Fysieke en mentale uitkomsten

Nr. 2026/12A1, Den Haag, 30 juni 2026

Achtergronddocument bij:
Transgenderzorg voor jongeren
Nr. 2026/12, Den Haag, 30 juni 2026



Gezondheidsraad

Inhoud

1 Werkwijze en afbakening 3

2 Fysieke uitkomsten 4
2.1 Beoogde lichamelijke effecten 4
2.2 Botgezondheid 4
2.3 Lengte/groei 5
2.4 Lichaamscompositie en BMI 7
2.5 Cardiometabole effecten 7
2.6 Vruchtbaarheid 8
2.7 Bijwerkingen, complicaties en risico op chronische aandoeningen 11

3 Mentale uitkomsten 13
3.1 Depressie en angst 14
3.2 Gedragsproblemen 15
3.3 Suïcidaliteit en zelfbeschadiging 16
3.4 Genderdysforie en lichaamsbeeld/tevredenheid 16
3.5 Seksueel welzijn 16
3.6 Overige uitkomsten van de mentale gezondheid 17
3.7 Cognitief functioneren 18

Literatuur 20

1 Werkwijze en afbakening

Dit achtergronddocument bij het advies *Transgenderzorg voor jongeren* bevat een overzicht van de beschikbare wetenschappelijke literatuur over fysieke en mentale uitkomsten na behandeling met GnRH-agonisten en genderbevestigende hormonen. Voor het verzamelen en samenvatten van de literatuur zijn verschillende werkwijzen gehanteerd. De beschrijving van de literatuur over fysieke uitkomsten is gebaseerd op recente goed uitgevoerde systematische literatuurreviews (publicatiejaar 2020-2025), aangevuld met nieuwe publicaties niet opgenomen in de reviews. Voor mentale uitkomsten is daarentegen enkel gefocust op Nederlandse studies, gepubliceerd vanaf 2010. Het multidisciplinaire karakter van de zorg in Nederland, met een uitvoerige verkennende en diagnostische fase en veel ruimte voor psychosociale begeleiding, heeft invloed op mentale uitkomsten. Ook zijn mentale uitkomsten mede afhankelijk van landelijke politieke of maatschappelijke factoren. Resultaten uit andere landen zijn daarmee niet zonder meer te generaliseren naar de Nederlandse situatie. Een korte beschouwing van resultaten uit internationale systematische reviews (waarin ook Nederlandse studies zijn opgenomen) is ter vergelijking wel opgenomen, maar dient enkel ter illustratie.

Voor cognitieve uitkomsten is de werkwijze voor fysieke uitkomsten gehanteerd, hoewel cognitie onder mentale uitkomsten wordt besproken. De reden hiervoor is het zeer beperkt beschikbare Nederlandse onderzoek naar deze uitkomst. Daarnaast hebben cognitieve uitkomsten zowel een fysieke (structurele hersenontwikkeling) als mentale (bijvoorbeeld IQ) component.

Alle fysieke en mentale uitkomsten na behandeling met GnRH-agonisten en/of genderbevestigende hormonen zijn meegenomen, mits deze behandeling is gestart voor de leeftijd van 18 jaar. In Nederland wordt chirurgie, met uitzondering van mastectomie, pas bij meerderjarigheid en doorgaans na meerdere jaren gebruik van genderbevestigende hormonen overwogen. De fysieke en mentale uitkomsten na chirurgie vallen daarom buiten de reikwijdte van dit advies.

Uitkomsten van behandeling met GnRH-agonisten voor vroegtijdige puberteit (pubertas praecox) zijn enkel beschreven indien overzichtsartikelen over behandeling bij trans jongeren hieraan refereren, en ter aanvulling bij uitkomsten waarvoor weinig literatuur voorhanden was, namelijk cognitie en vruchtbaarheid. De resultaten over behandeling bij deze groep kunnen echter niet volledig vertaald worden naar trans jongeren: bij pubertas praecox worden GnRH-agonisten toegediend om een puberteit te blokkeren die (nog) niet zou moeten optreden, terwijl bij trans jongeren de fysiologische puberteit wordt onderdrukt en het begin ervan wordt uitgesteld.

2 Fysieke uitkomsten

De commissie heeft veel reviews gevonden over behandeling met GnRH-agonisten en/of genderbevestigende hormonen bij trans jongeren.[1-14] Sommige hiervan focussen slechts op 1 uitkomst, andere hebben als doel een compleet overzicht te bieden van de uitkomsten. Uit deze reviews zijn de meest recente reviews gekozen die voldoen aan de criteria voor systematische reviews (geen *umbrella* reviews), waarvan de bevindingen in dit achtergronddocument zijn meegenomen.[2,6,7,10,11,13] Ter aanvulling op de systematische literatuurreviews heeft de commissie de recente literatuur bekeken op nieuwe publicaties over fysieke uitkomsten na behandeling met GnRH-agonisten en/of genderbevestigende hormonen bij trans jongeren. Er werden 35 nieuwe studies gevonden die niet in de systematische reviews zijn opgenomen.[15-49]
In de volgende paragrafen beschrijft de commissie de bevindingen per uitkomstmaat, zowel voor behandeling met GnRH-agonisten als voor behandeling met genderbevestigende hormonen.

2.1 Beoogde lichamelijke effecten

De systematische reviews concluderen dat GnRH-agonisten effectief zijn in het onderdrukken van de puberteit, zoals het verlagen van endogene geslachtshormonen (testosteron dan wel oestrogeen), een tragere ontwikkeling van fysieke geslachtskenmerken, veranderingen in lichaamshaar en stemhoogte en het uitblijven van menstruatie.[2,10,13] Recente studies bevestigen dit.[19,21-23,26] Er zijn aanwijzingen dat beoogde lichamelijke effecten beter behaald worden bij start met GnRH-agonisten in de vroege puberteit,[19,26,41,50] hoewel dit ten aanzien van borstgrootte bij trans meisjes in een recente Nederlandse studie niet werd gevonden.[18]
Genderbevestigende hormoonbehandeling zorgt ook voor de verwachte veranderingen in gemeten hormoonwaarden.[11,15] Uiterlijke kenmerken passend bij de gewenste genderidentiteit worden met deze behandeling bereikt, zij het niet altijd in de gewenste mate.[2,11]

2.2 Botgezondheid

De puberteit is een belangrijke periode voor de botontwikkeling. Ongeveer 50% van de botmassa wordt opgebouwd tijdens de adolescentie. Personen die in hun jeugd een hogere piekbotmassa bereiken, lijken later beter beschermd te zijn tegen osteoporose en botbreuken.[51] Behandeling met GnRH-agonisten en genderbevestigende hormonen vindt plaats in deze cruciale periode, en kan daarmee een negatieve invloed hebben op de botgezondheid.

De literatuur is eenduidig over het effect van GnRH-agonisten op botgezondheid: tijdens deze behandeling neemt de botmineraaldichtheid af ten opzichte van leeftijdsgebonden referentiewaarden.[2,6,10,13,42] Dit is een te verwachten effect van de daling van eigen geslachtshormonen die in de fase van groei belangrijk zijn voor de botopbouw. Herstel treedt op na het starten van genderbevestigende hormoonbehandeling, maar lijkt niet altijd volledig: na meerdere jaren hormoontherapie is de botdichtheid bij trans jongens doorgaans hersteld, maar bij trans meisjes is de botdichtheid vaak lager in de wervelkolom.[1,42,52] Een recente Nederlandse cross-sectionele studie bestudeerde de botdichtheid van 889 trans jongeren 12-22 jaar oud die geen enkele hormoonbehandeling hebben ondergaan. Zij vonden bij trans meisjes een inverse correlatie tussen de botdichtheid en leeftijd: hoe ouder de meisjes, hoe lager de botdichtheid. Deze minder stijgende botdichtheid bij trans meisjes zou erop kunnen wijzen dat de verminderde botdichtheid na behandeling met GnRH-agonisten bij deze groep niet het gevolg is van de behandeling, maar van andere factoren zoals leefstijl.[37] Een eerdere Nederlandse studie beschreef ook al bij trans meisjes voor start van transgenderbehandeling een lagere botdichtheid ten opzichte van leeftijdsgebonden referentiewaarden.[53]
De langetermijneffecten van de invloed op botdichtheid op osteoporose- en fractuurrisico zijn echter nog onzeker.[2,13] Ook is nog onduidelijk wat de gevolgen zijn voor de (kleine) groep die na behandeling met GnRH-agonisten niet doorgaat met genderbevestigende hormoonbehandeling.[2] Aanvullend bewijs voor die groep komt van studies naar het gebruik van GnRH-agonisten voor pubertas praecox (voortijdige puberteit), voornamelijk bij geboren meisjes (bij geboren jongens is dit zeldzaam). Onderzoekers vonden dat de botmineraaldichtheid normale niveaus bereikte zodra de gonadale activiteit volledig hervat was.[21] Deze gegevens zijn echter niet direct te vertalen naar trans jongeren, zoals eerder genoemd.

