

# Läkemedel vid klimakterie- symtom, menopausal hormonbehandling (MHT)

BEHANDLINGSREKOMMENDATION | APRIL 2022



LÄKEMEDELVERKET  
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

# Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling (MHT) – behandlingsrekommendation

## Innehåll

Huvudbudskap.....	3
<b>1 Inledning</b> .....	4
<b>2 Godkännande av läkemedel avsedda för MHT</b> .....	4
<b>3 Klimakteriet och menopaus</b> .....	4
<b>4 Systemisk behandling</b> .....	4
4.1 När kan systemisk MHT övervägas? .....	4
4.2 Kontraindikationer för systemisk MHT .....	5
4.3 Val av systemisk behandling .....	5
4.4 Effekt av systemisk MHT .....	9
4.5 Nyttå-riskbalans systemisk MHT .....	9
4.6 Uppföljning av systemisk behandling.....	10
<b>5 Speciella tillstånd</b> .....	11
5.1 Riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom .....	11
5.2 Etablerad kardiovaskulär sjukdom .....	11
5.3 Diabetes mellitus .....	11
5.4 Hög frakturnrisk .....	11
5.5 Hereditet för bröstcancer .....	11
5.6 Tidigare bröstcancer .....	11
5.7 Prematur ovariell insufficiens eller tidig menopaus .....	12
5.8 Depressiva symtom .....	12
5.9 Migrän .....	12
<b>6 Lokal behandling vid urogenitala besvär</b> .....	12
6.1 Indikationer .....	12
6.2 Kontraindikationer .....	12
6.3 Val av behandling .....	12
6.4 Uppföljning av lokal behandling .....	13
6.5 Icke-hormonell lokal behandling .....	13
6.6 Behandling av urogenitala besvär vid pågående eller avslutad bröstcancerbehandling .....	14
<b>7 Övriga behandlingar mot vasomotorsymtom</b> .....	14
7.1 Antidepressiva läkemedel .....	14
7.2 Fysisk aktivitet .....	14
7.3 Akupunktur .....	14
7.4 Växtbaserade läkemedel .....	14
<b>8 Miljöaspekter</b> .....	14
<b>9 Biverkningsrapportering</b> .....	14
<b>10 Modell för evidensgradering</b> .....	15
Deltagarlista.....	15

## Huvudbudskap

- Östrogen med eller utan gestagentillägg, det vill säga menopausal hormonbehandling (MHT), har god effekt på vasomotorsymtom hos kvinnor i klimakteriet.
- Behandling med MHT bör endast pågå så länge som kvinnan har vasomotorsymtom som påverkar hennes livskvalitet negativt. Lägsta effektiva dos ska tillämpas.
- MHT ökar risken för trombos och bröstcancer. Risken för trombos är dosberoende och gäller framför allt peroral östrogenbehandling. Risken för bröstcancer ökar med behandlingstidens längd och kan variera med behandlingsregim.
- Under förutsättning att behandlingen startas före 60 års ålder kan friska kvinnor med vasomotor-symtom även få andra positiva hälsoeffekter av MHT, framför allt avseende kardiovaskulär sjukdom och frakturrisik.
- Kvinnor med tidig menopaus, före 45 års ålder, bör rekommenderas MHT åtminstone upp till normal menopausålder (cirka 52 år).
- En individuell nytta-riskbedömning ska göras inför insättande av MHT och upprepas beroende på kvinnans behov, eventuella biverkningar och tillkomst av medicinska problem.
- Välkontrollerade medicinska tillstånd som utgör riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, inklusive diabetes, är inget hinder för MHT.
- Kvinnor med tidigare eller aktuell anamnes på kardiovaskulära tillstånd, där MHT möjligen ger en ökad risk, ska bedömas individuellt. Om MHT övervägs, rekommenderas transdermal östrogen-behandling.
- Lokal östrogenbehandling har god effekt vid urogenitala atrofierelaterade besvär. Behandlingen kan rekommenderas till de allra flesta och fortsätta livslångt. Om kvinnan slutar med behandlingen är det sannolikt att de atrofierelaterade besvären återkommer.

## 1 Inledning

Efter en stadigt ökad användning av menopausal hormonbehandling (MHT, tidigare benämnt HRT) under flera decennier, minskade förskrivningen dramatiskt efter publiceringen av framför allt WHI-studien\* 2002. Denna USA-baserade studie tillmättes tyngd eftersom den var stor, randomiserad och placebokontrollerad, men fick även mycket kritik eftersom dess upplägg på många sätt inte speglade användningsmönster i Sverige och Europa.

Läkemedelsverket har tidigare (1982, 1989, 1999 och 2003) genomfört expertmöten om MHT och publicerat behandlingsrekommendationer som belyst den för tiden aktuella kunskapen. Nu har ny forskning och flera metaanalyser tillkommit som belyser nytta-riskbalansen med olika typer av MHT, vilket har aktualiserat behovet av att genomlysa terapiområdet på nytt.

Expertmötet som ligger till grund för denna rekommendation har genomförts under september och oktober 2021 i samarbete med representanter från Svensk Förening för Obstetrik & Gynekologi (SFOG). Målet har varit att sammanställa aktuella behandlingsrekommendationer som kan tillämpas inom främst primärvården i syfte att erbjuda de kvinnor som så önskar, en effektiv och säker behandling av klimakteriesymtom.

Som underlag till behandlingsrekommendationen har nio bakgrundsdokument ([länk](#)) med fördjupad dokumentation inom olika ämnesområden författats av deltagare i expertgruppen. Strukturerade sökningar för att identifiera vetenskaplig dokumentation genomfördes under mars till april 2021 i databaserna Embase och Cochrane Library.

## 2 Godkännande av läkemedel avsedda för MHT

I Sverige, samt inom EU, finns ett flertal läkemedel godkända för MHT med östrogen eller östrogen och gestagen i kombination. Vid ett godkännande av marknadsföringstillstånd är produktinformationen det legala dokument som styr och begränsar vad ett läkemedelsföretag får föra fram i sin marknadsföring. För att undvika olikheter i ordalydelsen för likartade läkemedel är produktinformationen sedan länge harmoniserad för alla MHT-läkemedel, det vill säga likalydande, och bygger på en EU-gemensam produktinformation som tagits fram av läkemedelsmyndigheter i alla EU:s medlemsländer.

Denna behandlingsrekommendation är framtagen i konsensus och har utarbetats av en expertgrupp bestående av kliniskt och akademiskt verksamma läkare. Texten i dokumentet kan på vissa punkter avvika från den exakta ordalydelsen i produktinformationen. Relevanta skillnader kommer att belysas i behandlingsrekommendationen.

## 3 Klimakteriet och menopaus

Under den fertila perioden, det vill säga från menarke (den första menstruationen) till menopaus, producerar äggstockarna östrogen i samband med follikelutveckling och äggmognad. Mot slutet av perioden finns ett minskande antal ägg kvar och hormonproduktionen avtar. Den period under vilken äggstockarnas funktion avtar betecknas som klimakteriet och kan pågå under några månader upp till flera år, och under denna period inträffar den allra sista menstruationen, menopaus. Menopaus fastställs först när menstruationen uteblivit i minst 12 månader, det vill säga i efterhand. Medianåldern för menopaus i Sverige är 52 år. Åldern för menopaus varierar stort men menopaus hos en kvinna under 40 år betecknas som prematur ovariell insufficiens och mellan 40 och 45 år som tidig menopaus.

