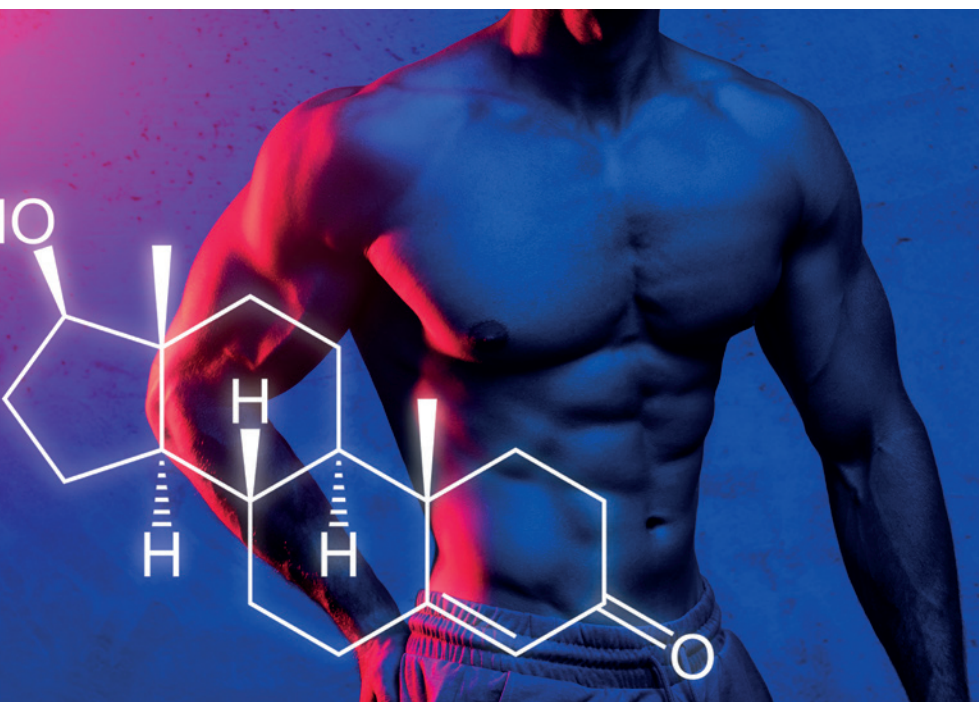


Problém dopingů a terapeutických výjimek u transgender sportovců



Pokyny Světové antidopingové agentury pro lékaře zpracovávající žádosti o terapeutické výjimky pro transgender sportovce

1. ÚVOD

Vzhledem k rostoucímu počtu transgender osob se stále častěji vyskytuje i zájem o jejich účast v závodním sportu na všech úrovních; i v České republice se tato problematika v poslední době stává aktuální. S tím souvisí řada otázek, které je třeba řešit, protože vzniká vlastně nová kategorie sportovců, která není identická s původními kategoriemi mužů a žen.

Osoby, kterým bylo při narození přiděleno ženské pohlaví, a které „maskulinizují“ své tělo, se identifikují jako transgender muži. Naopak jedinci, kterým je při narození přiděleno mužské pohlaví a tranzicí „feminizují“ své tělo, se identifikují jako transgender ženy. Součástí tranzice mohou být různé terapeutické zásahy, například podávání hormonů či operační řešení (gender-affirmation surgery). V rámci tranzice mohou být podávána i léčiva, které Světová antidopingová agentura (World Anti-Doping Agency, WADA) zařazuje mezi látky, jejichž užívání je ve vrcholovém sportu nepřípustné a které jsou považovány za doping. Především jde o testosteron a spironolakton.

Je třeba předeslat, že o způsobilosti transgender sportovce účastnit se soutěží v jednotlivých druzích sportu ve zvolených genderových kategoriích

(muži/ženy) nerozhoduje WADA ani jiné antidopingové orgány, ale jednotlivé sportovní svazy/federace, pořadatelé sportovních soutěží a podobné organizace.