2.3 Lengte/groei

Als kinderen in de puberteit komen, zorgen geslachtshormonen ervoor dat ze sneller gaan groeien. De daarbij gepaarde groeispurt draagt bij aan ongeveer 20% van de volwassen lengte. Meisjes hebben doorgaans een piekgroeisnelheid na het starten van de eerste puberteitsverschijnselen rond 11/12 jaar en stoppen met groeien als zij 14/15 jaar oud zijn. Bij jongens treedt de piekgroeisnelheid later in de puberteit op (rond 13/14 jaar), maar zij groeien ook langer door (tot 16/17 jaar).[33] Behandeling met GnRH-agonisten en genderbevestigende hormoonbehandeling vindt onder meer plaats in deze periode en zou daarmee invloed kunnen hebben op de groei en de uiteindelijke volwassen lengte van trans personen.
Alle systematische reviews wijzen op een afname van de groeisnelheid tijdens behandeling met GnRH-agonisten.[2,10,13] Deze verminderde groeisnelheid werd

bevestigd in 2 recente longitudinale studies met groeisnelheid als uitkomstmaat, maar alleen bij trans meisjes en niet bij trans jongens.[23,33] Resultaten over de uiteindelijke lengte zijn niet eenduidig en het effect van enkel GnRH-agonisten is met deze resultaten niet te bepalen omdat de jongeren tussen behandeling met GnRH-agonisten en de uiteindelijke lengte vrijwel allemaal genderbevestigende hormoonbehandeling ontvingen.
Studies die de behaalde eindlengte vergelijken met de vooraf voorspelde eindlengte (op basis van de lengte van de ouders of op basis van de botleeftijd) rapporteren bij trans meisjes een uiteindelijk lagere eindlengte[33,54] en bij trans jongens een uiteindelijk grotere eindlengte dan vooraf voorspeld.[34,55] Dergelijke veranderingen in eindlengte zouden niet per se een negatief maar juist een gewenst resultaat kunnen zijn, aangezien zo een lengte wordt bereikt die dichter bij de gewenste genderidentiteit ligt.
Een recente Deense longitudinale studie vond bij 164 trans jongens echter geen effect op de eindlengte, zowel vergeleken met de vooraf voorspelde eindlengte op basis van de lengte van de ouders als vergeleken met Deense referentiewaarden voor cis jongens (±2 SD). Hoewel de eindlengte van de 55 trans meisjes in die studie wel lager was dan vooraf voorspeld, lag de eindlengte wel binnen de referentiewaarde voor Deense cis meisjes (±2 SD).[33] In een recente Britse longitudinale studie werd de lengte van 201 trans jongeren ook vergeleken met referentiewaarden voor Britse cis leeftijdsgenoten. Na 2-3 jaar behandeling met GnRH-agonisten en na 2 jaar genderbevestigende hormoonbehandeling bleef de lengte binnen referentiewaarden voor cis leeftijdsgenoten. Na genderbevestigende hormoonbehandeling waren trans meisjes wel langer dan cis meisjes (+2.2 SD). Trans jongens waren korter dan cis jongens, zij het wel binnen referentiewaarden (-1.3-1.7 SD).[43]
In 2 studies werd een groep jongeren die GnRH-agonisten ontving vergeleken met een groep die deze behandeling niet kreeg. De ene studie (uit Amerika) vond bij 32 trans jongens behandeld met GnRH-agonisten (en daarna met testosteron) een grotere eindlengte dan bij 62 trans jongens die enkel testosteron hadden gekregen.[34]
Een Nederlandse studie liet echter geen verschil in eindlengte zien tussen de groep behandeld met GnRH-agonisten (en daarna genderbevestigende hormonen, n=200) en de groep die enkel met genderbevestigende hormonen was behandeld (n=100), bij zowel trans meisjes als trans jongens.[50] De studies die een effect op de eindlengte aantonen, rapporteren dat deze effecten klein zijn.[33,34,54,55]
Er zijn aanwijzingen dat de gebruikte estradioldosis, botleeftijd bij de start van de hormoonbehandeling, duur van behandeling, Tannerstadium en lengte ten tijde van start met GnRH-agonisten de eindlengte kunnen beïnvloeden, maar hier is meer onderzoek naar nodig.[34,54,55] Deze factoren zouden mogelijk de gevonden verschillen tussen de studies kunnen verklaren.

2.4 Lichaamscompositie en BMI

De systematische reviews en aanvullende recente publicaties zijn eenduidig over het effect van GnRH-agonisten op de lichaamscompositie: bij trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten neemt de vetmassa/het vetpercentage toe terwijl de vetvrije massa afneemt.[2,10,13,17,21,31,43] Met testosteronbehandeling wordt een lager lichaamsvetpercentage (minder vetmassa) gezien en een hoger percentage vetvrije massa in vergelijking met cis vrouwen.[11,17,42,43] Met oestrogeenbehandeling wordt juist het omgekeerde gezien: een hoger lichaamsvetpercentage (meer vetmassa) en een lager percentage vetvrije massa in vergelijking met cis mannen,[11,17,42] hoewel een recente Britse studie onder 40 behandelde trans meisjes van stabilisatie spreekt (minimale verschillen).[43] Een recente kleine Amerikaanse studie vond na 12 maanden testosterongebruik een vergelijkbare lichaamscompositie bij de groep behandeld met GnRH-agonisten (n=8) en de groep die deze behandeling niet kreeg (n=11).
Dit ondanks een significant hoger vetpercentage na behandeling met GnRH-agonisten.[31] Hoewel de reviews een toename in BMI na behandeling met GnRH-agonisten concluderen, wordt deze als tijdelijk[13] of niet klinisch significant beschreven.[2,10] Een systematische review spreekt enkel van een significant effect op BMI bij trans jongens (tijdelijk),[13] wat wordt bevestigd in een recente publicatie.[21,23] Genderbevestigende hormoonbehandeling lijkt geen (klinisch significant) effect te hebben op de BMI.[2,11,24,38,42]

2.5 Cardiometabole effecten

Over het geheel genomen vonden de reviews geen bewijs voor klinisch significante veranderingen door GnRH-agonisten in bloeddruk, lipiden (inclusief cholesterol) en markers voor diabetes.[2,10,13] Dit werd grotendeels bevestigd in recente publicaties,[21,23,25,31] met de uitzondering van een verandering op een enkele uitkomstmaat per studie: een lichte toename in HDL waarden na behandeling met GnRH-agonisten alleen bij trans meisjes,[23] een significante toename in totaal cholesterol alleen bij trans meisjes,[25] en hogere glucosewaarden na testosteronbehandeling bij trans jongens die daarvoor met GnRH-agonisten waren behandeld (in vergelijking met de groep die niet met GnRH-agonisten was behandeld).[31] De klinische relevantie van de bevindingen uit deze recente publicaties wordt niet beschreven.
De reviews en nieuwe publicaties concluderen dat ook genderbevestigende hormoonbehandeling geen (klinisch significant) effect heeft op de bloeddruk en markers voor diabetes.[2,11,28,38] Resultaten voor veranderingen in concentraties insuline en cholesterol zijn inconsistent,[2,11,25,31,38,42] hoewel 1 systematische review en een recent artikel aangeven de resultaten niet klinisch significant te beschouwen.[2,38] Studies over het effect van genderbevestigende hormoonbehandeling op hemoglobine- en hematocrietwaarden is wel consistent: deze stijgen tijdens testosteronbehandeling en dalen

