

Nationella riktlinjer 2026:

Bilaga: Kunskapsunderlag

Klimakteriebesvär

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

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. På begäran kan vi ta fram publikationen i ett alternativt format för personer med funktionsnedsättning. Skicka frågor om alternativa format till alternativaformat@socialstyrelsen.se.

Publicerad: www.socialstyrelsen.se, april 2026

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för de nationella riktlinjerna för vård vid klimakteriebesvär.

För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering enligt GRADE. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av erfarenhetsbeprövad kunskap.

Dokumentet har inte korrekturlästs, varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Anders Berg
Enhetschef
Nationella riktlinjer 5

Innehåll

Förord	3
Identifiera, ge råd och följ upp	5
Id 01: FSH-prov under 45 år.....	5
Id 02: Uppföljning av vårdinsatser	12
Id 03: Information och rådgivning	22
Id 04: Råd om fysisk aktivitet.....	45
Id 05: Rutinmässigt FSH-prov	60
Behandla med läkemedel	68
Id 06: Systemisk menopausal hormonell behandling, under 45 år	68
Id 07: Systemisk menopausal hormonell behandling vid förhöjd risk för osteoporos	84
Id 08: Systemisk menopausal hormonell behandling	112
Id 09: Centralt temperaturreglerande behandling	140
Id 10: Behandling med lokalt östrogen	157
Stärk kompetensen	173
Id 11: Kompetensutveckling för personal i primärvården.....	173

Identifiera, ge råd och följ upp

Id 01: FSH-prov under 45 år

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer under 45 år med oförklarad amenorré, med eller utan klimakteriebesvär:

Ta FSH-prov.

Prioritet: 1.

Motivering

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. FSH-prov är effektivt för att upptäcka tidig menopaus hos personer under 45 år, enligt beprövad erfarenhet. Tidig upptäckt är avgörande för att påbörja behandling som förebygger negativa hälsoeffekter. *Kommentar:* Åtgärden är första steget i diagnostiken av tidig menopaus på personer under 45 år med oförklarad amenorré, med eller utan klimakteriebesvär. För att kunna ställa diagnos krävs test vid två tillfällen och det är viktigt att kunna tolka provsvaret.

Om tillståndet

Oförklarad amenorré (utebliven mens under minst tre månader) hos personer under 45 år kan vara tecken på tidig menopaus orsakad av minskad eller utebliven follikelstämning. Tidig menopaus kan vara symtomlös, men kan också ge vanliga klimakteriesymptom som vasomotoriska besvär, sömnproblem, humörsvängningar och urogenitala besvär. Tidig menopaus kan också ge negativa hälsoeffekter till följd av östrogenbrist, som exempelvis osteoporos och hjärt-kärlsjukdom.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Genom att mäta det follikelstimulerande hormonet (FSH) i blodet kan en förhöjd nivå upptäckas som kan vägleda vidare utredning och behandling. Upprepade prov kan behövas för att säkerställa nivån som kan fluktuera.

Slutsatser om åtgärden

För personer under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, bidrar ett FSH-prov till att tidig menopaus upptäcks, jämfört med att inte ta ett FSH-prov (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökningen användes modellen PICO (se rubrik nedan "Fråga enligt PICO-formatet" för ytterligare information). Inga studier, eller pågående studier, som uppfyllde PICO och kan bidra till att besvara frågeställningen har identifierats. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se konsensusutlåtande nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

För personer under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, bidrar ett FSH-prov till att tidig menopaus upptäcks, jämfört med att inte ta ett FSH-prov.

Konsensus uppnåddes efter att 96 procent av 45 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Slutsatsen om effekt i detta kunskapsunderlag bygger på konsensus i en expertpanel, och det saknas därmed en kvantitativ skattning av åtgärdens effekt. Hälsoekonomisk bedömning enligt Socialstyrelsens modell är därför inte möjlig.

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har FSH-prov för att upptäcka tidig menopaus på personer under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte ta FSH-prov? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Person under 45 år, med amenorré
- **Åtgärd** (intervention – I): Ta FSH-prov (follikelstimulerande hormon)
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Inget FSH-prov
- **Utfallsmått** (outcome – O): Upptäcka tidig menopaus
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	244
Studier som relevansbedömdes i fulltext	0
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 0 RCT

Litteratursökning

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2024-10-22

Ämne: ID 01 - Vilken effekt har hormonprov (FSH) för att upptäcka prematur ovariell insufficiens (POI) på person under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte ta hormonprov?

Sökning gjord av: Lisa Keskitalo

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT/ti, ab	(MH "Amenorrhea") OR TI (amenorrhea* OR amenorrhoea* OR "absence of menstruation" OR amenorrheic) OR AB (amenorrhea* OR amenorrhoea* OR "absence of menstruation" OR amenorrheic)	2,947
2.	Mesh/tiab	(MH "Follicle-Stimulating Hormone") OR TI ("follicle-stimulating hormone") OR AB ("follicle-stimulating hormone")	
3.		1 AND 2	186

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
4.	FT/ti, ab	TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive månadsstädning literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	
5.		3 AND 4 AND Academic journals	2
6.	FT/ti, ab	TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	
7.		3 AND 6 AND Academic journals	23

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er - sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Cochrane **Datum:** 2024-10-22

Ämne: ID 01 - Vilken effekt har hormonprov (FSH) för att upptäcka prematur ovariell insufficiens (POI) på person under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte ta hormonprov?

Sökning gjord av: Lisa Keskitalo

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Amenorrhoea] explode all trees	411
2.	FT/ti, ab, kw	(amenorrhoea* OR amenorrhoea* OR "absence of menstruation" OR amenorrhoeic):ti,ab,kw	2,947
3.		1 OR 2	3202
4.	Mesh	MeSH descriptor: [Follicle Stimulating Hormone] explode all trees	2462
5.	FT/ti, kw	("follicle stimulating hormone"):ti OR ("follicle stimulating hormone"):kw	2664
6.		4 OR 5	2668
7.		3 AND 6	CDSR 0 Central 87

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Pubmed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-22

Ämne: ID 01 - Vilken effekt har hormonprov (FSH) för att upptäcka prematur ovariell insufficiens (POI) på person under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte ta hormonprov?

Sökning gjord av: Lisa Keskitalo

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/tiab	"Amenorrhea"[Mesh] OR amenorrhea*[tiab] OR amenorrhoea*[tiab] OR "absence of menstruation"[tiab] OR amenorrheic[tiab]	19,986
2.	Mesh/tiab	"Follicle Stimulating Hormone"[Majr] OR "Follicle Stimulating Hormone/blood"[Mesh] OR "Follicle Stimulating Hormone/urine"[Mesh] OR follicle-stimulating hormone[tiab]	42,500
3.		1 AND 2	2,075
4.	Mesh/tiab	"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
5.		3 AND 4	7
6.		Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	
7.		3 AND 6	226
8.		7 AND Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	225

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Bilaga: Kunskapsunderlag

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Id 02: Uppföljning av vårdinsatser

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär:

Följ upp vårdinsatser kopplade till klimakteriebesvär.

Prioritet: 5.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden gör det möjligt att utvärdera vårdinsatser för personer som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär. *Kommentar:* Alla åtgärder bör följas upp och vården behöver utformas så att detta är möjligt.

Om tillståndet

Vårdinsatser vid klimakteriebesvär kan innefatta information om klimakteriet och råd om egenvård, levnadsvanor och behandlingsalternativ för symtomlindring. Behandlingen kan också innefatta farmakologisk behandling som lokal eller systemisk behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Ett uppföljande besök (fysiskt eller digitalt) eller ett telefonsamtal med personer som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär ger tillfälle att utvärdera: Har åtgärden fått avsedd effekt eller inte? Om rådgivningen eller behandlingen inte varit tillräcklig kan en bedömning av behovet av fortsatta åtgärder göras. Uppföljningen bidrar till stärkt patientsäkerhet och till bättre följsamhet till behandling.

Slutsatser om åtgärden

För personer som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär bidrar ett uppföljningsbesök till en mer adekvat bedömning av effekten av vårdinsatsen, jämfört med att inte göra någon uppföljning (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökningen användes modellen PICO (se rubrik nedan "Fråga enligt PICO-formatet" för ytterligare information). Inga studier, eller pågående studier, som uppfyllde PICO och kan bidra till att besvara frågeställningen har identifierats. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se konsensusutlåtande nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

För personer som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär bidrar ett uppföljningsbesök till en mer adekvat bedömning av effekten av vårdinsatsen, jämfört med att inte göra någon uppföljning.

Konsensus uppnåddes efter att 98 procent av 60 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Slutsatsen om effekt i detta kunskapsunderlag bygger på konsensus i en expertpanel, och det saknas därmed en kvantitativ skattning av åtgärdens effekt. Hälsoekonomisk bedömning enligt Socialstyrelsens modell är därför inte möjlig.

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har uppföljningsbesök för att utvärdera vårdinsatser på personer som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär, jämfört med ingen uppföljning? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär i hälso- och sjukvården
- **Åtgärd** (intervention – I): Uppföljning
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen uppföljning
- **Utfallsmått** (outcome – O): Effekt av vårdinsats, livskvalitet, symtomlindring, behandlingsföljsamhet

- **Studietyyp** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	161
Studier som relevansbedömdes i fulltext	2
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 0 RCT

Litteratursökning

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2024-11-07

Ämne: ID02 – Vilken effekt har uppföljningsbesök i vården för att utvärdera vårdinsatser på person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär, jämfört med ingen uppföljning?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
		P: person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär i hälso- och sjukvården I: Uppföljning av vårdinsatser kopplade till klimakteriebesvär O: Effekt av vårdinsats, livskvalitet, symtomlindring, behandlingsföljsamhet	
1.	DE	(MM "Climacteric") OR (MM "Menopause+") OR (MM "Hot Flashes")	14,386
2.	FT/tiab	TI (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy") OR AB (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy")	25,342
3.		1 O R 2	30,698

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
4.	FT/tiab	TI ("check-up*" OR checkup* OR reappointment* OR "next visit" OR "next appointment" OR referral OR "detailed questionnaire" OR "structured questionnaire") OR AB ("check-up*" OR checkup* OR reappointment* OR "next visit" OR "next appointment" OR referral OR "detailed questionnaire" OR "structured questionnaire") OR TI (clinical W1 follow-up OR clinical W1 followup OR treatment W1 follow-up OR treatment W1 followup OR treatment W1 assessment OR treatment W1 evaluation OR systematic W1 follow-up OR structured W1 follow-up OR systematic W1 followup OR structured W1 followup OR patient W1 follow-up OR patient W1 followup) OR AB (clinical W1 follow-up OR clinical W1 followup OR treatment W1 follow-up OR treatment W1 followup OR treatment W1 assessment OR treatment W1 evaluation OR systematic W1 follow-up OR structured W1 follow-up OR systematic W1 followup OR structured W1 followup OR patient W1 follow-up OR patient W1 followup)	90,713
5.		3 AND 4	422
6.	DE/tiab	(DE "PATIENT compliance") OR (DE "QUALITY of life") OR TI (Adherence OR complianc* OR HRQOL OR "health related quality of life" OR "life quality" OR wellbeing OR well-being OR wellness OR satisfaction) OR AB (Adherence OR complianc* OR HRQOL OR "health related quality of life" OR "life quality" OR wellbeing OR well-being OR wellness OR satisfaction) OR TI (treatment W1 efficacy OR treatment W1 effect OR patient-relevant W1 outcome OR symptom W1 relief OR relief W1 symptoms OR alleviating W1 symptoms) OR AB (treatment W1 efficacy OR treatment W1 effect OR patient-relevant W1 outcome OR symptom W1 relief OR relief W1 symptoms OR alleviating W1 symptoms)	462,854
7.		5 AND 6	71
8.		TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
9.		7 AND 8 Language: English	2
10.		TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	
11.		7 AND 10 Narrow by Language: English	24
12.		7 NOT 9 NOT 11 Narrow by Language: English	Övrigt: 44

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten. ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-11-08

Ämne: ID02 - Vilken effekt har uppföljningsbesök i vården för att utvärdera vårdinsatser på person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär, jämfört med ingen uppföljning?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
		P: person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär i hälso- och sjukvården I: Uppföljning av vårdinsatser kopplade till klimakteriebesvär O: Effekt av vårdinsats, livskvalitet, symtomlindring, behandlingsföljsamhet	
1.	FT/tiabkw	(Climacteric OR Menopaus OR Perimenopaus OR Post-Menopaus OR Pre-Menopaus):ti,ab,kw	16 925
2.	FT/tiabkw	("hot flashes" OR "hot flushes" OR "vasomotor symptom" OR "vaginal atrophy"):ti,ab,kw	5 167
3.		1 OR 2	19 471
4.	FT/tiab	("Case Management" OR check-up OR checkup OR reappointment OR "next visit" OR "next appointment" OR "clinical follow-up" OR "clinical followup" OR "treatment follow-up" OR "treatment followup" OR "treatment assessment" OR "treatment evaluation" OR "systematic follow-up" OR "structured follow-up" OR "systematic followup" OR "structured followup" OR "detailed questionnaire" OR "structured questionnaire" OR "patient follow-up" OR "patient followup"):ti ("Case Management" OR check-up OR checkup OR reappointment OR "next visit" OR "next appointment" OR "clinical follow-up" OR "clinical followup" OR "treatment follow-up" OR "treatment followup" OR "treatment assessment" OR "treatment evaluation" OR "systematic follow-up" OR "structured follow-up" OR "systematic followup" OR "structured followup" OR "detailed questionnaire" OR "structured questionnaire" OR "patient follow-up" OR "patient followup"):ab	11 058
5.		3 AND 4	88

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
6.	FT/tiabkw	("Quality of Life" OR well-being OR wellbeing OR "life quality" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR "symptom relief" OR relieving OR relief OR "symptom free" OR adherence OR compliance OR compliancy OR wellness OR satisfaction OR "Treatment Outcome" OR "treatment efficacy" OR "treatment effect" OR "patient-relevant outcome" OR "symptom relief"):ti,ab,kw	735 985
7.		5 AND 6	52
8.		CDSR= Cochrane Reviews Language: English	0
9.		Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials Language: English	51

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-11-05

Ämne: ID02 - Vilken effekt har uppföljningsbesök i vården för att utvärdera vårdinsatser på person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär, jämfört med ingen uppföljning?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
		P: person som fått rådgivning eller behandling för klimakteriebesvär i hälso- och sjukvården I: Uppföljning av vårdinsatser kopplade till klimakteriebesvär O: Effekt av vårdinsats, livskvalitet, symtomlindring, behandlingsfölsamhet	
1.	Mesh/tiab	"Climacteric"[Majr] OR ((Climacteric*[tiab] OR Menopaus*[tiab] OR Perimenopaus*[tiab] OR Post-Menopaus*[tiab] OR Postmenopaus*[tiab] OR Pre-Menopaus*[tiab] OR Premenopaus*[tiab]) NOT Medline[sb])	49,372
2.	FT/ti	Climacteric*[ti] OR Menopaus*[ti] OR Perimenopaus*[ti] OR Post-Menopaus*[ti] OR Pre-Menopaus*[ti]	23,264
3.	Mesh/tiab	"Hot Flashes"[Mesh] OR ((hot flashes*[tiab]) NOT Medline[sb]) OR vasomotor symptom*[tiab] OR vaginal atrophy[tiab]	6,411
4.		1 OR 2 OR 3	56,389
5.	Mesh/tiab	"Case Management"[Mesh] OR check-up*[tiab] OR checkup*[tiab] OR reappointment*[tiab] OR next visit[tiab] OR next appointment[tiab] OR referral[tiab] OR "clinical follow-up"[tiab:~1] OR "clinical followup"[tiab:~1] OR "treatment follow-up"[tiab:~1] OR "treatment followup"[tiab:~1] OR "treatment assessment"[tiab:~1] OR "treatment evaluation"[tiab:~1] OR "systematic follow-up"[tiab:~1] OR "structured follow-up"[tiab:~1] OR "systematic followup"[tiab:~1] OR "structured followup"[tiab:~1] OR detailed questionnaire[tiab] OR structured questionnaire[tiab] OR "patient follow-up"[tiab:~1] OR "patient followup"[tiab:~1]	303,167
6.		4 AND 5	809

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
7.	Mesh/tiab	"Treatment Adherence and Compliance"[Mesh:NoExp] OR adherence[tiab] OR complianc*[tiab] OR "Quality of Life"[Mesh] OR HRQOL[tiab] OR health related quality of life[tiab] OR life quality[tiab] OR wellbeing[tiab] OR well-being[tiab] OR wellness[tiab] OR satisfaction[tiab] OR "Treatment Outcome"[Mesh:NoExp] OR "treatment efficacy"[tiab::~1] OR "treatment effect"[tiab::~1] OR "patient-relevant outcome"[tiab::~1] OR "symptom relief"[tiab::~1] OR "relief symptoms"[tiab::~1] OR "alleviating symptoms"[tiab::~1]	2,115,771
8.		6 AND 7	161
9.		"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
10.		8 AND 9 Language: English	7
11.		Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	
12.		8 AND 11 Language: English	47

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Akkuzu och Eroglu 2005 [1]	Fel frågeställning
Sarrel 1999 [2]	Fel studiedesign

Referenser

1. Akkuzu G, Eroglu K. The effect of education and counseling services on compliance to therapy of women taking hormone therapy for the first time. *Menopause* (10723714). 2005; 12(6):763-73.
2. Sarrel PM. Improving adherence to hormone replacement therapy with effective patient-physician communication. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1999; 180(3):S337-S40.

Id 03: Information och rådgivning

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer med klimakteriebesvär:

Ge information och rådgivning om klimakteriet.

Prioritet: 5.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Enligt beprövad erfarenhet bidrar åtgärden till ökad livskvalitet oavsett ålder. *Kommentar:* Den samlade kliniska erfarenheten är att rådgivning effektivt förbättrar förståelsen av klimakterierelaterade symtom och hjälper individer att fatta informerade beslut för att hantera sina besvär.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och symtom, samt symtomens intensitet, varierar mellan individer. Vanliga symtom är oregelbundna blödningar, vasomotoriska besvär, sömnproblem, nedstämdhet, humörförändringar, urogenitala besvär och sexuella problem.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Grundläggande information om klimakteriet och rådgivande samtal om klimakteriebesvär syftar till att vägleda patienter att förstå och hantera klimakteriet. Åtgärden innebär att hälso- och sjukvårdspersonal anpassar rådgivningen till den specifika individens symtom, besvär, övriga hälsa, livsstil, levnadsvanor och riskfaktorer i en personcentrerad dialog. Rådgivningen kan även innefatta olika behandlingsalternativ, och kan kompletteras med andra åtgärder som läkemedelsbehandling.

Slutsatser om åtgärden

Det går utifrån det vetenskapliga underlaget inte att bedöma effekten av information och rådgivning om klimakteriet på livskvalitet eller

symptomlindring för personer med klimakteriebesvär (mycket låg tillförlitlighet).

Effektunderlaget för denna frågeställning bygger därför på beprövad erfarenhet:

För personer med klimakteriebesvär bidrar information och rådgivning om klimakteriet till bättre livskvalitet, jämfört med att inte få information och rådgivning (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Fyra RCT-studier [1-4] uppfyllde PICO för effekt av information och rådgivning på livskvalitet, bedömdes ha måttlig risk för bias, och inkluderades i granskningen. Ytterligare en SÖ [5] som uppfyllde PICO identifierades i litteratursökningen men bedömdes ha alltför hög risk för bias för att kunna inkluderas i underlaget, vilket även gällde ytterligare två RCT-studier [6, 7], vilka exkluderades.

De studier som inkluderades för livskvalitet bedömdes dock ha allt för stor heterogenitet i sitt interventionsutförande, sina uppföljningstider och sina baslinjevärden för att kunna resultera i några sammanvägda slutsatser. Dessutom utfördes flera av dem i Iran [2, 3] och i slumområden i en indisk större stad [1], vilket medförde betydande brister i överförbarheten. En svensk studie [4] utvärderade effekt på livskvalitet av olika typer av rådgivande insatser i en primärvårdpopulation av menopausala kvinnor med stresssymptom. Studien påvisade att uppdelat per interventionstyp hade individuellt anpassad rådgivning en viss positiv effekt på psykisk hälsa. Samma studie och ytterligare en RCT [4, 8] undersökte även frågeställningen kring effekterna av information och rådgivning på symptomlindring, och inkluderades i underlaget. Men på grund av heterogenitet i utförande och uppföljning bedömdes evidensstyrkan emellertid ha mycket låg tillförlitlighet.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Konsensuspåstående: För personer med klimakteriebesvär bidrar information och rådgivning om klimakteriet till bättre livskvalitet, jämfört med att inte få information och rådgivning.

Konsensus uppnåddes, 97 procent av 60 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har information och rådgivning om klimakteriet på personer med klimakteriebesvär, jämfört med att inte få information och rådgivning om klimakteriet? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): person med klimakteriebesvär
- **Åtgärd** (intervention – I): rådgivning om klimakteriet, livsstilsinterventioner och behandlingsalternativ (psykoedukation)
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): ingen rådgivning, sedvanlig vård och information
- **Utfallsmått** (outcome – O): symtomlindring, livskvalitet
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	224
Studier som relevansbedömdes i fulltext	8
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 7 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 4 RCT

Litteratursökning

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2024-10-11

Ämne: ID03 - Vilken effekt har rådgivning på person med klimakteriebesvär, jämfört med att inte få rådgivning om klimakteriebesvär?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
Population: person med klimakteriebesvär			
1.	DE	(MM "Climacteric") OR (MM "Menopause+") OR (MM "Hot Flashes")	14,335
2.	FT/tiab	TI (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy") OR AB (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy")	25,230
3.		1 OR 2	30,566
Intervention: rådgivning om klimakteriet, livsstilsinterventioner och behandlingsalternativ			
4.	DE/tiab	(MH "Counseling") OR (MH "Patient Education") OR (MH "Consumer Health Information") OR TI ("patient information" OR "patient advice" OR "advising patients" OR "patient education" OR counseling OR counselling) OR AB ("patient information" OR "patient advice" OR "advising patients" OR "patient education" OR counseling OR counselling)	163,417
5.		3 AND 4	814

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
6.	DE/tiab	(MH "Life Style Changes") OR (MH "Weight Loss") OR (MH "Weight Reduction Programs") OR (MH "Weight Gain") OR (MH "Weight Control") OR (MH "Smoking Cessation") OR (MH "Smoking Cessation Programs") OR TI ("lifestyle choices" OR "lifestyle intervention*" OR "stress reduc*" OR "stress management" OR "stress relief*" OR "stress relief" OR "giving up smoking" OR "stop smoking" OR "quit smoking" OR "alcohol withdrawal" OR "stop drinking" OR "healthy eating" OR diet* OR "eating habit*" OR "weight control" OR insomnia OR "sleep problem*" OR psychoeducation*) OR AB ("lifestyle choices" OR "lifestyle intervention*" OR "stress reduc*" OR "stress management" OR "stress relief*" OR "stress relief" OR "giving up smoking" OR "stop smoking" OR "quit smoking" OR "alcohol withdrawal" OR "stop drinking" OR "healthy eating" OR diet* OR "eating habit*" OR "weight control" OR insomnia OR "sleep problem*" OR psychoeducation*)	270,245
7.	DE/tiab	(MH "Exercise") OR (MH "Therapeutic Exercise") OR (MH "Sports") OR TI ("physical activit*" OR "physical exercise*" OR "physical training" OR exercise OR sport* OR running OR jogging OR aerobic* OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates*) OR AB ("physical activit*" OR "physical exercise*" OR "physical training" OR exercise OR sport* OR running OR jogging OR aerobic* OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates*)	333,529
8.		6 OR 7	563,621
9.		5 AND 8	148
10.		TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	
11.		9 AND 10 Language: English, Swedish, Danish, Norwegian	4

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
12.		TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	
13.		9 AND 12 Language: English, Swedish, Danish, Norwegian	48

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-10-11
Ämne: ID03 - Vilken effekt har rådgivning på person med klimakteriebesvär, jämfört med att inte få rådgivning om klimakteriebesvär?
Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne
På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
Population: person med klimakteriebesvär			
1.	FT/tiabkw	(Climacteric OR Menopaus OR Perimenopaus OR Post-Menopaus OR Pre-Menopaus):ti,ab,kw	
2.	FT/tiabkw	("hot flashes" OR "hot flushes" OR "vasomotor symptom" OR "vaginal atrophy"):ti,ab,kw	
3.		1 OR 2	19 398
4.		Intervention: rådgivning om klimakteriet, livsstilsinterventioner och behandlingsalternativ	
5.	FT/tiabkw	("patient information" OR "patient advice" OR "patient education" OR counseling OR counselling OR "consumer health information"):ti,ab,kw	48 210
6.		3 AND 4	385
7.	FT/tiab	("Healthy Lifestyle" OR "lifestyle choices" OR "lifestyle intervention" OR "stress reduction" OR "stress reducing" OR "stress management" OR "stress reliever" OR "stress relief" OR "Smoking Cessation" OR "giving up smoking" OR "stop smoking" OR "quit smoking" OR "alcohol withdrawal" OR "stop drinking" OR "healthy eating" OR diet OR "eating habits" OR "weight control" OR insomnia OR "sleep problems" OR psychoeducation):ti OR ("Healthy Lifestyle" OR "lifestyle choices" OR "lifestyle intervention" OR "stress reduction" OR "stress reducing" OR "stress management" OR "stress reliever" OR "stress relief" OR "Smoking Cessation" OR "giving up smoking" OR "stop smoking" OR "quit smoking" OR "alcohol withdrawal" OR "stop drinking" OR "healthy eating" OR diet OR "eating habits" OR "weight control" OR insomnia OR "sleep problems" OR psychoeducation):ab	105074

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
8.	FT/tiab	("physical activities" OR "physical activity" OR "physical exercise" OR "physical training" OR exercise OR sports OR running OR jogging OR aerobic OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates);ti OR ("physical activities" OR "physical activity" OR "physical exercise" OR "physical training" OR exercise OR sports OR running OR jogging OR aerobic OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates);ab	211044
9.		6 OR 7	289008
10.		5 AND 8	120
11.		CDSR= Cochrane Reviews Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials Language: English	1 CDSR 115 Central

