmänbefolkning tolkas en totalpoäng för FSFI >30 som väldigt god, 23—29 som god och <23 som begränsad sexuell livskvalitet. I grupperna med MRKH var den genomsnittliga totalpoängen 30.2 för gruppen som utvidgat vagina med samlag (variationsvidd 7,8—34,8) medan den var 24,7 för gruppen med dilatationsbehandling (2,6—34,4) och 26,0 för gruppen som genomgått kirurgi (2,8—34,8). Inga signifikanta skillnader sågs mellan grupperna dilatations- och kirurgisk behandling.

En hög andel (70 procent) av alla deltagare rapporterade sexuell distress (FSDDS-R > 11). Rädsla för dyspareuni (smärta vid samlag) var den främsta orsaken. Andelen med distress var lägre bland de som endast hade använt samlag (50 %) vs. kirurgi (72 %) och dilatation (77 %) och gruppernas medelpoäng på FSDDS-R följde samma mönster (10/17/20). Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta ($p=.10$ — $.38$).

Vad gäller anatomiska resultat var vaginas djup genomsnittligen kortare i gruppen med dilatationsbehandling (9,3 cm/variationsvidd 5,5—12) än i de två andra grupperna ($p=.039$). Ingen skillnad sågs mellan grupperna som hade opererats (11 cm/6—15) respektive som hade vidgat vagina med samlag (11 cm/6—12,5). Medianvärde för vaginas vidd beräknat för samtliga deltagare var 3 cm; inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan grupperna.

Studien av **Herlin m fl** (2018) [75] bygger på genomgång av patientjournaler för 168 kvinnor med MRKH som identifierats via ICD-10 koder i det danska patientregistret mellan 1994 och 2015. Anatomiska resultat och komplikationer rapporteras för de 139 patienter som hade behandlats för vaginal agenesi vid något av fyra universitetssjukhus (29 patienter erhöll ej behandling, skälen framgår ej).

Av 139 patienter hade 59 genomgått kirurgisk behandling (42,4 %), varav merparten med McIndoes teknik (n=54). Av de resterande åttio patienterna hade sextio genomgått dilatationsbehandling enligt Frank's metod medan 20 hade använt samlag för dilatation. Stöd från psykolog, sexolog eller patientgrupp nämnades i endast 33/168 journaler (19,6 %). Mediantiden för uppföljning var 5,6 år, 2,1 år och 3,9 år för patienter som behandlats med kirurgi/McIndoe, med dilatation respektive med dilatation genom samlag. Inga ålderskillnader för behandlingsstart sågs mellan grupperna.

Anatomiska resultat visade att vaginas genomsnittliga djup uppgick till 8,7 cm i gruppen med dilatation genom samlag (95 % KI 7,9-9,5) och 7,3 cm i gruppen med dilatationsbehandling enligt Frank's metod (95 % KI 6,7-7,9). Genomsnittligt vaginalt djup efter kirurgi med McIndoe's metod uppgick till 7,4 cm (95 % KI 6,8-8,1). Efter Bonferronikorrigerings var endast skillnaden mellan dilatation genom samlag vs. dilatation med Frank's metod statistiskt signifikant ($p=.03$). Skillnaden mellan kirurgi och dilatation genom samlag närmade sig statistiskt signifikans ($p=.07$). Ingen skillnad i vaginalt djup sågs mellan grupperna som behandlats med kirurgi/McIndoe och dilatationsbehandling med Frank's metod ($p=1.00$).

I gruppen som behandlats med kirurgi/McIndoe hade 35 av 54 deltagare en eller haft flera komplikationer under uppföljningsperioden (65 %). Vanligast var vaginal stenos eller tillbakabildning (n=19, 35 %), följt av granulationsvävnad (n=13, 24 %) och infektion (n=12, 22 %). Arton av patienterna (33 %) hade genomgått kompletterande operation på grund av komplikationer, varav fem vid minst två tillfällen.

Komplikationer var mindre vanliga i grupperna som använt dilatation. I gruppen med dilatation genom Frank's metod beskrevs komplikationer i form av låg följsamhet till behandling (n=15, 25 %) och uttänjning av uretra (n=5, 8 %). Bland de med dilatation genom samlag rapporterades låg följsamhet för en patient.

Studien av Herlin [75] visade även att metoderna för diagnostik och behandling har förändrats under studieperioden. Innan 2004 användes primärt laparoscopi och laparotomi för diagnostik (n=58, 74,4 %) medan MRT och andra radiologiska undersökningar dominerat efter 2004 (n=57, 82,6 %). En liknande förändring ses i valet av behandling då den först valda behandlingen innan 2004 var kirurgisk för flertalet (n=52, 73 %) medan dilatationsbehandling har utgjort förstahandsval för de som behandlats efter 2004 (n=61, 89,7%).

Metodbeskrivning

Arbetet har i stora drag följt Socialstyrelsens arbetsprocess för framtagande av kunskapsstöd med rekommendationer. Avsteg från processen har gjorts med hänsyn till projektets ramar när de bedömts rimliga ur kvalitetssynpunkt.

Arbetsgrupper

Projektgruppens experter har sammanställt och granskat kunskapsstödet textavsnitt samt bistått projektledningen med sakkunskap genom hela projektet. Rekommendationsgruppen har tagit ställning till de rekommendationer som föreslagits av projektledningen efter samråd med experter i projektgruppen. Utöver områdesexperter har patientföreträdare och etisk expert ingått i rekommendationsgruppen (se *Projektorganisation* i kunskapsstödet för medverkande och deras respektive expertis).

Vetenskapliga underlag

Riktade litteratursökningar i samarbete med informationsspecialist har inte genomförts för sammanlagt fem frågeställningar (rekommendationer). Dessa rör omhändertagande i multidisciplinära team (2 st), planerad övergång till vuxenvård, information till förälder om juridiskt kön och framtida könsidentitet, samt psykosocialt stöd till patienter. Mot bakgrund av frågeställningarnas karaktär och forskningsområdets förutsättningar har Socialstyrelsen bedömt sannolikheten som liten, att det existerar prospektiva, jämförande studier som undersöker åtgärdernas nytta/risk (lägstnivå för evidensgradering med GRADE).

Litteratursökningar och urval av publikationer för de övriga frågeställningarna har genomförts med vissa begränsningar, liksom dokumentationen i anslutning. Gallring och urval av abstracts och fulltexter har gjorts av endast en person. Underlaget om malignitet vid CAIS har tagits fram av en expert i projektgruppen i samarbete med projektledningen. Övriga underlag har sammanställts av projektledningen vid Socialstyrelsen.