I samband med klimakteriet kan den sviktande äggstocksfunctjonen under åren före menopaus resultera i ändrat menstruationsmönster. Som en följd av sjunkande östrogennivåer upplever också de flesta kvinnor vasomotoriska symtom som svettningar, värmevallningar och sömnproblem som kan påverka livskvaliteten negativt. Besvären varar i medeltal drygt 5 år, men kan pågå under kortare eller betydligt längre tid. Ungefär var tredje kvinna upplever så svåra besvär i klimakteriet att hon önskar behandling i någon form.

## 4 Systemisk behandling

Friska kvinnor, yngre än 60 år, med östrogenbristsymtom som påverkar livskvaliteten negativt kan rekommenderas hormonbehandling om inga kontraindikationer finns. Det finns stark evidens för att MHT är en effektiv behandling som med snabbt insättande symtomlindring mot vasomotoriska symtom (I/A) förbättrar livskvaliteten. MHT ger även positiva effekter på vaginalslemhinnan och många kvinnor rapporterar positiv inverkan på sexlivet.

### 4.1 När kan systemisk MHT övervägas?

Behandling med systemisk MHT kan övervägas:

- vid symtom på östrogenbrist, framför allt vasomotoriska symtom som påverkar livskvaliteten negativt, till perier eller postmenopausala kvinnor
- vid tidig menopaus (kvinnor yngre än 45 år) oberoende av symtom
- för att förebygga osteoporos hos postmenopausala kvinnor som har hög risk för framtida frakturer, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos
- för att förebygga osteoporosfrakturer hos kvinnor med konstaterad hypogonadism (annan än menopaus) före 45 års ålder.

De godkända indikationerna finns i produktinformationen för respektive läkemedel.

\* Rossouw JE et al; Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288.

” Ungefär var tredje kvinna upplever så svåra besvär i klimakteriet att hon önskar behandling i någon form

#### 4.2 Kontraindikationer för systemisk MHT

Listan över kontraindikationer nedan motsvarar den EU-gemensamma produktinformationen. De olika tillstånden kräver medicinsk bedömning i varje enskilt fall. Vid osäkerhet om ett visst tillstånd hos en kvinna utgör en kontraindikation eller inte, bör samråd med behandlande läkare för det tillståndet och/eller gynekolog övervägas.

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (till exempel endometrie-cancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.

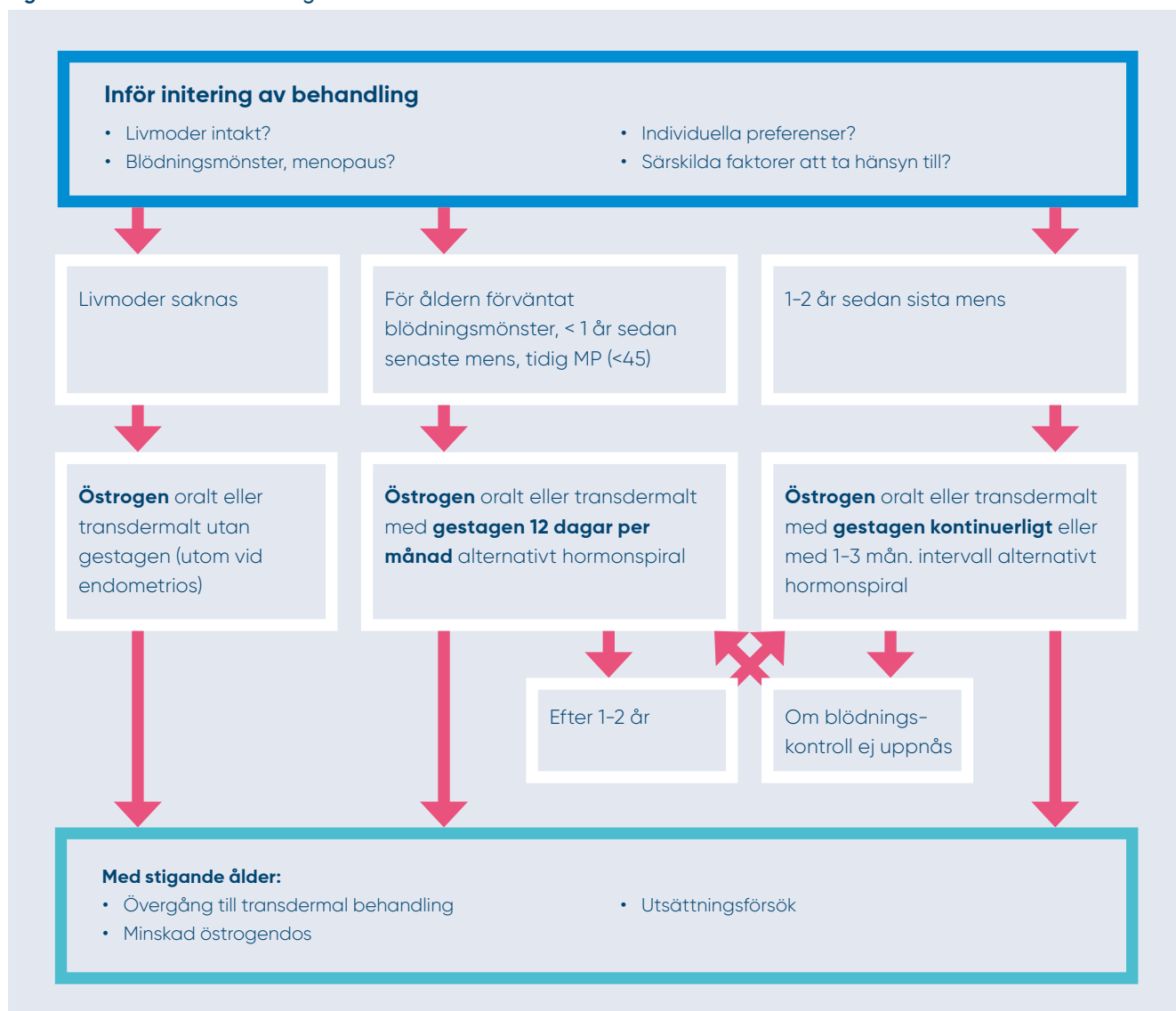
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående VTE (venös tromboembolism det vill säga djup ventrombos, lungemboli).
- Kända trombofila sjukdomar (till exempel brist på protein C, protein S eller antitrombin).
- Pågående eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (till exempel angina, hjärtinfarkt).
- Pågående eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats.
- Porfyri.

#### 4.3 Val av systemisk behandling

Vid val av behandling inför nyinsättning av MHT ska hänsyn tas till eventuella kontraindikationer, anamnesen, aktuellt blödningsmönster och/eller tid efter menopaus, se **Figur 1**.

För en sammanställning av tillgängliga läkemedel för systemisk MHT, se **Tabell II**.

Figur 1. Val av läkemedel och regim.



## Val av läkemedel och regimer

### Östrogen

I Sverige används uteslutande bioidentiskt östradiol och det kan ges peroralt i tablettform eller transdermalt i form av plåster, gel eller spray.

Lägsta effektiva dos bör eftersträvas och lämplig startdos är 1 mg peroralt, eller motsvarande dos transdermalt, med beredskap att höja dosen om effekten är otillräcklig. I takt med att kvinnan blir äldre kan ofta dosen i stället minskas med bibehållen effekt på klimakteriebesvären.

Se regionens lokala terapirekommendationer för val av läkemedel.

Se **Tabell 1** för ungefärlig dosjämförelse.