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-11

Ämne: ID03 - Vilken effekt har rådgivning på person med klimakteriebesvär, jämfört med att inte få rådgivning om klimakteriebesvär?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
Population: person med klimakteriebesvär			
1.	Mesh/tiab	"Climacteric"[Majr] OR ((Climacteric*[tiab] OR Menopaus*[tiab] OR Perimenopaus*[tiab] OR Post-Menopaus*[tiab] OR Postmenopaus*[tiab] OR Pre-Menopaus*[tiab] OR Premenopaus*[tiab]) NOT Medline[sb])	
2.	FT/ti	Climacteric*[ti] OR Menopaus*[ti] OR Perimenopaus*[ti] OR Post-Menopaus*[ti] OR Pre-Menopaus*[ti]	
3.	Mesh/tiab	"Hot Flashes"[Mesh] OR ((hot flashes*[tiab]) NOT Medline[sb]) OR vasomotor symptom*[tiab] OR vaginal atrophy[tiab]	
4.		1 O R 2 OR 3	56,199
5.		Intervention: rådgivning om klimakteriet, livsstilsinterventioner och behandlingsalternativ	
6.	Mesh/tiab	"Counseling"[Mesh:NoExp] OR "Patient Education as Topic"[Mesh:NoExp] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Consumer Health Information"[Mesh] OR patient information[tiab] OR patient advice[tiab] OR advising patients[tiab] OR ((patient education[tiab] OR counseling[tiab] OR counselling[tiab]) NOT Medline[sb])	177,880
7.		4 AND 5	610
8.	Mesh/tiab	"Healthy Lifestyle"[Mesh] OR lifestyle choices[tiab] OR lifestyle intervention*[tiab] OR stress reduc*[tiab] OR stress management[tiab] OR stress relief*[tiab] OR stress relief[tiab] OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR giving up smoking[tiab] OR stop smoking[tiab] OR quit smoking[tiab] OR alcohol withdrawal[tiab] OR stop drinking[tiab] OR healthy eating[tiab] OR diet*[tiab] OR eating habit*[tiab] OR "Weight Gain"[Mesh:NoExp] OR "Weight Loss"[Mesh:NoExp] OR weight control[tiab] OR insomnia[tiab] OR sleep problem*[tiab] OR psychoeducation*[tiab]	910,873

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
9.	Mesh/tiab	"Exercise"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Sports"[Mesh] OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh] OR physical activit*[tiab] OR physical exercise*[tiab] OR physical training[tiab] OR ((exercise*[tiab] OR sport*[tiab] OR running[tiab] OR jogging[tiab] OR aerobic*[tiab] OR walking[tiab] OR swimming[tiab] OR yoga[tiab] OR qigong[tiab] OR pilates*[tiab])) NOT Medline[sb])	625,180
10.		7 OR 8	1,467,014
11.		6 AND 9	84
12.		"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
13.		10 AND 11 Language: English, Swedish, Danish, Norwegian	5
14.		Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	
15.		10 AND 13 Language: English, Swedish, Danish, Norwegian	34
16.		6 AND 11 Language: English, Swedish, Danish, Norwegian	12
17.		6 AND 13 Language: English, Swedish, Danish, Norwegian	92

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Bilaga: Kunskapsunderlag

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Livskvalitet	Förändring i livskvalitetskattning enligt MENQOL: Median (95% KI): +1,7 (0,36 till 3,04)	Förändring i livskvalitetskattning enligt MENQOL: Median (95% KI): -4,87 (-7,41 till -2,33)	Effektskillnad median (95% KI): MENQOL: -6,57 (-11,12 till -2,02) SF-36: Fysisk funktion: -0,01 (-0,05 till 0,03) Fysiska begränsningar: 0,00 (-0,12 till 0,12) Smärta: -0,01 (-0,05 till 0,03) Allmän hälsa: 0,02 (-0,03 till 0,06) Vitalitet: 0,01 (-0,04 till 0,05) Social funktion: 0,03 (0,00 till 0,06)		N=672 (antal studier: 4) [1-4]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utifrån behandlingstid, utfallsmått och interventioner. Låg överförbarhet och publikationsbias.

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
			Emotionella begränsningar: 0,03 (0,02 till 0,05) Psykiskt välbefinnande: 0,04 (-0,01 till 0,10) Fysisk generell hälsa: -0,03 (-0,07 till 0,01) Psykisk generell hälsa: 0,03 (0,00 till 0,07)				
Symtomlindring			Effektskillnad: Median (95% KI) MADRS: -0,012 (-0,16 till 0,13) MRS total: -0,11 (-3,18 till 2,96) HADS: Depression 0,02 (-0,01 till 0,06), Ångest -0,01 (-0,08 till 0,06)		N=476 (antal studier: 2) [4, 8]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet och bristande precision.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
Beura et al. [1] 2023 Prospektiv observationsstudie med kontrollgrupp Indien Måttlig risk för bias	Kvinnor post-menopaus <5 år Ålder: m (±SD) 51,02 (±2,94) år Studieperiod: Jan 2019 till jun 2021 Uppföljningstid: 6 mån efter avslutad intervention	I: Information, utbildning och rådgivning om menopaus och livsstilsförändringar Ett utbildningstillfälle 1–1,5 h i veckan i fyra veckor Uppföljning 6 mån efter avslutad intervention (n= 64) K: Ingen åtgärd, sedvanlig vård och information (n= 64)	Livskvalitet skattad med MENQOL: Vasomotor medelvärde ±SD I: Före 19,08 ±4,74, efter 11,94 ±3,31, p< 0,001; K: Före 19,31 ±4,70, efter 19,13 ±4,70, p=0,077 Psykosocial medelvärde ±SD I: Före 36,83 ±8,68, efter 30,06 ±5,41, p< 0,001; K: Före 37,28 ±9,17, efter 37,28 ±8,55, p=0,999 Fysiskt: I: Före 81,59 ±10,63, efter 53,63 ±8,26, p<0,001; K: Före 84,39 ±11,63, efter 84,44 ±10,84, p=0,868 Sexual: I: Före 17,73 ±6,21, efter 11,95 ±4,27, p<0,001; K: Före 16,53 ±7,21, efter 16,45 ±6,87, p=0,709		

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
			Total: I: Före: 155,23 ±18,66, efter 99,28 ±15,22, p<0,001; K: Före 157,52 ±22,33, efter 157,30 ±21,28, p=0,612		
Hossein Mirzaee Beni et al. [2] 2022 RCT, multicenter Iran Måttlig risk för bias	Kvinnor post-menopaus <5 år Ålder: m (±SD) 52,91 (±2,48) år 4-veckors intervention, 8-veckors uppföljning	I: Health Literacy Index-baserad självhjälp vid menopaus besående av ett utbildningstillfälle 1,5 h i veckan i fyra veckor Uppföljning 8 veckor efter avslutad intervention (n= 50) K: Ingen åtgärd, sedvanlig vård och information (n= 48)	Livskvalitet skattad med MENQOL: Vasomotor medelvärde ± SD I: Före 8,31 ± 5,58, efter 3,75 ± 4,63, p<0,001; K: 5,36 ± 4,34, efter 5,32 ± 4,48, p=0,875 Psykosocial medelvärde ± SD I: Före 20,6 ± 9,74, efter 15,38 ± 8,47, p<0,001; K: Före 17,98 ± 11,27, efter 18,50 ± 11,48, p=0,048 Fysiskt: I: Före 47,38 ± 21,01, efter 36,17 ± 17,47, p<0,001; K: Före 44,66 ± 23,08, efter 45,62 ± 24,01, p=0,19 Sexual: I: Före 11,81 ± 5,45, efter 11,19 ± 5,52, p<0,001;		

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
			<p>K: Före 11,42 ± 6,831, efter 11,88 ± 6,829, p=0,042</p> <p>Total:</p> <p>I: Före: 88,15 ± 32,36, efter 66,44 ± 28,41, p<0,001;</p> <p>K Före 79,6 ± 36,99, efter 81,3 ± 38,04, p=0,01</p>		
<p>Moghadam et al. [3]</p> <p>2019</p> <p>RCT, multicenter</p> <p>Iran</p> <p>Måttlig risk för bias</p>	<p>Postmenopausala kvinnor 42–56 år</p> <p>Studieperiod: Dec 2017 till sep 2018</p> <p>Uppföljningstid: 3 månader efter avslutad intervention</p>	<p>I: Information, utbildning och rådgivning om menopaus och livsstilsförändringar enligt GATHER-metod</p> <p>Ett utbildningstillfälle 1–1,5 h i veckan i sex veckor</p> <p>Uppföljning 3 mån efter avslutad intervention (n= 39)</p> <p>K: Ingen åtgärd, sedvanlig vård och information (n= 39)</p>	<p>Livskvalitet skattad med MENQOL:</p> <p>Vasomotor:</p> <p>I: Före 15,35 ± 5,69, efter 11,95 ± 4,39, p=0,008;</p> <p>K: Före 14,95 ± 8,25, efter 15,05 ± 13,43, p=0,973</p> <p>Psykosocial:</p> <p>I: Före 31,11 ± 10,92, efter 22,57 ± 16,63, p=0,001;</p> <p>K: Före 27,13 ± 12,04, efter 26,13 ± 11,72, p=0,532</p> <p>Fysiskt:</p> <p>I: Före 65,63 ± 21,25, efter 47,70 ± 16,34; p=0,001</p> <p>K: Före 57,82 ± 23,56, efter 71,15 ± 24,07, p=0,001</p> <p>Sexual:</p>		

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
			<p>I: Före: 15,57 ± 6,18, efter 10,70 ± 8,32, p=0,002;</p> <p>K: Före 12,60 ± 5,85, efter 12,59 ± 5,88, p=0,1</p> <p>Total:</p> <p>I: Före 127,65 ± 33,25, efter 92,92 ± 29,44, p=0,001,</p> <p>K: Före 112,49 ± 36,11, efter 115,12 ± 5,94, p=0,415</p>		
<p>Rindner et al. [4] 2023</p> <p>RCT, multicenter</p> <p>Sverige</p> <p>Måttlig risk för bias</p>	<p>Kvinnor i menopausålder 45–60 år, med stressymtom, nedsatt psykisk eller fysisk hälsa</p> <p>Studieperiod: nov 2018 till maj 2019</p> <p>Uppföljningstid: 6 till 12 mån</p>	<p>I grupp 1 (I1): Rådgivning i grupp, 1,5h/v i fyra veckor (n=91)</p> <p>I grupp 2 (I2): Rådgivning i grupp och individuellt, 1,5h/v i fyra veckor + fem individuella rådgivningstillfällen (n=91)</p> <p>I grupp 3 (I3): Individuell rådgivning, fem rådgivningstillfällen (n=93)</p> <p>K: Ingen rådgivning (n=93)</p>	<p>Förändringar jämfört med kontroll</p> <p>SF-36:</p> <p>Fysisk funktion:</p> <p>I1: 6m -0,061 p=0,12; 12m -0,019 p=0,64</p> <p>I2: 6m 0,11 p=0,058; 12m -0,00068 p=0,99</p> <p>I3 6m -0,016 p=0,68; 12m 0,044 p=0,27</p> <p>Fysiska begränsningar:</p> <p>I1: 6m -0,0024 p=0,95; 12m 0,0029 p=0,94</p> <p>I2: 6m -0,016 p=0,76; 12m -0,068 p=0,22</p> <p>I3: 6m 0,40 p=0,29; 12m 0,066 p=0,088</p>	<p>Förändringar jämfört med kontroll</p> <p>HADS:</p> <p>Depression:</p> <p>I1: 6m 0,054 p=0,19; 12m 0,032 p=0,44</p> <p>I2: 6m -0,078 p=0,18; 12m -0,046 p=0,43</p> <p>I3: 6m 0,055 p=0,17; 12m 0,015 p=0,72</p> <p>Ångest:</p> <p>I1: 6m 0,031 p=0,44; 12m 0,028 p=0,49</p> <p>I2: 6m 0,00 p=1,0; 12m -0,24 p=0,68</p> <p>I3: 6m -0,021 p=0,60; 12m -0,061 p=0,13</p>	<p>Short-Form Health Survey (SF-36)</p> <p>self-rated exhaustion disorders (s-ED)</p> <p>Perceived Stress Scale (PSS-14)</p> <p>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</p> <p>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS-S)</p> <p>Menopause Rating Scale (MRS)</p>

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
			<p>Smärta:</p> <p>I1: 6m -0,051 p=0,22; 12 m -0,078 p=0,059</p> <p>I2: 6m 0,050 p=0,39; 12 m 0,0031 p=0,96</p> <p>I3: 6m -0,031 p=0,45; 12 m 0,071 p=0,083</p> <p>Allmän hälsa:</p> <p>I1: 6m -0,056 p=,18; 12 m -0,076 p=0,069</p> <p>I2: 6m 0,088 p=0,14; 12 m 0,034 p=0,56</p> <p>I3: 6m 0,00044 p=0,99; 12 m 0,051 p=0,22</p> <p>Vitalitet:</p> <p>I1: 6m -0,063 p=0,13; 12 m 0,0031 p=0,94</p> <p>I2: 6m 0,11 p=0,074; 12 m -0,021 p=0,72</p> <p>I3: 6m 0,0072 p=0,086; 12 m 0,098 p=0,019</p> <p>Social funktion:</p> <p>I1: 6m -0,015 p=0,71; 12 m 0,036 p=0,39</p> <p>I2: 6m 0,017 p=0,77; 12 m -0,040 p=0,50</p>	<p>MADRS-S:</p> <p>I1: 6m 0,096 p=0,017; 12m -0,004 p=0,91</p> <p>I2: 6m -0,096 p=0,091; 12m -0,012 p=0,84</p> <p>I3: 6m 0,027 p=0,49; 12m -0,097 p=0,019</p> <p>MRS:</p> <p>Somatisk</p> <p>I1: 6m -0,096 p=0,020; 12m -0,051 p=0,22</p> <p>I2: 6m 0,061 p=0,30; 12m 0,069 p=0,25</p> <p>I3: 6m -0,052 p=0,21; 12m -0,080 p=0,056</p> <p>Urogenital</p> <p>I1: 6m -0,094 p=0,020; 12m -0,022 p=0,59</p> <p>I2: 6m 0,084 p=0,14; 12m 0,043 p=0,47</p> <p>I3: 6m -0,13 p=0,0014; 12m -0,13 p=0,0022</p> <p>Psykologisk</p> <p>I1: 6m -0,072 p=0,080; 12m -0,046 p=0,26</p>	

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
			<p>I3: 6m 0,043 p=0,30; 12 m 0,077 p=0,062</p> <p>Emotionella begränsningar:</p> <p>I1: 6m 0,020 p=0,61; 12 m 0,032 p=0,41</p> <p>I2: 6m 0,040 p=0,48; 12 m 0,0030 p=0,96</p> <p>I3: 6m 0,033 p=0,40; 12 m 0,060 p=0,13</p> <p>Psykiskt välbefinnande:</p> <p>I1: 6m 0,078 p=0,061; 12 m 0,010 p=0,81</p> <p>I2: 6m -0,066 p=0,26; 12 m -0,051 p=0,39</p> <p>I3: 6m 0,11 p=0,010; 12 m 0,14 p=0,0012</p> <p>Fysisk generell hälsa:</p> <p>I1: 6m -0,064 p=0,14; 12 m -0,059 p=0,17</p> <p>I2: 6m 0,079 p=0,19; 12 m -0,027 p=0,65</p> <p>I3: 6m -0,041 p=0,33; 12 m 0,045 p=0,29</p> <p>Psykisk generell hälsa:</p> <p>I1: 6m 0,027 p=0,52; 12 m 0,036 p=0,40</p>	<p>I2: 6m 0,045 p=0,43; 12m 0,061 p=0,29</p> <p>I3: 6m -0,11 p=0,0092; 12m -0,15 p=0,00021</p> <p>Total</p> <p>I1: 6m -0,11 p=0,011; 12m -0,060 p=0,15</p> <p>I2: 6m 0,065 p=0,27; 12m 0,097 p=0,098</p> <p>I3: 6m -12 p=0,004; 12m -0,17 p=0,000076</p>	

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
			I2: 6m 0,020 p=0,74; 12 m -0,042 p=0,48 I3: 6m 0,054 p=0,20; 12 m 0,12 p=0,0064 s-ED: I1: 6m -0,0090 p=0,82; 12m -0,0011 p=0,97 I2: 6m 0,040 p=0,47; 12 m 0,029 p=0,63 I3: 6m -0,80 p=0,043; 12 m -0,054 p=0,19 PSS-14: I1: 6m -0,024 p=0,56; 12 m -0,049 p=0,24 I2: 6m -0,028 p=0,63; 12 m 0,049 p=0,40 I3: 6m -0,029 p=0,48; 12 m -0,14 p=0,00053		

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Livskvalitet	Symptomlindring	Kommentar
Rindner et al. [8] 2017 RCT, multicenter Sverige Måttlig risk för bias	Postmenopausala kvinnor 47-53 år Uppföljningstid: 4 månader efter avslutad intervention	I: Information och rådgivning om menopaus och hälsofrämjande självhjälp vid menopaus, enligt Menopause Transition Education (MTE) Två 120 min utbildningstillfällen i grupp med en veckas mellanrum (n= 55) K: Ingen intervention, standardinformation (n= 55)		Symtomskattning enligt: MRS: Somatisk: I: -0,13 ±1,5; K: +0,22 ±1,9, p=0,30 Psykologisk: I: -0,13 ±2,5; K: +0,040 ±2,4, p=0,73 Urogenital: I: -0,15 ±1,8; K: -0,080 ±1,7, p=0,84 Total: I: -0,43 ±4,1; K: +0,42 ±4,1, p=0,30 MADRS: Depressiva symtom: I: -0,44 ±5,0; K: +0,10 ±4,8, p=0,58	Menopause Rating Scale (MRS) Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS)

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Rostami-Moez et al., 2023 [9]	Fel intervention
Taebi et al., 2018 [5]	Hög risk för bias
Parsa et al., 2017 [6]	Hög risk för bias
Tsao et al., 2007 [7]	Hög risk för bias

Referenser

1. Beura S, Patnaik L, Sahu M. Effectiveness of lifestyle related interventions to improve quality of life among postmenopausal women in selected slums of Bhubaneswar: A community based quasi experimental study. *J Educ Health Promot.* 2023; 12:388.
2. Hossein Mirzaee Beni Z, Maasoumi R, Pashaeypoor S, Haghani S. The effects of self-care education based on the health literacy index on self-care and quality of life among menopausal women: a randomized clinical trial. *BMC Womens Health.* 2022; 22(1):452.
3. Moghadam FS, Mahmoodi Z, Kabir K, Mirabi P, Yazdkhasti M. Effectiveness of a Multi-Dimensional Group Counseling Program Based on the GATHER Approach on the Quality of Life in Surgically Menopausal Women. *J Menopausal Med.* 2019; 25(3):130-41.
4. Rindner L, Nordeman L, Strömme G, Hange D, Gunnarsson R, Rembeck G. Effect of group education and person-centered support in primary health care on mental health and quality of life in women aged 45–60 years with symptoms commonly associated with stress: a randomized controlled trial. *BMC Women's Health.* 2023; 23(1):128.
5. Taebi M, Abdollahian S, Ozgoli G, Ebadi A, Kariman N. Strategies to improve menopausal quality of life: A systematic review. *J Educ Health Promot.* 2018; 7:93.
6. Parsa P, Tabesh RA, Soltani F, Karami M. Effect of group counseling on quality of life of menopausal women in Iran. *Maturitas.* 2017; 100:167.
7. Tsao LI, Su MC, Hsiao PJ, Gau YM, An C, Lin KC. The longitudinal effects of a perimenopausal health education intervention on the mid-life women in Taiwan. *Maturitas.* 2007; 57(3):296-305.

8. Rindner L, Stromme G, Nordeman L, Hange D, Gunnarsson R, Rembeck G. Reducing menopausal symptoms for women during the menopause transition using group education in a primary health care setting-a randomized controlled trial. *Maturitas*. 2017; 98:14-9.
9. Rostami-Moez M, Masoumi SZ, Otagara M, Farahani F, Alimohammadi S, Oshvandi K. Examining the Health-Related Needs of Females during Menopause: A Systematic Review Study. *J Menopausal Med*. 2023; 29(1):1-20.

Id 04: Råd om fysisk aktivitet

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer med klimakteriebesvär:

Ge råd om fysisk aktivitet.

Prioritet: 6.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden bidrar möjligtvis till minskade vasomotoriska och depressiva symtom. *Kommentar:* Åtgärden kan också ha positiv effekt på andra riskfaktorer vid klimakteriet, som benskörhet och hjärt-kärlsjukdom.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och symtom samt symtomens intensitet varierar mellan individer. Vanliga symtom är oregelbundna blödningar, vasomotoriska besvär, sömnproblem, humörsvängningar, nedstämdhet, urogenitala besvär och sexuella problem.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Fysisk aktivitet kan ha en positiv inverkan på människors hälsa och förebygga ohälsa. Fysisk aktivitet kan innefatta såväl pulshöjande träning som muskelstärkande aktivitet med träning för stora muskelgrupper. Åtgärden kan dessutom ha positiv effekt på andra negativa aspekter vid klimakteriet som exempelvis benskörhet och hjärt-kärlsjukdom.

Slutsatser om åtgärden

För personer med klimakteriebesvär bidrar fysisk aktivitet, jämfört med ingen fysisk aktivitet:

- Möjligtvis till minskade vasomotoriska symtom (medelvärdeskillnad SMD = -1,31 [95% KI -1,85 till -0,77], $p < 0,002$) (låg tillförlitlighet)

- Möjligtvis till lägre depressiva symtom (SMD = -0,60 (95% KI -0,90 till -0,30), $p < 0,001$) (låg tillförlitlighet)

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av fysisk aktivitet på de övriga utfallen: sammanvägda psykologiska, somatiska/fysiska eller sexuella/urogenitala symtom är otillräckligt då dessa utfallsmått har en mycket låg tillförlitlighet.

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Flera systematiska översikter (SÖ) som stämde överens med PICO identifierades i litteratursökningen. Den senaste, av Choudry et al. 2024 [1], undersökte dock enbart effekterna av fysisk aktivitet på vasomotoriska besvär. Därför togs även den näst senaste SÖn, publicerad 2023 [2], vidare för evidensgradering eftersom den inkluderade alla relevanta RCT-studier fram till publikationsåret. Inga RCT-studier som uppfyllde PICO var publicerade efter 2023. Det var ett överlapp av vissa RCT:er för vasomotoriska symptom mellan de två SÖ som inkluderades, men då den senaste [1] hade ett snävare urval (endast studier med styrketräning som intervention och vasomotoriska symptom som utfall) var heterogeniteten lägre i meta-analysen av dessa studier. Översikten av Seong-Hi et al. [2] kunde eventuellt påvisa en effekt av fysisk aktivitet på vasomotoriska symptom, men med hög heterogenitet mellan studierna och brett konfidensintervall runt effekttestimatet gick det inte att dra några konkreta slutsatser. Däremot skulle eventuellt den effekt som redovisas i Choudry et al. [1] kunna styrka att riktningen rapporterad i Seong-Hi et al. [2] vara den sanna, men i och med att medelvärdeskillnader av olika meta-analyser inte bör summeras utan istället re-analyseras för en de novo-syntes, bör tolkningen göras med försiktighet. Därutöver bedömdes 5 av 6 utfall i Seong-Hi et al. [2] som inkluderades i underlaget vara av mycket låg tillförlitlighet då heterogeniteten och precisionen av de ingående studierna hade alltför stora brister. Utfallet depressiva symtom bedömdes likväl vara av något högre tillförlitlighet (dvs. Låg) då precisionen var något bättre i och med att liknande måttskalor hade använts för att mäta depression. Detta var inte fallet för de övriga utfallen. Ingen tidigare SÖ kunde ersätta den senaste då det var ett brett överlapp av ingående studier i de identifierade översikterna i litteratursökningen. En uttömlig paraplyöversikt publicerades 2024 [3], men eftersom ingen effektskattning presenterades kunde den endast användas konsultativt i det avseendet att den hade identifierat samma SÖ som inkluderades i underlaget.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har fysisk aktivitet för att minska klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): person med klimakteriebesvär
- **Åtgärd** (intervention – I): Fysisk aktivitet
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen intervention
- **Utfallsmått** (outcome – O): Symtomlindring
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	142
Studier som relevansbedömdes i fulltext	6
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	2 SÖ, 0 RCT

Litteratursökning

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2024-10-21

Ämne: ID04 - Vilken effekt har fysisk aktivitet för att minska klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
		Population: person med klimakteriebesvär	
1.	DE	(MM "Climacteric") OR (MM "Menopause+") OR (MM "Hot Flashes")	14,354

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
2.	FT/tiab	TI (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy") OR AB (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy")	25,267
3.		1 OR 2	30,609
4.		Intervention: fysisk aktivitet	
5.	DE/tiab	(MH "Exercise") OR (MH "Therapeutic Exercise") OR (MH "Sports") OR TI ("physical activit*" OR "physical exercise*" OR "physical training" OR sport* OR running OR jogging OR aerobic* OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates*) OR AB ("physical activit*" OR "physical exercise*" OR "physical training" OR sport* OR running OR jogging OR aerobic* OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates*)	270,330
6.		3 AND 4	2,476
7.	DE/tiab	(MH "Quality of Life") OR TI (well-being OR wellbeing OR "life quality" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR "symptom relief" OR reliev* OR "symptom free" OR "quality of life" OR reduced N2 flushing OR reduced N2 flashing OR reduced N2 flashes OR reduced N2 flushes) OR AB (well-being OR wellbeing OR "life quality" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR "symptom relief" OR reliev* OR "symptom free" OR "quality of life" OR reduced N2 flushing OR reduced N2 flashing OR reduced N2 flashes OR reduced N2 flushes)	309,697
8.		5 AND 6	364
9.		TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	
10.		7 AND 8 Language: English	19

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
11.		TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	
12.		7 AND 10 Narrow by Language: English	128

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-10-21
Ämne: ID04 - Vilken effekt har fysisk aktivitet för att minska klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling?
Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne
På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
Population: person med klimakteriebesvär			
1.	FT/tiabkw	(Climacteric OR Menopaus OR Perimenopaus OR Post-Menopaus OR Pre-Menopaus):ti,ab,kw	
2.	FT/tiabkw	("hot flashes" OR "hot flushes" OR "vasomotor symptom" OR "vaginal atrophy"):ti,ab,kw	
3.		1 OR 2	19,398
Intervention: fysisk aktivitet			
5.	FT/tiab	("physical activities" OR "physical activity" OR "physical exercise" OR "physical training" OR sports OR running OR jogging OR aerobic OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates):ti OR ("physical activities" OR "physical activity" OR "physical exercise" OR "physical training" OR sports OR running OR jogging OR aerobic OR walking OR swimming OR yoga OR qigong OR pilates):ab	135,961
6.		3 AND 4	1,412
7.	FT/tiabkw	("Quality of Life" OR well-being OR wellbeing OR "life quality" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR "symptom relief" OR relieving OR relief OR "symptom free" OR reduced NEXT flushing OR reduced NEXT flashing):ti,ab,kw	233248
8.		5 AND 6	453
9.		CDSR= Cochrane Reviews	4 (0)
10.		Central= Cochrane Central Register of Controlled Trials	441
Language: English			

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Bilaga: Kunskapsunderlag

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-21

Ämne: ID04 - Vilken effekt har fysisk aktivitet för att minska klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling?