juist tijdens oestrogeenbehandeling.[28,31,38] Een recent onderzoek onder 158 Australische trans jongens bevestigde dat erytrocytose (hematocrietwaarde >0.5L/L) relatief vaak voorkomt tijdens testosteronbehandeling.[27] Over het algemeen wordt geen effect van genderbevestigende hormoonbehandeling op glucosewaarden gezien,[2,11,38,42] hoewel een recente kleine Amerikaanse studie hierin een toename constateerde na testosteronbehandeling.[31] Over de klinische relevantie van dit resultaat wordt niets gerapporteerd.
In een recent gepubliceerde studie werd het effect van hormoonbehandelingen op het QT-interval onderzocht. Het QT-interval werd op 3 momenten gemeten: voor de start van behandeling met GnRH-agonisten, tijdens deze behandeling en tijdens behandeling met genderbevestigende hormonen. Het QT-interval op een elektrocardiogram geeft de tijd weer die de hartspier nodig heeft om samen te trekken en daarna te herstellen. Significante afwijkingen kunnen een aanwijzing zijn voor ventriculaire hartritmestoornissen. In deze kleine studie onder 39 Israëlische trans jongeren die behandeling startten in Tannerstadium 4/5, werden genderspecifieke effecten van hormoonbehandelingen gevonden. Bij trans meisjes werd een significante verlenging van het QT-interval waargenomen na de start van behandeling met GnRH-agonisten en bij trans jongens werd een afname van het QT-interval gezien bij behandeling met testosteron. De bevindingen werden als niet klinisch significant beschouwd (bevindingen bleven binnen normaalwaarden) en er werden geen gevallen van hartritmestoornissen waargenomen. De onderzoekers corrigeerden hun analyses niet voor andere factoren die invloed hebben op het QT-interval.[49] Een eerdere Canadese studie vond geen gevallen van klinisch significante QT-interval verlenging onder 33 Canadese trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten.[56]
Een recente Belgische cross-sectionele studie onder 47 trans mannen en 6 trans vrouwen 5-10 jaar behandeld met genderbevestigende hormonen vanaf adolescentie (enkele ook met GnRH-agonisten) liet geen duidelijke cardiovasculaire complicaties zien wat betreft hartfunctie, ventriculaire hypertrofie, hartkamerafmetingen en diameters van de aorta. Wel werd een significant mindere elasticiteit van de aorta waargenomen (ten opzichte van normale referentiewaarden), waarvan de klinische betekenis op lange termijn nog moet worden vastgesteld. Deze uitkomsten werden niet voorafgaand aan de behandelingen gemeten. Ook was er sprake van een selectieve studiepopulatie: 53 van de 231 in aanmerking komende patiënten namen deel aan de studie en slechts 6 van de 53 waren trans vrouw.[47]

2.6 Vruchtbaarheid

Tijdens de puberteit start de ontwikkeling van zaadcellen (spermatogenese).
Het gebruik van GnRH-agonisten zorgt ervoor dat deze spermatogenese stopt.
Daarom is het voor trans meisjes die zaad willen opslaan noodzakelijk hierover te

beslissen voordat zij behandeling met GnRH-agonisten beginnen. Zij hebben 2 opties: 1) start van behandeling met GnRH-agonisten uitstellen totdat de spermatogenese op gang is en zaadcellen verkregen kunnen worden (minimaal Tannerstadium 3), of 2) op een later moment tijdelijk behandeling stoppen, waarna de spermatogenese op den duur weer op gang komt. Beide opties hebben impact op de behandeling.
De wachtperiode-optie kan stress en angst geven, doordat jongeren enerzijds fertiliteitspreservatie (vruchtbaarheidsbehoud) wensen en anderzijds tijdig willen starten met GnRH-agonisten om ongewenste onomkeerbare lichamelijke veranderingen, zoals stemverlaging, te voorkomen. De tijdelijke stop-optie kan lang duren, waardoor vermannelijking kan plaatsvinden die de genderdysforie doet toenemen. Zaadcellen kunnen via masturbatie verkregen worden of via testiculaire spermaextractie (TESE).[57,58] Deze invasieve procedure, waarbij jongeren algehele narcose krijgen en er een risico bestaat op complicaties, vereist ook dat adolescenten de start van behandeling met GnRH-agonisten uitstellen totdat de spermatogenese is voltooid en een geschikt zaadmonster is verkregen.
In tegenstelling tot trans meisjes is er voor trans jongens wel de mogelijkheid te beginnen met behandeling met GnRH-agonisten en testosteron zonder dat dit de vruchtbaarheid blijvend beïnvloedt. Eicellen in de eierstokken blijven aanwezig en houden hun potentie tot groei en rijping. Daarmee is het mogelijk voor trans jongens om zelf zwanger te worden, indien de genderdysforie de draagwens niet te veel in de weg staat. Daarnaast zijn er 2 opties voor fertiliteitspreservatie, namelijk cryo-preservatie van eicellen en, indien in de toekomst in vitro maturatie beschikbaar komt, cryopreservatie van ovariumweefsel.[57]
Hoewel er dus mogelijkheden zijn voor fertiliteitspreservatie, toonde een recente studie onder Nederlandse, Belgische en Italiaanse trans jongeren aan dat slechts een klein deel van de adolescenten gebruikmaakt van fertiliteitspreservatie: geen van de 215 trans jongens en 22% van de 90 trans meisjes.[59]
In 3 systematische reviews werd vruchtbaarheid meegenomen als uitkomst van behandeling met GnRH-agonisten en/of genderbevestigende hormonen bij jongeren. De 1e review met enkel studies van gemiddelde tot hoge kwaliteit vond hier geen studies over.[13] De 2e review vond slechts 2 *case reports* waarin gezonde, levensvatbare eicelpreservatie werd geconstateerd nadat behandeling met GnRH-agonisten minimaal 3 maanden werd gepauzeerd.[2] Diezelfde review concludeerde op basis van een groter aantal *case reports* gezonde, levensvatbare cryopreservatie van eicellen, embryo's of zaadcellen na het pauzeren van genderbevestigende hormoonbehandeling.[2] De 3e review[11] vond slechts 1 cohortstudie (*case reports* werden niet meegenomen), die de voortgang van spermatogenese onderzocht in weefsels verkregen ten tijde van genderbevestigende chirurgie bij 78 Nederlandse trans vrouwen die voor hun 18e hormoonbehandeling hadden ondergaan. Geen van de 29 vrouwen die behandeling startten in Tannerstadium 2/3 had volledige

spermatogenese (zij waren infertiel). Van de 49 vrouwen die behandeling startten in Tannerstadium 4/5 had slechts een tiende volledige spermatogenese, wat cryopreservatie van rijpe spermatozoa mogelijk zou kunnen maken via TESE. Wel hadden alle trans vrouwen behandeld voor hun 18e (ongeacht het Tannerstadium) nog onrijpe kiemcellen, wat cryopreservatie van testiculair weefsel met spermatogoniale stamcellen mogelijk zou kunnen maken als in vitro maturatie beschikbaar komt in de toekomst. Een volledig gebrek aan geslachtscellen werd enkel geconstateerd bij de 136 trans vrouwen die behandeling op volwassen leeftijd startten. De resultaten van cryopreservatie van spermatozoa werd in deze studie niet onderzocht.[60] Een nieuwe studie uit 2025 onderzocht de zaadkwaliteit ten tijde van fertiliteitspreservatie bij Britse trans meisjes. Van de 78 trans meisjes die zaad via masturbatie konden verkrijgen (mediaan Tannerstadium 4), waren 6 meisjes eerder met GnRH-agonisten behandeld. Van deze 6 produceerden er 4 azoöspermische monsters of monsters van te slechte kwaliteit om op te slaan (67%), bij de gehele groep was dit percentage 56%. Van de 21 trans meisjes die zaad via een operatie verkregen (minstens Tannerstadium 4), waren 3 trans meisjes eerder met GnRH-agonisten behandeld. Bij 67% van de 3 trans meisjes kon zaad niet succesvol worden verkregen, bij de gehele groep was dit 24%. De 2 trans meisjes waarbij zaad niet succesvol werd verkregen, hadden behandeling met GnRH-agonisten respectievelijk 19 maanden en 27 maanden gepauzeerd. Deze informatie werd niet gegeven voor de groep die zaad via masturbatie kon verkrijgen.[44] Er werden geen andere nieuwe studies gevonden naar het effect op vruchtbaarheidsuitkomsten van behandeling met GnRH-agonisten of genderbevestigende hormonen bij jongeren. Studies onder cis kinderen met pubertas praecox lieten geen negatieve effecten van behandeling met GnRH-agonisten op vruchtbaarheid zien.[61-63] Een recente systematische review gaf een overzicht van het effect van hormoonbehandeling bij trans personen op de primaire reproductieve organen, geslachtscellen en vruchtbaarheid.[64] Deze review had geen specifieke focus op jongeren, maar deed wel enkele aanvullende uitspraken over die groep:

- Cryopreservatie van zaadcellen via TESE is mogelijk, zelfs na start met GnRH-agonisten of genderbevestigende hormonen. TESE vóór deze behandelingen wordt over het algemeen aanbevolen, omdat het hogere succespercentages laat zien. In gevallen waar GnRH-agonisten zijn gebruikt voor genderbevestigende hormoonbehandeling, was het succes van TESE aanzienlijk lager.
- Meer onderzoek is nodig over fertiliteitspreservatie tijdens en na behandeling met GnRH-agonisten, en naar de omkeerbaarheid van het effect van genderbevestigende hormoonbehandeling, vooral voor degenen die op jonge leeftijd met een transitie beginnen.
- De gezondheidsuitkomsten op de lange termijn en de kwaliteit van leven van kinderen die zijn geboren met behulp van (gepreserveerde) gameten na

blootstelling aan genderbevestigende hormoonbehandeling moeten prospectief worden gevolgd.