*I takt med att kvinnan blir äldre kan ofta dosen i stället minskas med bibehållen effekt på klimakteriebesvären*

### Val av gestagen för endometrieskydd

#### Sekventiellt eller kontinuerligt

Kvinnor med intakt livmoder behöver tillägg av gestagen för att minska risken för endometriehyperplasi och endometriecancer. Gestagenet kan ges sekventiellt och då hämmas endometrieproliferationen och endometriet omvandlas så att det kan stötas av i samband med en blödning. Om gestagen tillförs kontinuerligt hämmas tillväxten av endometriet och inga blödningar framkallas av behandlingen. Se **Figur 2** för olika behandlingsregimer. Gestagendosen ska anpassas efter östrogendosen. Det finns fasta kombinationer i tablettform eller som plåster,

men ofta behöver behandlingen individualiseras för att uppnå bästa effekt. Se **Faktaruta 1** för information om gestagen.

Kvinnor utan livmoder kan använda enbart östrogen, vilket i många avseenden är en fördel. Undantag är kvinnor med tidigare endometriosis som bör få kontinuerlig kombinerad behandling med östrogen och gestagen.

#### Hormonspirall

En kvinna som redan har en hormonspirall kan använda den som endometrieskydd så länge hormonspirallens behandlingstid på fem år för denna indikation inte överskrids. En hormonspirall kan även nysättas på en kvinna i klimakteriet inför MHT. Observera att endast den högst doserade (initial frisättning 20 µg/24h) hormonspirallen bör användas vid MHT. Se vidare **Figur 1** och **Figur 2**.

#### Gestagena biverkningar

Om det finns en ökad risk för gestagena biverkningar som till exempel humörpåverkan och bröstspänningar, bör gestagentillägget minimeras. Det görs enklast genom att kvinnan använder en hormonspirall eller genom att tidigt glesa ut gestagenperioderna, helst till tre månader.

Kvinnor med tidigare svår PMS, humörbiverkningar av hormonell antikonception eller bröstspänningar/täta bröst på mammografi kan ha ökad risk för gestagena biverkningar.

#### Bioidentiskt progesteron

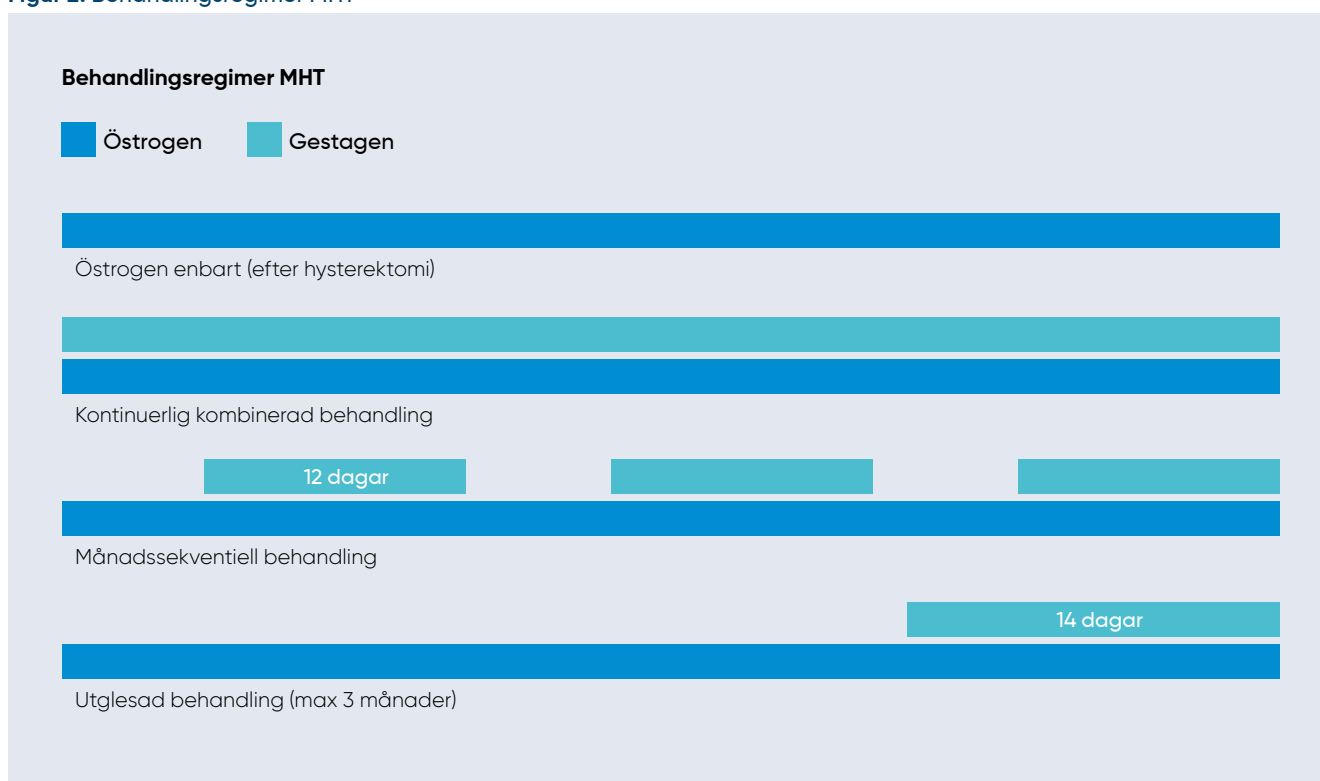
Många kvinnor efterfrågar (bioidentiskt) progesteron som alternativ till gestagen, men för närvarande (februari 2022) finns inga läkemedel tillgängliga i Sverige på indikationen tillägg till östrogenbehandling. Dock förekommer förskriv-

**Tabell 1.** Ungefärlig ekvipotens av olika beredningsformer av östrogen\*

Beredningsform Läkemedel	Dosregim	Lågdos	Medeldos	Högdos
Peroral				
Tablett (mg) Femanest, Progynon	1 tablett 1 gång/dag	0,5 mg	1 mg	2 mg
Transdermal				
Depotplåster (µg) Estradot	1 plåster 2 ggr/vecka	25 µg	37,5–50 µg	75–100 µg
Gel i dospåse (mg) Divigel	1 dospåse 1 gång/dag	0,5 mg	1 mg	1,5 mg
Spray (mg) Lenzetto	1–3 sprayningar 1 gång/dag	1,53 mg	3,06–4,59 mg	–
Gel i pump (mg) Estrogel	1–2 appliceringar 1 gång/dag	–	0,75 mg	1,5 mg

\* Ekvipotensen har jämförts för tillgängliga läkemedel när dokumentet skrevs. Beredningsformer med andra koncentrationer än de i tabellen angivna, kan innebära en annan ekvipotens.

Figur 2. Behandlingsregimer MHT



ning av vaginala beredningar "off label" samt licensförskrivning av peroralt progesteron.

Kombinationer med dydrogesteron, vilket kemiskt sett är likt progesteron, har klimakteriebesvär som godkänd indikation.

### Initiering av behandling

Innan behandlingen startar ska en nytta-riskvärdering med bedömning av de subjektiva besvären göras, och eventuella kontraindikationer identifieras.

Val av initial behandling baseras sedan på 1) om kvinnan har en livmoder, 2) om hon slutat menstruera och i så fall när, 3) hennes egna önskemål och 4) särskilda hänsyn beroende på anamnes. Se **Figur 1** och **Figur 2** för val av regim.