Sökning gjord av: Cecilia Mård Sterne

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
Population: person med klimakteriebesvär			
1.	Mesh/tiab	"Climacteric"[Majr] OR ((Climacteric*[tiab] OR Menopaus*[tiab] OR Perimenopaus*[tiab] OR Post-Menopaus*[tiab] OR Postmenopaus*[tiab] OR Pre-Menopaus*[tiab] OR Premenopaus*[tiab]) NOT Medline[sb])	49,244
2.	FT/ti	Climacteric*[ti] OR Menopaus*[ti] OR Perimenopaus*[ti] OR Post-Menopaus*[ti] OR Pre-Menopaus*[ti]	23,205
3.	Mesh/tiab	"Hot Flashes"[Mesh] OR ((hot flashes*[tiab]) NOT Medline[sb]) OR vasomotor symptom*[tiab] OR vaginal atrophy[tiab]	6,388
4.		1 O R 2 OR 3	56,250

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
5.		Intervention: fysisk aktivitet	
6.	Mesh/tiab	"Exercise"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Sports"[Mesh] OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh] OR physical activit*[tiab] OR physical exercise*[tiab] OR physical training[tiab] OR ((sport*[tiab] OR running[tiab] OR jogging[tiab] OR aerobic*[tiab] OR walking[tiab] OR swimming[tiab] OR yoga[tiab] OR qigong[tiab] OR pilates*[tiab]) NOT Medline[sb])	590,501
7.		4 AND 5	3,244
8.	Mesh/tiab	"Quality of Life"[Mesh] OR well-being[tiab] OR wellbeing[tiab] OR life quality[tiab] OR HRQOL[tiab] OR health related quality of life[tiab] OR symptom relief[tiab] OR reliev*[tiab] OR symptom free[tiab] OR "reduced flushing"[tiab:~2] OR "reduced flashing"[tiab:~2] OR ((quality of life[tiab]) NOT Medline[sb])	620,444
9.		6 AND 7	426
10.		"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
11.		8 AND 9 Language: English Limitation Species: Humans	25
12.		Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	
13.		8 AND 11 Language: English Limitation Species: Humans	106

Bilaga: Kunskapsunderlag

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vasomotoriska symtom			Standardiserad medelvärdeskillnad SDM = -1,31 (95% KI -1,85 till -0,77), p<0,002, till fördel för interventionen		N=271 (antal studier: 5) [1]	Låg ⊕⊕○○	-2 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, samt inklusion av studier med hög risk för bias
Depressiva symtom			Standardiserad medelvärdeskillnad SDM = -0,60 (95% KI -0,90 till -0,30), p<0,001 till fördel för interventionen		N=1099 (antal studier: 9) [2]	Låg ⊕⊕○○	-2 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av brister i tillförlitlighet genom inklusion av studier med mycket hög heterogenitet mellan studierna

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Psykologiska symtom			Standardiserad medelvärdeskillnad SDM = -0,93 (95% KI -1,62 till -0,25), p=0,008 till fördel för interventionen		N=1367 (antal studier 9) [2]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt bristande precision i den sammanvägda effekten
Fysiska/somatiska symtom			Standardiserad medelvärdeskillnad SDM = -1,10 (95% KI -1,77 till 0,43), p=0,001 till fördel för interventionen		N=1482 (antal studier 10) [2]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt bristande precision i den sammanvägda effekten

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Sexuella/ Urogenitala symtom			Standardiserad medelvärdeskillnad SDM = -0,67 (95% KI -1,23 till -0,12), p=0,02 till fördel för interventionen		N=1471 (antal studier 9) [2]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt bristande precision i den sammanvägda effekten
Totala symtom			Standardiserad medelvärdeskillnad SDM = -1,53 (95% KI -2,57 till -0,49), p=0,004 till fördel för interventionen		N=976 (antal studier 6) [2]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt bristande precision i den sammanvägda effekten

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva symtom (med validerade skattningsskalor)	Psykologiska (sammanvägda)	Somatiska/fysiska	Sexuella/Urogenitala	Totala (samma vägda menopausala symtom)	Övrigt
Choudry et al. [1] 2024 SÖ med meta-analys, inkl. 5 RCT Pakistan Måttlig risk för bias	Postmenopausal a kvinnor med vasomotoriska symtom, >45 år, inga samtidiga medicinska tillstånd, ingen tidigare eller samtidig hormonell behandling 8-15 veckors intervention	I: Resistance training (n=145) K: Ingen typ av fysisk aktivitet, behandling eller åtgärd (n=126)	SMD = -1,31 (95% KI -1,85 till -0,77), p<0,002 (5 studier, n=271)						I ² =72% (dvs hög heterogenitet)

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva symtom (med validerade skattningsskalor)	Psykologiska (sammanvägda)	Somatiska/fysiska	Sexuella/Urogenitala	Totala (samma vägda menopausala symtom)	Övrigt
Seong-Hi et al. [2] 2023 SÖ med meta-analys, inkl. 15 RCT Sydkorea Måttlig risk för bias	Postmenopausal kvinnor, 40–65 år gamla, inga samtidiga medicinska tillstånd, ingen tidigare eller samtidig hormonell behandling	I: Fysisk aktivitet som i någon form förbrukar energi genom muskoskeletal rörelse. Fysisk aktivitet klassificerades som antingen aerobisk eller annan K: Ingen fysisk aktivitet, sedvanlig aktivitet, väntelista	SMD = -0,76 (95% KI -1,53 till 0,00), p=0,05 (7 studier n=1199)	SMD = -0,60 (95% KI -0,90 till -0,30), p<0,001 (9 studier n=1099)	SMD = -0,93 (95% KI -1,62 till -0,25), p=0,008 (9 studier n=1367)	SMD = -1,10 (95% KI -1,77 till 0,43), p=0,001 (10 studier n=1482)	SMD = -0,67 (95% KI -1,23 till -0,12), p=0,02 (9 studier n=1471)	SMD = -1,53 (95% KI -2,57 till -0,49), p=0,004 (6 studier n=976)	Subgruppsanalys av typ av fysisk aktivitet gjordes för alla utfallsmått men ändrade inte effektestimatet

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Money et al., 2024 [3]	Fel studiedesign
Liu et al., 2022 [4]	Ersattes av senare SÖ
Nguyen et al., 2020 [5]	Ersattes av senare SÖ
Shorey et al., 2020 [6]	Ersattes av senare SÖ

Referenser

1. Choudhry DN, Saleem S, Hatim S, Irfan R. The effect of resistance training in reducing hot flushes in post-menopausal women: A meta-analysis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2024; 39:335-42.
2. Seong-Hi P, Kuem Sun H, Youn Jung J. Effects of Physical Activity on Reducing Depression and Menopausal Symptoms: A Meta-Analysis. *Journal of Korean Academy of Psychiatric & Mental Health Nursing (JKPMHN)*. 2023; 32(3):325-39.
3. Money A, MacKenzie A, Norman G, Eost-Telling C, Harris D, McDermott J, et al. The impact of physical activity and exercise interventions on symptoms for women experiencing menopause: overview of reviews. *BMC Womens Health*. 2024; 24(1):399.
4. Liu T, Chen S, Mielke GI, McCarthy AL, Bailey TG. Effects of exercise on vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2022; 25(6):552-61.
5. Nguyen TM, Do TTT, Tran TN, Kim JH. Exercise and Quality of Life in Women with Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(19).
6. Shorey S, Ang L, Lau Y. Efficacy of mind–body therapies and exercise-based interventions on menopausal-related outcomes among Asian perimenopause women: A systematic review, meta-analysis, and synthesis without a meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing (John Wiley & Sons, Inc)*. 2020; 76(5):1098-110.

Id 05: Rutinmässigt FSH-prov

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer över 45 år med klimakteriebesvär:

Ta **inte** FSH-prov rutinmässigt.

Prioritet: Icke-göra.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Rutinmässig användning av FSH-prov bidrar inte till säkrare identifiering av klimakteriet. *Kommentar:* För patienter som är över 45 år är det inte motiverat att ta FSH-prov rutinmässigt, eftersom provsvaren kan feltolkas. Det är patientens symtom som ska vägleda behandling och vidare utredning, inte FSH-värden. Provet kan erbjudas på indikation.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och symtom, samt symtomens intensitet, varierar mellan individer. Vanliga symtom är oregelbundna blödningar, vasomotoriska besvär, sömnproblem, humörsvängningar, nedstämdhet, urogenitala besvär och sexuella problem.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

För att identifiera om personens besvär är relaterade till klimakteriet tas anamnes med utgångspunkt i symtom och graden av besvär. På vissa mottagningar tas rutinmässigt blodprov för att mäta FSH-värdet som en del av utredningen av klimakteriet. Syftet med blodprovet är då att identifiera klimakteriet genom att upptäcka förhöjda nivåer av follikelstimulerande hormon men provresultaten stärker inte precisionen för att identifiera klimakteriet. Det är patientens symtom som ska vägleda behandling och vidare utredning, inte FSH-värden.

Slutsatser om åtgärden

För personer över 45 år med klimakteriebesvär bidrar inte ett rutinmässigt FSH-prov till säkrare identifiering av klimakteriet, jämfört med att inte ta FSH-prov (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökningen användes modellen PICO (se rubrik nedan ”Fråga enligt PICO-formatet” för ytterligare information). Inga studier, eller pågående studier, som uppfyllde PICO och kan bidra till att besvara frågeställningen har identifierats. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se konsensusutlåtande nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

För personer över 45 år med klimakteriebesvär bidrar inte ett rutinmässigt FSH-prov till säkrare identifiering av klimakteriet, jämfört med att inte ta FSH-prov.

Konsensus uppnåddes efter att 92 procent av 51 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Slutsatsen om effekt i detta kunskapsunderlag bygger på konsensus i en expertpanel, och det saknas därmed en kvantitativ skattning av åtgärdens effekt. Hälsoekonomisk bedömning enligt Socialstyrelsens modell är därför inte möjlig.

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har rutinmässigt hormonprov (FSH) för att identifiera klimakteriet på personer över 45 år med klimakteriebesvär, jämfört med att inte ta rutinmässigt hormonprov? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Person med klimakteriebesvär 45 år eller äldre
- **Åtgärd** (intervention – I): Ta FSH-prov (follikelstimulerande hormon)
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Inget FSH-prov
- **Utfallsmått** (outcome – O): Säkerhet i att identifiera klimakteriet
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	196
Studier som relevansbedömdes i fulltext	1
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 0 RCT

Litteratursökning

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-23

ID 05 – Rutinmässigt hormonprov (FSH) för att identifiera klimakteriet på person över 45 år med klimakteriebesvär

Sökning gjord av: Lisa Keskitalo

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE	(MM "Climacteric") OR (MH "Menopause")	10,742
2.	DE/FT/ti, ab	TI (climacteric OR menopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR post-menopaus*) OR AB (climacteric OR menopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR post-menopaus*)	34,025
3.		1 OR 2	36,934
4.	DE/FT/ti,	TI ("premature menopaus*" OR "early menopaus*")	270
5.		3 (NOT 4)	36,664
6.	DE/FT/ti, ab	(MM "Follicle-Stimulating Hormone") OR (MH "Follicle-Stimulating Hormone/BL/UR") OR TI ("follicle-stimulating hormone") OR AB ("follicle-stimulating hormone")	3,268
7.		5 AND 6	720
8.	DE	(MH "Animals" NOT MH "Human")	

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
9.		7 (NOT 8)	715
10.	DE/FT/ti,	TI (acupuncture* OR electroacupuncture* OR yoga OR soy OR "gua sha" OR herbs OR herbal OR "Chinese medicine" OR maca)	
11.		9 (NOT 10)	665
12.	DE/FT/ti, ab	TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	
13.		11 AND 12 AND Filters Academic journals; English	11
14.	DE/FT/ti, ab	(MH "Biological Markers/BL/DU") OR TI (testing OR measurement OR "blood sampl*" OR "urine sampl*" OR test OR tests OR measure* OR diagnos* OR identification OR identif* OR screen* OR predict*) OR AB (testing OR measurement OR "blood sampl*" OR "urine sampl*" OR identification)	217,387
15.	DE/FT/ti, ab	TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	
16.		11 AND 14 AND 15 AND Filters Academic journals; English	43

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Cochrane **Datum:** 2024-10-23
 ID 05 – Rutinmässigt hormonprov (FSH) för att identifiera klimakteriet på person över 45 år med klimakteriebesvär
Sökning gjord av: Lisa Keskitalo
På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Climacteric] this term only	403
2.	Mesh	MeSH descriptor: [Climacteric] explode all trees and with qualifier(s): [blood - BL]	975
3.	Mesh	MeSH descriptor: [Menopause] this term only	2138
4.	Mesh	MeSH descriptor: [Climacteric] explode all trees and with qualifier(s): [blood - BL]	947
5.	FT/ti, ab, kw	(menopaus* OR perimenopaus* OR peri-menopaus* OR postmenopaus* OR post-menopaus):ti,ab,kw	32734
6.		1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	32851
7.	Mesh	MeSH descriptor: [Menopause, Premature] explode all trees	100
8.	FT/ti	("premature menopause" OR early NEXT menopaus*):ti	4
9.		4 NOT (6 OR 7)	32688
10.	Mesh	MeSH descriptor: [Follicle Stimulating Hormone] explode all trees and with qualifier(s): [blood - BL]	1426
11.	Mesh	MeSH descriptor: [Follicle Stimulating Hormone] explode all trees and with qualifier(s): [urine - UR]	49
12.	Ft/ti, kw	("follicle stimulating hormone"):ti OR ("follicle stimulating hormone"):kw	2664
13.		10 OR 11 OR 12	2666
14.		9 AND 12	CDSR 4 Central 573
15.	Mesh	MeSH descriptor: [Biomarkers] explode all trees and with qualifier(s): [blood - BL]	16401
16.	FT/ti, kw	(test OR tests OR measure* OR identif* OR testing OR measurement OR blood NEXT sampl* OR urine NEXT sampl* OR identification):ti OR (test OR tests OR measure* OR identif* OR testing OR measurement OR blood NEXT sampl* OR urine NEXT sampl* OR identification):kw	221757
17.		15 OR 16	234807

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
18.		14 AND 17	48
19.	FT/ti	(acupuncture* OR electroacupuncture* OR yoga OR soy OR "gua sha" OR herbs OR herbal OR "Chinese medicine" OR maca):ti	
20.		18 (NOT 19) AND Filters English	CDSR 0 Central 43

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Pubmed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-23

Ämne: ID 05 – Rutinmässigt hormonprov (FSH) för att identifiera klimakteriet på person över 45 år med klimakteriebesvär

Sökning gjord av: Lisa Keskitalo

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	"Climacteric"[Majr:NoExp] OR "Climacteric/blood"[Mesh] OR "Menopause"[Majr] OR "Menopause/blood"[Mesh]	36,344
2.	FT/tiab	(menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab]) NOT Medline[sb]	12,315
3.	FT/tiab	Climacteric syndrome[tiab] Climacteric symptom*[tiab] OR menopausal symptom*[tiab] OR menopause symptom*[tiab]	6,501
4.	FT/ti	menopaus*[ti] OR perimenopaus*[ti] OR perimenopaus*[ti] OR postmenopaus*[ti] OR postmenopaus*[ti]	46,222
5.		1 OR 2 OR 3 OR 4	65,366
6.	Mesh/ti	"Menopause, Premature"[Mesh] OR premature menopaus*[ti] OR early menopaus*[ti]	
7.		5 NOT 6	64,096

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
8.	Mesh/tiab	"Follicle Stimulating Hormone"[Mesh] OR ((follicle-stimulating hormone[tiab]) NOT Medline[sb]) OR follicle-stimulating hormone[ti]	43,039
9.		7 AND 8	2,124
10.		"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	
11.		9 (NOT 10)	2,080
12.	FT/ti	acupuncture*[ti] OR electroacupuncture*[ti] OR yoga[ti] OR soy[ti] OR "gua sha"[ti] OR herbs[ti] OR herbal[ti] OR Chinese medicine[ti] OR maca[ti]	
13.		11 (NOT 12)	2,026
14.	Mesh/tiab	"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
15.		13 AND 14 AND Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	33
16.	Mesh/tiab	Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	
17.	Mesh/tiab	"Biomarkers/blood"[Mesh] OR testing[tiab] OR measurement[tiab] OR blood sampl*[tiab] OR urine sampl*[tiab] OR test[ti] OR tests[ti] OR measure*[ti] OR diagnos*[ti] OR identification[tiab] OR identif*[ti] OR screen*[ti] OR predict*[ti]	4,220,616
18.		13 AND 16 AND 17 AND Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	91

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

***) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Lenton et al. 1988 [1]	Fel studiedesign

Referenser

Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*. 1988; 10(1):35-43.

Behandla med läkemedel

Id 06: Systemisk menopausal hormonell behandling, under 45 år

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer under 45 år med oförklarad amenorré, med eller utan klimakteriebesvär:

Erbjud systemisk menopausal hormonell behandling.

Prioritet: 1.

Motivering

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Systemisk menopausal hormonell behandling har effekt, enligt beprövad erfarenhet. Ett obehandlat tillstånd förkortar livslängden.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och eventuella symtom, samt symtomens intensitet, varierar mellan individer. Menopaus hos personer under 45 år betecknas som tidig menopaus och hos personer under 40 år som prematur ovariell svikt (POI). Dessa tillstånd kan på lång sikt medföra negativa hälsoeffekter till följd av östrogenbrist, som exempelvis osteoporos och hjärt-kärlsjukdom.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Systemisk menopausal hormonell behandling med östrogen kombinerat med gulkroppshormon, eller enbart östrogen för personer som genomgått hysterektomi, om inga kontraindikationer föreligger. Behandlingen erbjuds oavsett symtom och pågår till förväntad menopausålder och följs därefter av de principer som gäller för behandling av personer över 45 år som har klimakteriebesvär. Behandlingen kan vara per oral eller transdermal. Ett

alternativ är också en kombination av systemiskt östrogen tillsammans med spiral med gulkroppshormon (20µg/24h).

Slutsatser om åtgärden

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av menopausal hormonell behandling för personer under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, är otillräckligt för utfallsmåtten: minskad risk för osteoporos och hjärt-kärlsjukdom, då dessa utfallsmått har en mycket låg tillförlitlighet. Inga studier som uppfyllde PICO har identifierats för utfallsmåtten: symtomlindring, demens och biverkningar. Effektunderlaget för denna frågeställning bygger därför på beprövad erfarenhet:

För personer som är under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, bidrar systemisk menopausal hormonell behandling till bättre symtomlindring och minskad risk för framtida negativa hälsoeffekter, jämfört med att inte ge systemisk menopausal hormonell behandling (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Den ökade risken för bröst- och endometrie-cancer som är associerad med systemisk menopausal behandling baseras framförallt på resultat från studier på personer äldre än 45 år, där risken framträder främst för personer över 65 år [1, 2]. En studie använde individuella deltagardata ifrån flertalet epidemiologiska studier, för att undersöka risk för bröstcancer utifrån användning av systemisk menopausal hormonell behandling. Studien fann ingen skillnad i risk utifrån när behandlingen startat (åldersgrupper: 40-44, 45-49, 50-54 år) [3]. Inga studier som överensstämde med PICO och undersökte risken för cancer vid systemisk menopausal behandling för personer under 45 år med amenorré påträffades i vår litteratursökning. Utifrån ovanstående bedöms det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt för att dra några slutsatser om denna risk.

Direkta biverkningar av systemisk menopausal hormonell behandling är beroende på vilket preparat som används, men enligt FASS kan vanligt förekommande biverkningar sammanfattas med följande, eller variationer av dessa: viktökning eller viktninskning, huvudvärk, illamående, magsmärtor, utslag, klåda, oförutsedd blödning från underlivet, överkänslighet, nedstämdhet, yrsel, synstörningar, hjärtklappning, matsmältningsbesvär, smärtande rödlila knölar på huden, nässelutslag, smärta/ömhet i bröstet, ansamling av vätska i kroppen, bröstsmärta, vaginalblödning [4-6].

Vilka studier ingår i granskningen?

Utifrån litteratursökningen hittades en systematisk översikt (SÖ) [7] som överensstämde med PICO, men denna översikt bedömdes ha hög risk för bias och exkluderades därför ifrån underlaget. Inga övriga studier eller pågående studier hittades i litteratursökningen. Utifrån kännedom om att internationella och nationella aktörer utfärdat riktlinjer på området, genomfördes också en handsökning utifrån referenslistorna för dessa riktlinjer. I vårt underlag har vi gjort en avgränsning¹ av populationen som delvis skiljer sig från andra aktörers avgränsning.

Följaktligen handsöktes åtta artiklar utifrån National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines för tidig menopaus (2024), Läkemedelsverkets bakgrundsdokument för behandlingsrekommendationer för menopausal hormonbehandling (2022) och European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guidelines för hantering av kvinnor med prematur ovariell insufficiens (2016) [8-15]. Socialstyrelsen efterfrågade också referenserna för de uppdaterade ESHRE-riktlinjerna för 2024, men fick trots upprepade försök inget svar, och därför kunde endast artiklarna i riktlinjerna från 2016 bedömas.

Fem av de åtta studierna exkluderades därför att de inte överensstämde med vårt PICO (fel frågeställning, fel population eller fel studiedesign) och ytterligare 1 studie exkluderades eftersom den fanns med i en senare publicerad SÖ [9, 11-15]. Två av de åtta handsökta studierna stämde överens med vårt PICO och inkluderades i underlaget. En av dessa var en SÖ från 2018 [10] som kvalitetsgranskades och bedömdes ha en låg risk för bias.

Ingen kvantitativ sammanställning av resultaten var möjlig i översikten på bas av för stor heterogenitet mellan studier och utfallsmått, samt att åtta av de tolv inkluderade studierna hade en hög risk för bias. Översiktens syntes av resultat i form av riktning av effekt är sammanställd i tabellen ”summering av effekt och evidensstyrka” nedan. Den andra studien var en prospektiv kohortstudie [8] som kvalitetsgranskades och bedömdes ha en måttlig risk för bias. Studiens resultat är tabellerat nedan, men eftersom utfallsmåttet i kohortstudien inte var detsamma som utfallsmåtten i den SÖ så var en sammanslagning av studiernas effekter ej möjlig.

¹ Populationen avgränsades till att inkludera personer med oförklarad amenorré, dvs inte personer med tidig menopaus eller POI sekundärt till ett annat tillstånd, såsom anorexi, Turners syndrom, eller stressinducerad amenorré (av t.ex. träning). Vi inkluderade däremot kirurgiskt inducerad menopaus (dvs efter salpingo-ooforektomi) i vår population.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påståendena delades upp på a) och b) utifrån olika utfallsmått:

- a) För personer som är under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, bidrar systemisk menopausal hormonell behandling till *bättre symtomlindring*, jämfört med att inte ge systemisk menopausal hormonell behandling.

Konsensus uppnåddes efter att 94 procent av 36 svarande instämde i påståendet.

- b) För personer som är under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, bidrar systemisk menopausal hormonell behandling till *minskad risk för framtida negativa hälsoeffekter*, jämfört med att inte ge systemisk menopausal hormonell behandling.