2.7 Bijwerkingen, complicaties en risico op chronische aandoeningen

In 3 reviews werden bijwerkingen ten gevolge van behandeling met GnRH-agonisten besproken. De ene review die studies van lage kwaliteit excludeerde vond geen studies over dit thema.[13] De andere review met ditzelfde exclusiecriterium vond 1 cohortstudie waarin geen ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd (lichte hoofdpijn of opvliegers (~20%) en matige/ernstige hoofdpijn of opvliegers, milde vermoeidheid, stemmingswisselingen, gewichtstoename en slaapproblemen (<10%)).[10] De derde review waarin studies van alle niveaus van kwaliteit werden meegenomen concludeerde een laag percentage van bijwerkingen en complicaties.[2] Lichte en zeldzame bijwerkingen of complicaties waren onder meer een abces, hoofdpijn, stemmingsveranderingen, opvliegers, verminderd seksueel verlangen en doorbraakbloedingen. In een recente Nederlandse studie onder 100 trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten werden bijwerkingen frequent gerapporteerd. Veelvoorkomend waren onder andere opvliegers, vermoeidheid, lokale reacties, buikklachten en emotionele klachten (somberheid, stemmingswisselingen). Zeldzame bijwerkingen waren onder meer concentratieproblemen, duizeligheid en huidklachten. Kinderen behandeld in Tannerstadium 4/5 rapporteerden significant vaker bijwerkingen dan kinderen die in vroegere stadia werden behandeld.[26]

Bijwerkingen bij genderbevestigende hormoonbehandeling werden in 2 reviews besproken. De review waarin studies van alle niveaus van bewijs werden meegenomen concludeerde ook voor dit type behandeling een laag percentage van bijwerkingen en complicaties. Lichte en zeldzame bijwerkingen of complicaties omvatten reacties op de injectieplaats, toegenomen acne, alopecia androgenetica, bloedarmoede of stemmingswisselingen, maar deze verdwenen na verloop van tijd en/of na aanpassing van de medicatie.[2] De andere review, die studies van lage kwaliteit excludeerde, vond 4 studies over dit thema. In 3 studies werd bij follow up een toename gemeld van acne bij trans jongens. In 1 studie werden daarnaast stemmingsveranderingen en een toegenomen eetlust gerapporteerd als vaak voorkomend, terwijl hoofdpijn, opvliegers, vermoeidheid en haaruitval minder vaak werden gemeld. Borstgevoeligheid, stemmingswisselingen en een verhoogde eetlust werden regelmatig gerapporteerd in studies onder trans meisjes. Daarnaast rapporteerde een cohortstudie een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel bij degenen die gelijktijdig GnRH-agonisten en genderbevestigende hormonen kregen ten opzichte van degenen die alleen het laatste type behandeling kregen.[11] Nieuwe studies bevestigen dat genderbevestigende hormoonbehandeling niet gepaard gaat met ernstige bijwerkingen[15,38] en dat testosterongebruik acne doet toenemen.[20,48] In 2 Australische studies van dezelfde

auteur werd gerapporteerd dat buikpijn bij testosteronbehandeling geregeld voorkomt,[29] maar dat dit significant vaker voorkomt in de groep trans jongens die niet met testosteron werd behandeld.[30] Als laatste rapporteerde een recente Finse studie dat bij 19% van de 99 trans jongens bijwerkingen leidden tot een verlaging van de testosterondosis. Dit kwam significant minder vaak voor wanneer GnRH-agonisten werden gebruikt bij de start van de testosteronbehandeling.[38] De genoemde bijwerkingen in de reviews en nieuwe studies zijn te verwachten gevolgen van hormoonbehandeling, die ook gezien worden bij normale puberteit.
In 2 recente studies werd geen associatie gevonden tussen genderbevestigende hormoonbehandeling en het risico op (veneuze) trombo-embolie.[15,16] Er werden geen reviews of nieuwe studies gevonden die rapporteren over het effect van behandeling met GnRH-agonisten en/of genderbevestigende hormonen voor de volwassen leeftijd op het risico op kanker. Een Nederlandse retrospectieve studie onder trans mannen behandeld met testosteron (14-62 jaar oud) vond geen gevallen van gynaecologische kanker, 21% van hen was op jonge leeftijd met GnRH-agonisten behandeld.[46]

3 Mentale uitkomsten

De commissie heeft het beschikbare Nederlandse onderzoek naar mentale uitkomsten na behandeling met respectievelijk GnRH-agonisten en genderbevestigende hormonen in kaart gebracht. In totaal werden 7 Nederlandse studies gevonden (tabel 1).[65-71] Hieronder volgt per uitkomst een beschrijving van de Nederlandse resultaten en ter illustratie de conclusies uit systematische reviews met internationale literatuur. De laatste paragraaf bevat de bevindingen uit systematische reviews en recente publicaties over het effect van de behandelingen op cognitie.

Tabel 1 Overzicht studiekarateristieken Nederlandse studies mentale uitkomsten

Referentie	Studie design	Studiepopulatie	Inclusie en follow-up	Uitkomstmaten
Boogers, 2025[65]	Cross-sectionele observationele studie	42 trans vrouwen gestart met GnRH-agonisten voor hun 18e en sinds 2-10 jaar behandeld met genderbevestigende hormonen (estradiol)	Inclusieperiode juli 2021-april 2022 in de gender-kliniek van het VUmc; 31% van de vrouwen heeft ten tijde van inclusie ook een genderbevestigende operatie ondergaan	Lichaamsbeeld (BIS) Zelfvertrouwen (RSE)
Bungener, 2020[66]	Cross-sectionele observationele studie	113 trans personen die GnRH-agonisten, gender-bevestigende hormoon-behandeling en operaties kregen in de genderkliniek van het VUmc Vergelijking met 4020 leeftijds-genoten uit de algemene bevolking	Deelnemers startten met GnRH-agonisten tussen 2000 en 2013; inclusie deelnemers tussen 2009 en 2016 (min. 1 jaar na operatie)	Seksueel welzijn (vragenlijst over seksuele gezondheid van jongeren in de algemene bevolking)
De Vries, 2014[67]	Longitudinale observationele studie	55 trans jongeren die GnRH-agonisten kregen in de genderkliniek van het VUmc	Deelnemers ontvingen tussen 2002 en 2008 GnRH-agonisten en operaties tussen 2004 en 2011 • T0 voorafgaand aan GnRH-agonisten • T1 bij introductie van genderbevestigende hormonen • T2 1 jaar na gender-bevestigende operatie(s)	Genderdysforie, lichaamsbeeld, algemeen functioneren, angst- en depressieklachten, emotionele en gedragsproblemen en welzijn (kwaliteit van leven, tevredenheid met het leven en geluk) CBCL, YSR, BDI, STAI, TPI
De Vries, 2011[68]	Prospectieve observationele studie	70 trans jongeren die GnRH-agonisten kregen in de genderkliniek van het VUmc	Deelnemers ontvingen tussen 2000 en 2008 GnRH-agonisten • T0 bij intake gender-kliniek • T1 kort voor de start van de genderbevestigende hormonen	Genderdysforie, lichaamsbeeld, algemeen functioneren, angst- en depressieklachten, emotionele en gedragsproblemen CBCL, YSR, BDI, STAI, TPI