### Förslag på vad som bör ingå i anamnes:

- Pågående klimakteriebesvär och påverkan på livskvalitet: svettningar, värmevallningar, takykardi, sömnbesvär, nedstämdhet, ledvärk, nedsatt libido, symtom på urogenital atrofi.
- Graviditet, förlossningar, tidpunkt för menopaus alternativt blödningsmönster, endometrios, tidigare svår PMS eller postpartumdepression, humörbiverkningar av hormonell antikonception.
- Tidigare gynekologiska operationer: hysterektomi, ooforektomi.
- Tidigare och pågående sjukdomar: Se kontraindikationer ovan (till exempel VTE, bröstcancer). Känd osteoporos och/eller tidigare frakturer.
- Livsstil: rökning, alkohol, kost, motionsvanor.

- Deltagande i screeningprogrammen för cervix- och bröstcancer.
- Läkemedel: Pågående behandling inklusive naturläkemedel. Överkänslighet.

### Förslag på status:

- Längd och vikt (BMI)
- Blodtryck
- Gynekologisk undersökning (vid pågående gynekologiska besvär)
- Cytologprov (vid missad screening)

### Faktaruta 1. Gestagen och progesteron.

**Gestagen** är ett samlingsnamn på syntetiskt framställt hormon med progesteroneffekt. Som tillägg till östrogenbehandling i klimakteriet finns följande godkända gestagener: medroxi-progesteronacetat (MPA), noretisteronacetat (NETA), drospirenon (DRSP), levonorgestrel (LNG) samt dydrogesteron (det gestagen som är mest likt progesteron).

**Progesteron** är det kroppsegna (bioidentiska) hormonet från corpus luteum. Mikroniserat progesteron är en farmaceutisk beredning av progesteron, framställt för att förbättra det gastro-intestinala upptaget.

Tabell II. Läkemedel för systemisk MHT.

Substans	Administreringsform	Läkemedel	Dosering
<b>Östrogen enbart</b>			
Östradiol	Gel	Divigel	0,5–1 mg, 1 gång/dag
Östradiol	Gel	Estrogel	0,75 mg, 1 gång/dag
Östradiol	Plåster	Estradot	25–100 µg/24 h, 2 ggr/vecka
Östradiol	Spray	Lenzetto	1,53 mg, 1–3 doser/dag
Östradiol	Tablett	Femanest	1–2 mg, 1 gång/dag
Östradiol	Tablett	Progynon	1–2 mg, 1 gång/dag
<b>Kombinationer, sekventiell behandling</b>			
Östradiol och NETA	Plåster	Sequidot	50 µg/250 µg, 2 ggr/vecka
Östradiol och MPA	Tablett	Divina plus	2 mg/10 mg, 1 gång/dag
Östradiol och MPA	Tablett	Trivina	2 mg/20 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Novofem	1 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Femasekvens	2 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och dydrogesteron	Tablett	Femoston	1 mg + 1 mg/10 mg, 2 mg + 2 mg/10 mg, 1 gång/dag
<b>Kombinationer, kontinuerlig behandling</b>			
Östradiol och NETA	Plåster	Estalis	50 µg/250 µg, 2 ggr/vecka
Östradiol och MPA	Tablett	Indivina	1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Eviana	0,5 mg/0,1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Activelle, Cliovella, Noresmea	1 mg/0,5 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Femanor	2 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och DRSP	Tablett	Angemin	1 mg/2 mg, 1 gång/dag
Östradiol och dydrogesteron	Tablett	Femostonconti	0,5 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 1 gång/dag
<b>Tibolon</b>			
Tibolon	Tablett	Livial (ej förmån), Tibelia, Tibocina, Tibolon	2,5 mg 1 gång/dag
<b>Gestagener/progesteron enbart, se nedan för doseringar</b>			
Dydrogesteron	Tablett	Dydrogesteron (licens)	2,5–5/10 mg <sup>1</sup>
LNG	Intrauterint inlägg	Mirena	20 µg/24h initialt <sup>2</sup>
NETA	Tablett	Primolut Nor	5 mg <sup>3</sup>
MPA	Tablett	Provera	5/10–20 mg <sup>4</sup>
Mikroniserat progesteron	Kapsel (oral)	Utrogest (licens) Utrogestan (licens)	100/200 mg <sup>5</sup>
	Vaginkapsel	Utrogestan	200 mg <sup>6</sup>

MPA = Medroxiprogesteronacetat NETA = Noretisteronacetat LNG = Levonorgestrel DRSP = Drospirenon

<sup>1</sup> Endast på licens. I kontinuerlig regim används 2,5–5 mg dagligen, beroende på östrogendosen. I sekventiell regim används 10 mg dagligen under 12 dagar varje månad.

<sup>2</sup> Frisättningen minskar med tiden. Maximal användning fem år.

<sup>3</sup> Ej godkänd indikation. Doseringen baseras på lång klinisk användning. I kontinuerlig regim används 2,5 mg (halv tablett). I sekventiell regim används 5 mg under 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året (utglesad regim).

<sup>4</sup> I kontinuerlig regim används 2,5 mg (halv tablett) eller 5 mg, beroende på östrogendosen. I sekventiell regim används 10 mg under 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året (utglesad regim).

<sup>5</sup> Endast på licens. I kontinuerlig regim används 100 mg dagligen. I sekventiell regim används 200 mg under 12 dagar varje månad.

<sup>6</sup> Ej godkänd indikation för MHT. Dosering saknas.

\* Se regionens lokala terapirekommendationer för aktuella läkemedel.



### Val av MHT-regim

#### Östrogen enbart

Grundregeln är att kvinnor som inte har en livmoder rekommenderas östrogen enbart. Det enda undantaget är kvinnor med tidigare endometriosis som bör ha kontinuerlig kombinerad behandling för att minska risken för smärtskov av endometriosis.

#### Sekventiell eller kontinuerlig kombinerad behandling

Kvinnor som inte slutat menstruera eller haft senaste mens för mindre än ett år sedan rekommenderas sekventiell behandling, det vill säga östrogen kontinuerligt med tillägg av gestagen i 12 dagar varje månad. Denna regim ger bäst blödningskontroll eftersom de endogena östrogennivåerna då fortfarande är relativt höga och fluktuerande. Efter ett år med sekventiell behandling är det lättare att styra blödningsmönstret med hjälp av behandlingen, och om kvinnan så önskar kan hon byta till kontinuerlig kombinerad behandling eller utglesad regim med östrogen kontinuerligt och gestagen i 14 dagar varannan till var tredje månad, se **Figur 2**. Preferenserna för behandling kan variera. Om kvinnan vill fortsätta med sekventiell behandling även efter första året/åren är det naturligtvis inte något hinder.

För kvinnor i perimenopaus som önskar blödningsfrihet kan östrogen i kombination med hormonspiral ofta vara det enda sättet att uppnå och bibehålla detta.

#### Transdermal behandling

Kvinnor med riskfaktorer för VTE (till exempel fetma, rökning, hereditet) och aktuella gallbesvär rekommenderas transdermal tillförsel av östrogen, vilket innebär mindre risk genom att förstapassagemetabolism i levern undviks. Detta gäller även kvinnor som förväntas ha försämrat gastrointestinalt upptag av steroider, till exempel efter fetmakirurgi eller om kvinnan av någon anledning har ökad tarmpassage.

### 4.4 Effekt av systemisk MHT

MHT har god effekt på vasomotoriska symtom (I/A). MHT har även andra positiva hälsoeffekter med bland annat gynnsam effekt på benmineralhalten med minskad risk för fraktur, samt på diabetes och hjärt-kärlsjukdom och lägre total mortalitet (IIa/B).