Beprövad erfarenhet

Erfarenhetsbaserad kunskap ("beprövad erfarenhet") bland svenska experter om åtgärdernas nytta och risk, och i vissa fall om behovet av åtgärderna, har inhämtats genom enkät till rekommendationsgruppen. Detta utgör ett avsteg från det ordinarie förfarandet att inhämta beprövad erfarenhet från en konsensuspanel, som är fristående från rekommendationsgruppen. Även internationella konsensusuttalanden publicerade i vetenskapliga tidskrifter har beaktats och betraktats som en form av dokumenterad, beprövad erfarenhet.

Motivering av rekommendationer

Socialstyrelsens rekommendationer har vanligen någon av följande formuleringar:

- bör (stark, positiv rekommendation)
- kan (svag, positiv rekommendation)
- kan i undantagsfall (svag, negativ rekommendation)
- bör inte (stark, negativ rekommendation).

För rekommendationen om urogenital kirurgi för barn med 46,XX CAH har även en FoU-rekommendation övervägts, något som kan förordas under vissa förutsättningar⁹.

Vid motivering av rekommendationernas styrka och riktning har tagits hänsyn till befintlig kunskap om åtgärdens nytta och risker, och balansen däremellan. Därtill har ytterligare aspekter beaktats när det bedömts som relevant för den aktuella frågeställningen/rekommendationen: tillståndets allvarlighetsgrad/behovet av åtgärden, patienters värderingar och acceptans för åtgärden, samt åtgärdens påverkan på patientens möjlighet till självbestämmande och delaktighet i sin vård. Aspekterna beskrivs kort nedan.

Åtgärdens önskade och oönskade effekter (nytta/risk)

En förutsättning för en positiv rekommendation, dvs *Hälso- och sjukvården bör* (stark) och *Hälso- och sjukvården kan* (svag), är att åtgärdens önskade effekter väger tyngre än dess oönskade effekter. Om de oönskade effekterna av en åtgärd bedöms överväga talar det för en negativ rekommendation, dvs *Hälso- och sjukvården bör inte* (stark) eller *Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall* (svag).

Behovet av åtgärden utifrån tillståndets svårighetsgrad

Bedömningen baseras på risken för negativ påverkan på livskvalitet och risken för förtida död, om åtgärden inte ges. I begreppet livskvalitet ingår

- fysiska och psykiska symtom
- funktionsnedsättning
- praktiska konsekvenser eller aktivitetsbegränsningar
- sociala konsekvenser och delaktighetsinskränkningar.

Ett stort behov av åtgärden talar för en positiv rekommendation, och omvänt.

⁹ Socialstyrelsen kan ge rekommendationen FoU (forskning och utveckling) om en åtgärd är ny och det saknas tillräcklig kunskap om effekten, eller om en åtgärd har införts i vården eller omsorgen trots att det saknas tillräcklig kunskap om effekten. När verksamheter följer hur åtgärden fungerar kan ny kunskap sammanställas. Det kan göras i form av antingen forskning som är knuten till ett universitet eller en lokal utvärdering utifrån registerdata om hur åtgärden används och vilka effekter som ses hos patienterna eller brukarna, till exempel i samverkan med en FoU-enhet. Det är också viktigt att det pågår någon typ av forskning, så att det finns hopp om ny kunskap så småningom. FoU sätts inte om det ändå finns viss, begränsad kunskap för frågeställningen.

Åtgärdens acceptans bland patienter

En förutsättning för en positiv rekommendation är att de flesta patienter kan förväntas acceptera de önskade effekterna (i vid bemärkelse) för att få del av de önskade effekterna. Om det finns en osäkerhet i hur patienterna värderar effekterna, eller om det finns en stor variation inom patientgruppen i hur man värderar effekterna, så talar det emot en stark rekommendation.

Åtgärdens påverkan på patientens möjlighet till självbestämmande och delaktighet

En åtgärd som ökar patientens möjlighet till självbestämmande och delaktighet talar för en positiv rekommendation, och omvänt.

Grad av konsensus

Full konsensus i rekommendationsgruppen har inte uppnåtts för två av de tio rekommendationerna:

- Ett par deltagare har ansett att den svagt, negativa rekommendationen för genital kirurgi vid 46,XX CAH inte är tillräckligt restriktiv, dvs ”bör inte” har föredragits.
- Ett par deltagare har ansett att information om juridiskt kön vs. könsidentitet bör ges till alla föräldrar efter avslutad nyföddhetsutredning, oavsett vilken diagnos barnet har.

Sökdokumentation

Psykosocialt stöd - föräldrar

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-09-24

Ämne: Intersex: psykosocialt stöd till föräldrar

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---------------|------------|---|----------------------------|
| PubMed | | | |
| 1. | Mesh/FT | Disorders of Sex Development[Mesh] OR sexual development disorder*[tiab] OR disorders of sexual development[tiab] OR intersex*[tiab] OR sexual differentiation disorder*[tiab] OR sex differentiation disorder*[tiab] OR disorders of sex development[tiab] OR sex development disorder*[tiab] OR disorder of sex development[tiab] OR hermaphrodit*[tiab] OR pseudohermaphrodit*[tiab] OR undervirilisation[tiab] OR undervirilization[tiab] OR undermasculinisation[tiab] OR undermasculinization[tiab] OR testicular feminization[tiab] OR sex chromosome DSD[tiab] OR disorders of gonadal development[tiab] OR disorders of testicular development[tiab] OR disorders of ovarian development[tiab] OR androgen excess[tiab] OR androgen resistance[tiab] OR disorders in androgen synthesis[tiab] OR disorders in androgen action[tiab] OR 45,X Turner syndrome[tiab] OR 47,XXY[tiab] OR Klinefelter syndrome[tiab] OR 45,X/46,XY[tiab] OR gonadal dysgenesis[tiab] OR ovotesticular DSD[tiab] OR 46,XX/46,XY[tiab] OR Swyer syndrome[tiab] OR gonadal regression[tiab] OR ovotesticular DSD[tiab] OR androgen biosynthesis defect*[tiab] OR 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency[tiab] OR 5a reductase deficiency[tiab] OR StAR mutations[tiab] OR Androgen Insensitivity Syndrome[tiab] OR CAIS[tiab] OR PAIS[tiab] OR LH receptor defect*[tiab] OR Leydig cell hypoplasia[tiab] OR persistent mullerian duct syndrome[tiab] OR PMDS[tiab] OR hypospadias[tiab] OR cloacal extrophy[tiab] OR testicular DSD[tiab] OR 21-hydroxylase deficiency[tiab] OR 11-hydroxylase deficiency[tiab] OR congenital adrenal hyperplasia[tiab] OR aromatase deficiency[tiab] OR cytochrome P450 oxidoreductase[tiab] OR vaginal atresia[tiab] OR MURCS[tiab] OR Ambiguous Genitalia[tiab] OR Genital Ambiguit*[tiab] OR hyperandrogenism[tiab] OR Androgen Insensitivity Syndrome[tiab] OR Denys-Drash Syndrome[tiab] OR Frasier Syndrome[tiab] OR Kallmann Syndrome[tiab] OR WAGR Syndrome[tiab] OR adrenogenital syndrome[tiab] OR adrenal hyperplasia[tiab] OR sexual infantilism[tiab] OR Gonadoblastoma[tiab] OR Sex Chromosome Disorders of Sex Development[tiab] | 46746 |
| 2. | Mesh/FT | "Family"[Mesh] OR family[tiab] OR families[tiab] OR parent*[tiab] OR mother*[tiab] OR father*[tiab] OR couple*[tiab] | 1722350 |
| 3. | Mesh/FT | "Counseling"[Mesh] OR "Genetic Counseling"[Mesh] OR "Decision Making"[Mesh] OR "Health Knowledge, | 2052309 |