Konsensus uppnåddes efter att 98 procent av 42 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

De läkemedel för behandling med systemisk hormonell behandling av personer under 45 år med amenorré som ingår i den svenska läkemedelsförmånen bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på personer under 45 år med amenorré, med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte få menopausal hormonell behandling? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Person under 45 år med amenorré
- **Åtgärd** (intervention – I): Systemisk menopausal hormonell behandling
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen behandling
- **Utfallsmått** (outcome – O): Biverkningar, symtomlindring, minskad risk för osteoporos, hjärt-/kärlsjukdom, demens
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar, prospektiva observationsstudier med kontrollgrupp

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	81
Studier som relevansbedömdes i fulltext	16
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ, 1 prospektiv kohortstudie
Studier som inkluderades i underlaget	1 SÖ, 1 prospektiv kohortstudie

Litteratursökning

Databas: CINAHL **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2024-10-11

Ämne: Id 6 Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på person under 45 år, med amenorré med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte få menopausal hormonell behandling?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MH/FT	(MH "Amenorrhoea") OR TI amenorrhoea OR AB amenorrhoea	2614
2.	MH/FT	(MH "Menopause, Premature") OR (MH "Premenopause") OR TI ("premature menopause" OR "early menopaus*" OR premenopaus* OR "premenopaus*" OR "≤ 45 year*" OR "<45 year*" OR "under 45 year*" OR "premature ovarian insufficiency" OR "primary ovarian insufficiency" OR "premature ovarian failure") OR AB ("premature menopause" OR "early menopaus*" OR premenopaus* OR "pre-menopaus*" OR "≤ 45 year*" OR "<45 year*" OR "under 45 year*" OR "premature ovarian insufficiency" OR "primary ovarian insufficiency" OR "premature ovarian failure")	14870

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
3.	MH/FT	(MM "Hormone Replacement Therapy") OR TI ("estrogen replacement therap*" OR "hormone replacement therap*" OR "menopausal hormone therap*" OR "menopause hormone therapy" OR "Estrogen therap*" OR "oestrogen therap*" OR "oestrogen hormone therap*" OR "estrogen hormone therap*" OR HRT) OR AB ("estrogen replacement therap*" OR "hormone replacement therap*" OR "menopausal hormone therap*" OR "menopause hormone therapy" OR "Estrogen therap*" OR "oestrogen therap*" OR "oestrogen hormone therap*" OR "estrogen hormone therap*" OR HRT)	10110
4.		1-3 AND English	25
5.		4 AND TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	3
6.		4 AND TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	4
7.		4 AND TI (follow-up OR followup* OR long-term OR longterm OR longitudinal) OR AB (follow-up OR followup* OR long-term OR longterm OR longitudinal) OR SU (follow-up OR followup* OR long-term OR longterm OR longitudinal)	6

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Bilaga: Kunskapsunderlag

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparde.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-10-11

Ämne: Id 6 Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på person under 45 år, med amenorré med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte få menopausal hormonell behandling?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	FT	Amenorrhæ:ti,ab,kw	2877
2.	FT	("premature menopause" OR "early menopause" OR premenopaus* OR "pre-menopause" OR "≤ 45 years" OR "<45 years" OR "under 45 years" OR "premature ovarian insufficiency" OR "primary ovarian insufficiency" OR "premature ovarian failure"):ti,ab,kw	17487
3.	FT	("estrogen replacement therapy" OR "hormone replacement therapy" OR "menopausal hormone therapy" OR "menopause hormone therapy" OR "Estrogen therapy" OR "oestrogen therapy" OR "oestrogen hormone therapy" OR "estrogen hormone therapy" OR HRT):ti,ab,kw	7428
4.		1-3 AND English	42

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er - sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparde.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-11

Ämne: Id 6 Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på person under 45 år, med amenorré med eller utan klimakteriebesvär, jämfört med att inte få menopausal hormonell behandling?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Amenorrhæa"[Mesh] OR amenorrhæa*[tiab]	17800
2.	Mesh/FT	"Menopause, Premature"[Mesh] OR "premature menopause"[tiab:~2] OR early menopause*[tiab] OR "Premenopause"[Mesh] OR premenopause*[tiab] OR pre-menopause*[tiab] OR ≤ 45 years[tiab] OR <45 years[tiab] OR "under 45 year*" [tiab] OR Primary Ovarian Insufficiency[Mesh] OR premature ovarian insufficiency[tiab] OR primary ovarian insufficiency[tiab] OR premature ovarian failure[tiab]	69633
3.	Mesh/FT	"Hormone Replacement Therapy"[Majr] OR estrogen replacement therap*[tiab] OR hormone replacement therap*[tiab] OR menopausal hormone therap*[tiab] OR menopause hormone therapy[tiab] OR Estrogen therap*[tiab] OR oestrogen therap*[tiab] OR oestrogen hormone therap*[tiab] OR estrogen hormone therap*[tiab] OR HRT[tiab]	38173
4.		1-3 AND English	109
5.		4 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	5
6.		4 AND Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	14

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
7.		4 AND "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Time"[Majr] OR "Longitudinal Studies"[Mesh:NoExp] OR follow-up[tiab] OR followup*[tiab] OR long-term[tiab] OR longterm[tiab] OR longitudinal[tiab]	30

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Effektriiktning	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar												
<p>Benhälsa (mätt genom bentäthet för olika skelettdelar och antal frakturer)</p>	<p>Idiopathic</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Metka 1992 o-CEE + medrogestone</td> <td style="width: 70%; text-align: center;">I ■</td> </tr> <tr> <td>Kalantaridou 2004 o-CEE + MPA</td> <td style="text-align: center;">■</td> </tr> <tr> <td>Chatterjee 2011 o-CEE + MPA</td> <td style="text-align: center;">■</td> </tr> <tr> <td>Papagiani 2011 o-CEE + MPA</td> <td style="text-align: center;">■ ↑</td> </tr> <tr> <td>Popat 2013 t-E2 + MPA</td> <td style="text-align: center;">↑ ↑ ■</td> </tr> <tr> <td>Benetti-Pinto 2015 Mixed: (o-CEE or E2 or EE+MPA)</td> <td style="text-align: center;">↕ ↕ ■</td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Studie + typ av hormonbehandling</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> Rygggrad Lärbenshals Höft Fraktur </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Idiopathic= idiopatisk prematur ovariell insufficiens, I= inkonklusiva resultat, ↑ = signifikant ökning, ↕ = ingen signifikant skillnad, ■ = Parametern var inte rapporterad</p>	Metka 1992 o-CEE + medrogestone	I ■	Kalantaridou 2004 o-CEE + MPA	■	Chatterjee 2011 o-CEE + MPA	■	Papagiani 2011 o-CEE + MPA	■ ↑	Popat 2013 t-E2 + MPA	↑ ↑ ■	Benetti-Pinto 2015 Mixed: (o-CEE or E2 or EE+MPA)	↕ ↕ ■	<p>N=660 (6) [10]</p>	<p>Mycket låg ⊕○○○</p>	<p>-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av inklusion av studier med hög risk för bias, hög heterogenitet mellan studier, samt bristande precision i den sammanvägda effekten</p>
Metka 1992 o-CEE + medrogestone	I ■															
Kalantaridou 2004 o-CEE + MPA	■															
Chatterjee 2011 o-CEE + MPA	■															
Papagiani 2011 o-CEE + MPA	■ ↑															
Popat 2013 t-E2 + MPA	↑ ↑ ■															
Benetti-Pinto 2015 Mixed: (o-CEE or E2 or EE+MPA)	↕ ↕ ■															

Utfall	Effektriktning	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar						
<p>Kardiovaskulär hälsa (mätt genom totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider)</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: middle;">Idiopathic</td> <td style="padding: 5px;"> <p>Metka 1992 o-CEE + medrogestone</p> <p>Kalantaridou 2004 o-CEE + MPA</p> <p>Chatterjee 2011 o-CEE + MPA</p> <p>Papagiani 2011 o-CEE + MPA</p> <p>Popat 2013 t-E2 + MPA</p> <p>Benetti-Pinto 2015 Mixed: (o-CEE or E2 or EE+MPA)</p> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Studie + typ av hormonbehandling</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <p>Kolesterol</p> <p>LDL</p> <p>HDL</p> <p>TG</p> </td> <td></td> </tr> </table> <p>Idiopathic= idiopatisk prematur ovariell insufficiens, Kolesterol= totalt kolesterol, LDL= low-density lipoprotein, HDL= high-density lipoprotein, TG= triglycerider, ↑ = signifikant ökning, ↓ = signifikant minskning, ↔ = ingen signifikant skillnad</p>	Idiopathic	<p>Metka 1992 o-CEE + medrogestone</p> <p>Kalantaridou 2004 o-CEE + MPA</p> <p>Chatterjee 2011 o-CEE + MPA</p> <p>Papagiani 2011 o-CEE + MPA</p> <p>Popat 2013 t-E2 + MPA</p> <p>Benetti-Pinto 2015 Mixed: (o-CEE or E2 or EE+MPA)</p>		Studie + typ av hormonbehandling	<p>Kolesterol</p> <p>LDL</p> <p>HDL</p> <p>TG</p>		<p>N=27 (2) [10]</p>	<p>Mycket låg ⊕○○○</p>	<p>-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av inklusion av studier med hög risk för bias, hög heterogenitet mellan studier, samt bristande precision i den sammanvägda effekten</p>
Idiopathic	<p>Metka 1992 o-CEE + medrogestone</p> <p>Kalantaridou 2004 o-CEE + MPA</p> <p>Chatterjee 2011 o-CEE + MPA</p> <p>Papagiani 2011 o-CEE + MPA</p> <p>Popat 2013 t-E2 + MPA</p> <p>Benetti-Pinto 2015 Mixed: (o-CEE or E2 or EE+MPA)</p>									
Studie + typ av hormonbehandling	<p>Kolesterol</p> <p>LDL</p> <p>HDL</p> <p>TG</p>									
<p>Risk för ischemisk hjärtsjukdom</p>	<p>Ingen sammanslagning av effekt genomförd</p>	<p>N=10,533 (1) [8]</p>	<p>Mycket låg ⊕○○○</p>	<p>Endast 1 studie med ett icke-randomiserat studieförfarande</p>						

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Benhälsa (bentäthet)	Kardiovaskulär hälsa (totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider)	Risk för ischemisk hjärtsjukdom	Övrigt
Burgos et al. 2017 [10] SÖ, inkl. 12 studier (4 RCT-studier och 8 kohortstudier) Puerto Rico och USA Låg risk för bias	Kvinnor med POI (idiopatisk eller sekundär till cancerbehandling eller kirurgi) <40 år med hypergonadotrop hypogonadism fastställt genom follikel stimulerande hormon (FSH) värde >25 mIU/mL Inklusionskriterier: RCT och kohortstudier (prospektiva, retrospektiva eller pre-post behandling), hormonbehandling med östrogen eller östrogen + progesteron (oavsett dos, tid, preparat eller administrering) Studieperiod: sökdatasernas startår till och med januari 2016	I: systemisk hormonbehandling med östrogen eller östrogen + progesteron (oavsett dos, tid, preparat eller administrering) (n=806) K: Ej systemisk hormonell behandling (annan behandling eller ingen behandling)	V.g.s. riktningsdiagram i tabellen för summering av effekt (Resultatet baseras endast på gruppen med idiopatisk POI eller sekundär till kirurgi)	V.g.s. riktningsdiagram i tabellen för summering av effekt (Resultatet baseras endast på gruppen med idiopatisk POI eller sekundär till kirurgi)		LDL= low-density lipoprotein, HDL= high-density lipoprotein POI= prematur ovariell insufficiens

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Benhälsa (bentäthet)	Kardiovaskulär hälsa (totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider)	Risk för ischemisk hjärtsjukdom	Övrigt
Lökkegaard et al. 2006 [8] Prospektiv kohortstudie Danmark Måttlig risk för bias	Kvinnor över 44 år, post menopaus, utan tidigare cancer, ischemisk hjärtsjukdom eller stroke. Hela populationen n=10 533 Studieperiod: 1993 till 1998 Uppföljningstid: 6 månader efter behandling	Prospektiv insamling av data utifrån frågeformulär, där uppgifter om deltagarnas ålder för menopaus, användning av systemisk menopausal behandling, gynekologisk kirurgi och confounding faktorer samlades in I: Använt systemisk menopausal hormonell behandling K: Aldrig använt systemisk menopausal hormonell behandling Bortfall= 2218 som tog bort sin livmoder innan menopaus och 333 där information gällande ålder för menopaus saknades			Menopaus ≤45 år och debut i samband med ovariectomi: I: RR/1000= 5,5 (2,4 till 12,2) K: RR/1000= 16,2 (6,7 till 38,9) Menopaus ≤45 år och inte debut i samband med ovariectomi: I: RR= 6,2 (4,6 till 8,3) K: RR= 6,2 (4,3 till 9,0)	Menopaus med debut i samband med ovariectomi= menopaus vid tidpunkt för ovariectomi Menopaus och inte debut i samband med ovariectomi= Menopaus vid start av hormonell behandling eller vid spontant upphörd menstruation

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Collins et al 2017 [16]	Fel studiedesign
Conway 2001 [14]	Fel studiedesign
Ewertz et al. 2005 [11]	Fel population
Hamoda och Sharma 2024 [15]	Fel studiedesign
Kalantaridou et al 2004 [13]	Fel studiedesign
Langrish et al. 2009 [9]	Fel frågeställning
Lebow et al 2013 [17]	Fel population
Liu et al 2006 [7]	(Oacceptabelt) hög risk för bias
Luisi et al 2013 [18]	Fel studiedesign
Madalinska et al. 2006 [12]	Fel population
Mlcochová et al 2005 [19]	Fel utfall
Shantha et al 2001 [20]	Fel population
Sim et al 2010 [21]	Fel population
Titus-Ernstoff 1998 [22]	Fel åtgärd

Referenser

1. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1):Cd004143.
2. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021; 18(8):e1003731.
3. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet.* 2019; 394(10204):1159-68.
4. FASS. Femanest. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19951011000030>
5. FASS. Estrogel. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20180504000035>

6. FASS. Activelse. 2025. Hämtad 2025 07/03 från:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19980306000165>
7. Liu SL, Lebrun CM. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2006; 40(1):11-24.
8. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas.* 2006; 53(2):226-33.
9. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension.* 2009; 53(5):805-11.
10. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, Serrano V, Rodriguez Gutierrez R, Faubion S, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2017; 58(3):413-25.
11. Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, Pedersen L, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer.* 2005; 92(7):1293-7.
12. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(22):3576-82.
13. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired Endothelial Function in Young Women with Premature Ovarian Failure: Normalization with Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 89(8):3907-13.
14. Conway GS. Oestrogen replacement in young women with Turner's syndrome*. *Clinical Endocrinology.* 2001; 54(2):157-8.
15. Hamoda H, Sharma A. Premature ovarian insufficiency, early menopause, and induced menopause. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2024; 38(1):101823.
16. Collins G, Patel B, Thakore S, Liu J. Primary Ovarian Insufficiency: Current Concepts. *South Med J.* 2017; 110(3):147-53.
17. Lebow J, Sim L. The influence of estrogen therapies on bone mineral density in premenopausal women with anorexia nervosa and amenorrhea. *Vitam Horm.* 2013; 92:243-57.

18. Luisi S, Orlandini C, Biliotti G, Scolaro V, De Felice G, Regini C, et al. Hormone replacement therapy in menopause and in premature ovarian insufficiency. *Minerva Ginecol.* 2013; 65(6):607-20.
19. Mlcochová H, Horejsí J, Martinek J, Vetesníková-Koubová R, Halaska M. Treatment of autoimmune ovarian damage in adolescent girls. *Neuro endocrinology letters.* 2005; 26(2):131-5.
20. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001; 10(10):991-7.
21. Sim LA, McGovern L, Elamin MB, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses. *Int J Eat Disord.* 2010; 43(3):218-25.
22. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7(9):783-9.

Id 07: Systemisk menopausal hormonell behandling vid förhöjd risk för osteoporos

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer i menopausålder med förhöjd risk för osteoporos:

Erbjud systemisk menopausal hormonell behandling.

Prioritet: 3.

Motivering

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger troligtvis minskad risk för osteoporos och frakturer. *Kommentar:* Åtgärden har störst förebyggande effekt för dem under 60 år eller inom 10 år från menopaus.

Om tillståndet

Bentätheten minskar i samband med menopaus. En del sjukdomar, tillstånd och behandlingar kan ytterligare minska bentätheten, vilket medför en ökad risk för osteoporos. Det innebär att skelettet blir svagare och risken för frakturer ökar. Exempel på riskfaktorer för osteoporos är bland annat tidig menopaus, lågt BMI, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning och kortisonbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Systemisk menopausal hormonell behandling har skyddande effekt mot osteoporos och verkar förebyggande för post- och perimenopausala personer med ökad risk för osteoporos. Behandlingen består av östrogen kombinerat med gulkroppshormon, eller enbart östrogen för den som genomgått hysterektomi, om inga kontraindikationer föreligger. Behandlingen kan vara peroral eller transdermal. Ett alternativ är också en kombination av systemiskt östrogen tillsammans med spiral med gulkroppshormon (20µg/24h). Den förebyggande effekten mot osteoporos är störst om behandlingen påbörjas innan 60 års ålder eller inom 10 år från menopaus.

Slutsatser om åtgärden

För personer i menopausålder med förhöjd risk för osteoporos ger systemisk menopausal hormonell behandling, jämfört med ingen systemisk hormonell behandling:

- Troligtvis minskad risk för osteoporos genom ökad bentäthet (Effektskillnad = 3,85 procentenheter [95% KI 1,19 till 6,52], $p < 0,0001$) (måttlig tillförlitlighet)
- Troligtvis minskad risk för antal frakturer (HR = 0,67 [95% KI 0,62 till 0,72], $p = 0,008$) (måttlig tillförlitlighet)
- Möjligtvis minskad risk för osteoporos för de med varierande underliggande risk för osteoporosfrakturer (så som sammanvägda riskpoäng, genetisk risk, risk i form av tidigare fall och osteoporosfrakturer) (HR låg till måttlig risk = 0,73 [95% KI 0,69 till 0,76]; HR hög risk = 0,70 [0,64 till 0,76], $p > 0,3$ för interaktion). Det innebär att oavsett om en person har hög eller låg risk innan behandling inleds, minskar risken för osteoporos i lika stor grad (låg tillförlitlighet).

Ger åtgärden några biverkningar eller önskade effekter?

Av de inkluderade studierna var det två [1, 2] som rapporterade biverkningar i form av ömhet/smärta i bröstet och vaginala blödningar. Vaginala blödningar rapporterades endast i gruppen med intakt livmoder och behandlades med gulkroppshormon. Även om studierna rapporterade mycket olika frekvens av biverkningarna (och det således inte går att dra några statistiskt understödda slutsatser), var de överens om att de i interventionsgruppen hade större risk att drabbas av vaginala blödningar och ömhet/smärta i bröstet, jämfört med placebo. Detta är också i linje för vad som är rapporterat för systemisk menopausal hormonell behandling för övriga peri- och postmenopausala personer.

Övriga önskade effekter av systemisk menopausal hormonell behandling har utförligt sammanställts i kunskapsbilagan för Id 08 i det aktuella kunskapsunderlaget, men kan kortfattat sammanfattas: en viss ökad risk för bröstcancer, ökad risk för gallblåsesjukdom och endometriehyperplasi. Risken att drabbas av de negativa hälsoeffekterna kan möjligtvis förvärras av samtidiga riskfaktorer för ökad risk för osteoporos, men dessa bör i så fall bedömas utifrån individens eventuella risk i förhållande till vilka riskfaktorer denne har.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget inkluderades åtta studier, varav sju RCT-studier [1-7] och en kohortstudie (prospektiv observationsstudie med kontrollgrupp) [8], vilka är

samanställda i tabellerna nedan. Ytterligare sju studier kvalitetsgranskades men bedömdes ha hög risk för bias, varför de exkluderades. Det var möjligt att göra en sammanvägning av de ingående studiernas effektmått för förändringar i bentäthet (benmineraldensitet, BMD) då BMD mättes på samma sätt med s.k. DXA-mätning (Dual energy X-ray Absorptiometry) i alla studier. Samma princip gäller antalet rapporterade frakturer. Även om sammanvägningen inkluderade både ospecificerade typer av osteoporosfrakturer, höftfrakturer och ryggkotsfrakturer, vilket innebar en stor spridning i det procentuella antalet (då höftfrakturer är betydligt mer sällan förekommande), var den relativa effekten (Hazardkvot [HR]) den samma över olika typer av frakturer. Vidare förekom viss spridning i rapporteringen av olika föreliggande risker för osteoporos och/eller framtida frakturer i form av olika skalor för riskpoäng (FRAX, GRS osv.). Dock kunde en sammanvägning ändå göras då riskerna stratifierades utifrån Hög, Måttlig, eller Låg risk, vilket möjliggjorde en jämförelse för vilken effekt hormonell behandling hade för de respektive strata, dvs om en eventuell lindring av osteoporos eller fraktur var större eller mindre beroende på föreliggande risk.

Hälsoekonomisk bedömning

De läkemedel för behandling med systemisk menopausal hormonell behandling, av personer i menopausålder med ökad risk för osteoporos, som ingår i den svenska läkemedelsförmånen bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har systemisk hormonbehandling för att förebygga framtida frakturer hos personer med ökad risk för osteoporos? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Person 45 år eller äldre med ökad risk för osteoporos
- **Åtgärd** (intervention – I): Systemisk hormonbehandling
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen behandling, placebo
- **Utfallsmått** (outcome – O): Lägre prevalens av frakturer, lägre risk för frakturer, förbättrad bentäthet, biverkningar
- **Studietyd** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar, observationsstudier med kontrollgrupp

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	217
Studier som relevansbedömdes i fulltext	30
Studier som kvalitetsgranskades	1 SÖ, 14 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 8 RCT

Litteratursökning

Databas: CINAHL **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2024-10-14

Ämne: Id07 Vilken effekt har systemisk hormonbehandling för att förebygga framtida frakturer hos person med ökad risk för osteoporos?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MH/FT	(MM "Osteoporotic Fractures/PC") OR (MH "Osteoporosis/PC") OR TI (osteoporosis OR osteoporotic) OR AB ("postmenopausal osteoporosis" OR osteoporotic fracture*" OR "postmenopausal bone loss" OR "post-menopausal bone loss" OR "post-menopausal osteoporosis" OR "bone loss prevention" OR "prevent bone loss")	17759
2.	MH/FT	(MH "Menopause") OR TI (premenopaus* OR premenopaus* OR postmenopaus* OR postmenopaus* OR menopaus* OR perimenopaus* OR climacteric) OR AB (premenopaus* OR premenopaus* OR postmenopaus* OR postmenopaus* OR menopaus* OR perimenopaus* OR climacteric) AND ((MH "Fractures/PC") OR TI fracture* OR AB fracture*)	3071
3.		1 OR 2	19202

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
4.	MH/FT	(MM "Hormone Replacement Therapy") OR TI ("estrogen replacement therap*" OR "hormone replacement therap*" OR "menopausal hormone therap*" OR "menopause hormone therap*" OR "post-menopausal hormone therap*" OR "postmenopausal hormone therap*" OR "Estrogen therap*" OR "oestrogen therap*" OR "oestrogen hormone therap*" OR "estrogen hormone therap*" OR HRT) OR AB ("estrogen replacement therap*" OR "hormone replacement therap*" OR "menopausal hormone therap*" OR "menopause hormone therap*" OR "post-menopausal hormone therap*" OR "postmenopausal hormone therap*" OR "Estrogen therap*" OR "oestrogen therap*" OR "oestrogen hormone therap*" OR "estrogen hormone therap*" OR HRT)	10210
5.	MH/FT	(MM "Anorexia") OR (MM "Anorexia Nervosa") OR (MH "Malnutrition") OR (MH "Bone Diseases, Metabolic") OR (MH "Adrenal Cortex Hormones") OR (MM "Risk Factors") OR TI ("risk factor*" OR "at risk" OR anorexia OR malnutrition OR undernutrition OR malnourish* OR "nutritional deficiency" OR osteopenia OR "low bone densit*" OR "metabolic bone disease*" OR "long-term cortisone" OR "long-term corticosteroid") OR AB ("risk factor*" OR "at risk" OR anorexia OR malnutrition OR undernutrition OR malnourish* OR "nutritional deficiency" OR osteopenia OR "low bone densit*" OR "metabolic bone disease*" OR "long-term cortisone" OR "long-term corticosteroid")	919209
6.		3 AND 4 AND 5 English	366
7.		6 AND TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	18

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
8.		6 AND TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	99

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-10-15

Ämne: Id07 Vilken effekt har systemisk hormonbehandling för att förebygga framtida frakturer hos person med ökad risk för osteoporos?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	FT	("postmenopausal osteoporosis" OR osteoporotic NEXT fracture* OR "postmenopausal bone loss" OR "post-menopausal bone loss" OR "post-menopausal osteoporosis" OR "bone loss prevention" OR "prevent bone loss"):ti,ab,kw	3371
2.	FT	((premenopaus* OR pre-menopaus* OR postmenopaus* OR post-menopaus* OR menopaus* OR perimenopaus* OR climacteric) AND fracture*):ti,ab,kw	3402
3.		1 OR 2	5548
4.	FT	("estrogen replacement therapy" OR "hormone replacement therapy" OR "menopausal hormone therapy" OR "menopause hormone therapy" OR "post-menopausal hormone therapy" OR "postmenopausal hormone therapy" OR "Estrogen therapy" OR "oestrogen therapy" OR "oestrogen hormone therapy" OR "estrogen hormone therapy" OR HRT):ti,ab,kw	7475
5.	FT	(risk NEXT factor* OR "women at risk" OR anorexia OR malnutrition OR undernutrition OR malnourish* OR "nutritional deficiency" OR osteopenia OR "low bone density" OR "metabolic bone disease" OR "long-term cortisone" OR "long-term corticosteroid"):ti,ab,kw	107709
6.		3 AND 4 AND 5 English	111

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-14**Ämne:** Id07 Vilken effekt har systemisk hormonbehandling för att förebygga framtida frakturer hos person med ökad risk för osteoporos?**Sökning gjord av:** Natalia Berg**På uppdrag av:** Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Osteoporosis, Postmenopausal/prevention and control"[Mesh] OR Osteoporotic Fractures/prevention and control[Mesh] OR "postmenopausal osteoporosis"[tiab:~2] OR osteoporosis[ti] OR osteoporotic[ti] OR osteoporotic fracture*[tiab] OR postmenopausal bone loss[tiab] OR post-menopausal bone loss[tiab] OR "post-menopausal osteoporosis"[tiab:~2] OR bone loss prevention[tiab] OR prevent bone loss[tiab]	58236
2.	Mesh/FT	(Fractures, Bone/prevention and control[Mesh:NoExp] OR fracture*[tiab]) AND (Menopause[Mesh] OR premenopaus* OR premenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab] OR menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR climacteric[tiab])	11071
3.		1 OR 2	62080
4.	Mesh/FT	"Hormone Replacement Therapy"[Majr] OR hormone replacement[ti] OR HRT[ti] OR postmenopausal hormone therap*[ti] OR postmenopausal hormone therap*[ti] OR estrogen replacement[ti] OR menopausal hormone therap*[ti] OR menopause hormone therapy[ti] OR Estrogen therap*[ti] OR oestrogen therap*[ti] OR oestrogen hormone therap*[ti] OR estrogen hormone therap*[ti] OR ((estrogen replacement therap*[tiab] OR hormone replacement therap*[tiab] OR menopausal hormone therap*[tiab] OR menopause hormone therapy[tiab] OR post-menopausal hormone therap*[tiab] OR postmenopausal hormone therap*[tiab] OR Estrogen therap*[tiab] OR oestrogen therap*[tiab] OR oestrogen hormone therap*[tiab] OR estrogen hormone therap*[tiab] OR HRT[tiab]) NOT Medline[sb])	22150