### 4.5 Nyttå-riskbalans systemisk MHT

För kvinnor som är yngre än 60 år och med menopaus för mindre än 10 år sedan, är nytta-riskbalansen fördelaktig vid behandling med MHT mot vasomotoriska symtom som påverkar livskvaliteten negativt.

Det finns dock några risker som förskrivande läkare ska känna till och informera om innan MHT sätts in. Kvinnan ska utifrån upplevelsen av sina besvär kunna fatta beslut om hon vill ha MHT eller inte, grundat på korrekt och balanserad information.

### Hjärta och kärl

Peroral östrogenbehandling ökar risken för VTE (djup ventrombos, lungemboli). Risken för VTE är störst under de första två årens behandling. Risken är dosberoende i relation till östrogendos och oberoende av kvinnans ålder vid start av MHT (IIa/B). Därför rekommenderas lägsta effektiva östrogendos. Transdermalt tillfört östrogen i låg dos, det vill säga gel, plåster eller spray, tycks inte öka risken för VTE i jämförelse med obehandlade kvinnor (IIa/B).

Stroke och kranskärlssjukdom är ovanligt hos kvinnor yngre än 60 år utan kardiovaskulära riskfaktorer, och förekomsten av dessa tillstånd verkar inte påverkas av MHT i denna åldersgrupp. Hos kvinnor som påbörjar behandling efter 60 års ålder är risken för stroke ökad. Risken för kranskärlssjukdom hos kvinnor som påbörjar behandling efter 60 års ålder är inte klarlagd.

Betydelsen av gestagentilläggets effekt på risken för VTE är osäker på grund av stor heterogenitet i publicerade metaanalyser. MHT med medroxyprogesteronacetat (MPA) tycks innebära högre risk för VTE än MHT med andra gestagener. MHT med progesteron eller dydrogesteron förefaller vara associerat med lägst risk för VTE, men det vetenskapliga stödet är svagt. Det saknas evidens för att ge närmare rekommendation avseende typ, dos och administreringssätt för gestagen eller progesteron vad gäller påverkan på risken för kardiovaskulär sjukdom.

**”** För kvinnor i perimenopaus som önskar blödningsfrihet kan östrogen i kombination med hormonspiral ofta vara det enda sättet att uppnå och bibehålla detta

### Cancer

Användning av MHT ökar risken för bröstcancer, ökningen tilltar ju längre användningen pågår (**Tabell III**). Den ökade risken kvarstår minst 10 år efter avslutad behandling. Kontinuerlig kombinerad behandling har visat sig ge högre risk för bröstcancer jämfört med sekventiell behandling. Den totalt sett kortare gestagenexponeringen vid sekventiell behandling antas påverka bröstvävnaden mindre än vid kontinuerlig behandling. Enbart östrogenbehandling ger ytterligare lägre risk och i vissa studier ingen riskökning alls. Sådan behandling kan dock enbart ges till kvinnor som inte har sin livmoder kvar (IIa/B).

Det går inte att svara på frågan om kombinationer med dydrogesteron eller progesteron påverkar risken för bröstcancer annorlunda än om östrogen kombineras med övriga gestagener. Det finns studier som antyder lägre risk

med kombinationer med dydrogesteron eller progesteron, men sammantaget ger dessa en svag evidens. Det finns därför ingen grund för att rekommendera kombinationer med östrogen och dydrogesteron/progesteron på grund av förmodad lägre bröstcancerrisk.

Systemisk östrogenbehandling utan gestagen ökar risken för endometrie-cancer (Se **Tabell III**). Riskökningen är dosberoende och ökar successivt med behandlingstiden. Östrogen kombinerat med gestagen i kontinuerlig regim ger däremot ett skydd, det vill säga en minskad risk för endometrie-cancer jämfört med obehandlade kvinnor (IIa/B). Sekventiell behandling med gestagen anses ge gott skydd mot endometrie-cancer. Progesteron/dydrogesteron i kombination med östrogen tycks ge tillräckligt endometrieskydd upp till fem års behandling, men studier har visat en ökad risk för endometrie-hyperplasi och endometrie-cancer efter längre tids behandling (IIa/B).

” *Systemisk östrogen-behandling utan gestagen ökar risken för endometrie-cancer*

#### 4.6 Uppföljning av systemisk behandling

##### Uppföljning

En första uppföljning vid nyinsättning bör ske efter cirka tre månader och kan göras per telefon. Syftet med uppföljningen är att utvärdera behandlingseffekten, kontrollera om blödningsmönstret är det förväntade samt fråga om biverkningar. Kvinnan kan utvärdera sina symtom före och efter behandling med hjälp av ett skattningsformulär.

Vid sekventiell behandling: fråga om blödning har uppstått vid förväntad tid efter avslutad gestagenkur. Vid kombinerad behandling: fråga om blödningsfrihet föreligger. Om kvinnan fått humörbiverkningar kan man

prova att minska gestagendosen (se avsnitt *Gestagena biverkningar*) alternativt byta gestagen.

Återbesök med upprepad nytta-riskbedömning av behandlingen bör erbjudas med ett till två års intervall. Tidsintervallen kan behöva modifieras utifrån kvinnans individuella behov. Vid återbesöket utvärderas dos, regim och administreringssätt och de modifieras vid behov. Instruera kvinnan att höra av sig om blödningsmönstret ändras.

Byte från sekventiell regim till kontinuerlig kombinerad eller utglesad regim kan göras när som helst efter första året, beroende på eventuella biverkningar och kvinnans preferens framför allt avseende blödningsar. Med utglesad regim blir i regel blödningsarna rikligare än med sekventiell regim. Ibland fungerar det inte att övergå till utglesad eller kontinuerlig kombinerad regim eftersom man inte uppnår blödningskontroll, och man bör då återgå till sekventiell regim. Kvinnor som är yngre än 50 år, har rikliga utsättningsblödningsar på sekventiell behandling eller är kraftigt överviktiga kan behöva fortsätta med månadssekventiell behandling i flera år för att bibehålla blödningskontroll.

Det är viktigt att uppmana kvinnan att följa screening-programmen för bröstcancer och cervixcancer. Kvinnan bör även informeras om att hon ska uppsöka förskrivande läkare ifall nya sjukdomar uppkommer, ny läkemedelsbehandling inleds samt om livsstilsfaktorer förändras.

Vid tillkomst av hjärtkärl- och/eller metabola risker hos kvinnor som står på peroral MHT, liksom vid stigande ålder, kan byte till transdermal behandling övervägas. Behandlingen, oavsett regim, ska omedelbart sättas ut om kvinnan drabbas av någon kontraindikation för MHT.

Inför längre tids immobilisering, till exempel inför kirurgiska ingrepp, rekommenderas behandlingsuppehåll av MHT från 4–6 veckor före ingreppet för att minska risken för VTE.

Med stigande ålder kan man ofta minska östrogen-dosen med bibehållen effekt på klimakteriebesvären och utsättningsförsök kan göras.

**Tabell III. Absolut risk för bröstcancer och endometrie-cancer efter 5 års användning av MHT (anpassad efter MHRA\*).**

	Fall per 1000 kvinnor utan MHT	Extra fall per 1000 kvinnor med MHT
		Kombinerad MHT (östrogen och gestagen)
Bröstcancer	13	+8
Endometrie-cancer	2	-
		Enbart östrogen
Bröstcancer	13	+3
Endometrie-cancer	2	+4

\* Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK

### Endometriekontroller

För kvinnor som använt progesteron, dydrogesteron eller utglesad tremånaders-regim i mer än fem år gäller att endometriet ska kontrolleras med ultraljud oavsett om blödningsmönstret ändrats eller inte, eftersom endometriesäkerheten är något sämre med dessa behandlingar. Efter 5 år kan det vara lämpligt med årliga endometrie-kontroller.