Attitudes, Practice"[Mesh] OR "Social Support"[Mesh] OR "Community Networks"[Mesh] OR "Self-Help Groups"[Mesh] OR "Adaptation, Psychological"[Mesh] OR "Consumer Health Information"[Mesh] OR "Truth Disclosure"[MAJR] OR disclos*[tiab] OR "Health Communication"[Mesh] OR "Parental Consent"[Mesh] OR "Professional-Family Relations"[Mesh] OR communicat*[tiab] OR informed consent[ti] OR counseling[tiab] OR counselling[tiab] OR parental decision[tiab] OR decision-making[tiab] OR decision regret[tiab] OR decisional regret[tiab] OR parental education[tiab] OR parent education[tiab] OR educational intervention*[tiab] OR support*[ti] OR family support[tiab] OR psychosocial support[tiab] OR psychological support[tiab] OR social support[tiab] OR support needs[tiab] OR (network*[tiab] AND support*[tiab]) OR coping[tiab] OR knowledge[ti] OR inform*[ti] OR information[tiab] OR psychosocial intervention*[tiab] OR psychological intervention*[tiab]

4. 1 – 3 AND; English, Swedish

873 (179)

5.

Urogenital kirurgi, inkl dilatation

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-10-08

Ämne: Personer med Disorders of Sex Development, kirurgiska åtgärder

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---------------|------------|--|----------------------------|
| PubMed | | | |
| 6. | Mesh/FT | Disorders of Sex Development/surgery[Majr] OR sexual development disorder*[tiab] OR disorders of sexual development[tiab] OR intersex*[tiab] OR sexual differentiation disorder*[tiab] OR sex differentiation disorder*[tiab] OR disorders of sex development[tiab] OR sex development disorder*[tiab] OR disorder of sex development[tiab] OR differences of sex development[tiab] OR hermaphrodit*[tiab] OR pseudohermaphrodit*[tiab] OR undervirilisation[tiab] OR undervirilization[tiab] OR undermasculinisation[tiab] OR undermasculinization[tiab] OR testicular feminization[tiab] OR sex chromosome DSD[tiab] OR disorders of gonadal development[tiab] OR disorders of testicular development[tiab] OR disorders of ovarian development[tiab] OR androgen excess[tiab] OR androgen resistance[tiab] OR disorders in androgen synthesis[tiab] OR disorders in androgen action[tiab] OR 45,X Turner syndrome[tiab] OR 47,XXY[tiab] OR Klinefelter syndrome[tiab] OR 45,X/46,XY[tiab] OR gonadal dysgenesis[tiab] OR ovotesticular DSD[tiab] OR 46,XX/46,XY[tiab] OR Swyer syndrome[tiab] OR gonadal regression[tiab] OR ovotesticular DSD[tiab] OR androgen biosynthesis defect*[tiab] OR 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency[tiab] OR 5a reductase deficiency[tiab] OR StAR mutations[tiab] OR Androgen Insensitivity Syndrome[tiab] OR CAIS[tiab] OR PAIS[tiab] OR LH receptor defect*[tiab] OR Leydig cell hypoplasia[tiab] OR persistent mullerian duct | 32258 |