Referentie	Studie design	Studiepopulatie	Inclusie en follow-up	Uitkomstmaten
Van der Miesen, 2020[69]	Cross-sectionele observationele studie	• 272 trans jongeren doorverwezen naar de transgenderkliniek en nog niet gestart met behandeling • 178 trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten • 651 cisgender jongeren uit de algemene bevolking	Inclusieperiode 2012-2015 in de genderkliniek van het VUmc Cisgender jongeren uit de algemene bevolking in 2015	Emotionele en gedrags-problemen Relaties met leeftijdsgenoten Suïcidaliteit (YSR)
Van der Meulen, 2025[70]	Cross-sectionele observationele studie	70 trans personen die GnRH-agonisten en genderbevesti-gende hormoonbehandeling (min. 9 jaar) kregen in de genderkliniek van het VUmc • 17 vroege puberteitsremming • 53 late puberteitsremming	Deelnemers startten met GnRH-agonisten tussen 1998 en 2011; inclusie deelnemers tussen december 2019 en maart 2022	Seksueel welzijn (WHO-QOL-BREF, en selectie van vragen uit vragenlijsten: DSM-IV-TR, DSD studie, vragenlijst van eigen centrum en vragenlijst over seksuele gezondheid van jongeren in de algemene bevolking)
Van der Meulen, 2025[71]	Cross-sectionele observationele studie	37 trans vrouwen die GnRH-agonisten, genderbevesti-gende hormoonbehandeling en vaginaplastiek kregen in de genderkliniek van het VUmc • 16 vroege puberteitsremming • 21 late puberteitsremming	Deelnemers startten met GnRH-agonisten tussen 2000 en 2013; inclusie deelnemers tussen 2009 en 2016 (min. 6 maanden na vaginaplastiek)	Seksueel welzijn (vragenlijst over seksuele gezondheid van jongeren in de algemene bevolking aangepast voor deze studie)

BDI: Beck Depression Inventory; BIS: Body Image Scale; CBCL: Child Behavior Checklist; DSD: Disorders of Sex Development; DSM-IV-TR: Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition, Text Revision; RSE: Rosenberg Self-Esteem; STAI: Spielberger Trait Anxiety; TPI: Trait Anger; WHO-QOL-BREF: World Health Organization – Quality of Life-BREF; YSR: Youth Self-Report.

3.1 Depressie en angst

In een Nederlandse cross-sectionele studie werden emotionele problemen, zoals angst- en depressieklachten in kaart gebracht bij trans jongeren doorverwezen naar de genderkliniek (maar nog niet behandeld), trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten en cisgender jongeren. De groep trans jongeren die nog niet behandeld was rapporteerde significant meer emotionele problemen in vergelijking met hun leeftijds-genoten. De groep trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten rapporteerde significant minder emotionele problemen dan de groep trans jongeren die nog niet behandeld was en rapporteerde significant minder emotionele problemen dan hun cisgender leeftijdsgenoten.[69]

Een Nederlandse prospectieve studie vergeleek de mentale gezondheid vóór en na de start van behandeling met GnRH-agonisten. Emotionele problemen en depressieve symptomen namen significant af na deze behandeling, terwijl gevoelens van angst niet significant veranderden.[68]

Een Nederlandse longitudinale studie bracht de mentale uitkomsten in kaart vóór de start van behandeling met GnRH-agonisten, wanneer genderbevestigende hormonen

werden geïntroduceerd en ten minste 1 jaar na de genderbevestigende operatie(s). Na de start met GnRH-agonisten werd een afname gevonden in emotionele problemen en depressieklachten, welke weer licht toenamen 1 jaar na de genderbevestigende operatie(s). Het percentage trans jongeren in de klinische range voor emotionele problemen was significant lager na behandeling met GnRH-agonisten. Angstklachten namen iets af na behandeling met GnRH-agonisten en bleven daarna gelijk.[67]
Systematische reviews van de internationale literatuur concluderen over het algemeen geen eenduidig effect van behandeling met GnRH-agonisten en genderbevestigende hormonen op angstklachten, waarbij sommige studies minder klachten rapporteren en andere geen verschil.[2,10,11,13] Depressieve gevoelens lijken af te nemen na genderbevestigende hormoonbehandeling,[2,11] voor behandeling met GnRH-agonisten zijn de resultaten minder eenduidig (afname van klachten of geen verschil).[2,10,13] Uit meta-analyses blijkt dat depressie mogelijk afneemt na behandeling met GnRH-agonisten en na genderbevestigende hormoonbehandeling, echter rapporteren de auteurs dat dit resultaat gepaard gaat met grote onzekerheid vanwege het kleine aantal studies en bijbehorende lage kwaliteit van het bewijs.[6,7]

3.2 Gedragsproblemen

De Nederlandse cross-sectionele studie onderzocht ook gedragsproblemen zoals onder andere agressie en hyperactiviteit. De groep trans jongeren die nog niet behandeld was met GnRH-agonisten rapporteerde evenveel gedragsproblemen in vergelijking met hun leeftijdsgenoten. De groep trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten rapporteerde iets minder gedragsproblemen dan trans jongeren die deze behandeling nog niet hadden gehad en dan hun cisgender leeftijdsgenoten. Dit verschil was statistisch niet significant.[69]
In de prospectieve studie met Nederlandse trans jongeren namen gedragsproblemen significant af na behandeling met GnRH-agonisten, terwijl de neiging tot reageren met woede niet significant veranderde.[68]
In de Nederlandse longitudinale studie werd na de start met GnRH-agonisten een lichte afname gevonden in gedragsproblemen en de neiging tot reageren met woede. Deze afname bleef gelijk tot 1 jaar na de genderbevestigende operatie(s).
Het percentage trans jongeren in de klinische range voor gedragsproblemen nam af na behandeling met GnRH-agonisten, maar dit verschil was alleen significant na de genderbevestigende operatie(s).[67]
Slechts 1 van de geselecteerde systematische reviews rapporteerde over gedrags-problemen, na genderbevestigende hormoonbehandeling, en vond 1 studie die hierin een afname zag.[11]

3.3 Suïcidaliteit en zelfbeschadiging

In de Nederlandse cross-sectionele studie rapporteerden trans jongeren voorafgaand aan behandeling met GnRH-agonisten significant meer suïcidaliteit en zelf-beschadiging in vergelijking met hun leeftijdsgenoten. De groep trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten rapporteerde significant minder suïcidaliteit en zelfbeschadiging dan trans jongeren die deze behandeling nog niet hadden gehad en verschilde niet meer significant met cisgender leeftijdsgenoten.[69]

Systematische reviews verschillen in de conclusies die zij trekken over het effect van GnRH-agonisten op suïcidaliteit en zelfbeschadiging, waarbij 1 review over GnRH-agonisten een verbetering constateert[13] en de andere 3 reviews aangeven dat het bewijs voor beide typen behandeling niet consistent is.[2,10,11] Hierbij werden geen studies gevonden die een verslechtering op deze uitkomstmaat vonden.

3.4 Genderdysforie en lichaamsbeeld/tevredenheid

In de Nederlandse longitudinale studie werden significante verbeteringen in lichaams-beeld en genderdysforie na genderbevestigende hormoonbehandeling en/of operaties gevonden, maar niet na behandeling met GnRH-agonisten. Dat is te verklaren, want zoals eerder opgemerkt, veranderen GnRH-agonisten het lichaam van een jongere niet in de gewenste richting en dragen daarom waarschijnlijk niet bij aan significante verbeteringen in lichaamsbeeld of genderdysforie.[67]

Een Nederlandse cross-sectionele studie toonde aan dat trans vrouwen die GnRH-agonisten kregen vóór genderbevestigende hormonen over het algemeen tevreden waren met hun lichaam en dat ze een gemiddeld niveau van zelfvertrouwen hadden tijdens behandeling met genderbevestigende hormonen (duur variërend van 2 tot 10 jaar).[65]

Met betrekking tot genderdysforie, lichaamstevredenheid en lichaamsbeeld, lijken GnRH-agonisten in de internationale literatuur weinig invloed te hebben.[10,13] In 2 systematische reviews (1 met meta-analyse) wordt geconcludeerd dat genderdysforie mogelijk afneemt na behandeling met GnRH-agonisten, de auteurs rapporteerden echter dat dit gepaard gaat met grote onzekerheid vanwege de kwaliteit van het bewijs.[2,6] In lijn met de Nederlandse studies wordt in de systematische reviews beschreven dat genderbevestigende hormoontherapie een positief effect heeft op het lichaamsbeeld en genderdysforie.[2,7,11]