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
5.	Mesh/FT	"Anorexia"[Mesh] OR "Malnutrition"[Mesh] OR "Bone Diseases, Metabolic"[Mesh:NoExp] OR "Cortisone"[Mesh] OR Osteoporosis/chemically induced[Mesh] OR Adrenal Cortex Hormones[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR risk factor*[tiab] OR at risk[tiab] OR anorexia[tiab] OR malnutrition[tiab] OR undernutrition[tiab] OR malnourish*[tiab] OR nutritional deficiency[tiab] OR osteopenia[tiab] OR low bone densit*[tiab] OR metabolic bone disease*[tiab] OR long-term cortisone[tiab] OR long-term corticosteroid[tiab]	2153646
6.		3 AND 4 AND 5 NOT (Mouse[tiab] OR rats[tiab] English	497
7.		6 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	14
8.		6 AND Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	93

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er - sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

Bilaga: Kunskapsunderlag

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Bentäthet (BMD)	Procentuell förändring i BMD, 6 mån till 4 år: Median (95% KI): -0,95 (-1,61 till -0,30)	Procentuell förändring i BMD, 6 mån till 4 år: Median (95% KI): 2,9 (2,14 till 3,66) [Medelvärde ± SD: +3,34 ± 2,24 %]	Effektskillnad: Median (95% KI): 3,85 (1,19 till 6,52) procentenheter Standardiserad effektstorlek: 0,82, p<0,0001		N=17 537 (antal studier: 6) [1-4, 7, 8]	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 för heterogenitet (olika subpopulationer, behandlingstid, preparat [CEE används i regel inte längre])

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Antal frakturer (sammanvägning av alla)	Antal frakturer, 4,3 till 5,6 år: Median (95% KI): 4,7 (-0,20 till 5,60)	Antal frakturer, 4,3 till 5,6 år: M (95% KI): 2,7 (0,93 till 8,47)		HR: Median (95% KI) 0,67 (0,62 till 0,72) p=0,008	N=25 389 (antal studier: 2) [3, 6]; båda studierna är del av WHI men rapporterar olika analyser av utfallet (dvs sannolikt samma individer i studierna men författarna har använt olika analysverktyg för att undersöka olika parametrar av utfallet)	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 avdrag för brister i precision då olika frakturer sker med olika frekvens, varför den sammanvägda effekten har ett brett konfidensintervall

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Effekt av MHT vid varierande riskfaktorer för osteoporos				<p>Låg till måttlig risk (enligt FRAX, tidigare fraktur (inkl. höft), genetisk risk för fraktur och lågt BMD): M (95% KI) 0,73 (0,69 till 0,76)</p> <p>Hög risk (enligt FRAX, tidigare fraktur (inkl. höft), genetisk risk för fraktur och lågt BMD): M (95% KI) 0,70 (0,64 till 0,76)</p> <p>p>0,3 för interaktion mellan risk och MHT</p>	<p>N=25 389 (antal studier: 3) [3, 5, 6]; alla tre studier är del av WHI men rapporterar olika analyser av utfallet (dvs sannolikt samma individer i studierna men författarna har använt olika analysverktyg för att undersöka olika parametrar av utfallet)</p>	<p>Låg ⊕⊕○○</p>	<p>-2 avdrag för vissa brister i överförbarhet och heterogenitet för bred variation av riskfaktorer</p>

Bilaga: Kunskapsunderlag

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Biverkningar	Vaginala blödningar (hos de med intakt livmoder): Median (95% KI) 5,5 % (-5,28 till 16,28) Mastalgi (alla): M (95% KI) 10,5 % (-8,12 till 29,12)	Vaginala blödningar (hos de med intakt livmoder): Median (95% KI) 28,5 % (-17,56 till 74,56) Mastalgi (alla): M (95% KI) 26,5 % (-13,68 till 66,68)	Effektskillnad (procentenheter): Vaginala blödningar (hos de med intakt livmoder): 23 (95 % KI -12,28 till 58,28) Mastalgi (alla): 16 (95% KI -5,56 till 37,56)		N= 483 (antal studier: 2) [1, 2]	Låg ⊕⊕○○	-1 heterogenitet mellan studierna -2 för stora brister i precision i utfallen

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
Lorentzon et al, [6] 2022 RCT, multicenter USA Låg risk för bias	Postmenopausala kvinnor med varierande risk för frakturer (enl. FRAX) 50 till 79 år, genomsnitt 65 ± 7,2 år Studieperiod 1993 till 2004, uppföljningstid: m ± (SD) 4,3 ± (2,1) år	I: Peroral CEE 0,625 mg/d eller per oral CEE 0,625 mg/d + MPA 2,5 mg/d; tot n=12 739 (Båda grupperna poolade som MHT) K: Placebo (n=12 650) (CCE – Konjugerat equint östrogen; MPA – Medroxy-progesteronacetat)			Alla: Antal (%) I:765 (6,0), K:1075 (8,5) HR 0,72 (95% KI 0,65 till 0,78), p<0,05 Höft: Antal (%) I: 44 (0,3), K: 71 (0,6) HR 0,66 (95% KI 0,45 till 0,96), p<0,05 Osteoporos-fraktur: Antal (%) I: 350 (2,7), K: 591 (4,7), HR 0,60 (95% KI 0,53 till 0,69), p<0,05	De med inga tidigare fall: Alla frakturer: HR (95% KI) 0,70 (0,62 till 0,79), p<0,05 MOF: HR (95% KI) 0,62 (0,53 till 0,73), p<0,05 Höftfraktur: HR (95% KI) 0,80 (0,49 till 1,31), p>0,05 De med tidigare fall: Alla frakturer: HR (95% KI) 0,74 (0,63 till 0,85), p<0,05 MOF: HR (95% KI) 0,57 (0,46 till 0,40), p<0,05 Höftfraktur: HR (95% KI) 0,51 (0,28 till 0,92), p<0,05	FRAX 3,37: HR 0,71 (95%KI 0,62 till 0,81) FRAX 5,25: HR 0,71 (95%KI 0,63 till 0,80) FRAX 8,09: HR 0,71 (95%KI 0,64 till 0,79) FRAX 12,51: HR 0,72 (95%KI 0,66 till 0,78) FRAX 18,37: HR 0,72 (95%KI 0,65 till 0,80) Ingen interaktion mellan FRAX-poäng och effekt av MHT, p>0,3, dvs effekten av MHT på osteoporosfrakturer är oberoende risken för osteoporos (FRAX – Fracture risk assessment tool)

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
						(MOF – Major osteoporotic fracture)	
Wang et al, [5] 2017 RCT, multicenter USA Låg risk för bias	Postmenopausal vita kvinnor, sekvenserade för genetiska variationer (genotyp) associerade med risk för frakturer (Fx-GRS) eller låg bentäthet (BMD-GRS), klassificerade baserat på deras genetiska risk Ålder: m (±SD) 67 (±6,5) år Studieperiod 1993–2004, uppföljningstid: m (±SD) 7,1(±2,3) år	I: Per oral CEE 0,625 mg/d eller per oral CEE 0,625 mg/d + MPA 2,5 mg/d; tot n= 5 023 (Båda grupperna poolade som MHT) K: placebo (n=4 899)			Antal (%) I: 698 (13,9); K:910 (18,6)	Genetisk risk för frakturer (Fx-GRS): Låg risk: Antal frakturer I: 159, K: 193; HR (95% KI) 0,79 (0,64 till 0,98) Måttlig risk: Antal frakturer I: 358, K: 462; HR (95% KI) 0,74 (0,65 till 0,85) Hög risk: Antal frakturer I: 181, K: 255; HR (95% KI) 0,66 (0,54 till 0,79) Ingen statistisk analys gjord för effektstorleken, HR enligt Cox proportional hazards model p= 0,4 för heterogenitet (Fx-GRS – Fracture-Genetic Risk Score)	Genetisk risk för osteoporos (BMD-GRS): Låg risk: Antal frakturer I: 145, K: 187; HR 0,76 (95% KI 0,61 till 0,94) Måttlig risk: Antal frakturer I: 368, K: 456; HR 0,76 (95% KI 0,66 till 0,87) Hög risk: Antal frakturer I: 185, K: 267; HR 0,65 (95% KI 0,54 till 0,79) Ingen statistisk analys gjord för effektstorleken, HR enligt Cox proportional hazards model p= 0,4 för heterogenitet

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
							(BMD-GRS – Bone Mineral Density-Genetic Risk Score)
Nielsen et al, [7] 2004 RCT, två center Danmark Måttlig risk för bias	Kvinnor <5 år postmenopaus, med osteopeni (BMD T-score ≤-1) 40-65 år Uppföljningstid: 2 år efter behandlingsstart Studieperiod ej angiven	I: intranasal 17β-estradiol dagligen, 150 µg (n=129) eller 300 µg (n=129), de med livmoder fick även mikroniserat progesteron 200 mg/d, 14 dagar varje 28-dagarscykel K: Intranasal placebo (n=128), placebo för progesteron för de med livmoder Bortfall= 13%	Procentuell skillnad från baslinje (% ± SD) vid år 2: I: 150 µg/d: Lumbalkota L2-L4: +2,0 ± 3,5 %, p<0,001 vs, Placebo Total höft: -0,1 ± 2,5 %, P<0,001 vs, Placebo Lårbenshals: -0,1 ± 3,5 %, p<0,001 vs, Placebo Trokanter: +0,3 ± 3,4 %, p<0,001 vs, Placebo I: 300µg/d: Lumbalkota L2-L4: +3,50 ± 4,1 %, p<0,001 vs, Placebo				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
			<p>Total höft: +1,4 ± 2,8 %, P<0,001 vs, Placebo</p> <p>Lårbenshals: +1,1 ± 4,1 %, p<0,001 vs, Placebo</p> <p>Trokanter: +2,2 ± 3,7 %, p<0,001 vs, Placebo</p> <p>K: Lumbalkota L2-L4: -3,2 ± 3,5 %</p> <p>Total höft: -3,3 ± 3,1 %</p> <p>Lårbenshals: -3,8 ± 3,6 %</p> <p>Trokanter: -3,6 ± 3,8 %</p>				
Cauley et al, 2003 [3] RCT, multicenter USA Måttlig risk för bias	Postmenopausala kvinnor med intakt livmoder och varierande risk för frakturer (enl. fracture risk-score) Ålder: m (±SD) 63 (±7,1) år	I: Per oral CEE 0,625 mg/d + MPA 2,5 mg/d (n= 8 506) K: Placebo (n= 8 102) Inget bortfall	Subgruppsanalys av BMD T-värde: I: n= 546, T-score m (±SD): -1,30 (±1,39) K: n= 478, T-score m (±SD): -1,26 (±1,42);		Antal (%) I: 733 (8,6); K: 896 (11,1) HR 0,76 (95% KI 0,69 till 0,83) Antal (%) Låg risk: I: 149 (1,10); K: 175 (1,33),	Höftfraktur; stratifierat enligt summerad riskpoäng för fraktur: Antal (%) I: 52 (0,11); K: 73 (0,16)	

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentätthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
	<p>Studieperiod: september 1993- Juli 2002</p> <p>Uppföljningstid: 5,6 år efter behandlingsstart</p>		<p>Procentuell skillnad från baslinjevärde, uppföljning 1 och 3 år:</p> <p>BMD Höft:</p> <p>I: +1,7% år 1, p<0,01 vs, Placebo; +3,7% år 3, p<0,001 vs, Placebo</p> <p>BMD Rygggrad (L2-L4):</p> <p>I: +3,7% år 1, p<0,001 vs, placebo; +6,2% år 3, p<0,001 vs, placebo</p>		<p>HR 0,82 (95% KI 0,66 till 1,02)</p> <p>Måttlig risk:</p> <p>I: 224 (1,41);</p> <p>K: 312 (1,99),</p> <p>HR 0,68 (95% KI 0,58 till 1,81)</p> <p>Hög risk:</p> <p>I: 191 (2,33);</p> <p>K: 223 (2,71),</p> <p>HR 0,85 (95% KI 0,70 till 1,03)</p> <p>Ingen interaktion mellan riskpoäng och effekt av MHT, p= 0,65, dvs effekten av MHT är oberoende av risk för fraktur</p>	<p>HR 0,67 (95% KI 0,47 till 0,96);</p> <p>Antal (%) Låg risk:</p> <p>I: 0,</p> <p>K: 3 (0,02)</p> <p>Måttlig risk:</p> <p>I: 15 (0,09),</p> <p>K: 18 (0,12),</p> <p>HR 0,81 (95% KI 0,41 till 1,61)</p> <p>Hög risk:</p> <p>I: 28 (0,34),</p> <p>K: 40 (0,49),</p> <p>HR 0,70 (95% KI 0,43 till 1,13)</p> <p>Ingen interaktion mellan riskpoäng och effekt av MHT, p= 0,34, dvs effekten av MHT är oberoende av risk för fraktur</p>	

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
Orr-Walker et al, [4] 2000 RCT Nya Zeeland Måttlig risk för bias	Postmenopausal kvinnor med intakt livmoder och hyperparathyroidism Ålder: 59–75 år; [m (±SD) I: 65,9 (±9,1) år, K: 67,0 (±5,0)] Studieperiod: 1993 till 1998 Uppföljningstid: 4 år efter behandlingsstart	I: Per oral CEE 0,625 mg/d + MPA 2,5 mg/d (n= 11) K: Placebo (n= 12) Inget bortfall	Procentuell förändring jämfört med placebo (mellangruppskillnad) efter 4 år: +4,6% hela kroppen, p<0,001, +7,5% lumbalkotor (L2-L4), p= 0,01, +7,4% lårbenshals, p= 0,01, +8,2% trokanter, p= 0,008 +6,8% lårben, p<0,001, +7,0% underarm, p= 0,007				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
Prince et al, 1991 [1] RCT Australien Låg risk för bias	Kvinnor 1-10 år post menopaus, med osteopeni (BMD >1 SD under referensvärdet (290mg/cm ²)) Ålder: m (±SD) 56,3 (±4,1) år Studieperiod: Ej angiven Uppföljningstid: 2 år efter behandlingsstart	I: Per oral estropipat 0,625 mg/d i en månad, sen 1,25mg/d i 23 månader; + MPA 2,5 mg/d för de med intakt livmoder; + fysisk aktivitet (n= 40) K: Placebo + fysisk aktivitet (n= 41) Bortfall: I: 20%; K: 15%	Förändring i BMD i underarmen (% av baslinjeväre ± SD) vid år 2: I: Distal +5,4 ± 6,4%*, Median +1,6 ± 3,0%*, Proximal +1,4 ± 2,6%* *p<0,05 vs, K K: Distal -5,2 ± 6,4%, Median -4,8 ± 4,4%, Proximal -4,0 ± 5,0%	Proportion av deltagarna per grupp med biverkningar: Vaginala blödningar (hos de med intakt livmoder): I: 52% K1: 11% P<0,001 Mastalgi (alla): I: 47% K1: 20% P<0,001			

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
Warming et al, [2] 2004 RCT, multicenter (7 europeiska länder) Danmark, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Sverige, Tyskland Måttlig risk för bias	Kvinnor >1 år postmenopaus, med osteopeni (Ryggkota BMD -1 till -2,5 SD under referensvärdet) Ålder: m (±SD) 57,7 (±4) år Studieperiod: Ej angiven Uppföljningstid: 6, 12, 18, 24 månader efter behandlingsstart	I: Per oral 17b-estradiol 1 mg; + trimegeston 0,125 mg för de med intakt livmoder, (n= 179) K grupp 1: Placebo (n= 181) Bortfall: 30% per grupp (bortfall är inom ramen för redundans enligt studiens power-analys)	Förändring i BMD (% av baslinjevärde ±SD): I: Lumbalkotor (L1-L4) 6m +3,6 ±2,6%*, 12m +4,7 ±3,1%*, 18m +4,9 ±3,6%*, 24m +5,3 ±3,6%*; p<0,001 för alla tidpunkter jämfört med baslinje *p<0,001 vs, placebo K: Lumbalkotor (L1-L4) 6m -0,0 ±2,6%, 12m -0,5 ±2,8%, p<0,05 vs baslinje, 18m -0,5 ±3,0% p<0,05 vs baslinje, 24m -0,9 ±3,0% p<0,01 vs baslinje I: Höft	Proportion av deltagarna per grupp med biverkningar: Vaginala blödningar (hos de med intakt livmoder): I: 5% K: 0% P<0,001 Mastalgi (alla): I: 6% K: 1% P<0,001			

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
			6m +1,4 ±2,3%*, 12m +2,5 ±2,2%*, 18m +2,9 ±2,8%*, 24m +2,9 ±2,6%*; p<0,001 för alla tidpunkter jämfört med baslinje *p<0,001 vs, placebo K: Höft 6m -0,2 ±2,1%, 12m +0,1 ±2,4%, 18m -0,3 ±2,6%, 24m -1,0 ±2,6% p<0,001 vs baslinje I: Lårbenshals 6m +1,2 ±2,9%*, 12m +2,1 ±2,8%*, 18m +2,1 ±3,3%*, 24m +2,9 ±3,0%*; p<0,001 för alla tidpunkter jämfört med baslinje				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Förändringar i bentäthet (BMD)	Biverkningar	Ospecificerad fraktur (Alla frakturer)	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för frakturer	Effekt av MHT för de med förhöjd risk för osteoporos
			*p<0,001 vs, placebo K: Lårbenshals 6m -0,1 ±2,6%, 12m -0,4 ±2,6%, 18m -0,2 ±3,1%, 24m -0,9 ±2,8%				
Tuppurainen et al, [8] 1998 Prospektiv observationssstudie med kontrollgrupp Finland Måttlig risk för bias	Postmenopausala kvinnor med osteoporos (Ryggkota BMD <2 SD under referensvärdet) Ålder: 55,4 (49,7-59,4) år Studieperiod: 1989 till 1995 Uppföljningstid: 4 år behandlingsstart	I: 28-dagarscykler med 2 mg/d Estradiol valerate dag 1-21, med tillägg av 1 mg/d cyproteon under dag 12-21, följt av uppehåll dag 22-28; (n= 21) K: Placebo (n= 15) Bortfall: I: 14%, K: 20%	Förändring i BMD (% av baslinjevärde) vid år 4: I: Lumbalkotor (L1-L4) +3,9%, p<0,05 vs, Placebo; Lårbenshals +5,8%, p<0,01 vs placebo				

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Barr et al., 2010 [9]	Fel intervention
Bundred et al., 2012 [10]	Fel utfall
Chatterjee et al., 2009 [11]	Fel population
Holland et al., 1995 [12]	Hög risk för bias
Hulley et al., 2002 [13]	Fel population
Jamshaid et al., 2024 [14]	Hög risk för bias
Komulainen et al., 2000 [15]	Fel population
Levin et al., 2018 [16]	Fel studiedesign
Li et al., 2021 [17]	Fel Population
Lufkin et al., 1992 [18]	Hög risk för bias
Lukert et al., 1992 [19]	Fel kontroll
Marjoribanks et al., 2012 [20]	Fel population
Mehler et al., 2009 [21]	Fel studiedesign
Middleton et al., 2006 [22]	Fel population
Rudic et al., 2011 [23]	Fel utfall
Sim et al., 2010 [24]	Fel population
Sirola et al., 2003 [25]	Fel population
van den Brink et al., 1993 [26]	Hög risk för bias
Vedi et al., 1996 [27]	Hög risk för bias
Wimalawansa et al., 1998 [28]	Hög risk för bias
Yasuda et al., 1994 [29]	Fel population
Ziller et al., 2012 [30]	Hög risk för bias

Referenser

1. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 1991; 325(17):1189-95.
2. Warming L, Ravn P, Spielman D, Delmas P, Christiansen C. Trimegestone in a low-dose, continuous-combined hormone therapy regimen prevents bone loss in osteopenic postmenopausal women. *Menopause.* 2004; 11(3):337-42.
3. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama.* 2003; 290(13):1729-38.
4. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000; 160(14):2161-6.
5. Wang Y, Wactawski-Wende J, Sucheston-Campbell LE, Preus L, Hovey KM, Nie J, et al. Gene-Hormone Therapy Interaction and Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017:N.PAG-N.PAG.
6. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, et al. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability-results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int.* 2022; 33(11):2297-305.
7. Nielsen TF, Ravn P, Bagger YZ, Warming L, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2004; 15(2):168-74.
8. Tuppurainen MT, Komulainen M, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin J, Puntilla E, et al. Does vitamin D strengthen the increase in femoral neck BMD in osteoporotic women treated with estrogen? *Osteoporos Int.* 1998; 8(1):32-8.
9. Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2010; 21(4):561-8.
10. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart J-M, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Research.* 2012; 14(1):R13-R.

11. Chatterjee R, Bajoria R. Osteopenia-osteoporosis syndrome in patients with thalassemia: understanding of type of bone disease and response to treatment. *Hemoglobin*. 2009; 33 Suppl 1:S136-8.
12. Holland EF, Leather AT, Studd JW. Increase in bone mass of older postmenopausal women with low mineral bone density after one year of percutaneous oestradiol implants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102(3):238-42.
13. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama*. 2002; 288(1):58-66.
14. Jamshaid M, Heidari A, Hassan A, Mital D, Pearce O, Panourgia M, et al. Bone Loss and Fractures in Post-Menopausal Women Living with HIV: A Narrative Review. *Pathogens*. 2024; 13(9).
15. Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Honkanen R, Saarikoski S. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of a five-year clinical trial. *Osteoporos Int*. 2000; 11(3):211-8.
16. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporosis International*. 2018; 29(5):1049-55.
17. Li L, Bensing S, Falhammar H. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021; 74(1):29-37.
18. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*. 1992; 117(1):1-9.
19. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res*. 1992; 7(9):1063-9.
20. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (7):N.PAG-N.PAG.
21. Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *International Journal of Eating Disorders*. 2009; 42(3):195-201.
22. Middleton ET, Steel SA. The effects of short-term hormone replacement therapy on long-term bone mineral density. *Climacteric*. 2007; 10(3):257-63.
23. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011:N.PAG-N.PAG.

24. Sim LA, McGovern L, Elamin MB, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses. *Int J Eat Disord.* 2010; 43(3):218-25.
25. Sirola J, Kroger H, Sandini L, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Saarikoski S, et al. Interaction of nutritional calcium and HRT in prevention of postmenopausal bone loss: a prospective study. *Calcified tissue international.* 2003; 72(6):659-65.
26. van den Brink HR, Lems WF, van Everdingen AA, Bijlsma JW. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(4):302-5.
27. Vedi S, Compston JE. The effects of long-term hormone replacement therapy on bone remodeling in postmenopausal women. *Bone.* 1996; 19(5):535-9.
28. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1998; 104(3):219-26.
29. Yasuda M, Kurabayashi T, Yamamoto Y, Fujimaki T, Oda K, Tanaka K. Effect of hormone replacement therapy on bone and lipid metabolism in women oophorectomized for the treatment of gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994; 47(2):151-6.
30. Ziller M, Herwig J, Ziller V, Kauka A, Kostev K, Hadji P. Effects of a low-dose oral estrogen only treatment on bone mineral density and quantitative ultrasonometry in postmenopausal women. *Gynecological endocrinology.* 2012; 28(12):1002-5.

Id 08: Systemisk menopausal hormonell behandling

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer över 45 år med klimakteriebesvär:

Erbjud Systemisk menopausal hormonell behandling.

Prioritet: 4.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger minskade vasomotoriska besvär. Åtgärden har stor effekt med hög tillförlitlighet på det primära utfallsmåttet och patientnyttan bedöms som stor. *Kommentar:* Åtgärden riktar sig främst till de som är yngre än 60 år eller inom 10 år från menopaus.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och symtom, samt symtomens intensitet, varierar mellan individer. Vanliga symtom är oregelbundna blödningar, vasomotoriska besvär, sömnproblem, humörsvängningar, nedstämdhet, urogenitala besvär och sexuella problem.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Systemisk menopausal hormonell behandling som består av östrogen kombinerat med gulkroppshormon, eller enbart östrogen för den som genomgått hysterektomi, om inga kontraindikationer föreligger. Behandlingen kan vara per oral eller transdermal. Ett alternativ är också en kombination av systemiskt östrogen tillsammans med spiral med gulkroppshormon (20µg/24h). Åtgärden riktar sig främst till personer yngre än 60 år eller mindre än 10 år efter menopaus.

Slutsatser om åtgärden

För personer över 45 år med klimakteriebesvär ger systemisk menopausal hormonell behandling, jämfört med ingen systemisk menopausal hormonell behandling:

- Minskade vasomotoriska besvär genom lägre frekvens (RR = 0,43 [95% KI 0,33 till 0,57], $p < 0,0001$) och lägre svårighetsgrad (RR = 0,29 [95% KI 0,17 till 0,50], $p = 0,002$) (Hög tillförlitlighet)
- Färre antal frakturer (Alla frakturer: RR = 0,72 [95% KI 0,62 till 0,84], $p = 0,002$; Vertebrala frakturer: RR = 0,69 [95% KI 0,50 till 0,94], $p = 0,033$; Icke-vertebrala frakturer: RR = 0,76 [95% KI 0,62 till 0,94], $p = 0,025$) (Hög tillförlitlighet)
- Troligtvis en positiv effekt på sexuella symtom, med högre skattad sexuellt intresse, upphetsning och orgasm, samt mindre smärta vid sex (sammanslagen skattning RR = 0,82 [95% KI 0,71 till 0,96], $p = 0,017$) (Måttlig tillförlitlighet)
- Ingen effekt på kranskärlssjukdom (RR = 1,02 [95% KI 0,82 till 1,26], $p = 0,75$); eller djup venös trombos (RR = 1,39 [95% KI 0,68 till 2,84], $p = 0,19$); men en eventuellt ökad risk för venös tromboembolism (RR = 1,60 [95% KI 0,99 till 2,58], $p = 0,052$) (Hög tillförlitlighet)
- Ingen effekt på urininkontinens (RR = 0,82 [95% KI 0,62 till 1,09], $p = 0,15$) (Hög tillförlitlighet)
- En något ökad risk för stroke (RR = 1,17 [95% KI 1,05 till 1,29], $p = 0,027$) (Hög tillförlitlighet)
- Troligtvis en något ökad risk för demens (OR = 1,16 (95 % KI 1,02 till 1,31)) (Måttlig tillförlitlighet)
- Möjligtvis ingen effekt på depressiva symtom för de utan underliggande depression (SMD -0,13 [95% KI -0,64 till 0,38], $p = 0,51$), eller för de med underliggande depression (SMD 0,16 [-1,62 till 1,94], $p = 0,81$) (Låg tillförlitlighet)
- Möjligtvis en effekt på följande livskvalitetsparametrar enligt RAND-36, enligt sammanslagen skattning:
 - Möjligtvis ger kombinerad hormonell behandling en något högre skattad livskvalitet i form av ökad fysisk funktion ($p < 0,001$), minskad fysiska begränsningar ($p = 0,02$) och förbättrad allmän hälsa ($p = 0,02$); men en ökad skattning av smärta ($p = 0,001$). (Låg tillförlitlighet)
 - Möjligtvis ger enbart östrogenbehandling en något högre skattning av livskvalitet i form av minskade emotionella begränsningar ($p = 0,04$), men en försämrad social funktion ($p = 0,01$). (Låg tillförlitlighet)
 - Möjligtvis är andra parametrar av livskvalitet skattad med RAND-36 (dvs. psykiskt välbefinnande och vitalitet) opåverkade av systemisk menopausal hormonell behandling. (Låg tillförlitlighet)

Ger åtgärden några biverkningar eller önskade effekter?