| | | | |
|-----|---------|--|-----------|
| | | syndrome[tiab] OR PMDS[tiab] OR hypospadias[tiab] OR cloacal extrophy[tiab] OR testicular DSD[tiab] OR 21-hydroxylase deficiency[tiab] OR 11-hydroxylase deficiency[tiab] OR congenital adrenal hyperplasia[tiab] OR aromatase deficiency[tiab] OR cytochrome P450 oxidoreductase[tiab] OR vaginal atresia[tiab] OR MURCS[tiab] OR Ambiguous Genitalia[tiab] OR Genital Ambiguit*[tiab] OR hyperandrogenism[tiab] OR Androgen Insensitivity Syndrome[tiab] OR Denys-Drash Syndrome[tiab] OR Frasier Syndrome[tiab] OR Kallmann Syndrome[tiab] OR WAGR Syndrome[tiab] OR adrenogenital syndrome[tiab] OR adrenal hyperplasia[tiab] OR sexual infantilism[tiab] OR Gonadoblastoma[tiab] | |
| 7. | Mesh/FT | "Gynecologic Surgical Procedures"[Majr:NoExp] OR Reconstructive Surgical Procedures[Majr] OR Genitalia/surgery[Majr] OR "Clitoris/surgery"[Majr] OR Hypospadias/surgery[Majr] OR Urethra/surgery[Majr] OR Vagina/surgery[Majr] OR Penis/surgery[Majr] OR Scrotum/surgery[Majr] OR "Orchiopexy"[Majr] OR Urethral Stricture/surgery[Majr] OR "Hysterectomy"[Majr] OR "Mastectomy"[Majr] OR "Penile Implantation"[Majr] OR "Penile Prosthesis"[Majr] OR "Cystoscopy"[Majr] OR "Laparoscopy"[Majr] | 257865 |
| 8. | Mesh/FT | genital surgery[tiab] OR genital correction surgery[tiab] OR neovaginal constructive technique[tiab] OR phalloplasty[tiab] OR urethroplasty[tiab] OR plastic neo-vaginal construction[tiab] OR vaginal dilatation[tiab] OR vulvoplasty[tiab] OR Vaginoplasty[tiab] OR labiaplasty[tiab] OR perineoplasty[tiab] OR genitoplasty[tiab] OR Clitoral reconstruct*[tiab] OR Clitoral reduction[tiab] OR clitoroplasty[tiab] OR (clitoris[tiab] AND (amputation[tiab] OR cutting[tiab])) OR gonadectomy[tiab] OR gonadal biopsy[tiab] OR breast enlargement[tiab] OR meatotomy[tiab] OR urethra reconstruction[tiab] OR urethral reconstruction[tiab] OR urethral dilatation[tiab] OR hypospadias surgery[tiab] OR hypospadias plasty[tiab] OR hypospadias repair[tiab] OR penile reconstruction[tiab] OR penile surgery[tiab] OR scrotal plasty[tiab] OR scrotal reconstruction[tiab] OR orchiopex*[tiab] OR hysterectom*[tiab] OR mastectom*[tiab] OR penile implant*[tiab] OR penile prosthesis[tiab] OR erectile implant*[tiab] OR cystoscopy[tiab] OR cystovaginoscopy[tiab] OR laparoscopy[tiab] OR laparoscopic surgery[tiab] OR suprapubic catheter*[tiab] OR genitoplasty[tiab] OR surgery[ti] OR surgical[ti] OR postoperative complication*[tiab] OR post-operative complication*[tiab] OR surgical outcome*[tiab] OR surgical procedure*[tiab] | 764311 |
| 9. | | 2 OR 3 | 927338 |
| 10. | | 1 AND 4 English | 1811 |
| 11. | | Filters activated: Systematic Reviews, English | 41 |
| 12. | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, English | 6 |
| 13. | | 5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] | 2 |
| 14. | Mesh/FT | "Observational Study" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR case control[tiab] OR cohort[tiab] OR comparative study[tiab] OR prospective | 5630929 |

| | | |
|-----|--|------------|
| 15. | study[tiab] OR retrospective study[tiab] OR observational study[tiab] OR case report[tiab] 5 AND 9 | 962 |
| 16. | Publication date from 2000/01/01 | 687 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-10-09

Ämne: Personer med Disorders of Sex Development, kirurgiska åtgärder

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | (MeSH descriptor: [Disorders of Sex Development] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR sexual NEXT development NEXT disorder* OR "disorders of sexual development" OR intersex* OR sexual NEXT differentiation NEXT disorder* OR sex NEXT differentiation NEXT disorder* OR "disorders of sex development" OR sex NEXT development NEXT disorder* OR "disorder of sex development" OR hermaphrodit* OR pseudohermaphrodit* OR undervirilisation OR undervirilization OR undermasculinisation OR undermasculinization OR "testicular feminization" OR "sex chromosome DSD" OR "disorders of gonadal development" OR "disorders of testicular development" OR "disorders of ovarian development" OR "androgen excess" OR "androgen resistance" OR "disorders in androgen synthesis" OR "disorders in androgen action"):ti,ab,kw | 119 |
| 2. | FT | ("Turner syndrome"):ti,ab,kw | 270 |
| 3. | FT | ("Klinefelter syndrome" OR "gonadal dysgenesis" OR "ovotesticular DSD" OR "Swyer syndrome" OR "gonadal regression" OR "androgen biosynthesis defect"):ti,ab,kw | 98 |
| 4. | FT | ("17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency" OR "5a reductase deficiency" OR "StAR mutations" OR "Androgen Insensitivity Syndrome" OR CAIS OR PAIS OR "LH receptor defect" OR "Leydig cell hypoplasia" OR "persistent mullerian duct syndrome" OR PMDS OR hypospadias OR "cloacal extrophy" OR "testicular DSD" OR "21-hydroxylase deficiency" OR "11-hydroxylase deficiency" OR "congenital adrenal hyperplasia" OR "aromatase deficiency" OR "cytochrome P450 oxidoreductase" OR "vaginal atresia" OR MURCS OR "Ambiguous Genitalia" OR Genital NEXT Ambiguit* OR hyperandrogenism OR "Androgen-Insensitivity Syndrome" OR "Denys-Drash Syndrome" OR "Frasier Syndrome" OR "Kallmann Syndrome" OR "WAGR Syndrome" OR "adrenogenital syndrome" OR "adrenal hyperplasia" OR "sexual infantilism" OR Gonadoblastoma):ti | 553 |
| 5. | | 1 -4 OR | 978 |
| 6. | Mesh | MeSH descriptor: [Gynecologic Surgical Procedures] this term only OR MeSH descriptor: [Reconstructive Surgical Procedures] explode all trees OR MeSH descriptor: [Genitalia] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR MeSH descriptor: [Clitoris] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR MeSH descriptor: [Hypospadias] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR MeSH descriptor: [Urethra] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR | 16846 |

| | | |
|-----|--|--|
| | MeSH descriptor: [Vagina] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR | |
| | MeSH descriptor: [Penis] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR | |
| | MeSH descriptor: [Scrotum] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR | |
| | MeSH descriptor: [Orchiopexy] explode all trees OR | |
| | MeSH descriptor: [Penile Implantation] explode all trees OR | |
| | MeSH descriptor: [Urethral Stricture] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR | |
| | MeSH descriptor: [Hysterectomy] explode all trees OR | |
| | MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees OR | |
| | MeSH descriptor: [Penile Prosthesis] explode all trees OR | |
| | MeSH descriptor: [Cystoscopy] explode all trees OR | |
| 7. | FT (genital NEXT surgery OR genital NEXT correction NEXT surgery OR neovaginal NEXT constructive NEXT technique OR phalloplasty OR urethroplasty OR plastic NEXT neo-vaginal NEXT construction OR vaginal NEXT dilatation OR vulvoplasty OR Vaginoplasty OR labiaplasty OR perineoplasty OR genitoplasty OR Clitoral NEXT reconstruct* OR Clitoral NEXT reduction OR clitoroplasty OR (clitoris AND (amputation OR cutting)) OR gonadectomy OR gonadal biopsy OR breast NEXT enlargement OR meatotomy OR urethra NEXT reconstruction OR urethral NEXT reconstruction OR urethral NEXT dilatation OR hypospadias NEXT surgery OR hypospadias NEXT plasty OR hypospadias NEXT repair OR penile NEXT reconstruction OR penile NEXT surgery OR scrotal NEXT plasty OR scrotal NEXT reconstruction OR orchiopex* OR hysterectom* OR mastectom* OR penile implant* OR penile NEXT prosthesis OR erectile NEXT implant* OR cystoscopy OR cystovaginoscopy OR laparoscopy OR laparoscopic NEXT surgery OR suprapubic NEXT catheter* OR genitoplasty OR postoperative NEXT complication* OR post-operative NEXT complication* OR surgical NEXT outcome* OR surgical NEXT procedure*); ti, ab, kw | 63995 |
| 8. | 6 OR 7 | 101978 |
| 9. | 5 AND 8 | 159 |
| 10. | Publication Year from 2000- | CDSR 1 |
| | | Cochrane Protocol 1 CENTRAL 139 |