U transgender sportovců, kteří užívají některé z léčiv považovaných za doping, mají v úmyslu zúčastnit se určitého závodu a jsou příslušnými organizacemi uznáni za způsobilé pro daný typ sportu a danou kategorii (muži/ženy), může jejich lékař podat žádost o udělení terapeutické výjimky (Therapeutic Use Exemption, TUE). Vzhledem k rostoucí poptávce po účasti transgender sportovců/sportovkyň ve sportovních soutěžích vydala WADA v roce 2022 k této problematice stanovisko týkající se postupu při podávání žádosti o TUE pro léčbu transgender sportovců látkami ze seznamu zakázaných látek, ale také k dalším aspektům této oblasti. Hlavní body tohoto materiálu shrnujeme v následujícím textu.

2. SOUČÁSTI ŽÁDOSTI O TERAPEUTICKOU VÝJIMKU

2.1. Doklad o způsobilosti účastnit se závodů

Transgender sportovcům může být udělena TUE pouze poté, co byla potvrzena jejich způsobilost účastnit se závodů jejich sportovní federací/organizací. Příslušná kritéria a charakteristiky způsobilosti závodit v daném sportovním odvětví je nutno v žádosti o TUE doložit.

2.2. Anamnéza, zprávy od specialistů

Žádost o TUE musí obsahovat kompletní anamnézu včetně odborného popisu a hodnocení zdravotního stavu před zahájením léčby použité v rámci tranzice, a popis jakékoli předchozí částečně nebo plně reverzibilní léčby. Tato zpráva musí být doplněna zprávou od endokrinologa o zahájení hormonální terapie a případně zprávou o provedené operaci. Před započítáním těchto typů terapie je třeba provést komplexní lékařské hodnocení, aby bylo možné posoudit individuální riziko spojené s těmito terapeutickými modalitami.

Dále musí žádost obsahovat vyhodnocení anamnézy, výsledků vyšetření a endokrinologického nálezu lékařem pravidelně poskytujícím péči transgender osobám. Žádost musí obsahovat údaje o podávání testosteronu nebo spironolaktonu (tedy léčiv, které WADA zakazuje) včetně dávkování



ní, frekvence podávání a způsobu aplikace. Také je třeba doplnit doklady o sledování sportovce lékařem, včetně výsledků pravidelných kontrol hladin testosteronu v séru od počátku hormonální léčby prováděné v rámci tranzice. Pokud byla provedena chirurgická léčba (v rámci tranzice), je třeba přiložit zprávu o jejím průběhu. Žádost o TUE musí být podepsána podávajícím lékařem i dotčeným transgender sportovcem.

2.3. Diagnóza

Základem pro stanovení oprávněnosti TUE je určení správné diagnózy. Neoddělitelnou součástí diagnostiky je anamnéza. Transgender jedinci jsou ti, kteří mají jinou genderovou identitu, než je jejich pohlaví určené při narození (to je obvykle založeno na typu vnějších genitálií). Někteří transgender jedinci mohou podstoupit farmakoterapii (viz níže) a/nebo chirurgické zákroky s cílem většího sladění se zvolenou genderovou identitou.

Pro transgender muže je nejčastější operací maskulinizační rekonstrukce hrudníku. Další maskulinizační operace zahrnují hysterektomii (odstranění dělohy) a/nebo ooforektomii (odstranění vaječnicků) spolu s operacemi rekonstrukce genitálií. Transgender ženy někdy podstupují operativní feminizaci obličeje, zvětšování prsou, chirurgickou rekonstrukci genitálií a orchidektomii (odstranění varlat).

Pokud jde o klasifikaci, aktuální vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11) rozlišuje nesoulad pohlavní identity a zavádí pojem „nesoulad pohlavní identity v období dospívání a v dospělosti“ (gender incongruence of adolescence and adulthood) a „nesoulad pohlavní iden-

tity v dětství“ (gender incongruence of childhood) jako nové termíny, které nahrazují dřívější kategorie „transsexualism“ a „gender identity disorder of childhood“. U transgender sportovců, kteří mají oprávnění účastnit se soutěže na základě pravidel příslušné sportovní organizace, se proces, který se bude týkat přístupu zdravotnického systému k potvrzení (cílového) pohlaví, může značně lišit v závislosti na legislativě v příslušné zemi.