3.5 Seksueel welzijn

Seksueel welzijn werd onderzocht in 3 Nederlandse studies onder trans personen behandeld met GnRH-agonisten en genderbevestigende hormonen.[66,70,71] De eerste studie, uit 2020, richtte zich op jongvolwassen trans mannen en vrouwen die ook allen een genderbevestigende operatie hadden ondergaan. Een jaar na de operatie

rapporteerden zij een significante toename in ervaringen met alle vormen van seksuele activiteiten ten opzichte van de preoperatieve periode. In vergelijking met leeftijdsgenoten uit de algemene bevolking hadden zij echter minder ervaring met alle typen seksuele activiteiten.[66] In de overige 2 Nederlandse studies, uit 2025, werd een vergelijkbare tevredenheid met het seksleven geconcludeerd ten opzichte van de algemene bevolking. Ook was het seksueel welzijn vergelijkbaar met trans personen die met genderbevestigende hormoonbehandeling startten op volwassen leeftijd. Van deze 2 studies richtte de ene studie zich enkel op trans meisjes, die allen ook vaginaplastiek hadden ondergaan,[71] en de andere studie op trans mannen en vrouwen, waarvan slechts een deel een genderbevestigende operatie had ondergaan. In beide studies werden geen verschillen gevonden in seksueel welzijn tussen de groep die vroeg en laat startte met GnRH-agonisten.[70] Waar de laatste vergelijking binnen de studiepopulatie werd onderzocht, zijn de overige vergelijkingen (met de algemene bevolking en met trans personen die op volwassen leeftijd behandeling startten) gedaan met resultaten uit eerdere studies.
Slechts 2 systematische reviews namen seksueel welzijn als uitkomst na behandeling met GnRH-agonisten mee en vonden geen studies over dit thema.[6,13] De reviews over genderbevestigende hormoonbehandeling namen deze uitkomst niet mee.

3.6 Overige uitkomsten van de mentale gezondheid

Onderzoekers hebben ook meer algemene uitkomsten voor de mentale gezondheid onderzocht, waaronder algemeen functioneren en welzijn. In 2 Nederlandse studies werd een significante verbetering gevonden in algemeen functioneren bij trans jongeren na behandeling met GnRH-agonisten.[67,68] Ook werd een significante verbetering in algemeen functioneren gevonden tussen de start met genderbevestigende hormonen en 1 jaar na genderbevestigende operatie(s).[67] Verder was het welzijn (kwaliteit van leven, tevredenheid met het leven en geluk) beoordeeld 1 jaar na operatieve behandeling vergelijkbaar met of beter dan dat van cisgender leeftijdsgenoten (op basis van vergelijking met andere studies).[67]
In de Nederlandse cross-sectionele studie rapporteerden trans jongeren significant slechtere (sociale) relaties met leeftijdsgenoten in vergelijking met hun cisgender leeftijdsgenoten. De groep trans jongeren behandeld met GnRH-agonisten rapporteerde significant betere (sociale) relaties met leeftijdsgenoten dan trans jongeren die deze behandeling nog niet hadden gehad en dan cisgender leeftijdsgenoten.[69]
Ook systematische reviews van de internationale literatuur beschrijven een verbetering in algemeen functioneren, met name na genderbevestigende hormoonbehandeling.[2,6,7,13]

3.7 Cognitief functioneren

In 2 reviews die cognitief functioneren als uitkomstmaat meenamen, werd geconcludeerd dat er een gebrek aan bewijs is over het effect van GnRH-agonisten op cognitief functioneren.[10,13] Zij categoriseerden respectievelijk 1 en 2 verschillende artikelen onder deze uitkomst die elk naar een ander aspect keken (IQ, executief functioneren, kenmerken van autisme). Een recente scoping review uit 2025 naar de hersenstructuur en -functie (MRI studies) van adolescenten met genderdysforie vond geen longitudinale studies die het effect van GnRH-agonisten hierop onderzochten.[72] In een overzichtsartikel (geen systematische review) specifiek gericht op het effect van GnRH-agonisten op neuropsychologisch functioneren, waarbij ook studies over pubertas praecox werden bekeken, werd eveneens een gebrek aan bewijs geconcludeerd, waarbij de lage kwaliteit van de studies werd benadrukt (met name door geen adequate baseline en follow-upmeting). De auteurs signaleerden daarnaast op basis van deze studies een mogelijk negatief effect van GnRH-agonisten op IQ.[73] De studies samennemend in deze 4 reviews valt op dat voor de uitkomstmaten waarvoor meer dan 1 studie beschikbaar is (IQ, executief functioneren) tegenstrijdige resultaten werden gevonden; ofwel geen effect ofwel een klein negatief effect. De klinische significantie van de gevonden effecten blijft vooralsnog onduidelijk.

Er werd 1 andere publicatie gevonden die niet was opgenomen in bovenstaande reviews. In deze Nederlandse cross-sectionele MRI-studie werd een lagere fractionele anisotropie (FA) gevonden in bepaalde wittestofbanen bij 41 jongeren behandeld met GnRH-agonisten in vergelijking met 41 cisgender leeftijdsgenoten. Een negatieve correlatie tussen de cumulatieve dosis GnRH-agonisten en de FA in de rechter inferieure fronto-occipitale fasciculus was echter niet significant na correctie voor meervoudige vergelijkingen. De gevonden verschillen in FA zouden erop kunnen wijzen dat GnRH-agonisten een rol spelen in de rijping van witte stof. De auteurs geven aan dat longitudinale studies nodig zijn om de bevindingen te valideren.[45]

Een andere MRI-studie bij meisjes met pubertas praecox, niet meegenomen in bovenstaande reviews, vond bij met GnRH-agonisten behandelde meisjes een sterkere functionele connectiviteit tussen corresponderende regio's in beide hemisferen in hersengebieden betrokken bij visuele verwerking en werkgeheugen. IQ-scores en gedragsmatige symptomen verschilden niet significant tussen de groepen.[74]

Slechts 1 van de voor dit advies meegenomen systematische reviews rapporteerde over het effect van genderbevestigende hormoonbehandeling op cognitief functioneren.[11] Ook voor dit type behandeling werd een gebrek aan bewijs geconstateerd (op basis van 4 studies). De scoping review uit 2025 vond 3 longitudinale studies onder trans meisjes, die elk een ander aspect van de hersenstructuur en/of functie onderzochten. Longitudinale studies bij trans jongens werden niet gevonden.[72] Na deze scoping review werd echter 1 longitudinale studie onder Spaanse trans

jongens gepubliceerd.[40] In een groep van 10 trans jongens die vóór en na 12 maanden testosteronbehandeling werden getest, werden kleine significante veranderingen gezien: verbeteringen in de verwerkingssnelheid bij een visuo-spatiële en een visuo-verbale taak, in prestaties op een verbale geheugentaak en op cognitieve interferentie, en een verslechtering in impulsiviteitscontrole. Trans jongens die testosteron-behandeling kregen vertoonden een slechtere cognitieve impulsiviteitscontrole dan trans jongens die die behandeling niet kregen, op de andere uitkomstmaten werd geen verschil gevonden.

Literatuur

1 Croteau TA, Gelech J, Morrison MA, Morrison TG. *Psychological and Physical Health Outcomes Associated with Gender-Affirming Medical Care for Transgender and Gender-Diverse Youth: A Critical Review*. Healthcare (Basel) 2025; 13(14): 1659.

2 Dopp AR, Peipert A, Buss J, De Jesús-Romero R, Palmer K, Lorenzo-Luaces L. RAND. *Interventions for Gender Dysphoria and Related Health Problems in Transgender and Gender-Expansive Youth: A Systematic Review of Benefits and Risks to Inform Practice, Policy, and Research*. 2024.

3 Herrera Jerez MJ, Castro-Peraza ME, Delgado Morales NM, Arias Rodriguez A. *Use of Hormone Blockers in Transgender Teenagers: A Scoping Review*. Nurs Rep 2024; 14(4): 4109–4118.

4 LaFleur J. *Gender-affirming medical treatments for pediatrics patients with gender dysphoria*. Salt Lake City Utah: University of Utah College of Pharmacy; 2025.

5 Ludvigsson JF, Adolfsson J, Höistad M, Rydelius PA, Kriström B, Landén M. *A systematic review of hormone treatment for children with gender dysphoria and recommendations for research*. Acta Paediatr 2023; 112(11): 2279–2292.

6 Miroshnychenko A. *Puberty blockers for youth experiencing gender dysphoria: A systematic review and meta-analysis*. Arch Dis Child 2025; 110(6): 429–436.

7 Miroshnychenko A, Ibrahim S, Roldan Y, Kulatunga-Moruzi C, Montante S, Couban R, et al. *Gender affirming hormone therapy for individuals with gender dysphoria aged <26 years: a systematic review and meta-analysis*. Arch Dis Child 2025; 110(6): 437–445.

8 Ramos GGF, Mengai ACS, Daltro CAT, Cutrim PT, Zlotnik E, Beck APA. *Systematic Review: Puberty suppression with GnRH analogues in adolescents with gender incongruity*. J Endocrinol Invest 2021; 44(6): 1151–1158.