Kompletterande sökning avseende 46,XX CAH gjord i mars 2020 enligt nedan. Inga senare tillkomna prospektiva, jämförande studier identifierades.

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-03-11

Ämne: Personer med Disorders of Sex Development, kirurgiska åtgärder

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---------------|------------|--|----------------------------|
| PubMed | | | |
| 1. | Mesh/FT | 21-hydroxylase deficiency[tiab] OR 11-hydroxylase deficiency[tiab] OR congenital adrenal hyperplasia[tiab] | 5348 |

| | | | |
|----|---------|--|-----------|
| 2. | Mesh/FT | "Gynecologic Surgical Procedures"[Majr:NoExp] OR Reconstructive Surgical Procedures[Majr] OR Genitalia/surgery[Majr] OR "Clitoris/surgery"[Majr] OR Urethra/surgery[Majr] OR Vagina/surgery[Majr] | 185155 |
| 3. | FT | "genital surgery" OR "genital correction surgery" OR urethroplasty OR "plastic neo-vaginal construction" OR "vaginal dilatation" OR vulvoplasty OR Vaginoplasty OR labiaplasty OR genitoplasty OR "Clitoral reconstruct*" OR "Clitoral reduction" OR clitoroplasty OR (clitoris AND (amputation OR cutting)) OR "urethra reconstruction" OR "urethral reconstruction" OR "urethral dilatation" OR genitoplasty OR "postoperative complication*" OR surgery OR surgical | 725951 |
| 4. | | 2 OR 3 | 873463 |
| 5. | | 1 AND 4 | 22 |
| | | Publication date from 2018/10/01 | |
| 6. | | Filters activated: Systematic Reviews, Meta-analysis | 1 |
| 7. | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, English | 0 |

Cochrane Library

| | | | |
|-----|--|--|----------|
| 8. | | hydroxylase deficiency OR "congenital adrenal hyperplasia");ti OR (hydroxylase deficiency OR "congenital adrenal hyperplasia"):ab | 100 |
| 9. | | ("genital surgery" OR "genital correction surgery" OR urethroplasty OR "plastic neo-vaginal construction" OR "vaginal dilatation" OR vulvoplasty OR Vaginoplasty OR labiaplasty OR genitoplasty OR "Clitoral reconstruct*" OR "Clitoral reduction" OR clitoroplasty OR (clitoris AND (amputation OR cutting)) OR "urethra reconstruction" OR "urethral reconstruction" OR "urethral dilatation" OR genitoplasty OR "postoperative complication*"):ti,ab,kw | 29190 |
| 10. | | 8 AND 9 | 0 |
| | | Publication date from 2018/10/01 | |

Malignitetsrisk vid CAIS

Tidsmässig avgränsning från 2014 för att fånga publikationer som tillkommit efter litteratursökningarna som gjordes i Chen 2015 [77].

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-03-28

Ämne: Malignitet och bendensitet vid androgen insensitivitet

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 11. | Mesh/FT | "Androgen-Insensitivity Syndrome"[Mesh] OR androgen resistance syndrome[tiab] OR androgen insensitivity syndrome[tiab] OR testicular feminization[tiab] OR partial androgen insensitivity[tiab] OR androgen receptor deficiency[tiab] OR complete androgen insensitivity[tiab] OR CAIS[tiab] OR PAIS[tiab] | 3781 |
| 12. | Mesh/FT | "Neoplasms"[Mesh:noexp] OR "Testicular Neoplasms"[Mesh] OR Gonadoblastoma[Mesh] OR Gonadoblastoma[tiab] OR testicular cancer[tiab] OR testis cancer[tiab] OR malignancy[tiab] OR malignant[tiab] OR germ cell tumor*[tiab] OR germ cell tumour*[tiab] OR germ cell cancer[tiab] OR gonadal tumor*[tiab] OR gonadal tumour*[tiab] | 838746 |
| 13. | Mesh/FT | "Castration"[Mesh:NoExp] OR gonadectom*[tiab] | 24389 |

| | | | |
|-----|---------|--|-----------|
| 14. | Mesh/FT | "Risk Factors"[Mesh] OR "Time-to-Treatment"[Mesh] OR "Time Factors"[Mesh] OR time[tiab] OR timing[tiab] OR risk*[tiab] | 5575151 |
| 15. | | 1-4 From 2014-; English | 24 |
| 16. | Mesh/FT | "Bone and Bones/pathology"[Mesh] OR "Bone Density"[Mesh] OR bone density[tiab] OR bone mineral density[tiab] | |
| 17. | | 1 AND 6 From 2014-; English | 5 |