2.4. Farmakoterapie

2.4.1. Používaná léčiva

Testosteron

U většiny transgender sportovců, kteří vyhledají lékaře s cílem léčebné intervence, je nejobvyklejším požadavkem hormonální terapie. Hormon potvrzující (cílové) pohlaví podávaný transgender mužům je testosteron, tedy látka z hlediska antidopingového zakázaná. V závislosti na zdravotní indikaci a také na lokálních a dalších odlišných podmínkách se používají různé estery testosteronu, včetně dlouhodobě působícího nebo perorálního testosteronu undekanoátu, testosteron cypionátu, testosteron enantátu nebo smíšených esterů testosteronu. Dihydrotestosteron není v této souvislosti akceptovanou léčbou.

Vzhledem k tomu, že testosteron představuje faktor ovlivňující výkon ve sportu, je důležité, aby kritéria pro udělování TUE zaručovala, že transgender sportovci i transgender sportovkyně mají fyziologickou hladinu testosteronu v rozsahu non-transgender sportovců/sportovkyň, se kterými soutěží. Hladiny cirkulujícího testosteronu a jejich vliv na svalovou hmotu a sílu obecně vykazují u mužů i žen značnou interindividuální variabilitu. U transgender sportovců je fyzická výkonnost navíc ovlivněna délkou a typem léčby (hormonální a/nebo chirurgické).

Pokud jde o způsoby podávání testosteronových přípravků, intramuskulárně nebo subkutánně se podává testosteron undekanoát, testosteron cypionát, testosteron enantát nebo smíšené estery. Léčba musí být zaznamenána zdravotnickým pracovníkem a záznam musí být kdykoli k dispozici pro kontrolu. Testosteronové pelety mohou být zavedeny subkutánně a poskytovat tak konstantní hladiny testosteronu. Kožní podávání: testosteronové náplasti, gely a krémy pomalu uvolňují testosteron do kůže, což přispívá k vytvoření hladin bez velkých výkyvů. Existuje riziko neúmyslného kontaktu s pokožkou jiných sportovců, a proto musí být kontaktní místo aplikace zakryto. Byly proto zavedeny axilární (do podpaží) a nazální aplikační formy. K dispozici je také testosteron bukální (rozpuštěný v ústní dutině) ve formě tablet. Perorální podávání testosteron undekanoátu bylo dříve používáno méně často, protože metabolismus prvního průchodu testosteronu vedl k nízké biologické dostupnosti. Nové formy perorálního testosteron undekanoátu mohou v budoucnu tento problém překonat.

Poznámka k problematice hladin testosteronu u transgender žen: pokud jde o účast transgender žen ve sportovních soutěžích, jednotlivé sportovní federace a organizace mohou stanovit horní limity (prahové hodnoty)

**MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.¹,
PharmDr. Lucie Kotlářová²,
PharmDr. Zdeněk Procházka¹**

¹Edukafarm, Jesenice u Prahy
²InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

LITERATURA

- World Anti-Doping Agency. Transgender athletes – TUE physician guidelines. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/TUE%20Physician%20Guidelines_Transgender%20Athletes_Final%20%28Janu-ry%202022%29.pdf. Accessed 5.10.2023.
- World Anti-Doping Agency. Checklist for Therapeutic Use Exemption (TUE) Application: Transgender Athletes. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/TUE%20Checklist_Transgender%20Athletes_Final%20%28Janu-ry%202022%29.pdf. Accessed 5.10.2023.
- Berman S, Hirschberg AL, Kowalski J, et al. Serum androgen levels are positively correlated with athletic performance and competition results in elite female athletes. *Br J Sports Med* 2018;52:1531–1532.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(11):1–35.
- Feldman J, Deutsch MB. Primary care of transgender individuals. Available from: <https://uptodate.com/contents/primary-care-of-transgender-individuals>. Updated September 2023. Accessed 5.10.2023.
- Fennell C, Sartorius G, Ly LP, et al. Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):102–109.
- Fraser L, Knudson G. Past and future challenges associated with standards of care for gender transitioning clients. *Psychiatr Clin Am* 2017;40(1):15–27.
- Gooren LJ. The significance of testosterone for fair participation of the female sex in competitive sports. *Asian J Androl* 2011;13(5):653–654.
- Handelsman DJ, Hirschberg AL, Berman S. Circulating testosterone as the hormonal basis of sex differences in athletic performance. *Endocr Rev* 2018;39(5):803–829.
- International Olympic Committee. IOC Consensus Meeting on sex reassignment and hyperandrogenism. Available from: https://stillmed.olympic.org/Documents/Commissions_PDFFiles/Medical_commission/2015-11_ioc_consensus_meeting_on_sex_reassignment_and_hyperandrogenism-en.pdf. Accessed 5.10.2023.
- International Olympic Committee. Model Transgender Rules for International Federations. 2021 (Updated pending). Available from: <https://olympics.com/ioc/news/ioc-releases-framework-on-fairness-inclusion-and-non-discrimination-on-the-basis-of-gender-identity-and-sex-variations>. Accessed 5.10.2023.
- Jones BA, Arcelus J, Bouman MP, et al. Sport and transgender people: A systematic review of the literature relating to sport participation and competitive sport policies. *Sports Med* 2017;47(4):701–716.
- Kailas M, Lu HMS, Rothman WF, et al. Prevalence and types of gender-affirming surgery among a Sample of transgender endocrinology patients prior to state expansion of insurance coverage. *Endocr Pract* 2017;23(7):780–786.