Vid oregelbundet blödningsmönster eller vid blödning vid icke förväntad tid bör kvinnan undersökas med vaginalt ultraljud. I praktiken innebär detta att kvinnan ska remitteras till gynekolog.

### Behandlingsduration och avslut

Behandling med MHT kan pågå så länge som kvinnan har vasomotorsymtom som påverkar hennes livskvalitet negativt. Behandlingen bör utvärderas och omprövas regelbundet, men alltför tidiga utsättningsförsök riskerar att misslyckas och ge onödiga symtomrecidiv. För kvinnor med tidig menopaus eller prematur ovarial insufficiens rekommenderas att behandlingen fortsätter till genomsnittlig menopausålder (omkring 52 år) eller längre vid behov.

I praktiken får kvinnans egna preferenser styra hur utsättningen ska ske. Det finns inget stöd för att risken för recidiv av vasomotorsymtom är större när behandlingen avslutas tvärt jämfört med när den trappas ut. Vid symtomrecidiv fortsätter kvinnan med samma dos ytterligare en period, och först vid symtomlindring görs nya utsättningsförsök.

## 5 Speciella tillstånd

Många kvinnor i klimakterieåldern har eller har haft sjukdomar som kan påverkas av eller påverka behandlingen. Dessa bör utredas och bedömas i samråd med behandlande läkare för det aktuella tillståndet och/eller gynekolog för att utesluta kontraindikationer. Se avsnitt *Kontraindikationer för systemisk MHT*.

### 5.1 Riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom

Förekomsten av kardiovaskulära riskfaktorer som rökning, obesitas, hypertoni, hyperlipidemi och diabetes ökar risken för framtida hjärt-kärlhändelser. MHT kan användas av kvinnor med välkontrollerade tillstånd och utan etablerad hjärt-kärlsjukdom eller andra kontraindikationer.

Diabetes är förenad med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. För kvinnor med både diabetes och andra riskfaktorer ökar risken ytterligare. Välkontrollerad diabetes utan kärlkomplikationer är dock inget hinder för MHT.

Generellt förefaller transdermal östrogenbehandling ge mindre negativ påverkan på hjärta och kärl och kan därför vara att föredra till kvinnor med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (II/B).

### 5.2 Etablerad kardiovaskulär sjukdom

Vid pågående hjärtinfarkt, stroke eller VTE bör MHT avslutas. Inför eventuell initiering av MHT till kvinna med tidigare genomgången kardiovaskulär händelse, till exempel stroke eller VTE eller hos kvinna med stabil kranskärlssjukdom, bör medicinsk bedömning i samråd med internmedicinare göras i varje enskilt fall. Orsaken till händelsen, framför allt hos yngre kvinnor, kan variera och kan ha betydelse för riskbedömningen. Om MHT bedöms lämpligt gäller att behandling kan sättas in om kvinnan är under 60 år och det är mindre än 10 år sedan menopaus. Transdermal östrogenbehandling rekommenderas och behandlingen bör begränsas till kortast möjliga tid.

### 5.3 Diabetes mellitus

Se under avsnitt *Kvinnor med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom*.

### 5.4 Hög frakturrisik

Östrogenbehandling med eller utan gestagen förebygger förlust av benmassa samt skyddar effektivt mot benskörlhetsfrakturer inklusive höftfraktur och kotfraktur. Effekten på benmassa är dos- och durationsberoende och avtar snabbt efter avslutad behandling, medan skyddseffekten för fraktur förefaller kvarstå en längre tid. För kvinnor med tidig menopaus (< 45 år) samt kvinnor yngre än 60 år med vasomotorsymtom och med hög risk för fraktur kan MHT anses ha godtagbart frakturskydd och tillägg med benspecifik behandling kan ofta undvaras så länge MHT fortgår.

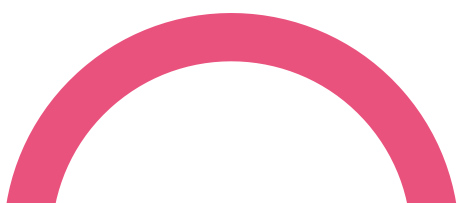
### 5.5 Hereditet för bröstcancer

Ärftlighet för bröstcancer är inte en kontraindikation för MHT men bör beaktas i rådgivningen. Eftersom evidensläget är oklart rekommenderas individuell bedömning. Detta gäller såväl kvinnor som har en genetiskt fastställd ökad risk för bröstcancer, som kvinnor med bröstcancer i släkten men utan påvisad genetisk predisposition för bröstcancer.

MHT rekommenderas som substitution till kvinnor som har genomgått profylaktisk ooforektomi i ung ålder på grund av genetiskt fastställd ökad risk för bröstcancer och som även har en ökad risk för äggstockscancer. MHT ges då upp till förväntad menopausålder.

### 5.6 Tidigare bröstcancer

Tidigare genomgången bröstcancer är en kontraindikation mot MHT. Kvinna med besvärande vasomotorsymtom rekommenderas icke-hormonell behandling (se avsnittet *Övriga behandlingar mot vasomotorsymtom*). För handläggning av urogenitala besvär, var god se avsnittet *Behandling av urogenitala besvär vid pågående eller avslutad bröstcancerbehandling*.



## 5.7 Prematur ovariell insufficiens eller tidig menopaus

När östrogenproduktionen upphör tidigt blir nytta-risk-balansen annorlunda än när menopaus inträffar i "normal" ålder. Kvinnor med prematur ovariell insufficiens (<40 år) eller tidig menopaus (40–45 år) drabbas av negativa hälsoeffekter på grund av östrogenbrist. Däremot är risken för bröstcancer minskad vid dessa tillstånd.

Kvinnor med prematur ovariell insufficiens eller tidig menopaus behöver behandling mot symtom men också förebyggande behandling för att minska risken för benförlust (osteoporos) och kardiovaskulär sjukdom (I/A). Data tyder på visst skydd även för demens (IIb/C).

Målet med behandlingen är att ge hormonerättning i en dos som motsvarar fysiologiska nivåer av östrogen hos en kvinna i fertil ålder, vilket kan innebära högre doser än normalt vid MHT för symtomlindring. Dock saknas i stort sett evidens för optimal dosering av MHT till denna patientgrupp, varför dessa kvinnor bör behandlas i samråd med gynekolog.

Behandling vid prematur ovariell insufficiens eller tidig menopaus bör pågå åtminstone till förväntad menopausålder, och därefter följa de principer som gäller för kvinnor med "normal" menopausålder. Behandlingen kan fortsätta så länge kvinnan har besvär som påverkar hennes livskvalitet negativt samt med hänsyn tagen till hälsorisker som osteoporos och ökad frakturrisik.

**”** *Kvinnor med prematur ovariell insufficiens eller tidig menopaus drabbas av negativa hälsoeffekter på grund av östrogenbrist*

## 5.8 Depressiva symtom

Många kvinnor rapporterar depressiva besvär under klimakteriet. Förekomst av vasomotoriska symtom är associerat med sömnstörning och depressiva symtom, men hur orsakssambandet ser ut är inte klart. Även om MHT inte kan rekommenderas som behandling av depression hos den perimenopausala kvinnan, är det den mest effektiva behandlingen vid vasomotoriska symtom och ska övervägas om kvinnan har sådana symtom som påverkar hennes livskvalitet negativt.