Exkluderade publikationer

| Referens | Anledning till exklusion |
|--|---|
| Morris 1953 [78] | Deltagarna ingår i Morris 1963 [34] |
| Dewhurst 1971 [79] | Deltagarna ingår i Dewhurst 1971 [39] |
| Skakkebekk 1978 [80] | Population ej relevant |
| Müller & Skakkebaek 1984 [81] | Brief report, sannolikt samma grupp som i Müller 1984 [42] |
| Rutgers 1987 [82] | Rapporterade fall ingår sannolikt i Rutgers 1991 [44] |
| McNeill 1997 [83] | Fallrapport, patienten ingår i Chaudhry 2017 [35] |
| Ahmed 2000 [84] | Deltagarna ingår i Chaudhry 2017 [35] |
| Hannema 2006 [85] | Deltagarna ingår i Chaudhry 2017 [35] |
| Audi 2010 [86] | Särrapporterar ej CAIS/PAIS för deltagare med histologiska resultat |
| Pizzo 2013 [87] | Rapporterar ej malignitet eller GCNIS |
| Subramaniam 2013 [88] | Särrapporterar ej CAIS/PAIS |
| Jiang 2016 [89] | Deltagarna ingår i Huang 2017 |
| Berglund 2016 [90]; Berglund 2018 [91] | Särrapporterar ej CAIS/PAIS, ej histologi |
| Chen 2018 [92] | Särrapporterar ej CAIS/PAIS |
| Quigley 1995 [93] Cools 2006 [94] Hughes 2006 [4] Fallat 2006 [95] Looijenga 2009 [96] Deans 2012 [97] Chen 2015 [77] Patel 2016 [98] Cools 2014 [99] Pleskacova 2010 [100] van der Zwan 2015 [101] Mongan 2016 [102] Cools & Looijenga 2017 [103] | Genomgångna översiktsartiklar, guidelines, best practice, etc |

Sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-15

Ämne: Personer med Disorders of Sex Development, sexual rådgivning

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---------------|------------|---|----------------------------|
| PubMed | | | |
| 1. | Mesh/FT | Disorders of Sex Development/surgery[Majr] OR sexual development disorder*[tiab] OR disorders of sexual development[tiab] OR intersex*[tiab] OR sexual differentiation disorder*[tiab] OR sex differentiation disorder*[tiab] OR disorders of sex development[tiab] OR sex development disorder*[tiab] OR disorder of sex development[tiab] OR differences of sex development[tiab] OR hermaphrodit*[tiab] OR pseudohermaphrodit*[tiab] OR undervirilisation[tiab] OR undervirilization[tiab] OR undermasculinisation[tiab] OR undermasculinization[tiab] OR testicular feminization[tiab] OR sex chromosome DSD[tiab] OR disorders of gonadal development[tiab] OR disorders of testicular development[tiab] OR disorders of ovarian development[tiab] OR androgen excess[tiab] OR androgen resistance[tiab] OR disorders in androgen synthesis[tiab] OR disorders in androgen action[tiab] OR 45,X Turner syndrome[tiab] OR 47,XXY[tiab] OR Klinefelter syndrome[tiab] OR 45,X/46,XY[tiab] OR gonadal dysgenesis[tiab] OR ovotesticular DSD[tiab] OR 46,XX/46,XY[tiab] OR Swyer syndrome[tiab] OR gonadal regression[tiab] OR ovotesticular DSD[tiab] OR androgen biosynthesis defect*[tiab] OR 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency[tiab] OR 5a reductase deficiency[tiab] OR StAR mutations[tiab] OR Androgen Insensitivity Syndrome[tiab] OR CAIS[tiab] OR PAIS[tiab] OR LH receptor defect*[tiab] OR Leydig cell hypoplasia[tiab] OR persistent mullerian duct syndrome[tiab] OR PMDS[tiab] OR hypospadias[tiab] OR cloacal extrophy[tiab] OR testicular DSD[tiab] OR 21-hydroxylase deficiency[tiab] OR 11-hydroxylase deficiency[tiab] OR congenital adrenal hyperplasia[tiab] OR aromatase deficiency[tiab] OR cytochrome P450 oxidoreductase[tiab] OR vaginal atresia[tiab] OR MURCS[tiab] OR Ambiguous Genitalia[tiab] OR Genital Ambiguit*[tiab] OR hyperandrogenism[tiab] OR testicular feminization syndrome[tiab] OR androgen receptor deficiency[tiab] OR DHTR deficiency[tiab] OR partial androgen insensitivity[tiab] OR WAGR syndrome[tiab] OR Denys-Drash Syndrome[tiab] OR Frasier syndrome[tiab] OR Kallmann Syndrome[tiab] OR Kallmann's syndrome[tiab] OR adrenogenital syndrome[tiab] OR adrenal hyperplasia[tiab] OR sexual infantilism[tiab] OR "Vagina/abnormalities"[Mesh] OR "Mullerian Ducts/abnormalities"[Mesh] OR "Mullerian aplasia" [Supplementary Concept] OR "Vagina, absence of" [Supplementary Concept] OR Mullerian aplasia[tiab] OR müllerian agenes*[tiab] OR Mullerian Duct Aplasia[tiab] OR Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser[tiab] OR MRKH syndrome[tiab] OR vaginal agenes*[tiab] OR vaginal hypoplasia[tiab] OR vaginal aplasia[tiab] OR congenital absence of vagina[tiab] OR mullerian hypoplasia[tiab] OR absence of vagina[tiab] | 35884 |

| | | | |
|----|---------|--|------|
| 2. | Mesh/FT | "Sex Counseling"[Mesh] OR sex counsel*[tiab] OR sexual counsel*[tiab] OR sexological counsel*[tiab] OR sexual consultation*[tiab] OR sex consultation*[tiab] OR sexological consultation*[tiab] OR sexological treatment*[tiab] OR sexual advice*[tiab] OR sexological therap*[tiab] OR sexological intervention*[tiab] OR PLISSIT[tiab] OR sex guidance*[tiab] OR sexual guidance*[tiab] OR sexological guidance*[tiab] | 1419 |
| 3. | | 1 AND 2 Filters: English | 9 |
| 4. | | | |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2019-01-15

Ämne: Personer med Disorders of Sex Development, sexual rådgivning

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | FT | "sex counsel" OR sexual counsel*" sexological counsel*" OR "sexual consultation" OR "sex consultation*" OR "sexological consultation*" OR "sexological treatment" OR "sexual advice*" OR "sexological therapy" OR "sexological intervention" OR PLISSIT OR "sex guidance*" OR "sexual guidance*" OR "sexological guidance*" <p>Narrow by Language: - danish Narrow by Language: - english</p> | 79 |
| 2. | | | |
| 3. | | | |
| 4. | | | |