hladin testosteronu pro účastníky závodů daného sportu v kategorii žen.

Estrogeny, spironolakton

Hormony potvrzující pohlaví podávané transgender ženám jsou estrogeny (například estradiol); tyto hormony nejsou agenturou WADA ve sportu zakázány. Jedinou zakázanou látkou, která je podávána transgender ženám, je spironolakton (ze skupiny antiandrogenů a diuretika; figuruje ve třídě S5 v Seznamu zakázaných látek WADA – Diuretika a maskovací látky). Spironolakton se váže na androgenní receptory a je blokátorem působení dihydrotestosteronu (DHT, aktivního metabolitu testosteronu). Spironolakton také snižuje hladinu testosteronu a umožňuje u transgender žen snížení dávek estrogenu. Transgender ženy, které žádají o TUE pro spironolakton, budou také muset požádat o TUE pro další léčivé látky, které mohou být při překročení určitých dávek zakázány, pokud takové léky užívají k léčbě některých onemocnění (u astmatiků/alergiků například salbutamol, salmeterol, methylefedrin, efedrin).

Analogy hormonu uvolňujícího gonadotropiny

Analogy hormonu uvolňujícího gonadotropiny (GnRH, gonadoliberinu) se používají u

transgender sportovkyň společně s estrogeny jako dlouhodobá terapie; tato kombinace je efektivnější pro snížení hladiny testosteronu než jiné kombinace estrogen-antiandrogen. V současné době jsou GnRH zakázány u mužských sportovců kvůli jejich stimulačnímu účinku na produkci testosteronu. Transgender ženy, které jsou oprávněny účastnit se soutěží v kategorii žen, nepotřebují TUE pro analogy GnRH. Pokud transgender sportovec prodělává feminizaci, zatímco se stále účastní svého sportu v kategorii mužů, musí respektovat antidopingová pravidla pro mužské sportovce, a měl by pro tuto léčbu požadovat TUE.

2.4.2. Dávkování

Transgender muži: Režimy pro změnu sekundárních pohlavních znaků se řídí obecným principem hormonální substituční léčby mužského hypogonadismu. Přesné dávkování a frekvence má stanovit předepisující endokrinolog za použití standardních dávkovacích režimů. Intramuskulární podávání testosteron cypionátu, testosteron enantátu nebo směsi esterů testosteronu každý jeden až čtyři týdny může mít za následek kolísání hladiny testosteronu v krvi.

Doporučené standardní dávky: maximální dávka 100–125 mg týdně, popřípadě 200–250

mg každé dva až tři týdny. Stabilnější a fyziologické úrovně jsou dosaženy s kratšími intervaly mezi dávkami (například týden versus každé dva týdny). Ještě stabilnější úrovně lze dosáhnout dlouhodobě působícím testosteron undekanoátem, který může být vhodný u transgender mužských sportovců. Optimální klinické výsledky mohou vyžadovat individuální titraci dávky kolem 12týdenního dávkovacího intervalu, v rozmezí 10–14 týdnů, podle klinických účinků a minimálních sérových hladin.