## 5.9 Migrän

Kvinnor med migrän bör i första hand erbjudas transdermal MHT med plåster för att erhålla stabila serumkoncentrationer av hormonerna och, vid behov, kontinuerlig gestagenbehandling i lägsta effektiva dos, till exempel hormonspiral. Denna behandling kan erbjudas även kvinnor med migrän med aura utan att man sett ökad risk för stroke. Det saknas data på effekter av progesteron vid migrän.

## 6 Lokal behandling vid urogenitala besvär

Lokal östrogenbehandling vid urogenitala besvär innebär att behandlingen ges i vagina. De lokala atrofrelaterade besvären kommer i anslutning till menopaus men ofta något senare än de vasomotoriska symtomen, och de blir mer uttalade med stigande ålder.

Östrogenreceptorer finns i slemhinnorna i vagina, i nedre urinvägar samt i mindre grad i vulva. Behandlingen ger ökat blodflöde, utmognad av epitelceller, mer elasticitet och mer gynnsam mikrobiell miljö.

Lokal behandling ger endast ett minimalt och övergående systemiskt upptag av östrogen. Tillägg av gestagen för att skydda endometriet behövs därför inte.

### 6.1 Indikationer

Vid följande symtom finns det indikation för lokal östrogenbehandling:

- torrhets känsla, sveda, irritation och klåda i underlivet
- smärta vid samlag, minskad lubrikation
- överaktiv blåsa, dysuri och samtidig förekomst av vaginal atrofi
- recidiverande urinvägsinfektioner.

För vaginala symtom, inklusive smärta vid samlag orsakad av atrofiska slemhinnor, finns ett starkt vetenskapligt underlag för effekt av behandlingen (I/A). För symtom från urinvägarna, som överaktiv blåsa och recidiverande urinvägsinfektioner postmenopausalt, är evidensen för behandlingseffekt svagare.

### 6.2 Kontraindikationer

Då upptaget av vaginalt administrerat östrogen till systemcirkulationen är marginellt och inte överstiger de nivåer som kan ses hos obehandlade postmenopausala kvinnor, finns det ingen grund för att lokal behandling, i de doser som är aktuella, skulle kunna ge upphov till sådana biverkningar och risker som diskuteras för systemisk behandling.

De flesta kontraindikationer som anges för systemiska MHT-läkemedel är därför inte relevanta vid lokal behandling. Undantag utgörs av behandling av kvinnor med aktuell eller tidigare bröstcancer, se avsnitt *Behandling av urogenitala besvär vid pågående eller avslutad bröstcancerbehandling*.

### 6.3 Val av behandling

Det finns flera olika läkemedel, beredningsformer och styrkor att välja mellan och det är den enskilda kvinnans preferens som ska styra vilket läkemedel som rekommenderas och/eller förskrivs. Effekten är relativt likvärdig mellan de olika läkemedlen.

Peroral östriolbehandling finns men rekommenderas inte vid urogenitala besvär. Behandlingen kan vara svår att styra eftersom absorptionen till systemcirkulationen inte går att förutsäga eftersom den bland annat påverkas av kosten. Det innebär att absorptionen kan bli såväl för

Tabell IV. Läkemedel för hormonell behandling vid urogenitala besvär. \*

Substans	Dos	Administeringsform	Läkemedel**	Receptstatus
Östradiol	10 µg/dos	Vaginaltablett	Vagifem Vagidonna Vagirux	Mindre förpackningar receptfria
Östradiol	7,5 µg/24 h	Vaginalinlägg (ring)	Oestring	Recept
Östriol	50 µg/g gel	Vaginalgel	Blissel	Recept
Östriol	0,03 mg	Vagitorium	Estrokad	Receptfritt
Östriol	0,5 mg	Vagitorium	Ovesterin	Receptfritt
Östriol	1 mg	Vaginalkräm	Ovesterin	Receptfritt
Östriol	1 mg	Tablett	Oestriol	Recept
Prasteron	6,5 mg	Vagitorium	Intrarosa	Recept

\* Se regionens lokala terapirekommendationer för aktuella läkemedel.

\*\* Godkända per januari 2022.

hög, med risk för endometriepåverkan, som för låg, med utebliven eller otillräcklig effekt.

Flertalet av läkemedlen ingår inte i förmånssystemet. Många kan köpas receptfritt. Se **Tabell IV** för en sammanställning av tillgängliga läkemedel.

Utöver lokalt östrogen finns även läkemedel för lokalt bruk innehållande prasteron (dehydroepiandrosteron, DHEA) med indikation atrofiska besvär efter menopaus. Prasteron ombildas lokalt till östrogen och testosteron och har motsvarande effekt som övriga lokala östrogenläkemedel med försumbar systemisk påverkan.

#### 6.4 Uppföljning av lokal behandling

Rutinmässiga kontroller efter påbörjad behandling behövs inte.

Effekten av lokal behandling med östrogen är vanligtvis god på de aktuella symtomen. Otillfredsställande effekt kan vara en dosfråga alternativt en effekt av dålig följsamhet till ordinationen. Ofta finns utrymme för dosökning, byte till annan beredningsform eller ett mer potent läkemedel.

Det är dock viktigt att inte slentrianmässigt fortsätta med behandlingen om den inte ger önskad effekt. Överväg då omprövning av diagnosen. Uppmana kvinnan att kontakta läkare vid otillfredsställande effekt eller om misstänkta biverkningar tillstöter.

Sveda eller irritation i underlivet samt bröstömhet är vanliga biverkningar vid behandlingsstart och är ofta övergående. Om besvärerna kvarstår bör kvinnan undersökas för att överväga andra vulvovaginala tillstånd.

Vid vaginal blödning under pågående behandling ska kvinnan remitteras till gynekolog för utredning av postmenopausal blödning.

Behandlingen kan fortsätta livslångt och rekommendationen är att kvinnan fortsätter så länge den känns ändamålsenlig. Om hon avslutar behandlingen är det sannolikt att de atrofirelaterade besvärerna återkommer.

#### 6.5 Icke-hormonell lokal behandling

Icke-hormonella behandlingar är ett alternativ för kvinnor som avråds från eller inte önskar hormonell behandling. De utgörs av dels glidmedel, dels fuktighetsökande behandlingar, vanligen baserade på vatten. Glidmedel kan rekommenderas om besvärerna främst består av torrhetsskänsla i samband med samlag, medan fuktighetsökande behandling, som används mer regelbundet, kan ge symtomlindring vid milda till måttliga besvär av vaginal torrhet. För kvinnor med pågående behandling med aromatashämmare, eller som av andra medicinska skäl inte bör behandlas med lokala östrogener, finns receptfritt läkemedel, som omfattas av läkemedelsförmånen.

## 6.6 Behandling av urogenitala besvär vid pågående eller avslutad bröstcancerbehandling

Urogenitala besvär är vanliga och är ofta ett stort problem hos kvinnor som genomgår behandling mot bröstcancer. Samtidigt anges lokalt östrogen som en kontraindikation för bröstcancerpatienter som behandlas med aromatshämmare, då denna behandling syftar till att åstadkomma lägsta möjliga östrogennivåer i blodet. Nya studier visar dock att vaginalt östriol i ultralåg dos (50 µg/dos), ger god effekt vid symtom på urogenital atrofi utan att ge systemisk påverkan på FSH-nivåer och kan därmed övervägas även för denna grupp av patienter.

Vid urogenitala besvär rekommenderas behandling enligt följande:

### Patienter under pågående bröstcancerbehandling

- Rekommendera i första hand östrogenfria behandlingar.