Referenser

1. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(5):771-88.
2. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(3):158-80.
3. Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Fluck C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(7):415-29.
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lwipes Consensus Group, Espe Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006; 91(7):554-63.
5. Hullmann SE, Chalmers LJ, Wisniewski AB. Transition from pediatric to adult care for adolescents and young adults with a disorder of sex development. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012; 25(2):155-7.
6. Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(7):436-42.
7. Auchus RJ, Quint EH. Adolescents with Disorders of Sex Development (DSD)--Lost in Transition? *Horm Metab Res*. 2015; 47(5):367-74.
8. Amies Oelschlager A-M, Muscarella M, Gomez-Lobo V. Transition to Adult Care in Persons With Disorders of Sexual Development: The Role of the Gynecologist. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(4):845-9.
9. Liao LM, Taconelli E, Wood D, Conway G, Creighton SM. Adolescent girls with disorders of sex development: A needs analysis of transitional care. *J Pediatr Urol*. 2010; 6(6):609-13.
10. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Strukturerad övergång från barn- till vuxendiabetesvård för unga med typ 1-diabetes. Svar från SBU:s upplysningstjänst NR ut201905. www.sbu.se: SBU; 2019.
11. Lundberg T, Lindstrom A, Roen K, Hegarty P. From Knowing Nothing to Knowing What, How and Now: Parents' Experiences of Caring for their Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Psychol*. 2017; 42(5):520-9.
12. Bourke E, Snow P, Herlihy A, Amor D, Metcalfe S. A qualitative exploration of mothers' and fathers' experiences of having a child with Klinefelter syndrome and the process of reaching this diagnosis. *European journal of human genetics : EJHG*. 2014; 22(1):18-24.
13. Starke M, Albertsson Wikland K, Moller A. Parents' descriptions of development and problems associated with infants with Turner syndrome: a retrospective study. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39(4):293-8.
14. Crissman HP, Warner L, Gardner M, Carr M, Schast A, Quittner AL, et al. Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011; 2011(1):10.
15. Heller-Boersma JG, Schmidt UH, Edmonds DK. A randomized controlled trial of a cognitive-behavioural group intervention versus waiting-list control for women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: MRKH). *Hum Reprod*. 2007; 22(8):2296-301.

16. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013; 163c(1):55-63.
17. Culen C, Ertl DA, Schubert K, Bartha-Doering L, Haeusler G. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. *Endocr Connect.* 2017; 6(4):R39-r51.
18. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, et al. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(4):1425-32.
19. Engberg H, Moller A, Hagenfeldt K, Nordenskjold A, Frisen L. The experience of women living with Congenital Adrenal Hyperplasia: impact of the condition and the care given. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(1):21-8.
20. Turriff A, Levy HP, Biesecker B. Prevalence and psychosocial correlates of depressive symptoms among adolescents and adults with Klinefelter syndrome. *Genet Med.* 2011; 13(11):966-72.
21. Frisen L, Nordenstrom A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(9):3432-9.
22. Lundberg T, Roen K, Hirschberg AL, Frisen L. "It's Part of Me, Not All of Me": Young Women's Experiences of Receiving a Diagnosis Related to Diverse Sex Development. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29(4):338-43.
23. Rapp M, Mueller-Godeffroy E, Lee P, Roehle R, Kreukels BPC, Kohler B, et al. Multicentre cross-sectional clinical evaluation study about quality of life in adults with disorders/differences of sex development (DSD) compared to country specific reference populations (dsd-LIFE). *Health Qual Life Outcomes.* 2018; 16(1):54.
24. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):399-410.
25. Schweizer K, Brunner F, Handford C, Richter-Appelt H. Gender experience and satisfaction with gender allocation in adults with diverse intersex conditions (divergences of sex development, DSD). *Psychology & Sexuality.* 2014; 5(1):56-82.
26. Callens N, Van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav.* 2016; 86:8-20.
27. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav.* 2006; 35(6):667-84.
28. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):389-97.
29. Jurgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, et al. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development--results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med.* 2013; 10(11):2703-14.
30. Kreukels BPC, Kohler B, Nordenstrom A, Roehle R, Thyen U, Bouvattier C, et al. Gender Dysphoria and Gender Change in Disorders of Sex

- Development/Intersex Conditions: Results From the dsd-LIFE Study. *J Sex Med.* 2018; 15(5):777-85.
31. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):411-21.
 32. Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fekete C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol.* 2007; 177(2):726-31; discussion 31.
 33. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol.* 2014; 191(5 Suppl):1532-6.
 34. Morris JM, Mahesh VB. Further observations of the syndrome, "Testicular Feminization". *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 87:731-48.
 35. Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *J Pediatr Urol.* 2017; 13(5):498.e1-.e6.
 36. Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86(4):621-7.
 37. Kaprova-Pleskacova J, Stoop H, Bruggenwirth H, Cools M, Wolffenbittel KP, Drop SL, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology. *Mod Pathol.* 2014; 27(5):721-30.
 38. Cools M, Wolffenbittel KP, Hersmus R, Mendonca BB, Kaprova J, Drop SLS, et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod.* 2017; 32(12):2561-73.
 39. Dewhurst CJ, Ferreira HP, Gillett PG. Gonadal malignancy in XY females. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1971; 78(12):1077-83.
 40. Manuel M, Katayama PK, Jones HW, Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 124(3):293-300.
 41. Horcher E, Grunberger W, Parschalk O. Classical seminoma in a case of testicular feminization syndrome. *Prog Pediatr Surg.* 1983; 16:139-41.
 42. Muller J. Morphometry and histology of gonads from twelve children and adolescents with the androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59(4):785-9.
 43. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(3):530-1.
 44. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1991; 10(2):126-44.
 45. Bangsbøll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71(1):63-6.
 46. Zorlu F, Cengiz M, Gürkaynak M, Yildiz F, Atahan IL. Seminoma arising in androgen insensitivity syndrome (testicular feminization syndrome): A case report. *Turk J Cancer.* 2001; 31(4):168-71.
 47. Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, et al. Long-Term Followup and Comparison Between Genotype and