U injekčně podávaného testosteronu může být přechodně 24–48 hodin po injekci překročena normální referenční horní mez krevní hladiny. Hladiny testosteronu v séru by proto měly být sledovány ve středním intervalu (v polovině mezi dvěma po sobě jdoucími injekcemi) nebo v minimálním intervalu (v době příští plánované injekce). Detaily hormonální léčby (používaný přípravek, dávkování a načasování předchozí léčby injekčními přípravky na bázi testosteronu, stejně jako hladiny testosteronu) musí být zaznamenány a předloženy antidopingové organizaci (ADO) ke každoroční kontrole. Testosteronový gel lze kdykoli monitorovat měřením hladin testosteronu v séru. Jakákoli změna produktů, dávkování nebo schématu léčby by měly být schváleny ADO.

Transgender ženy: Spironolakton 100–200 mg denně. K dosažení požadované nízké krevní hladiny testosteronu v daném sportu může být zapotřebí vyšších dávek (až 400 mg).

2.4.3. Délka léčby

Terapie testosteronem bývá u transgender mužských sportovců obvykle dlouhodobá, respektive celoživotní, pokud se nevykytnou kontraindikace. Podávání spironolaktonu v kombinaci s estrogenem u transgender sportovkyň bývá také celoživotní, pokud došlo k odstranění pohlavních žláz nebo při změně terapie za použití jiného postupu pro snížení hladiny testosteronu (například analogy GnRH).

2.4.4. Alternativní možnosti léčby

Transgender muži: pro hormonální léčbu testosteronem není k dispozici alternativa.

Transgender ženy: analogy GnRH (u žen povolené agenturou WADA) nebo progesteron cyproteron acetát (povolen agenturou WADA) lze použít a dosáhnout nižších hladin testosteronu než kombinací estrogen/spironolakton. Kromě toho mohou být použity antiandrogeny flutamid a bicalutamid. Mezi nežádoucí účinky flutamidu a bicalutamidu patří například hepatotoxicita. Cyproteron acetát je spojen také s některými nežádoucími účinky, údaje o bezpečnosti a účinnosti nejsou dosta-

tečně robustní, aby jednoznačně upřednostnily jeden přístup před druhým.

2.4.5. Monitorování léčby

Ke kontrole sekundárních účinků dlouhodobé hormonální terapie u transgender mužů i žen je třeba trvalé důkladné lékařské sledování lékařem poskytujícím péči o transgender osoby nebo jiným zkušeným lékařem. Poskytovatelé by měli být obeznámeni s aktuálními doporučeními Světové profesionální asociace pro transgenderové zdraví (World Professional Association for Transgender Health, WPATH) a/nebo odbornými endokrinologickými společnostmi (viz odkazy).

Je odpovědností transgender mužského sportovce poskytnout příslušnému výboru pro TUE kompletní záznam o předpisech perorálních, gelových nebo bukalních testosteronových produktů a záznam o datu, dávkování a lékařském zařízení/personálu podávajícím injekce testosteronu. Dále má být lékařem předepisujícím hormonální léčbu pravidelně, minimálně jednou až dvakrát ročně, vyšetřena hladina testosteronu v séru a její vztah k dávkování. Plán by měl být zaznamenán a zaslán příslušné antidopingové organizaci, která by měla provádět námatkové testování moči (alespoň 1–2krát ročně) na obsah testosteronu. U transgender mužského sportovce je také třeba pravidelně kontrolovat hematokrit (zpočátku každé tři měsíce, později každých šest měsíců), protože léčba testosteronem může způsobit erytrocytózu (polycytémie, hematokrit > 54 %), což může mít za následek zvýšení výkonu, ale také představuje zdravotní riziko.

U transgender žen je třeba při stanovení typu hormonální léčby vzít v úvahu skutečnost, že terapie spironolaktonem může být problémem pro způsobilost pro sportovní odvětví, respektive sportovní organizace, které mohou definovat prahové hodnoty testosteronu a stanovit frekvenci a způsob monitorování tohoto parametru.