Förutom de negativa hälsoeffekter som återges i det aktuella underlaget är åtgärden kopplad till ett antal önskade effekter.

En SÖ [1] sammanställde och rapporterade utfall från några av de mest betydelsefulla studier som gjorts för att utvärdera effekterna av systemisk menopausal hormonell behandling [2-8]. I den påvisades att systemisk menopausal hormonell behandling kan kopplas till ökad risk för incidens av bröstcancer och gallblåsesjukdom. Dock är bilden av risken för bröstcancer nyanserad då ett underlag av två studier ([4, 6], n = 23 182) kunde visa att kombinerad östrogen- och gulkroppshormonbehandling ledde till en något förhöjd risk för incidens av bröstcancer efter först fem års användning (vid uppföljning efter i genomsnitt 5,6 år: RR = 1,27 [95% KI 1,03 till 1,56]; vid 7,9 år: RR = 1,27 [95% KI 1,07 till 1,52]), medan ingen studie kunde uppvisa statistiskt signifikant ökad risk över tid vid användandet av enbart östrogen. Underlagen var dock baserade på relativt friska kvinnor och risken för återfall rapporterades inte. För sjukdomar som drabbar gallblåsan och behöver kirurgisk intervention kunde både kombinerad behandling och enbart östrogen kopplas till högre risk (kombinerad: RR = 1,55 [95% KI 1,29 till 1,86]; enbart: RR = 1,75 [95% KI 1,40 till 2,19]), där ökningen i risk kunde observeras redan från första året av uppföljning. Denna SÖ har emellertid inte inkluderats i det aktuella underlaget då en senare SÖ [9] som identifierades i litteratursökningen överlappade i sina inkluderade studier i utfall (så som de är formulerade i PICO) och syntesen från meta-analysen var mer genomgående, även om de önskade effekterna var redogjorda för mer utförligt i den tidigare [1]. Vidare reflekterar resultaten av de ovannämnda studierna kontraindikationerna för användning av systemisk menopausal hormonell behandling [10].

Den SÖ som ingår i underlaget [9] rapporterade även ökad risk för endometriehyperplasi (RR = 6,93 [95% KI 2,07 till 23,23], p=0.007), och möjligtvis en ökad risk för lungcancer mortalitet (RR = 1,10 [95% KI 1,00 till 1,21], p = 0.047). Dock slog denna SÖ ihop effekterna av enbart och kombinerad östrogenbehandling, varför de skilda effekterna av de båda behandlingsregimerna inte går att utläsa.

Vad gäller risken för kardiovaskulära sjukdomar rapporterades en eventuell ökad risk för venös tromboembolism (RR = 1,60 [95% KI 0,99 till 2,58]) vilket kan utgöra en risk för personer med tidigare eller pågående venös tromboembolism [10]. Tidigare rapporter har emellertid skiljt på risken utifrån administrationsväg, och funnit att transdermalt MHT inte är associerat med ökad risk [11, 12]. Det aktuella underlaget gjorde dock ingen sådan distinktion utan fann att i den SÖ [9] som legat till grund för slutsatsen kan det sammantaget finnas en ökad risk för venös

tromboembolism vid MHT (metaanalys av 23 studier; 42 292 kvinnor). Risken förefaller dock minska över tid [1]. Det är likväl även värt att notera att MHT inte ökar risken för kranskärslsjukdom (RR 1,02 [95% KI 0,82 till 1,26], $p=0,75$) eller djup venös trombos (RR = 1,39 [95% KI 0,68 till 2,84])

Vidare är den risk för stroke som rapporterades (RR = 1,17 [95% KI 1,05 till 1,29], $p=0,027$; baserat på 17 RCT:er, 37 272 deltagare) flerdimensionell. Dels baseras risken på ett underlag där medelåldern var över 60 år, och dels tog man inte heller administreringsväg (oralt vs transdermalt) eller dos (hög vs låg) i beaktning. Det finns studier som påvisar att ingen ökad risk för stroke föreligger för de yngre än 60 år, vid låg dos, eller vid transdermalt östrogen [13, 14]. Alltså är den absoluta risken nyanserad och bör bedömas i enlighet med varje individs enskilda förutsättningar.

Direkta biverkningar av systemisk menopausal hormonell behandling är naturligtvis beroende på vilket preparat det är fråga om, men vanligen förekommande biverkningar kan sammanfattas med följande, eller variationer av dessa: viktökning eller viktminskning, huvudvärk, illamående, magsmärtor, utslag, klåda, oförutsedd blödning från underlivet, överkänslighet, nedstämdhet, yrsel, synstörningar, hjärtklappning, matsmältningsbesvär, smärtande rödlila knölar på huden, nässelutslag, smärta/ömhet i bröstet, ansamling av vätska i kroppen, bröstsmärta, vaginalblödning [15-17].

Vilka studier ingår i granskningen?

Fyra studier inkluderades i underlaget, varav tre SÖ och en RCT. Den senast publicerade SÖ, av Zhang et al. [9], täckte in de flesta utfallsmått som var av intresse för den aktuella litteratursammanställningen. Det är en paraplyöversikt över andra systematiska översikter, vilken sammanställde de individuella studierna som ingick i de insamlade översikterna i en ny metaanalys med rigorös systematisk och statistisk metod av hög integritet och transparens (i termer av hur risk för bias har genomförts, publikationsbias redovisades, resultatrapportering och sammanslagen effekt utfördes), vilket möjliggjorde en starkare och mer samlad analys av det vetenskapliga underlaget än vad de enskilda systematiska översikterna kunde göra på egen hand. Således är den syntes som gjordes i översikten av högre tillförlitlighet än vad en summering av effektskattning skulle ha åstadkommit utan en ny och väl utförd analys av hela underlaget.

I litteratursökningen identifierades även en RCT publicerad efter 2021 [18], och som undersökte effekterna av MHT på vasomotoriska symptom, men bedömdes ha alltför hög risk för bias och kunde därför inte inkluderas i underlaget.

För de utfall som inte besvarades in av Zhang et al. [9], identifierades istället ytterligare en SÖ som undersökte depression [19], en som undersökte

demens [20], och en RCT som undersökte effekterna av MHT på livskvalitet [21]. Wu et al. [20] inkluderade även kohortstudier, men en sensitivitetsanalys av enbart de inkluderade RCT:erna visade att effekttestimatet (Standardized mean difference, SMD) var opåverkat av exkluderingen av kohortstudierna. Det bör också tas i beaktning att i de RCT:er som inkluderades av Wu et al. [20] var samtliga studiedeltagare >65 år gamla, vilket medför att försiktighet bör iaktas vid tolkning av vad resultaten medför för yngre personer.

För livskvalitet var det endast en RCT [21] som uppfyllde PICO och hade tillräckligt låg risk för bias för att inkluderas i underlaget. Den utgick ifrån RAND-36, ett internationellt vedertaget självskattningsinstrument för vissa parametrar av livskvalitet. Det är emellertid svårt att göra någon samlad bedömning av effekten av MHT på livskvalitet utifrån Manson et al. [21] då de enskilda domänerna av skalan rapporterades var för sig, och visade inte någon enhetlig riktning av resultaten. Däremot bedöms (avsaknaden av) effekten vara tillförlitlig på grund av det stora deltagarantalet, vilket ger studien trovärdighet i sin generaliserbarhet.

Hälsoekonomisk bedömning

De läkemedel för behandling med systemisk hormonell menopausal behandling mot klimakteriebesvär som ingår i den svenska läkemedelsförmånen bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på personer över 45 år med klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Person över 45 år med klimakteriebesvär
- **Åtgärd** (intervention – I): Systemisk menopausal hormonell behandling
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen behandling, placebo
- **Utfallsmått** (outcome – O): Symtomlindring, livskvalitet, biverkningar, minskad risk för osteoporos, hjärt-/kärlsjukdom, demens
- **Studietyp** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	695
Studier som relevansbedömdes i fulltext	14
Studier som kvalitetsgranskades	5 SÖ, 3 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	3 SÖ, 1 RCT

Litteratursökning

Databas: CINAHL **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2024-10-18

Ämne: Id08 Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på person över 45 år med klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MH/FT	(MH "Perimenopause") OR (MH "Postmenopause") OR (MH "Premenopause/DE") OR (MM "Climacteric") OR (MM "Menopause") OR TI (menopaus* OR perimenopaus* OR "peri-menopaus*" OR postmenopaus* OR "post-menopaus*") OR AB (menopaus* OR perimenopaus* OR "peri-menopaus*" OR postmenopaus* OR "post-menopaus*")	37574
2.	MH/FT	(MH "Menopause, Premature") OR TI premature menopause*	616
3.		1 NOT 2	37129
4.	MH/FT	(MM "Hot Flashes") OR TI ("climacteric syndrome" OR "climacteric symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "menopausal symptom*" OR "vasomotor symptom*" OR "hot flashes") OR AB ("climacteric syndrome" OR "climacteric symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "menopausal symptom*" OR "vasomotor symptom*" OR "hot flashes")	5497

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
5.	MH/FT	(MM "Hormone Replacement Therapy") OR TI ("estrogen replacement therap*" OR "hormone replacement therap*" OR "menopausal hormone therap*" OR "menopause hormone therapy" OR "Estrogen therap*" OR "oestrogen therap*" OR "oestrogen hormone therap*" OR "estrogen hormone therap*" OR HRT) OR AB ("estrogen replacement therap*" OR "hormone replacement therap*" OR "menopausal hormone therap*" OR "menopause hormone therapy" OR "Estrogen therap*" OR "oestrogen therap*" OR "oestrogen hormone therap*" OR "estrogen hormone therap*" OR HRT)	10113
6.		3-5 AND English	983
7.		6 AND TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	60
8.		4 AND TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "comparative study")	276

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-10-18

Ämne: Id08 Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på person över 45 år med klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	FT	(menopaus* OR perimenopaus* OR peri-menopaus* OR postmenopaus* OR post-menopaus*);ti,ab,kw NOT ("premature menopause");ti	37570
2.	FT	("climacteric syndrome" OR climacteric NEXT symptom* OR "genitourinary syndrome" OR menopausal NEXT symptom* OR vasomotor NEXT symptom* OR "hot flashes");ti,ab,kw	4425
3.	FT	("estrogen replacement therapy" OR "hormone replacement therapy" OR "menopausal hormone therapy" OR "menopause hormone therapy" OR "Estrogen therapy" OR "oestrogen therapy" OR "oestrogen hormone therapy" OR "estrogen hormone therapy" OR HRT);ti	2338
4.		3-5 AND English	243

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-18

Ämne: Id08 Vilken effekt har systemisk menopausal hormonell behandling på person över 45 år med klimakteriebesvär, jämfört med ingen behandling?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Climacteric"[Majr:NoExp] OR ("Menopause"[Majr] NOT ("Menopause, Premature"[Mesh] OR premature menopause[ti])) OR ((menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR peri-menopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab]) NOT Medline[sb])	46425
2.	Mesh/FT	"Hot Flashes"[Mesh] OR climacteric syndrome[tiab] OR climacteric symptom*[tiab] OR genitourinary syndrome[tiab] OR menopausal symptom*[tiab] OR vasomotor symptom*[tiab] OR hot flashes[tiab]	11553
3.	Mesh/FT	"Hormone Replacement Therapy"[Majr] OR hormone replacement[ti] OR HRT[ti] OR post-menopausal hormone therap*[ti] OR postmenopausal hormone therap*[ti] OR estrogen replacement[ti] OR menopausal hormone therap*[ti] OR menopause hormone therapy[ti] OR Estrogen therap*[ti] OR oestrogen therap*[ti] OR oestrogen hormone therap*[ti] OR estrogen hormone therap*[ti] OR ((estrogen replacement therap*[tiab] OR hormone replacement therap*[tiab] OR menopausal hormone therap*[tiab] OR menopause hormone therapy[tiab] OR post-menopausal hormone therap*[tiab] OR postmenopausal hormone therap*[tiab] OR Estrogen therap*[tiab] OR oestrogen therap*[tiab] OR oestrogen hormone therap*[tiab] OR estrogen hormone therap*[tiab] OR HRT[tiab]) NOT Medline[sb])	22152
4.		1-3 AND English	1265
5.		4 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	65

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
6.		4 AND Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	320

ProQuest databaser:

*) DE= Kontrollerade ämnesord från ASSIA:s thesaurus. KW=Fritexttermer som söks samtidigt i Title (TI), Abstract (AB), Descriptor (DE), och Identifier (ID) fälten. FT = Fritextterm/er.

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er - sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vasomotoriska symtom				Frekvens: Riskratio [RR] 0,43 (95% KI 0,33 till 0,57), p<0,001, till fördel för behandling Svårighetsgrad: RR 0,29 (95% KI 0,17 till 0,50), p=0,002, till fördel för behandling	Frekvens: n=1104 (antal studier: 9) [9] Svårighetsgrad: n=503 (antal studier: 7) [9]	Hög ⊕⊕⊕⊕	
Depressiva symtom			De utan underliggande depression: SMD -0,13 (-0,64 till 0,38), p=0,51 De med underliggande depression: SMD 0,16 (-1,62 till 1,94), p=0,81		De utan underliggande depression: n=826 (antal studier: 5) [19] De med underliggande depression: n=272 (antal studier: 5) [19]	Låg ⊕⊕○○	-2 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av brister i tillförlitlighet genom hög heterogenitet och inklusion av studier med hög risk för bias

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Urogenitala symptom				Urininkontinens: RR 0,82 (95% KI 0,62 till 1,09) p=0,15	n=16 999 (Antal studier: 13) [9]	Hög ⊕⊕⊕⊕	
Sexuella symptom				Sammanvägda poäng för upphetsning och sexuellt intresse, orgasm, smärta: RR 0,82 (95% KI 0,71 till 0,96), p=0,017, till fördel för behandling	n=2 826 (antal studier: 10) [9]	Hög ⊕⊕⊕⊕	
Livskvalitet	Medelvärde (95% KI) (RAND-36: 0 sämst - 100 bäst) fysisk funktion: Kombinerad: 81,8 (81,5 till 82,1) Enbart östrogen: 75,4 (75,0 till 75,8) Fysiska begränsningar:	Medelvärde (95% KI) (RAND-36: 0 sämst - 100 bäst) Fysisk funktion: Kombinerad: 82,6 (82,3 till 82,9) Enbart östrogen: 76,0 (75,5 till 76,4) Fysiska begränsningar:	Medelvärdesskillnad Fysisk funktion: Kombinerad: 0,8, p<0,001 Enbart östrogen: 0,6, p=0,08 Fysiska begränsningar: Kombinerad: 1,2, p=0,02		Kombinerad behandling östrogen med gulkroppshormon n=16 608 Enbart östrogenbehandling n=10 739 Tot: 27 347 (1 studie) [21]	Låg ⊕⊕○○	-2 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av bara en studie, olika baslinjevärde för olika placebo-grupper, bristande precision i utfallen då de egentligen återger 8 olika

Bilaga: Kunskapsunderlag

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kombinerad: 76,2 (75,5 till 76,9) Enbart östrogen: 68,9 (68,0 till 69,9) Emotionella begränsningar: Kombinerad: 85,4 (84,8 till 86,0) Enbart östrogen: 82,2 (81,4 till 83,0) Social funktion: Kombinerad: 90,0 (89,6 till 90,4) Enbart östrogen: 86,9 (86,3 till 87,4) Psykiskt välbefinnande: Kombinerad: 80,7 (80,5 till 81,0) Enbart östrogen: 78,7 (78,3 till 79,0) Vitalitet:	Kombinerad: 77,4 (76,7 till 78,0) Enbart östrogen: 69,0 (68,0 till 70,0) Emotionella begränsningar: Kombinerad: 85,3 (84,7 till 85,9) Enbart östrogen: 81,0 (80,2 till 81,8) Social funktion: Kombinerad: 89,9 (89,5 till 90,3) Enbart östrogen: 85,8 (85,3 till 86,4) Psykiskt välbefinnande: Kombinerad: 80,7 (80,4 till 80,9) Enbart östrogen: 78,5 (78,2 till 78,9) Vitalitet:	Enbart östrogen: 0,1, p=0,91 Emotionella begränsningar: Kombinerad: -0,1, p=0,87 Enbart östrogen: -0,8, p=0,04 Social funktion: Kombinerad: -0,1, p=0,8 Enbart östrogen: -1,1, p=0,01 Psykiskt välbefinnande: Kombinerad: 0, p=0,79 Enbart östrogen: -0,2, p=0,54				utfall. Dock stärks resultaten av det stora antalet studie-deltagare.

Bilaga: Kunskapsunderlag

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kombinerad: 64,9 (64,6 till 65,3) Enbart östrogen: 61,1 (60,7 till 61,6) Smärta: Kombinerad: 75,6 (75,2 till 76,1) Enbart östrogen: 69,1 (68,5 till 69,7) Allmän hälsa: Kombinerad: 76,1 (75,8 till 76,4) Enbart östrogen: 72,2 (71,9 till 72,6)	Kombinerad: 65,2 (64,9 till 65,6) Enbart östrogen: 60,9 (60,5 till 61,3) Smärta: Kombinerad: 77,6 (77,2 till 78,0) Enbart östrogen: 69,8 (69,2 till 70,4) Allmän hälsa: Kombinerad: 76,6 (76,3 till 76,9) Enbart östrogen: 72,2 (71,8 till 72,6)	Vitalitet: Kombinerad: 0,3, p=0,22 Enbart östrogen: -0,2 p=0,45 Smärta: Kombinerad: 2, p<0,001 Enbart östrogen: 0,7, p=0,10 Allmän hälsa: Kombinerad: 0,5, p=0,02 Enbart östrogen: 0, p=0,87				

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Frakturer och osteoporos				<p>Alla frakturer: RR 0,72 (95% KI 0,62 till 0,84), p=0,002, till fördel för behandling</p> <p>Vertebrala frakturer: RR 0,69 (95% KI 0,50 till 0,94), p=0,033, till fördel för behandling;</p> <p>Icke-vertebrala frakturer: RR 0,76 (95% KI 0,62 till 0,94), p=0,025, till fördel för behandling</p>	<p>Alla frakturer: n=43 188 (antal studier: 30) [9];</p> <p>Vertebrala frakturer: n=34 336 (antal studier: 16) [9];</p> <p>Icke-vertebrala frakturer: n=25 921 (antal studier: 26) [9]</p>	Hög ⊕⊕⊕⊕	

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Hjärt-/kärlsjukdom				<p>Venös tromboembolism: RR 1,60 (95% KI 0,99 till 2,58), p=0,052;</p> <p>Djup venös trombos: RR 1,39 (95% KI 0,68 till 2,84), p=0,19;</p> <p>Kranskärslssjukdom, incidens: RR 1,02 (95% KI 0,82 till 1,26), p=0,75;</p> <p>Stroke (ischemisk eller hemorragisk): RR 1,17 (95% KI 1,05 till 1,29), p=0,027</p>	<p>Venös tromboembolism: n=42 292 (antal studier: 23) [9]</p> <p>Djup venös trombos: n=38 923 (antal studier 14), [9]</p> <p>Kranskärslssjukdom, incidens: n=39 448 (antal studier 179) [9]</p> <p>Stroke (ischemisk eller hemorragisk): n=37 272 (antal studier 17), [9]</p>	Hög ⊕⊕⊕⊕	
Demens				OR 1,16 (95 % KI 1,02 till 1,31)	n=25 474 (antal studier: 5) [20]	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 avdrag på grund av vissa brister i överförbarhet

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symtom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärlsjukdom	Demens	Kommentar
Zhang et al. [9] 2021 SÖ med meta-analys, inkl. 33 RCT Sverige, UK Låg risk för bias	Peri- eller postmenopausala kvinnor, med eller utan livmoder, oavsett etnicitet	I: All typ av systemisk MHT, inklusive enbart östrogen, eller östrogen kombinerat med gulkroppshormon, oavsett dos, varaktighet eller administrering sväg K: placebo	Frekvens: Riskratio [RR] 0,43 (95% KI 0,33 till 0,57), p<0,001, 9 studier, n=1104; Svårighetsgrad: RR 0,29 (95% KI 0,17 till 0,50), p=0,002, 7 studier, n=503		Urininkontinens: RR 0,82 (95% KI 0,62 till 1,09) p=0,15, 13 studier, n=16 999	Sammanvägda poäng för upphetsning och sexuellt intresse, orgasm, och smärta: RR 0,82 (95% KI 0,71 till 0,96), p=0,017, 10 studier, n=2 826		Alla frakturer: RR 0,72 (95% KI 0,62 till 0,84), p=0,002, 30 studier, n=43 188; Vertebrala frakturer: RR 0,69 (95% KI 0,50 till 0,94), p=0,033, 16 studier, n=34 336; Icke-vertebrala frakturer: RR 0,76 (95% KI 0,62 till 0,94), p=0,025, 26 studier, n=25 921	Venös tromboembolism: RR 1,60 (95% KI 0,99 till 2,58), p=0,052, 23 studier, n=42 292; Djup venös trombos: RR 1,39 (95% KI 0,68 till 2,84), p=0,19, 14 studier, n=38 923; Kranskärlsjukdom, incidens: RR 1,02 (95% KI		

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symtom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
									0,82 till 1,26), p=0,75, 17 studier, n=39 448 Ischemisk eller hemorragisk stroke: RR 1,17 (95% KI 1,05 till 1,29), p=0,027, 17 studier, n=37 272		
Whedon et al. [19] 2017 SÖ med meta-analys, inkl. 10 RCT USA Måttlig risk för bias	Peri- eller post-menopausala kvinnor, med eller utan underliggande depression, endast studier med ≥4 veckors	I: Systemisk MHT, inklusive enbart östrogen, eller östrogen kombinerat med progestogen, oavsett dos, varaktighet eller admin-		De utan underliggande depression: SMD -0,13 (95 % KI -0,64 till 0,38), p=0,51, 5 studier n=826;							Hög heterogenitet

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vasomotoriska symptom	Depressiva symptom	Urogenitala symptom	Sexuella symptom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärlsjukdom	Demens	Kommentar
	uppföljningstid efter	istreringsväg, n=576 K: placebo eller ingen behandling, n=522		De med underliggande depression: SMD 0,16 (95 % KI -1,62 till 1,94), p=0,81, 5 studier, n=272							
Wu et al. [20] 2020 SÖ med meta-analys, inkl. 2 RCT och 3 kohortstudier Kina Låg risk för bias	Peri- eller postmenopausala kvinnor utan diagnos för kognitiv nedsatthet, 48–78,7 års ålder Uppföljningstid: 4–13 år efter interventionsstart (utvärderar delar av WHI)	I: Systemisk MHT, inklusive enbart östrogen, eller östrogen kombinerat med progestogen, oavsett dos, varaktighet eller administreringsväg, n= 13 484 K: placebo eller ingen behandling, n=11 990								Tot: OR 1,16 (95 % KI 1,02 till 1,31); 2 RCT: OR 1,16 (95 % KI 1,02 till 1,32); 3 kohortstudier: OR 1,13 (95 % KI 0,97 till 1,33)	Funnel plot visar på låg risk för publikationsbias

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symtom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
Manson et al. [21] 2013 USA RCT, multicenter Måttlig risk för bias	Post-menopausala kvinnor, 50–79 års ålder (utvärderar delar av WHI), Studieperiod: 1993–1998, Uppföljningstid: Intervention 5,6-7,2 år, uppföljning post-intervention 13 år (kumulativt)	I grupp 1: Med livmoder Peroral CEE 0,625 mg/d + MPA 2,5 mg/d (= 8506) I grupp 2: Utan livmoder Peroral CEE 0,625 mg/d (n = 5310) K grupp 1: Med livmoder placebo (n = 8102) K grupp 2: Utan livmoder (n = 5429)					Livskvalitet via RAND-36: (0 sämst – 100 bäst) Medelvärde (95% KI) fysisk funktion I1: 82,6 (82,3 till 82,9) K1: 81,8 (81,5 till 82,1), p<0,001 I2: 76,0 (75,5 till 76,4) K2: 75,4 (75,0 till 75,8), p=0,08 Fysiska begränsningar				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symptom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
							I1: 77,4 (76,7 till 78,0) K1: 76,2 (75,5 till 76,9), p=0,02 I2: 69,0 (68,0 till 70,0) K2: 68,9 (68,0 till 69,9), p=0,91 Emotionella begränsningar I1: 85,3 (84,7 till 85,9) K1: 85,4 (84,8 till 86,0), p=0,87				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symptom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
							I2: 81,0 (80,2 till 81,8) K2: 82,2 (81,4 till 83,0), p=0,04 Social funktion I1: 89,9 (89,5 till 90,3) K1: 90,0 (89,6 till 90,4), p=0,8 I2: 85,8 (85,3 till 86,4) K2: 86,9 (86,3 till 87,4), p=0,01 Psykiskt välbefinnande				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symptom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
							I1: 80,7 (80,4 till 80,9) K1: 80,7 (80,5 till 81,0), p=0,79 I2: 78,5 (78,2 till 78,9) K2: 78,7 (78,3 till 79,0), p=0,54 Vitalitet I1: 65,2 (64,9 till 65,6) K1: 64,9 (64,6 till 65,3), p=0,22 I2: 60,9 (60,5 till 61,3) K2: 61,1 (60,7 till				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symtom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
							61,6), p=0,45 Smärta I1: 77,6 (77,2 till 78,0) K1: 75,6 (75,2 till 76,1), p<0,001 I2: 69,8 (69,2 till 70,4) K2: 69,1 (68,5 till 69,7), p=0,10 Allmän hälsa I1: 76,6 (76,3 till 76,9) K1: 76,1 (75,8 till 76,4), p=0,02				