9 Rew L, Young CC, Monge M, Bogucka R. *Review: Puberty blockers for transgender and gender diverse youth-a critical review of the literature*. Child Adolesc Ment Health 2021; 26(1): 3–14.

10 Taylor J, Mitchell A, Hall R, Heathcote C, Langton T, Fraser L, et al. *Interventions to suppress puberty in adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review*. Arch Dis Child 2024; 109(Suppl 2): s33–s47.

11 Taylor J, Mitchell A, Hall R, Langton T, Fraser L, Hewitt CE. *Masculinising and feminising hormone interventions for adolescents experiencing gender dysphoria or incongruence: a systematic review*. Arch Dis Child 2024; 109(Suppl 2): s48–s56.

12 Thompson L, Sarovic D, Wilson P, Irwin L, Visnitchi D, Sämfjord A, et al. *A PRISMA systematic review of adolescent gender dysphoria literature: 3) treatment*. PLOS Glob Public Health 2023; 3(8): e0001478.

13 Tornese G, Di Mase R, Munarin J, Ciancia S, Santamaria F, Fava D, et al. *Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in transgender and gender diverse youth: a systematic review*. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; 16: 1555186.

14 Zepf FD, König L, Kaiser A, Ligges C, Ligges M, Roessner V, et al. *Beyond NICE: Aktualisierte systematische Übersicht zur Evidenzlage der Pubertätsblockade und Hormongabe bei Minderjährigen mit Geschlechtsdysphorie. [Beyond NICE: Updated systematic review on the current evidence of using puberty blocking pharmacological agents and cross-sex- hormones in minors with gender dysphoria.]*. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2024; 52(3): 167–187.

15 Aaron MS, Phulwani P. *Single-Center Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of Subcutaneous Estradiol Use in Transgender and Nonbinary Adolescents and Young Adults*. Transgend Health 2025; 10(4): 316–324.

16 Baskaran C, Roberts SA, Barrera E, Pilcher S, Kumar R. *Venous thromboembolism in transgender and gender non-binary youth is rare and occurs in the setting of secondary risk factors: A retrospective cohort study*. Pediatr Blood Cancer 2024; 71(11): e31284.

17 Boogers LS, Reijtenbagh SJP, Wiepjes CM, van Trotsenburg ASP, den Heijer M, Hannema SE. *Time Course of Body Composition Changes in Transgender Adolescents During Puberty Suppression and Sex Hormone Treatment*. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(8): e1593–e1601.

18 Boogers LS, Sardo Infirri SA, Bouchareb A, Dijkman BAM, Helder D, de Blok CJM, et al. *Variations in volume; Breast size in trans women in relation to timing of testosterone suppression*. J Clin Endocrinol Metab 2024; 110(5): e1404–e1410.

19 Boogers LS, Sikma BT, Bouman MB, van Trotsenburg ASP, den Heijer M, Wiepjes CM, et al. *Shaping the skeleton: impact of GnRH analogue and sex hormone therapy on skeletal dimensions in transgender individuals*. J Clin Endocrinol Metab 2024; 110(5): e1411–e1419.

20 Butler W, Cai CR, Carswell JM, Huang JT. *Dermatologic needs of transgender and gender diverse youth: A retrospective cohort study*. Pediatr Dermatol 2024; 41(4): 677–679.

21 Ciancia S, Dubois V, Craen M, Klink D, Verroken C, Vanderschueren D, et al. *Effects of puberty suppression on bone, body composition, handgrip strength and glucolipid profile in early-pubertal transgender adolescents*. Int J Transgend Health 2024; 26(3): 861–873.

22 Dominguez-Riscart J, Triviño-García A, Sanchez-Toscano E, Larran-Escandón L, Mateo-Gavira I, Aguilar-Diosdado M, et al. *Voice self-perception and acoustic parameters in transgirls adolescent related to pubertal stage blockage*. Early Hum Dev 2025; 201: 106190.

23 Fisher AD, Ristori J, Romani A, Cassioli E, Mazzoli F, Cocchetti C, et al. *Back to the Future: Is GnRHa Treatment in Transgender and Gender Diverse Adolescents Only an Extended Evaluation Phase?* J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(6): 1565–1579.

24 Knaus S, Steininger J, Klinger D, Riedl S. *Body Mass Index Distributions and Obesity Prevalence in a Transgender Youth Cohort – A Retrospective Analysis*. Journal of Adolescent Health 2024; 75(1): 127–132.

25 Kvernebo Sunnergren K, Badsberg Norup P, Ewers Haahr M, Giraldi A, Pagsberg AK, Christiansen P, et al. *Effects of Puberty Suppression and Sex Steroids on Weight, BMI, and Lipid Profiles in Danish Transgender Adolescents*. J Clin Endocrinol Metab 2026; 111(4): 1066–1074.

26 Lahaije FAH, van Setten PA, Levels W, Becking-Malpasso K, Claahsen-van der Grinten HL. *GnRH analogues as a monotherapy in transgender and gender diverse adolescents: clinical insights from a single center study*. Endocr Connect 2025; 14(8): e250292.

27 McLean A, Hoq M, Pang KC, O'Connell M. *Frequency, Timing, and Management of Erythrocytosis in Adolescents Receiving Gender-Affirming Testosterone Therapy-A Retrospective Study*. Transgend Health 2025; 10(4): 401–406.

28 Millington K, Lee JY, Olson-Kennedy J, Garofalo R, Rosenthal SM, Chan YM. *Laboratory Changes During Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender Adolescents*. Pediatrics 2024; 153(5): e2023064380.

29 Moussaoui D, Elder CV, O'Connell MA, McLean A, Grover SR, Pang KC. *Pelvic pain in transmasculine adolescents receiving testosterone therapy*. Int J Transgend Health 2024; 25(1): 10–18.

30 Moussaoui D, Hoq M, Elder CV, Grover SR, O'Connell MA, Pang KC. *Is there an association between pelvic pain and gender-affirming testosterone therapy in trans masculine adolescents? An exploratory cross-sectional study*. Int J Transgend Health 2024; 27(2): 636–646.

31 Nokoff NJ, Bothwell S, Rice JD, Cree MG, Kelsey MM, Moreau KL, et al. *Insulin sensitivity, body composition and bone mineral density after testosterone treatment in transgender youth with and without prior GnRH agonist therapy*. J Clin Transl Endocrinol 2024; 36: 100356.

32 Nokoff NJ, Nemkov T, Bothwell S, Cree MG, Fuller KNZ, Keller AC, et al. *Differences in cardiorespiratory fitness by gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before and after testosterone in transgender adolescents*. J Appl Physiol (1985) 2024; 137(5): 1470–1483.

33 Norup PB, Haahr ME, Christiansen P, Aksglaede L, Cleemann L, Johannsen TH, et al. *Growth and Adult Height Attainment in Danish Transgender Adolescents Treated With GnRH Analog and Sex Hormones*. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(11): 2764–2773.

34 Persky RW, Apple D, Dowshen N, Pine E, Whitehead J, Barrera E, et al. *Pubertal Suppression in Early Puberty Followed by Testosterone Mildly Increases Final Height in Transmasculine Youth*. J Endocr Soc 2024; 8(6): bvae089.

35 Roberge S, Roberge T, Corathers S, Nasomyont N. *Determinants of Bone Mass Accrual in Transgender and Gender Diverse Youth Undergoing Pubertal Suppression Therapy*. J Clin Densitom 2024; 27(3): 101505.

36 Roy MK, Bothwell S, Kelsey MM, Ma NS, Moreau KL, Nadeau KJ, et al. *Bone Density in Transgender Youth on Gender-Affirming Hormone Therapy*. J Endocr Soc 2024; 8(5): bvae045.

37 Van der Loos M, Boogers LS, Klink DT, den Heijer M, Wiepjes CM, Hannema SE. *The natural course of bone mineral density in transgender youth before medical treatment; a cross sectional study*. Eur J Endocrinol 2024; 191(4): 426–432.

38 Vehmas N, Holopainen E, Savolainen-Peltonen H. *Metabolic and Anthropometric Changes and Adverse Effects in Finnish Adolescents Using Gender-Affirming Hormonal Treatment*. Transgend Health 2024; 10(4): 306–315.

39 Finegan JL, Marinkovic M, Okamuro K, Newfield RS, Anger JT. *Experience with gender affirming hormones and puberty blockers (gonadotropin releasing hormone agonist): a qualitative analysis of sexual function*. J Sex Med 2025; 22(5): 945–950.