3. PLATNOST TERAPEUTICKÉ VÝJIMKY, PROCES KONTROLY

Jak již bylo zmíněno výše, hormonální substituce u transgender osob podle současných koncepcí obvykle

pokračuje po celý život, pokud nevznikne důvod pro její přerušování kvůli kontraindikaci. Platnost TUE by měla být u transgender mužských sportovců 10 let, s povinností podat výboru pro TUE každoročně zprávu o průběhu hormonální léčby včetně režimů dávkování testosteronu a výsledků vyšetření sérové hladiny testosteronu.

Platnost TUE u transgender sportovkyň by také měla být 10 let, s požadavkem na každoroční následné kontroly (změna kritérií pro způsobilost v daném sportovním odvětví by mohla definovat další potřeby přezkumu). U transgender žen, které podstoupily orchidektomii, podávání spironolaktonu po zákroku už není nutné.

4. NĚKTERÉ KONTRAIKACI A KOMPLIKACE TERAPIE U TRANSGENDER OSOB

Mezi absolutní kontraindikace léčby testosteronem patří těhotenství (neplatí v případě transgender mužů po hysterektomii) a neléčená polycytémie s hematokritem 55 % nebo vyšším. Výchozí laboratorní hodnoty včetně hematokritu jsou důležité jak pro posouzení počátečního rizika, tak pro hodnocení možných komplikací hormonální léčby. Všichni transgender mužští sportovci, kterým je podáván testosteron, musí být pečlivě sledováni ohledně rizikových faktorů v oblasti kardiovaskulárních příhod a diabetu. I když nebylo prokázáno, že by testosteron zvyšoval riziko u zdravých lidí, může tomu tak být u pacientů s rizikovými faktory. I lipidové profily mohou být testosteronem ovlivněny a měly by být pravidelně vyhodnocovány.

Spironolakton je kontraindikován u pacientů s anurií, akutní renální insuficiencí, významnou poruchou vylučovací funkce ledvin, hyperkalémií, Addisonovou chorobou a při současném užívání eplerenonu (antimineralkortikoid používaný při chronickém srdečním selhání). Tyto stavy jsou u aktivních sportovců spíše nepravděpodobné. Transgender ženy užívající spironolakton, který patří mezi kalium šetřící diuretika, by měly být sledovány, pokud jde o krevní tlak a sérovou hladinu draslíku (z důvodu rizika vzniku hyperkalémie).^{1–20}

LITERATURA

- Knudson G, Green J, Tangpricha V, et al. on behalf of the WPATH Executive Committee and Board of Directors (2018) Identity recognition statement of the world professional association for transgender health (WPATH). *Int J Transgenderism* 2018;19(3):355–356.
- Reed GM, Drescher J, Krueger RB, et al. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry* 2016;15(3):205–221.
- Swerdloff RS, Dudley RE. A new oral testosterone undecanoate therapy comes of age for the treatment of hypogonadal men. *Ther Adv Urol* 2020;12:1756287220937232.
- Tangpricha V, Safer JD. Transgender women: Evaluation and management. Available from: <https://uptodate.com/contents/transgender-women-evaluation-and-management>. Accessed 5.10.2023.
- Winter S, Diamond M, Green J, et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet* 2016;388(10042):390–400.
- World Professional Association for Transgender Health (WPATH). *The Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender and Gender-Nonconforming People. Version 8.* Available from: <https://www.wpath.org/soc8>. Accessed 5.10.2023.
- Wylie K, Knudson G, Khan S, et al. Serving transgender people: clinical care considerations and service delivery models in transgender health. *Lancet* 2016;388(10042):401–411.

(Zpracováno pro Antidopingový výbor ČR.)

KNIŽNÍ TIP



MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V DERMATOLOGII Nina Benáková a kol.

Nakladatelství Maxdorf, 2023, 728 stran
ISBN: 978-80-7345-766-2
Cena: 1195 Kč

Druhé doplněné vydání mimořádně úspěšné publikace, která zásadně ovlivnila preskripci léků v české a slovenské dermatologii. Autorský kolektiv složený z uznávaných odborníků se zaměřuje na praktické konkrétní návody k preskripci. Publikace je určena jak pro každodenní použití v praxi, tak pro přípravu ke specializačním zkouškám. Aktuální informace na úrovni roku 2023, včetně biologické a molekulární cílené léčby.