- Phenotype in 29 Cases of Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *The Journal of Urology*. 2008; 180(4):1496-501.
48. Purves JT, Miles-Thomas J, Migeon C, Gearhart JP. Complete androgen insensitivity: the role of the surgeon. *J Urol*. 2008; 180(4 Suppl):1716-9.
 49. Nichols JL, Bieber EJ, Gell JS. Case of sisters with complete androgen insensitivity syndrome and discordant Mullerian remnants. *Fertil Steril*. 2009; 91(3):932.e15-8.
 50. Kim H-O, Kim C-H, Kim S-A, You R-M, Kang H-J, Kim S-H, et al. A large advanced seminoma in an older woman with androgen insensitivity syndrome. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2011; 38(2):115-8.
 51. Kravarusic D, Segulier-Lipszyc E, Feigin E, Nimri R, Nagelberg N, Freud E. Androgen insensitivity syndrome: risk of malignancy and timing of surgery in a paediatric and adolescent population. *Afr J Paediatr Surg*. 2011; 8(2):194-8.
 52. Rasalkar DD, Paunipagar BK, Ng A, Lai FM, Bagaria SJ. Intra-abdominal testicular seminoma in a woman with testicular feminization syndrome. *Case reports in radiology*. 2011; 2011:592124-.
 53. Lin MH, Shamszadeh M, Pitukcheewanont P. Sertoli cell tumor and intratubular germ cell neoplasia located in separate gonads in an adolescent patient with complete androgen insensitivity: a case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(5-6):547-51.
 54. Wunsch L, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int*. 2012; 110(11 Pt C):E958-65.
 55. Nakhal RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology*. 2013; 268(1):153-60.
 56. Fagouri H, Moussaoui DR, Kouach J, Babahabib A, Oukabli M, Ameer A, et al. Complete androgen insensitivity syndrome with a Sertoli-Leydig cell tumor. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014; 27(5):e113-5.
 57. Ting CH, Wu PS. Concurrent bilateral testicular hamartomas and serous borderline tumors in a patient with complete androgen insensitivity syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(5):1801-5.
 58. Shrestha S, Banepali N, Sthapit R, Agrawal D. Malignant Leydig Cell Tumor in Elderly Complete Androgen Insensitivity Patient: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2019; 57(216):127-9.
 59. Kuribayashi S, Kitakaze H, Okusa T, Okada K, Matsuoka Y, Miyagawa Y, et al. [A Case of Androgen Insensitivity Syndrome with a Seminoma in the Abdominal Undescended Testis]. *Hinyokika Kyo*. 2019; 65(5):181-4.
 60. Alaniz VI, Kobernik EK, Dillman J, Quint EH. Utility of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Disorders of Sex Development Who Undergo Prophylactic Gonadectomy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(6):577-81.
 61. Cassio A, Cacciari E, D'Errico A, Balsamo A, Grigioni FW, Pascucci MG, et al. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990; 123(4):416-22.
 62. Armstrong GR, Buckley CH, Kelsey AM. Germ cell expression of placental alkaline phosphatase in male pseudohermaphroditism. *Histopathology*. 1991; 18(6):541-7.

63. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17(11):1124-33.
64. Cools M, van Aerde K, Kersemaekers AM, Boter M, Drop SL, Wolffebuttel KP, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9):5295-303.
65. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod.* 2014; 29(7):1413-9.
66. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):4089-96.
67. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008; 179(2):634-8.
68. Nordenskjold A, Holmdahl G, Frisen L, Falhammar H, Filipsson H, Thoren M, et al. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(2):380-6.
69. Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A, Kohler B, Leuschner I, Mentzel HJ, et al. Variations of sex development: The first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol.* 2019; 15(2):114-23.
70. van de Grift TC, Cohen-Kettenis PT, de Vries ALC, Kreukels BPC. Body image and self-esteem in disorders of sex development: A European multicenter study. *Health Psychol.* 2018; 37(4):334-43.
71. Kleinemeier E, Jurgensen M, Lux A, Widenka PM, Thyen U. Psychological adjustment and sexual development of adolescents with disorders of sex development. *J Adolesc Health.* 2010; 47(5):463-71.
72. McQuillan SK, Grover SR. Dilatation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2014; 25(3):299-311.
73. Callens N, De Cuypere G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(5):775-801.
74. Cheikhelard A, Bidet M, Baptiste A, Viaud M, Fagot C, Khen-Dunlop N, et al. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(3):281.e1-e9.
75. Herlin M, Bay Bjorn AM, Jorgensen LK, Trolle B, Petersen MB. Treatment of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in Denmark: a nationwide comparative study of anatomical outcome and complications. *Fertil Steril.* 2018; 110(4):746-53.
76. McQuillan SK, Grover SR. Systematic review of sexual function and satisfaction following the management of vaginal agenesis. *Int Urogynecol J.* 2014; 25(10):1313-20.
77. Chen MJ, Vu BM, Axelrad M, Dietrich JE, Gargollo P, Gunn S, et al. Androgen Insensitivity Syndrome: Management Considerations from Infancy to Adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015; 12(4):373-87.
78. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol.* 1953; 65(6):1192-211.

79. Dewhurst CJ. The XY female. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 109(5):675-88.
80. Skakkebek NE, Berthelsen JG. Carcinoma-in-situ of testis and orchiectomy. *Lancet.* 1978; 2(8082):204-5.
81. Muller J, Skakkebaek NE. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288(6428):1419-20.
82. Rutgers JL, Scully RE. Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 1987; 4(4):275-91.
83. McNeill SA, O'Donnell M, Donat R, Lessells A, Hargreave TB. Estrogen secretion from a malignant sex cord stromal tumor in a patient with complete androgen insensitivity. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(6):1541-2.
84. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2):658-65.
85. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006; 208(4):518-27.
86. Audi L, Fernandez-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Toran N, Piro C, et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1876-88.
87. Pizzo A, Lagana AS, Borrielli I, Dugo N. Complete androgen insensitivity syndrome: a rare case of disorder of sex development. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013; 2013:232696.
88. Subramaniam A, Singh R, Tilak P, Devi R, Kulandaivelu M, Kumarasamy T. Androgen insensitivity syndrome: ten years of our experience. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013; 5:779-84.
89. Jiang JF, Xue W, Deng Y, Tian QJ, Sun AJ. Gonadal malignancy in 202 female patients with disorders of sex development containing Y-chromosome material. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(4):338-41.
90. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016; 101(12):4532-40.
91. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Morbidity, Mortality, and Socioeconomics in Females With 46,XY Disorders of Sex Development: A Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4):1418-28.
92. Chen KT, Tai YS, Chiang IN, Chang HC, Huang KH. Gonadectomy in patients with disorder of sexual development. *Urol Sci.* 2018; 29:243-51.
93. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995; 16(3):271-321.
94. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006; 27(5):468-84.
95. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr.* 2006; 18(3):305-11.
96. Looijenga LH. Human testicular (non)seminomatous germ cell tumours: the clinical implications of recent pathobiological insights. 2009; 218(2):146-62.

97. Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(6):894-8.
98. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome-Current Recommendations and Future Directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(4):320-5.
99. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev*. 2014; 27:185-96.
100. Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev*. 2010; 4(4-5):259-69.
101. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*. 2015; 67(4):692-701.
102. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29(4):569-80.
103. Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev*. 2017; 11(4):175-81.