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Vasomotoriska symtom	Depressiva	Urogenitala symtom	Sexuella symptom	Livskvalitet	Frakturer och osteoporos	Hjärt-/kärl-sjukdom	Demens	Kommentar
							I2: 72,2 (71,8 till 72,6) K2: 72,2 (71,9 till 72,6), p=0,87				

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Stevenson et al., 2024 [18]	Hög risk för bias
Ensrud et al., 2022 [22]	Fel utfall
Chistakis et al., 2019 [23]	Fel studiedesign
Marjoribanks et al., 2017 [1]	Nyare SÖ användes
Abdi et al., 2016 [24]	Hög risk för bias
Ortmann et al., 2012 [25]	Fel utfall
Kotz et al., 2006 [26]	Hög risk för bias
Rowan et al., 2006 [27]	Nyare SÖ användes
Nelson et al., 2004 [28]	Nyare SÖ användes
Derman et al., 1995 [29]	Hög risk för bias

Referenser

1. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1):Cd004143.
2. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause.* 2019; 26(9):1071–84.
3. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the early versus late intervention trial with estradiol. *Circulation.* 2014; 130.
4. Vickers MR, Martin J, Meade TW. The Women's International Study of Long-duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC women's health.* 2007; 7:2.
5. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial. *Maturitas.* 2006; 55(2):162–73.
6. Investigators WGfWshI. 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(3):321–33.
7. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2001; 135(11):939–53.
8. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas*. 1997; 27(3):261–74.
 9. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*. 2021; 18(8):e1003731.
 10. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation: Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling (MHT). <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht-behandlingsrekommendation#hmainbody1>: Läkemedelsverket; 2022 11/04/2022.
 11. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2018; 168:83–95.
 12. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2):257–71.
 13. Renoux C, Dell’Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010; 340:c2519.
 14. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke*. 2016; 47(7):1734–41.
 15. FASS. Femanest. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19951011000030>
 16. FASS. Estrogel. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20180504000035>
 17. FASS. Activelle. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19980306000165>
 18. Stevenson JC, Ren M, Kahler E, Custodio MG, Nappi RE, Tatarchuk T, et al. Ultra-low dose estradiol and dydrogesterone for

- the treatment of menopausal symptoms in a pooled, multi-ethnic population. *Maturitas*. 2024; 190:108117.
19. Whedon JM, KizhakkeVeettil A, Rugo NA, Kieffer KA. Bioidentical Estrogen for Menopausal Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017; 26(1):18–28.
 20. Wu M, Li M, Yuan J, Liang S, Chen Z, Ye M, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: A systematic review and time-response meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2020; 155:104693.
 21. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2013; 310(13):1353–68.
 22. Ensrud KE, Larson JC, Guthrie KA, Crandall CJ, LaCroix AZ, Reed SD, et al. Changes in serum endogenous estrogen concentrations are mediators of the effect of low-dose oral estradiol on vasomotor symptoms. *Menopause (10723714)*. 2022; 29(9):1014–20.
 23. Christakis MK, Strobino DM, Shen W. A critical appraisal of vasomotor symptom assessment tools used in clinical trials evaluating hormone therapy compared to placebo. *Menopause*. 2019; 26(11):1334–41.
 24. Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Tehrani FR. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review. *Archives of Iranian Medicine (AIM)*. 2016; 19(2):141–6.
 25. Ortmann O, Lattrich C. The treatment of climacteric symptoms. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109(17):316–23; quiz 24.
 26. Kotz K, Alexander JL, Dennerstein L. Estrogen and androgen hormone therapy and well-being in surgically postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15(8):898–908.
 27. Rowan JP, Simon JA, Speroff L, Ellman H. Effects of low-dose norethindrone acetate plus ethinyl estradiol (0.5 mg/2.5 microg) in women with postmenopausal symptoms: updated analysis of three randomized, controlled trials. *Clin Ther*. 2006; 28(6):921–32.
 28. Nelson HD, Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2004; 291(13):1610–20.
 29. Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy – a placebo-controlled study. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995; 40(2):73–8.

Id 09: Centralt temperaturreglerande behandling

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer med klimakteriebesvär som har kontraindikationer för systemisk menopausal hormonell behandling:

Erbjud centralt temperaturreglerande behandling.

Prioritet: 5.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger troligtvis minskade vasomotoriska besvär och förhöjd livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget bygger på studier genomförda eller finansierade av ett läkemedelsbolag. Rapporterade biverkningar tyder på en viss risk, och det finns i nuläget ingen evidens som bekräftar dessa. Behandlingen kräver kontinuerlig kontroll av levervärden.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och symtom, samt symtomens intensitet, varierar mellan individer. Vanliga symtom är oregelbundna blödningar, vasomotoriska besvär, sömnproblem, humörsvängningar, nedstämdhet, urogenitala besvär och sexuella problem. Vissa personer kan inte använda systemisk menopausal hormonell behandling (MHT) på grund av kontraindikationer. Exempel på kontraindikationer är:

- tidigare eller aktuell bröstcancer
- Vissa arteriella hjärt-kärlsjukdomar där specialistläkare kan avråda MHT, så som:
 - Aktuell venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli
 - Pågående eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (till exempel angina, hjärtinfarkt, ischemisk stroke)

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Kroppstemperatur regleras centralt i hypotalamus, delvis via en balanserad samverkan mellan östrogen och signalsubstansen neurokinin B (NKB). Vid klimakteriet sjunker östrogennivåerna och balansen rubbas, vilket leder till vasomotoriska symtom. Centralt temperaturreglerande läkemedel är icke-hormonella preparat som verkar genom att blockera neurokinin-receptorerna (NK1,3R) i hypotalamus för att återställa balansen och på så sätt stabilisera kroppstemperaturen. Åtgärden syftar alltså till att behandla vasomotoriska symtom.

Läkemedlet Veoza (fezolinetant) är det enda hittills godkända² centralt temperaturreglerande läkemedlet mot vasomotoriska symtom i Sverige. Veoza ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för patienter där menopausal hormonbehandling är kontraindicerad eller där menopausal hormonbehandling avbrutits av medicinska skäl.

Slutsatser om åtgärden

För personer med klimakteriebesvär som har kontraindikationer för systemisk menopausal hormonell behandling, ger centralt temperaturreglerande behandling³ följande effekt:

- Troligtvis minskade vasomotoriska besvär genom en sänkning av de totala vasomotoriska symtomen med 50 procent (RR = 1,38 [95% KI 1,19 till 1,60]; $p < 0,01$), lägre frekvens (medelvärdeskillnad = -1,54 [95% KI -2,94 till -0,14]; $p = 0,03$) och minskad svårighetsgrad (medelvärdeskillnad = -0,22 [95% KI -0,31 till -0,14]; $p < 0,01$) av vasomotoriska symtom (måttlig tillförlitlighet).
- Troligtvis förhöjd livskvalitet (medelvärdeskillnad = 0,49 [95% KI 0,30 till 0,67]; $p < 0,001$) (måttlig tillförlitlighet).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De inkluderade studierna [1, 2] rapporterade att ingen av de undersökta biverkningarna uppnådde statistisk signifikans. Endast gastrointestinala besvär rapporteras vara tillräckligt frekventa vid höga doser av fezolinetant (>45mg) för att kunna påvisa ett orsakssamband (RR = 2,32 [95% KI 1,08 till 4,98]; $p = 0,03$).

Därtill har det nyligen rapporterats [3, 4] att användningen av veoza (fezolinetant) kan förknippas med kraftigt förhöjda nivåer av

² Vid tidpunkten för beslut om rekommendationen utifrån kunskapsstödet.

³ Eftersom endast läkemedel som innehåller fezolinetant är godkända för användning i Sverige presenteras bara slutsatser för det och inte för elinzetant.

leverenzymerna alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) och med allvarlig leverskada. Det rekommenderas [5, 6] därför att levervärdena kontrolleras noggrant före, under och efter användning av veza, och att behandling avbyts omedelbart vid förhöjda levervärden eller vid observation av symtom på leverskada (så som utmattning, klåda, gulsot, mörkfärgad urin, blek avföring, illamående, kräkningar, minskad aptit och/eller buksmärta). Dock rapporteras även att levervärdena återgår till normala nivåer efter avslutad behandling.

Allvarlig gall- och leversjukdom är en kontraindikation för systemisk menopausal hormonell behandling men till följd av rapporterna om leverskada bör utvärdering av de eventuella riskerna för läkemedelsinducerad leverskada inväntas innan centralt temperaturreglerande läkemedel sätts in vid denna kontraindikation.

Vilka studier ingår i granskningen?

I litteratursökningen identifierades två systematiska översikter (SÖ) [1, 2] som båda inkluderade de relevanta studierna som undersöker effekterna och biverkningarna av fezolinetant och elinzanetant. Den något senare SÖ [1] utförde en mer omfattande meta-analys av vasomotoriska symtom och biverkningar, medan den andra [2] även sammanställde livskvalitet i en meta-analys för båda läkemedlen, varför även denna SÖ inkluderades.

Det är av stor vikt att nämna att alla studier [7-15] som ligger till grund för effektskattningen av fezolinetant och elinzanetant är finansierade eller utförda med betydande inblandning av läkemedelsbolagen som producerar och marknadsför läkemedlen. Det finns med andra ord inga oberoende studier som utvärderar effekten eller säkerheten av centralt temperaturreglerande läkemedel. Detta är något som reflekteras i evidensgraderingen där avdrag har gjorts på grund av att publikationsbias eller framhävandet av positiva resultat inte kan uteslutas. Det finns dessutom heller inga oberoende studieprotokoll registrerade för framtida studier [16, 17], och därför bör effekterna noggrant utvärderas för varje individuell behandling.

Vidare är uppföljningstiden relativt kort (upp till 12 veckor), och det går därför inte utifrån underlaget att dra några slutsatser om de långsiktiga konsekvenserna av behandlingen. En av de individuella artiklarna [12] som ingår i de inkluderade SÖ undersökte säkerhetsaspekter av fezolinetant efter 52 veckors användning och rapporterade ingen förhöjd risk för allvarliga händelser eller biverkningar (men det är behandlingsperioden 12 veckor som inkluderas i meta-analysen). Studien presenterar dock vid 52 veckor en eventuellt större andel av deltagare med förhöjda levervärden jämfört med placebo, men dessa är inte statistiskt säkerställda. Detta kan emellertid ses i ljuset av de senaste rapporterna om leverskada, och i samband med europeiska läkemedelverkets anmärkning [3] kan det förväntas framtida

studier som utvärderar läkemedelsinducerad leverskada och andra långsiktiga biverkningar.

Hälsoekonomisk bedömning

De läkemedel för behandling med systemisk hormonell menopausal behandling mot klimakteriebesvär som ingår i den svenska läkemedelsförmånen bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har centralt temperaturreglerande behandling på personer med menopausala vasomotoriska besvär som har kontraindikationer för systemisk menopausal hormonell behandling, jämfört med ingen behandling? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Personer med menopausala vasomotoriska besvär som har kontraindikationer för systemisk menopausal hormonell behandling
- **Åtgärd** (intervention – I): Centralt temperaturreglerande behandling
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Placebo, Ingen behandling
- **Utfallsmått** (outcome – O): Symtomlindring, livskvalitet
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	146
Studier som relevansbedömdes i fulltext	9
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	2 SÖ, 0 RCT

Litteratursökning**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2025-02-25**Ämne:** ID09 Vilken effekt har centralt temperaturreglerande läkemedel (NK3-receptorantagonist) (t.ex. fezolinetant) för minskade vasomotoriska besvär, jämfört med ingen behandling.**Sökning gjord av:** Natalia Berg**På uppdrag av:** Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	FT	(vasomotor NEXT symptom* OR hot NEXT flashes OR hot NEXT flushes):ti,ab,kw	3446
2.	FT	(non-hormon* OR nonhormon* OR Fezolinetant OR Elinzanetant OR osanetant OR NK3R NEXT antagonist* OR Neurokinin 3 Receptor Antagonist OR Neurokinin1,3 Receptor NEXT Antagonist* OR Neurokinin 1,3 Receptor NEXT Antagonist* OR Neurokinin1/3 Receptor NEXT Antagonist* OR Neurokinin 1/3 Receptor NEXT Antagonist* OR NK1/3 receptor NEXT antagonist* OR NK1,3 receptor NEXT antagonist* OR NK 1/3 receptor NEXT antagonist* OR NK 1,3 receptor NEXT antagonist* OR NT-814):ti,ab,kw	1160
3.		1 AND 2 English	243

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2025-02-25

Ämne: ID09 Vilken effekt har centralt temperaturreglerande läkemedel för minskade vasomotoriska besvär, jämfört med ingen behandling.

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	Vasomotor System/drug effects[Mesh] OR Hot Flashes/drug therapy[Mesh] OR vasomotor symptom*[tiab] OR hot flashes[tiab] OR hot flushes[tiab]	11934
2.	Mesh/FT	"Neurokinin-1 Receptor Antagonists" [Pharmacological Action] OR "Neurokinin-1 Receptor Antagonists"[Mesh] OR NT-814[tiab] OR NK3R- antagonist*[tiab] OR Neurokinin3 Receptor Antagonist*[tiab] OR Neurokinin 3 Receptor Antagonist*[tiab] OR Neurokinin1,3 Receptor Antagonist*[tiab] OR Neurokinin 1,3 Receptor Antagonist*[tiab] OR Neurokinin1/3 Receptor Antagonist*[tiab] OR Neurokinin 1/3 Receptor Antagonist*[tiab] OR NK1/3 receptor antagonist*[tiab] OR NK1,3 receptor antagonist*[tiab] OR NK 1/3 receptor antagonist*[tiab] OR NK 1,3 receptor antagonist*[tiab] OR non-hormon*[ti] OR nonhormon*[ti] OR nonhormonal therap*[tiab] OR non-hormonal therap*[tiab] OR nonhormone therap*[tiab] OR non-hormone therap*[tiab] OR Fezolinetant[tiab] OR Elinzanetant[tiab] OR osanetant[tiab] OR ((thermoregulat*[tiab] OR nonhormon*[tiab] OR non-hormon*[tiab]) AND (drug*[tiab] OR pharma*[tiab]))	5841
3.		1 AND 2 English	344
4.		3 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	42

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
5.		Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	68

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vasomotoriska symtom total				50 % minskning av vasomotoriska symtom: Riskratio [RR] (95% KI) Fezolinetant ≤45mg 1,38 (1,19 till 1,60) p<0.01 till fördel för interventionen; Elinzanetant >100mg RR 2,04 (1,73 till 2,42) p<0.01 till fördel för interventionen	Fezolinetant: n=1022 (antal studier: 2) [1] Elinzanetant: n=796 (antal studier: 2) [1]	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 avdrag för publikations bias

Bilaga: Kunskapsunderlag

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vasomotorisk svårighetsgrad (styrka)			Medelvårdesskillnad (95% KI): Fezolinetant ≤45mg -0,22 (-0,31 till -0,14) p<0,01 Elinzanetant: >100mg -0,34 (-0,43 till -0,25) p<0,01		Fezolinetant: n=330 (antal studier: 4) [1] Elinzanetant: n=993 (antal studier: 4) [1]	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 avdrag för publikations bias
Vasomotorisk frekvens			Medelvårdesskillnad (95% KI): Fezolinetant ≤45mg -1,54 (-2,94 till -0,14) p=0,03 Elinzanetant: >100mg -2,83 (-3,89 till -1,76) p<0,01		Fezolinetant: n=1436 (antal studier: 4) [1] Elinzanetant: n=947 (antal studier: 3) [1]	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 avdrag för publikations bias

Bilaga: Kunskapsunderlag

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Livskvalitet			Medelvärdesskillnad (95% KI): Fezolinetant: 45mg 0,49 (0,30 till 0,67) p<0,001 Elinzanetant: >100mg 0,41 (0,24 till 0,58) p<0,001		Fezolinetant: n=1364 (antal studier: 2) [2] Elinzanetant: n=796 (antal studier: 2) ref [2]	Måttlig ⊕⊕⊕○	-1 avdrag för publikations bias

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vasomotoriska symtom	Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
De Oliveira et al. [1] 2025 SÖ med meta-analys, inkl. 9 RCT Brasilien Låg risk för bias	Friska personer med naturligt förekommande eller kirurgiskt orsakad menopaus, med måttliga till svåra vasomotoriska symtom, utan samtida menopausal hormonell behandling Medelålder 54,6 ± 4,7 år Utvärdering efter 2, 4, och 12 veckors behandling	I: Centralt temperaturreglerande läkemedel n=3011 (fezolinetant n=2402 eller elinzanetant n=609) K: Placebo n=1652 (fezolinetant n=1190 eller elinzanetant n=462)	50% minskning av vasomotoriska symtom: Riskratio [RR] (95% KI) Fezolinetant ≤45mg 1,38 (1,19 till 1,60) p<0,01 Elinzanetant >100mg RR 2,04 (1,73 till 2,42) p<0,01 Vasomotorisk svårighetsgrad (styrka): Medelvärdeskillnad (95% KI) Fezolinetant ≤45mg 4 veckor -0,21 (-0,38 till -0,04) p=0,02 ≤45mg 12 veckor -0,22 (-0,31 till -0,14) p<0,01 >45mg 4 veckor -6,63 (-18,18 till 4,92) p=0,26 >45mg 12 veckor -6,02 (-17,03 till 4,98) p=0,28 Elinzanetant ≤100mg 2 veckor -0,07 (-0,21 till 0,08) p=0,37	MENQOL Medelvärdeskillnad (95% KI) Elinzanetant >100mg -0,42 (-0,84 till -0,01) p=0,05	RR (95% KI): Annan negativ händelse: Fezolinetant ≤45mg 1,02 (0,96 till 1,09) p=0,56 Elinzanetant >100mg: 1,11 (0,98 till 1,26) p=0,09 Allvarlig negativ händelse: Fezolinetant ≤45mg 1,54 (0,89 till 2,67) p=0,13 Elinzanetant >100mg 1,04 (0,33 till 3,29) p=0,95 Behandlingsrelaterad negativ händelse: Fezolinetant ≤45mg 1,18 (0,75 till 1,85) p=0,47 Elinzanetant >100mg 1,79 (1,24 till 2,58) p<0,01 Negativ händelse som ledde till behandlingsavbrott: Fezolinetant ≤45mg 1,19 (0,81 till 1,74) p=0,38	Endast meta-analys av livskvalitet för de som behandlats med elinzanetant

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vasomotoriska symtom	Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
			<p>>100mg 2 veckor -0,18 (-0,30 till -0,06) p<0,01</p> <p>>100mg 12 veckor -0,34 (-0,43 till -0,25) p<0,01</p> <p>Vasomotorisk frekvens: Medelvärdeskillnad (95% KI)</p> <p>Fezolinetant</p> <p>≤45mg 4 veckor -1,60 (-2,63 till -0,57) p<0,01</p> <p>≤45mg 12 veckor -1,54 (-2,94 till -0,14) p=0,03</p> <p>>45mg 4 veckor -4,64 (-8,01 till -1,27) p<0,01</p> <p>>45mg 12 veckor -9,27 (-22,79 till 4,24)</p> <p>P=0,18</p> <p>Elinzanetant</p> <p>≤100mg 2 veckor -0,91 (-2,27 till 0,45) p=0,19</p> <p>>100mg 2 veckor -2,47 (-3,20 till -1,73) p<0,01</p> <p>>100mg 12 veckor -2,83 (-3,89 till -1,76) p<0,01</p>		<p>Elinzanetant >100mg 1,84 (0,90 till 3,76) p=0,10</p> <p>Ledsmärta:</p> <p>Fezolinetant ≤45mg 1,66 (0,52 till 5,25) p=0,93</p> <p>Elinzanetant >100mg 1,06 (0,51 till 2,20) p=0,88</p> <p>Depression:</p> <p>Fezolinetant ≤45mg 0,93 (0,55 till 1,56) p=0,78</p> <p>Elinzanetant >100mg NA</p> <p>Utmattning:</p> <p>Fezolinetant ≤45mg 3,32 (0,56 till 19,57) p=0,18</p> <p>Elinzanetant >100mg 1,57 (0,25 till 10,11) p=0,63</p> <p>Gastrointestinala besvär:</p> <p>Fezolinetant ≤45mg 0,81 (0,40 till 1,62) p=0,55</p> <p>Elinzanetant >100mg 0,80 (0,27 till 2,39) p=0,70</p> <p>Huvudvärk:</p> <p>Fezolinetant ≤45mg 1,01 (0,77 till 1,31) p=0,97</p> <p>Elinzanetant >100mg 1,41 (0,44 till 4,47) p=0,56</p>	

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vasomotoriska symtom	Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
					<p>Förhöjningar i levervärden: Fezolinetant ≤45mg 1,20 (0,83 till 1,73) p=0,33 Elinzanetant >100mg NA</p> <p>Livmoderblödningar: Fezolinetant ≤45mg 0,99 (0,43 till 2,29) p=0,99 Elinzanetant >100mg NA</p> <p>Vakenhet: Fezolinetant ≤45mg 1,49 (0,54 till 4,10) p=0,44 Elinzanetant >100mg 3,13 (1,19 till 8,23) p=0,02</p>	
Menegaz de Almeida et al. [2] 2025 SÖ med meta-analys, inkl. 7 RCT Brasilien Måttlig risk för bias	Friska personer med naturligt förekommande eller kirurgiskt orsakad menopaus, med måttliga till svåra vasomotoriska symtom, utan samtida menopausal hormonell behandling Medelålder 54,6±4,7 år	I: Centralt temperaturreglerande läkemedel n=2651 (fezolinetant n=2252 eller elinzanetant n=399) K: Placebo n=1436 (fezolinetant n=1039 eller elinzanetant n=397)	Vasomotorisk frekvens: Medelvärdeskillnad (95% KI) Fezolinetant 30mg 2,16 (1,54 till 2,79), p<0,001 Fezolinetant 45mg 2,54 (1,86 till 3,21), p<0,001 Elinzanetant 120mg 2,99 (1,74 till 4,23) p<0,001 Vasomotorisk svårighetsgrad (styrka): Medelvärdeskillnad (95% KI) Fezolinetant 30mg 0,20 (0,09 till 0,33)	MENQOL: Medelvärdeskillnad (95% KI) Fezolinetant 30mg 0,32 (0,13 till 0,52), p<0,001 Fezolinetant 45mg 0,49 (0,30 till 0,67), p<0,001 Elinzanetant 120mg 0,41 (0,24 till 0,58), p<0,001	Läkemedelsrelaterad negativ händelse: Riskratio [RR] (95% KI) Fezolinetant 30mg 0,97 (0,57 till 1,67) Fezolinetant 45mg 0,72 (0,33 till 1,56) Fezolinetant 180mg 0,62 (0,28 till 1,40) Elinzanetant 120mg 0,57 (0,39 till 0,82) Huvudvärk: Riskratio [RR] (95% KI)	

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vasomotoriska symtom	Livskvalitet	Biverkningar	Kommentar
	Utvärdering efter 2, 4, och 12 veckors behandling		<p>Fezolinetant 45mg 0,24 (0,13 till 0,34)</p> <p>Elinzanetant 120mg 0,36 (0,26 till 0,46)</p>	<p>PROMIS SD SF (Sömn): Medelvårdesskillnad (95% KI)</p> <p>Fezolinetant 30mg 0,24 (-0,03 till 0,51)</p> <p>Fezolinetant 45mg 0,50 (0,23 till 0,77)</p> <p>Elinzanetant 120mg 4,65 (3,73 till 5,56)</p>	<p>Fezolinetant 30mg 1,09 (0,79 till 1,49)</p> <p>Fezolinetant 45mg 1,01 (0,74 till 1,38)</p> <p>Fezolinetant 180mg 0,96 (0,38 till 2,42)</p> <p>Elinzanetant 120mg 0,32 (0,16 till 0,64)</p> <p>Allvarlig negativ händelse: Riskratio [RR] (95% KI)</p> <p>Fezolinetant 30mg 0,64 (0,34 till 1,20)</p> <p>Fezolinetant 45mg 0,57 (0,31 till 1,06)</p> <p>Elinzanetant 120mg 0,62 (0,15 till 2,60)</p>	

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Depypere et al., 2019 [7]	Ingick i SÖ
Fraser et al., 2020 [8]	Ingick i SÖ
Johnson et al., 2023 [9]	Ingick i SÖ
Lederman et al., 2023 [10]	Ingick i SÖ
Neal-Perry et al., 2023 [12]	Ingick i SÖ
Pinkerton et al., 2024 [13]	Ingick i SÖ
Ruan et al., 2024 [11]	Ingick i SÖ
Simon et al., 2023 [14]	Ingick i SÖ
Trower et al., 2020 [15]	Ingick i SÖ

Referenser

- de Oliveira HM, Diaz CAV, Barbosa LM, Flávio-Reis VHP, Zamora FV, Gonçalves Barbosa Júnior O. Efficacy and safety of fezolinetant and elinzanetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2025; 195:108220.
- Menegaz de Almeida A, Oliveira P, Lopes L, Leite M, Morbach V, Alves Kelly F, et al. Fezolinetant and Elinzanetant Therapy for Menopausal Women Experiencing Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2025.
- (PRAC) PRAC. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). I: Liminga UW, red. EMA/PRAC/568149/2024 Human Medicines Division; 2024; 2024.
- a/s AP. Veoza (fezolinetant): risk för läkemedelsinducerad leverskada och nya rekommendationer för övervakning av leverfunktionen före och under behandling - DHPC. I: Cockburn E, red. <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/nyheter/dhpc/veoza-fezolinetant-dhpc-2025-01-13.pdf>: Läkemedelsverket; 2025.