40 Cuéllar-Flores I, Martín-Bejarano M, García-Ron A, Villanueva S, Arias-Vivas E, López-de Lara D. *Androgen treatment effects on neurocognition in female-to-male transgender adolescents*. Rev Neurol 2024; 78(3): 83–89.

41 Ciancia S, Leyns C, Klink D, Vervalcke J, T'Sjoen G, Cools M, et al. *Long-Term Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy from Adolescence to Adulthood on Voice*. J Voice 2026; S0892-1997(26): 00048–00042.

42 Ciancia S, Vervalcke J, Klink D, T'Sjoen G, Cools M. *Effects of gender-affirming hormone therapy from adolescence to adulthood on bone mineral density, body composition and muscle strength*. EClinicalMedicine 2026; 91: 103724.

43 Diana P, Adu-Gyamfi K, Butler G. *Effect of puberty suppression and gender affirming hormone treatment depends upon prior extent of pubertal development in young transgender adolescents*. Horm Res Paediatr 2025: 1–19.

44 Ralph P, Mahoud M, Schlager D, Lee WG, Wafa R, Williamson E, et al. *United Kingdom data collection of semen quality in transgender adolescent females seeking fertility preservation*. Fertil Steril 2024; 123(2): 313–321.

45 van Heesewijk J, Steenwijk MD, Kreukels BPC, Veltman DJ, Bakker J, Burke SM. *Alterations in the inferior fronto-occipital fasciculus - a specific neural correlate of gender incongruence?* Psychol Med 2023; 53(8): 3461–3470.

46 Vestering A, van Vugt WLJ, Berner AM, Snijders MLH, Heijer MD, Groenman FA, et al. *Incidence of gynaecological (pre-)malignancies and endometrial activity in transmasculine and gender diverse individuals using testosterone: a retrospective, single-centre cohort study*. EClinicalMedicine 2025; 84: 103248.

47 Ciancia S, D'Hulst S, Vervalcke J, Klink D, T'Sjoen G, De Groote K, et al. *Effects of gender-affirming hormone therapy from adolescence to adulthood on cardiovascular function: a cross-sectional study*. Front Endocrinol (Lausanne) 2026; 17: 1793245.

48 Smith CA, Kaabi O, Manatunga AK, Lash TL, Silverberg MJ, Getahun D, et al. *Acne Incidence and Severity in Transgender Individuals*. JAMA Dermatol 2026; 162(3): 255–263.

49 Zaitoon H, Kapusta L, Israeli G, Segev-Becker A, Beer G, Lowenthal A, et al. *QT interval changes in transgender/gender diverse adolescents receiving gonadotropin-releasing hormone agonist and gender-affirming hormonal treatment*. Int J Transgend Health 2026; 27(2): 1033–1044.

50 Van de Grift TC, Van Gelder ZJ, Mullender MG, Steensma TD, de Vries ALC, Bouman MB. *Timing of Puberty Suppression and Surgical Options for Transgender Youth*. Pediatrics 2020; 146(5): e20193653.

51 Hereford T, Kellish A, Samora JB, Reid Nichols L. *Understanding the importance of peak bone mass*. J Pediatr Soc North Am 2024; 7: 100031.

52 Giacomelli G, Meriggiola MC. *Bone health in transgender people: a narrative review*. Ther Adv Endocrinol Metab 2022; 13: 20420188221099346.

53 Schagen SEE, Wouters FM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Hannema SE. *Bone Development in Transgender Adolescents Treated With GnRH Analogues and Subsequent Gender-Affirming Hormones*. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(12): e4252–4263.

54 Boogers LS, Wiepjes CM, Klink DT, Hellinga I, van Trotsenburg ASP, den Heijer M, et al. *Transgender Girls Grow Tall: Adult Height Is Unaffected by GnRH Analogue and Estradiol Treatment*. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(9): e3805–e3815.

55 Willemsen LA, Boogers LS, Wiepjes CM, Klink DT, van Trotsenburg ASP, den Heijer M, et al. *Just as Tall on Testosterone; a Neutral to Positive Effect on Adult Height of GnRHa and Testosterone in Trans Boys*. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108(2): 414–421.

56 Waldner RC, Doulla M, Atallah J, Rathwell S, Grimbly C. *Leuprolide Acetate and QTc Interval in Gender-Diverse Youth*. Transgend Health 2023; 8(1): 84–88.

57 Claahsen-van der Grinten HL, Hannema SE, Klink D, Roeffen J, Spath MA, Verhaak C, et al. *Jongeren met genderincongruentie: Dilemma's in de multidisciplinaire behandeling met hormonen*. NTvG 2023; 167: D7548.

58 Stolk THR, van Mello NM, Meißner A, Huirne JAF, van den Boogaard E. *The experience of transfeminine adolescents and their parents regarding fertility preservation via testicular sperm extraction (TESE): a qualitative study*. Hum Reprod 2024; 39(11): 2512–2524.

59 Stolk THR, van Mello NM, Boogers LS, Meißner A, Huirne JAF, Fisher AD, et al. *The attitudes of transgender and gender-diverse adolescents and their parents regarding fertility, parenthood, and fertility preservation before the start of puberty suppression or gender-affirming hormone therapy*. J Sex Med 2025; 22: 924–936.

60 De Nie I, Mulder CL, Meißner A, Schut Y, Holleman EM, van der Sluis WB, et al. *Histological study on the influence of puberty suppression and hormonal treatment on developing germ cells in transgender women*. Hum Reprod 2022; 37(2): 297–308.

61 Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. *Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues*. Eur J Pediatr 2000; 159(5): 369–374.

62 Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. *The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence: a single center, long-term follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(1): 109–117.

63 Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. *Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function*. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(1): 190–195.

64 De Roo C, Schneider F, Stolk THR, van Vugt WLJ, Stoop D, van Mello NM. *Fertility in transgender and gender diverse people: systematic review of the effects of gender-affirming hormones on reproductive organs and fertility*. Hum Reprod Update 2025; 31(3): 183–217.

65 Boogers LS, McDonnell ESF, de Vries ALC, den Heijer M, van Trotsenburg ASP, Hannema SE, et al. *Feminine figures: body image and physical characteristics in trans women after puberty suppression and subsequent estradiol therapy*. J Sex Med 2025; 22(10): 1902–1919.

66 Bungener SL, de Vries ALC, Popma A, Steensma TD. *Sexual Experiences of Young Transgender Persons During and After Gender-Affirmative Treatment*. Pediatrics 2020; 146(6): e20191411.

67 De Vries AL, McGuire JK, Steensma TD, Wagenaar EC, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. *Young adult psychological outcome after puberty suppression and gender reassignment*. Pediatrics 2014; 134(4): 696–704.

68 De Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. *Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study*. J Sex Med 2011; 8(8): 2276–2283.

69 Van der Miesen AIR, Steensma TD, de Vries ALC, Bos H, Popma A. *Psychological Functioning in Transgender Adolescents Before and After Gender-Affirmative Care Compared With Cisgender General Population Peers*. J Adolesc Health 2020; 66(6): 699–704.

70 Van der Meulen IS, Arnoldussen M, van der Miesen AIR, Hannema SE, Steensma TD, de Vries ALC, et al. *Sexual satisfaction and dysfunction in transgender adults following puberty suppression treatment during adolescence*. J Sex Med 2025: Aug 4;22(8):1493-1503.

71 Van der Meulen IS, Bungener SL, van der Miesen AIR, Hannema SE, Kreukels BPC, Steensma TD, et al. *Timing of puberty suppression in transgender adolescents and sexual functioning after vaginoplasty*. J Sex Med 2025; 22(1): 196–204.

72 Bonnekoh LM, Rölver A, Wessing I, Fellmeth RH, Schürmeyer N, Dannlowski U, et al. *Neuroimaging insights into transgender and gender nonconfirming youth: a scoping review*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2025; 19(1): 135.

73 Baxendale S. *The impact of suppressing puberty on neuropsychological function: A review*. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2024; 113(6): 1156–1167.

74 Chen T, Yu W, Xie X, Ge H, Fu Y, Yang D, et al. *Influence of Gonadotropin Hormone Releasing Hormone Agonists on Interhemispheric Functional Connectivity in Girls With Idiopathic Central Precocious Puberty*. Front Neurol 2020; 11: 17.

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid. De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



U kunt dit document downloaden van gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Fysieke en mentale uitkomsten. Achtergronddocument bij Transgenderzorg voor jongeren. Den Haag: Gezondheidsraad 2026; publicatienr. 2026/12A1.

Auteursrecht voorbehouden