### Patienter som behandlas med aromatshämmare

- Vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar kan lokal ultralåg dos östriol (50 µg/dos) prövas.

### Patienter som behandlas med tamoxifen

- Vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar kan lokala östriolläkemedel väljas.
- Vid utebliven effekt av lokalt östriol kan man överväga lokalt östradiol.

### Kvinnor som avslutat bröstcancerbehandling

- Kvinnor som avslutat bröstcancerbehandling, oavsett vilket slags behandling, rekommenderas i första hand östrogenfri behandling. Vid otillräcklig effekt eller om kvinnan så önskar kan lokal östrogenbehandling, i första hand med östriol, i andra hand, med östradiol användas.

**”** *Kvinnor som avslutat bröstcancerbehandling, oavsett vilket slags behandling, rekommenderas i första hand östrogenfri behandling*

## 7 Övriga behandlingar mot vasomotorsymtom

### 7.1 Antidepressiva läkemedel

För selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin- och noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI) saknas godkänd indikation för behandling av klimakteriebesvär. När det gäller vasomotorsymtom har dessa läkemedel dock visat signifikant bättre effekt än placebo i korttidsstudier.

### 7.2 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet kan förebygga eller minska klimakteriebesvär även om det vetenskapliga underlaget är svagt. Eftersom fysisk aktivitet har en positiv inverkan på andra risker relaterade till östrogenbrist – som benskörhet, utveckling av åderförkalkning och därmed ökad risk för hjärt-kärlsjukdom – kan fysisk aktivitet i princip alltid rekommenderas till kvinnor i klimakteriet. Pulshöjande träning samt muskelstärkande aktivitet med träning för stora muskelgrupper kan vara positivt.

### 7.3 Akupunktur

Studier har genomförts med elektroakupunktur som behandling av värmevallningar och svettningar. En minskning av symtomen har visats men däremot kunde inga skillnader i effekt mellan elektroakupunktur och kontrollbehandling, så kallad ytlig akupunktur eller "placeboakupunktur" påvisas.

### 7.4 Växtbaserade läkemedel

Det finns receptfria växtbaserade läkemedel med läkesilverax som är godkända av LäkeMedelsverket för lindring av klimakteriebesvär. Växtbaserade läkemedel godkänns utifrån kliniska data och säkerhetsdata som möjliggör en positiv nytta-riskbedömning för den ansökta indikationen.

Det finns även ett traditionellt växtbaserat läkemedel med läkesilverax och johannesört som används vid egen vård för lindring av symtom i klimakteriet. En registrering av ett traditionellt växtbaserat läkemedel baseras på att det finns en långvarig traditionell användning beskriven, samt att säkerheten är visad, men det finns inga kliniska data som visar effekt för den ansökta indikationen. Dessa produkter är alltid receptfria, eftersom de är avsedda för egenvård vid enklare besvär av tillfällig eller lindrig karaktär.

Alla växtbaserade läkemedel omfattas av samma krav på säkerhetsuppföljning som andra läkemedel.

## 8 Miljöaspekter

Läkemedelsrester kan komma ut i miljön under tillverkning, användning och bortskaftande av läkemedel.

Hormoner som sprids i naturen och i våra vattendrag orsakar försämrad fortplantningsförmåga hos vattenlevande djur som till exempel fiskar och grodor, redan vid mycket låga halter. Detta gäller både östrogener och gestagener.

Läkemedelsavfall ska alltid återlämnas till ett apotek. Detta gäller såväl oanvända som använda läkemedel, till exempel hormonplåster vilka innehåller höga halter hormoner efter avslutad användning.

## 9 Biverkningsrapportering

För att öka kunskapen om riskerna med läkemedelsanvändning hos barn och vuxna är det viktigt att dokumentera och rapportera alla misstänkta

läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket. Det gäller även biverkningar som uppstått till följd av fel i läkemedelshandling, överdosering, missbruk, exponering i arbetet eller biverkningar som inträffat av läkemedel som används off-label eller efter licensförskrivning.

Hälsa- och sjukvården respektive patienten kan själv rapportera elektroniskt via Läkemedelsverkets webbplats, se: [www.lakemedelsverket.se/rapportera](http://www.lakemedelsverket.se/rapportera). Även vissa journalsystem ger möjlighet att rapportera direkt.

## 10 Modell för evidensgradering

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer ingår en gradering av den evidens som ligger till grund för innehållet, samt en gradering av rekommendationernas styrka. Graderingen avser experternas bedömning av styrkan i rekommendationerna för läkemedlets plats i terapin i ett nationellt perspektiv. Gradering av evidensnivå och rekommendationsklass utgår från European Society of Cardiology (ESC).

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nyttan, lämpligheten och effektiviteten av given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägande vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nyttan/effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens/opinion talar mer till fördel av nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nyttan/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.
Evidensnivå	
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och eller små studier, retrospektiva studier, registerdata.

Ref. European Society of Cardiology. Recommendations for Guidelines Production. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf)

## Deltagarlista

**Jonas Bergh\***, professor, specialist i onkologi, överläkare  
Inst för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet, Bröstcentrum, Karolinska Comprehensive Cancer Center (CCC), Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**Marie Bixo**, professor i obstetrik och gynekologi, överläkare  
Institutionen för klinisk vetenskap, obstetrik och gynekologi, Umeå universitet

**Natalia Cruz**, med dr, PhD, specialist i obstetrik och gynekologi, överläkare  
Capio specialistmottagning, Solna

**Erika Isaksson Friman**, med dr, PhD, specialist i onkologi, överläkare  
Sektionen för onkologi, Capio S:t Görän, Stockholm

**Anna Ivarsson**, specialist i allmänmedicin  
Vårdcentralen Anderslöv, Skåne

**Katarina Johansson**, specialist i obstetrik och gynekologi  
Linköping Health Care, Linköping

**Nina Johnston**, docent, överläkare  
Hjärt-lungmedicin och klinisk fysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Per Kristiansson**, docent, specialist i allmänmedicin, universitetslektor  
Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala universitet

**Angelica Lindén Hirschberg**, professor i obstetrik och gynekologi  
Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet, överläkare  
Karolinska universitetssjukhuset

**Annika Lindström**, med. dr, specialist i obstetrik och gynekologi, seniorkonsult  
Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

**Cecilia Lundin**, med. dr, ST-läkare i allmänmedicin  
Samariterhemets vårdcentral, Uppsala

**Kerstin Nilsson**, seniorprofessor i obstetrik och gynekologi  
Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

**Päivi Polo**, professor i obstetrik och gynekologi  
Åbo universitet och Åbo universitets centralsjukhus, Finland

**Inger Sundström Poromaa**, professor i obstetrik och gynekologi, överläkare  
Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Alkistis Skalkidou**, professor i obstetrik och gynekologi, överläkare  
Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet, Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Projektgrupp Läkemedelsverket, Uppsala

**Pia Bylund**, apotekare, projektledare, utredare

**Elin Dahlén**, apotekare, med. dr, utredare

**Miriam Entesarian Matsson\***, med. dr, utredare

**Susanne Gustafsson\***, informationsökningspecialist

**Karl Högström**, apotekare, utredare

**Viveca Odland**, f.d. professor i obstetrik och gynekologi, senior expert

**Ulf Olsson**, apotekare, bitr. projektledare, utredare

**Kari Underdal Holm**, examinerad språkkonsult i svenska, projektadministratör

\* Står inte bakom de finala rekommendationerna.

\*\* Deltog i förarbetet