5. Läkemedelsverket. Veoza (fezolinetant): risk för läkemedelsinducerad leverskada samt övervakning av leverfunktionen före och under behandling. 2025 13/01/2025. Hämtad 2025 06/03 från: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/veoza-fezolinetant-risk-for-lakemedelsinducerad-leverskada-och-samt-overvakning-av-leverfunktionen-fore-och-under-behandling>
6. Läkemedelsverket. Ökad risk för leverskador av klimakterieläkemedlet Veoza. 2024 02/12/2024. Hämtad 2025 03/06 från: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/okad-risk-for-leverskador-av-klimakterielakemedlet-veoza>
7. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, et al. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(12):5893-905.
8. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause.* 2020; 27(4):382-92.
9. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(8):1981-97.
10. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet.* 2023; 401(10382):1091-102.
11. Ruan X, Bai W, Ren M, Kim T, Lee JY, Chuang FC, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause among women in East Asia: a phase 3 randomized study (MOONLIGHT 1). *J Int Med Res.* 2024; 52(5):3000605241247684.
12. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2023; 141(4):737-47.
13. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *Jama.* 2024.
14. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause.* 2023; 30(3):239-46.

15. Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause*. 2020; 27(5):498-505.
16. Medicine NLo. ClinicalTrials.gov - Elinzanetant. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Elinzanetant>
17. Medicine NLo. ClinicalTrials.gov - Fezolinetant. 2025. Hämtad 2025 07/03 från: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Fezolinetant>

Id 10: Behandling med lokalt östrogen

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer med urogenitala besvär som kan relateras till östrogenbrist:

Erbjud behandling med lokalt östrogen.

Prioritet: 5.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har möjligen effekt på symtom. *Kommentar:* Den samlade kliniska erfarenheten visar på att åtgärden har god effekt. Kunskapsunderlaget har låg tillförlitlighet pga. låg kvalitet på de inkluderade studierna.

Om tillståndet

Ungefär hälften av alla postmenopausala personer har symtom på vulvovaginal atrofi, som beror på låga östrogennivåer. Symtomen tilltar ofta med åldern och omfattar:

- vaginal torrhets känsla, sveda och irritation
- samlagssmärta eller minskad lubrikation
- överaktiv blåsa, dysuri eller urinträngningar
- upprepade urinvägsinfektioner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Lokalbehandling med lågpotenta östrogener, genom exempelvis vaginaltablett, kräm, gel, vaginalring eller vagitorium, kan användas för att lindra de urogenitala besvären.

Slutsatser om åtgärden

För personer med urogenitala besvär som kan relateras till östrogenbrist ger behandling med lokalt östrogen följande effekt på symtomlindring, jämfört med att inte behandla med lokalt östrogen:

- Möjligtvis ingen skillnad i vaginalt mognadsindex (Medelvärdeskillnad = -1,96 [95% KI -13,20 till 9,28]; $p = 0,73$, ingen skillnad mellan lokalt östrogen och placebo) (låg tillförlitlighet)
- Möjligtvis en skillnad i smärta vid samlag (Medelvärdeskillnad = -0,52 [95% KI -0,63 till -0,41]; $p < 0,00001$ till fördel för lokalt östrogen) (låg tillförlitlighet)

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av lokalt östrogen på vaginalt PH, vaginal torrhet och inkontinensbesvär är otillräckligt då dessa utfallsmått har en mycket låg tillförlitlighet.

Ger åtgärden några biverkningar eller önskade effekter?

Biverkningsfrekvensen med lokala östrogenpreparat (vaginal ring, vaginal kräm och vaginal tablett) är mindre än 10 procent och symtomen är oftast lindriga och övergående.

Vanliga biverkningar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) är: urinvägsinfektion/vaginal infektion, buksmärta, illamående, huvudvärk, klåda, överdriven svettning, irriterad blåsa, onormal vaginal blödning, vaginal irritation och genital klåda.

Mindre vanliga biverkningar ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) är: överkänslighetsreaktioner, vätskeansamling i kroppen, bröstspänningar, vaginal tryckkänsla, svampinfektion i underlivet, hudutslag, viktökning, blodvallning och hypertoni.[1]

Vilka studier ingår i granskningen?

En systematisk översikt (SÖ) med meta-analys från 2024 inkluderades i underlaget och är sammanställd i tabellerna nedan [2]. Ytterligare en SÖ från 2024 identifierades [3], men denna översikt saknade meta-analys varpå den SÖ med meta-analys valdes utifrån det bättre underlaget för evidensgradering. En SÖ från 2023[4] kvalitetsgranskades eftersom den undersökte effekten av lokalt östrogen på inkontinensbesvär, ett utfallsmått som ingen av översikterna från 2024 undersökte. Översikten exkluderades dock på bas av hög risk för bias. Istället inkluderades två RCT-studier [5, 6] som undersökte effekten av lokalt östrogen på utfallsmåttet inkontinensbesvär. En sammanslagning av effekt var ej möjlig då studiernas

utfallsmått skiljde sig åt. Studiernas enskilda resultat är tabellerade under rubriken ”översikt över inkluderade studier”.

Hälsoekonomisk bedömning

De läkemedel för behandling med lokalt östrogen, för personer med urogenitala besvär, som ingår i den svenska läkemedelsförmånen bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har lokalt östrogen på personer som är i eller har genomgått klimakteriet och som har något av följande besvär: miktionsbesvär, torra slemhinnor i underlivet, smärta vid samlag eller, minskad lubrikation, jämfört med att inte få lokalt östrogen? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Person över 45 år med något av följande symtom: miktionsbesvär, torra slemhinnor i underlivet, smärta vid samlag eller minskad lubrikation relaterat till östrogenbrist
- **Åtgärd** (intervention – I): Behandling med lokalt östrogen
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen behandling, placebo
- **Utfallsmått** (outcome – O): Symtomlindring, livskvalitet
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	413
Studier som relevansbedömdes i fulltext	7
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ, 3 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	1 SÖ, 2 RCT

Litteratursökning

Databas: CINAHL **Databasleverantör:** EBSCO **Datum:** 2024-11-20

Ämne: Id10 Vilken effekt har lokalt östrogen på person som är i eller har genomgått klimakteriet och som har något av följande besvär: miktionsbesvär, torra slemhinnor i underlivet, smärta vid samlag eller minskad lubrikation, jämfört med att inte få lokalt östrogen?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MH/FT	(MH "Perimenopause") OR (MH "Postmenopause") OR (MM "Climacteric") OR (MM "Menopause") OR TI (menopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus*) OR AB (menopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus*)	128766
2.	MH/FT	(MH "Genitourinary Syndrome of Menopause") OR TI, AB ("urogenital atrophic skin change*" OR "urogenital atrophy" OR "genitourinary syndrome" OR "genitourinary symptom*" OR "atrophic vaginitis" OR "vaginal atrophy" OR "vulvovaginal atrophy" OR lubrication OR "sexual dysfunction" OR "sexual function*" OR "pain intercourse" OR "painful intercourse")	9513
3.	MH/FT	(MH "Estrogens/TU") OR (MH "Estradiol/TU") OR (MH "Estriol/TU") OR TI (estrogen OR oestrogen* OR estriol* OR estradiol*)	9825
4.	MH/FT	(MH "Administration, Intravaginal") OR (MH "Vaginal Creams, Foams and Jellies") OR (MH "Gels") OR (MH "Capsules") OR TI, AB (cream* OR jelly OR jellies OR foam* OR gel OR gels OR "vaginal tablet*" OR "vaginal ring*" OR capsul* OR suppository* OR pessar* OR "locally delivered" OR intravaginal administration" OR "vaginal administration" OR "vaginal instillation" OR "intravaginal instillation")	46753
5.		3 AND 4	428
6.	FT	TI, AB("Vaginal estrogen*" OR "local estrogen*" OR "intravaginal estrogen*" OR "Vaginal estrogen*" OR "local oestrogen*" OR "intravaginal oestrogen*" OR "intravaginal estriol*" OR "vaginal estriol*" OR "vaginal estradiol*" OR "intravaginal estradiol*" OR "topical estrogen*" OR "topical oestrogen*" OR "topical estriol" OR "topical estradiol" OR "local estriol" OR "local estradiol")	452
7.		5 OR 6	720

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
8.		1 AND 7 English, Swedish, Danish, Norwegian	226
9.		8 AND TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	16
10.		8 AND TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "comparative study")	86

Ebsco databaser:

*) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2024-11-21

Ämne: Id10 Vilken effekt har lokalt östrogen på person som är i eller har genomgått klimakteriet och som har något av följande besvär: miktionsbesvär, torra slemhinnor i underlivet, smärta vid samlag eller minskad lubrikation, jämfört med att inte få lokalt östrogen?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	FT	(menopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus*) AND ("urogenital atrophic skin changes" OR "genitourinary syndrome" OR "genitourinary symptoms" OR "genital symptoms" OR "atrophic vaginitis" OR "vaginal atrophy" OR "vulvovaginal atrophy" OR "sexual dysfunction" OR "pain during intercourse" OR sexual NEXT function*);ti,ab,kw	1657

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
2.	FT	(estrogen OR oestrogen* OR estriol* OR estradiol*):ti,kw	15595
3.	FT	(cream* OR jelly OR jellies OR foam* OR gel OR gels OR vaginal NEXT tablet* OR vaginal NEXT ring* OR capsul* OR suppositor* OR pessar* OR "locally delivered" OR "intravaginal administration" OR "vaginal administration" OR "vaginal instillation" OR "intravaginal instillation")	80419
4.		2 AND 3	1181
5.	FT	("Vaginal estrogen" OR "local estrogen" OR "intravaginal estrogen" OR "Vaginal estrogen" OR "local oestrogen" OR "intravaginal oestrogen" OR "intravaginal estriol" OR "vaginal estriol" OR "vaginal estradiol" OR "intravaginal estradiol" OR "topical estrogen" OR "topical oestrogen" OR "topical estriol" OR "topical estradiol" OR "local estriol" OR "local estradiol"):ti,ab	526
6.		4 OR 5	1459
7.		1 AND 6 English	350

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-11-20

Ämne: Id10 Vilken effekt har lokalt östrogen på person som är i eller har genomgått klimakteriet och som har något av följande besvär: miktionsbesvär, torra slemhinnor i underlivet, smärta vid samlag eller minskad lubrikation, jämfört med att inte få lokalt östrogen?

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Maja Österlund KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Climacteric"[Mesh:NoExp] OR "Menopause"[Mesh] OR climacteric[tiab] OR menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab]	128234

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
2.	FT	urogenital atrophic skin change*[tiab] OR urogenital atrophy[tiab] OR genitourinary syndrome[tiab] OR genitourinary symptom*[tiab] OR atrophic vaginitis[tiab] OR vaginal atrophy[tiab] OR vulvovaginal atrophy[tiab] OR lubrication[tiab] OR sexual dysfunction[tiab] OR sexual function*[tiab] OR "pain intercourse"[tiab:~2] OR painful intercourse[tiab]	35485
3.	Mesh/FT	"Estrogens/therapeutic use"[Mesh] OR Estriol/therapeutic use[Mesh] OR "Estradiol/therapeutic use"[Mesh] OR estrogen*[ti] OR oestrogen*[ti] OR estriol*[ti] OR estradiol*[ti]	105224
4.	Mesh/FT	"Administration, Intravaginal"[Mesh] OR Capsules[Mesh] OR "Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh] OR Gels[Mesh] OR ((cream*[tiab] OR jelly[tiab] OR jellies[tiab] OR foam*[tiab] OR gel[tiab] OR gels[tiab] OR vaginal tablet*[tiab] OR vaginal rings[tiab] OR capsul*[tiab] OR suppository*[tiab] OR pessar*[tiab] OR locally delivered[tiab] OR intravaginal administration*[tiab] OR vaginal administration*[tiab] OR vaginal instillation[tiab] OR intravaginal instillation[tiab] OR vaginal[ti] OR intravaginal[ti]) NOT medline[sb])	185907
5.		3 AND 4	1110
6.	FT	Vaginal estrogen*[tiab] OR local estrogen*[tiab] OR intravaginal estrogen*[tiab] OR Vaginal estrogen*[tiab] OR local oestrogen*[tiab] OR intravaginal oestrogen*[tiab] OR intravaginal estriol*[tiab] OR vaginal estriol*[tiab] OR vaginal estradiol*[tiab] OR intravaginal estradiol*[tiab] OR topical estrogen*[tiab] OR topical oestrogen*[tiab] OR topical estriol[tiab] OR topical estradiol[tiab] OR local estriol[tiab] OR local estradiol[tiab]	1593
7.		5 OR 6	2381
8.		1 AND 2 AND 7 English, Swedish, Danish, Norwegian	537
9.		8 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	49

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
10.		8 AND Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	166

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

***) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vaginalt mognadsindex (utifrån mognadsvärde för ytliga och parabasala celler hos patienter med vaginal atrofi)			Medelvärdesskillnad = -1,96 (95% KI - 13,20 till 9,28); p= 0,73		N=3954 (3) [2]	Låg ⊕⊕○○	-2 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt till viss del bristande precision i den sammanvägda effekten

Bilaga: Kunskapsunderlag

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vaginalt PH			Medelvärdeskillnad = -0,94 (95% KI -1,05 till -0,84); p <0,00001 till fördel för interventionen		N=2550 (8) [2]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av brister i tillförlitlighet genom inklusion av studier med hög risk för bias samt hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärden

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Dyspareunia (smärta vid samlag)			Medelvärdesskillnad = -0,52 (95% KI -0,63 till -0,41); p <0,00001 till fördel för interventionen		N=2741 (5) [2]	Låg ⊕⊕○○	-2 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt till viss del bristande precision i den sammanvägda effekten

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
Vaginal torrhet			Medelvärdesskillnad = -0,04 (95% KI -0,18 till -0,11); p= 0,73		N=1621 (4) [2]	Mycket låg ⊕○○○	-3 stegs avdrag i evidensstyrka på bas av hög heterogenitet mellan studier, utfallsmått och baslinjevärde samt bristande precision i den sammanvägda effekten

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vaginalt mognadsindex	Vaginalt PH	Dyspareunia	Vaginal torrhet	Övrigt
Ali et al. 2024 [2] SÖ med meta-analys, inkl. 18 RCT-studier Pakistan Låg risk för bias	Kvinnor post menopaus (minst 1 år sedan senaste mens) eller hysterektomiopererade Inklusionskriterier: RCT-studier, alla typer av intravaginala östrogenpreparat (oberoende av dos och applikation) kopplat till vaginal atrofi eller vaginit, studier med minst 2 veckors uppföljningstid Studieperiod: sökdatabasernas startår till och med juli 2023 Uppföljningstid: 2 till 24 veckor	I: behandlingsgrupp (erhållit lokal östrogenbehandling oavsett applikationsform eller dos) (n=2580) K: placebo (applikation utan östrogen) (n=1436)	Medelvärdes-skillnad= -1,96 (95% KI -13,20 till 9,28); p=0,73 N=3954	Medelvärdes-skillnad= -0,94 (95% KI -1,05 till -0,84); p<0,00001 till fördel för interventionen N=2550	Medelvärdes-skillnad= -0,52 (95% KI -0,63 till -0,41); p<0,00001 till fördel för interventionen N=2741	Medelvärdes-skillnad= -0,04 (95% KI -0,18 till -0,11); p=0,60 N=1621	

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vaginalt mognadsindex	Vaginalt PH	Dyspareunia	Vaginal torrhet	Övrigt
Dessole et al. 2004 [6] RCT Italien Måttlig risk för bias	Kvinnor post menopaus med urogenitala besvär i form av stress inkontinens, vaginal atrofi, historia av urinvägsinfektioner Studieperiod: maj 1999 till april 2002 Uppföljningstid: 6 månader efter behandling	I: intravaginalt östrogen (estriol) 1 mg per/dag i 2 veckor och sedan 2 mg/vecka i 6 månader (n=44) K: placebo (n=44) Bortfall= 12,5%	Andel förbättrade (6 mån): I: 68,2% K: 16% p<0,01 till fördel för lokalt östrogen	Andel 6 mån efter behandling (ingen signifikant skillnad i baslinjevärde mellan grupperna): I: 13,6% K: 45,4% p< 0,001 till fördel för lokalt östrogen	6 mån efter behandling: MUP (cm H2O): I: m (SD)= 62,15 ± (8,64) K: m (SD)= 49,40 ± (6,54) p< 0,05 till fördel för lokalt östrogen MUCP (cm H2O): I: m (SD)= 56,87 ± (9,23) K: m (SD)= 43,32 ± (6,32) p< 0,05 till fördel för lokalt östrogen	6 mån efter behandling: FUL (mm): I: m (SD)= 27,95 ± (3,13) K: m (SD)= 26,55 ± (2,48) p= ej signifikant PTR (%): I: m (SD)= 88,85 ± (9,66) K: m (SD)= 70,77 ± (9,04) p< 0,05 till fördel för lokalt östrogen	MUP= mean maximum urethral pressure MUCP= the mean maximum urethral closure FUL= mean functional urethral length PTR= abdominal pressure transmission ratio

Bilaga: Kunskapsunderlag

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Vaginalt mognadsindex	Vaginalt PH	Dyspareunia	Vaginal torrhet	Övrigt
Speroff 2003 [5] RCT USA Måttlig risk för bias	Kvinnor post menopaus (minst 6 mån eller 1 år sedan senaste menstruation) eller hysterektomiopererade med vallningssymtom Studieperiod: maj 1999 till april 2002 Uppföljningstid: 4, 8, 12 och 13 veckor efter behandlingsstart	I: grupp 1: intravaginalt östrogen (estradiol) 50 ug per/dag (n=113) grupp 2: intravaginalt östrogen (estradiol) 100 ug per/dag (n=112) K: placebo (n=108) Bortfall= 2%	I: 50 ug/dag: medelvärdeskillnad från baslinje (v13): -0,8 100 ug/dag: medelvärdeskillnad från baslinje (v13): -1,0 p= ej signifikant v.s. placebo	I: 50 ug/dag: medelvärdeskillnad från baslinje (v13): -0,6 100 ug/dag: medelvärdeskillnad från baslinje (v13): -0,5 p= ej signifikant v.s. placebo			

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Bapir et al. 2023 [4]	Hög risk för bias
Cardozo och Benness 2001 [7]	Hög risk för bias
Danan et al. 2024 [3]	Det fanns en SÖ med meta-analys från samma år som istället användes
Lethaby et al. 2016 [8]	Nyare SÖ användes

Referenser

1. Läkemedelsindustriföreningen. FASS vårdpersonal. Biverkningar utifrån lokala östrogenpreparat (Vagifem, Ovesterin, Oestring). 2024.
2. Ali A, Iftikhar A, Tabassum M, Imran R, Shaid MU, Hashmi MR, et al. Efficacy and Safety of Intravaginal Estrogen in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Menopausal Med.* 2024; 30(2):88–103.
3. Danan ER, Sowerby C, Ullman KE, Ensrud K, Forte ML, Zerzan N, et al. Hormonal Treatments and Vaginal Moisturizers for Genitourinary Syndrome of Menopause : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2024; 177(10):1400–14.
4. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, García-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, et al. Treatment of urge incontinence in postmenopausal women: A systematic review. *Arch Ital Urol Androl.* 2023; 95(3):11718.
5. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(4):823–34.
6. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause.* 2004; 11(1):49–56.
7. Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women--a double-blind placebo-controlled study. *Journal of obstetrics and gynaecology.* 2001; 21(4):383–5.
8. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8):Cd001500.

Stärk kompetensen

Id 11: Kompetensutveckling för personal i primärvården

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För personer med symtom som kan bero på klimakteriet:

Säkerställ kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården.

Prioritet: 5.

Motivering

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden bidrar till bättre omhändertagande av personer med klimakteriebesvär, enligt beprövad erfarenhet. *Kommentar:* Kunskapen om klimakteriet är generellt låg inom hälso- och sjukvården. Samtidigt är klimakteriet ett komplext tillstånd som en stor del av befolkningen genomgår. Kompetensutveckling för personal skulle kunna hjälpa till att identifiera patientgruppen, erbjuda vård, bidra till att undvika feldiagnostisering och felbehandling samt leda till bättre utnyttjande av resurser.

Om tillståndet

Klimakteriet definieras som perioden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Debut, omfattning och symtom samt symtomens intensitet varierar mellan individer men kan innebära svåra symtom, bristande förståelse från omgivningen och nedsatt livskvalitet. Kunskapen om klimakteriet och behandling av klimakteriebesvär i primärvården varierar. Varierande kunskap och erfarenhet av utredningsmetoder och behandlingsalternativ kan leda till ojämlik och ineffektiv vård.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Om åtgärden

Åtgärden syftar till att höja kompetensen hos personalen i primärvården, som möter personer med konstaterade eller misstänkta klimakteriebesvär.

Kompetensutvecklingen innefattar information och kunskap om tillståndet och typiska symtom, samt om rådgivning och behandlingsalternativ. Bättre kunskap om symtom och behandlingsalternativ kan leda till att fler personer upptäcks och får rätt insatser. Tidiga insatser kan minska lidandet och förbättra livskvaliteten för personer med klimakteriebesvär.

Kompetensutvecklingen kan genomföras på olika sätt beroende på regionala förutsättningar och behov.

Slutsatser om åtgärden

Kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården bidrar till att personer med symtom som kan bero på klimakteriet får ett bättre omhändertagande, jämfört med ingen kompetensutveckling (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga studier, eller pågående studier, som uppfyllde PICO och kan bidra till att besvara frågeställningen har identifierats. En RCT-studie kvalitetsgranskades [1], men bedömdes ha hög risk för bias på grund av stort bortfall och brister i randomiseringsförfarande och exkluderades därför ifrån underlaget. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se konsensusutlåtande nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården bidrar till att personer med symtom som kan bero på klimakteriet får ett bättre omhändertagande, jämfört med ingen kompetensutveckling.

Konsensus uppnåddes efter att 100 procent av 60 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Slutsatsen om effekt i detta kunskapsunderlag bygger på konsensus i en expertpanel, och det saknas därmed en kvantitativ skattning av åtgärdens

effekt. Hälsoekonomisk bedömning enligt Socialstyrelsens modell är därför inte möjlig.

Fråga enligt PICO-formatet

Vilken effekt har kompetensutveckling om klimakteriet för primärvårdspersonal på omhändertagandet av personer med klimakteriebesvär, jämfört med ingen kompetensutveckling? Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): person med klimakteriebesvär
- **Åtgärd** (intervention – I): kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): ingen kompetensutveckling
- **Utfallsmått** (outcome – O): Omhändertagande, livskvalitet, symtomlindring, tid till upptäckt
- **Studietyper** (study design – S): Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade prövningar

Sökdokumentation och urval

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	87
Studier som relevansbedömdes i fulltext	3
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 1 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 0 RCT

Litteratursökning

Databas: Cinahl **Databasleverantör:** Ebsco **Datum:** 2024-10-05
Ämne: ID11 Kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården
Sökning gjord av: Lisa Keskitalo
På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE	(MM "Climacteric") OR (MM "Menopause+") OR (MM "Hot Flashes")	14,315

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
2.	FT/ti,	TI (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy")	13,339
3.	FT/ti	AB (Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR "vasomotor symptom*" OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy")	18,323
4.		1 OR 2 OR 3	30,500
5.	DE	(MH "Primary Health Care/ED") OR (MH "Occupational Health Services/ED") OR (MH "Personnel, Health Facility/ED") OR (MH "Mental Health Personnel/ED") OR (MH "Counselors/ED") OR (MH "Gynecology/ED") OR (MH "Gynecologic Nursing/ED") OR (MH "Nurse Midwifery/ED") OR (MH "Physicians/ED") OR (MH "Nutritionists/ED") OR (MH "Physical Therapists/ED") OR (MH "Nurses/ED") OR (MH "Psychiatrists/ED") OR (MH "Professional Competence") OR (MH "Clinical Competence/ED") OR (MH "Education, Competency-Based/ED") OR (MH "Staff Development") OR (MH "Staff Nurses/ED") OR (MH "Medical Staff/ED") OR (MH "Program Development/ED") OR (MH "Professionalism/ED") OR (MH "Education, Continuing") OR (MH "Curriculum") OR (MH "Women's Health/ED")	102,518
6.	FT/TI	TI ("competence-based education" OR "competence development" OR "continuing education*" OR "continuous education*" OR "life long learning" OR "continuing medical education*" OR "continuous learning" OR "professional competenc*" OR curricul* OR "professional education*" OR "short term course*" OR "inservice training" OR "skill development" OR "skills development" OR "staff development" OR "staff education*" OR "staff training" OR "residency program*")	25,601
7.	FT/AB	AB ("competence-based education" OR "competence development" OR "continuing education*" OR "continuous education*" OR "life long learning" OR "continuing medical education*" OR "continuous learning" OR "professional competenc*" OR curricul* OR "professional education*" OR "short term course*" OR "inservice training" OR "skill development" OR "skills development" OR "staff development" OR "staff education*" OR "staff training" OR "residency program*")	58,216

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
8.		5 OR 6 OR 7	153,790
9.	DE/FT/TI	(MH "Health Personnel") OR TI ("care worker*" OR clinician* OR counselor* OR dietitian* OR doctor* OR employee* OR GP OR GPs OR gynecologist* OR gynaecologist* OR "healthcare worker*" OR "health worker*" OR inhouse OR midwif* OR labour* OR midwives OR manpower* OR nurs* OR nutritionist* OR obstetrician* OR personnel OR "physical therapist*" OR physician* OR physiotherapist* OR practitioner* OR "primary care" OR "primary health care" OR psychologist* OR psychiatrist* OR "primary healthcare" OR professional* OR profession* OR provider* OR resident OR residents OR "social worker*" OR specialist* OR staff OR surgeon* OR therapist* OR trainee* OR worker* OR workforce)	796,443
10.	DE/FT/TI	(MM "Education") OR TI (competenc* OR learning* OR workshop* OR teach* OR module* OR seminar* OR lecture* OR education*)	258,217
11.		8 OR (9 AND 10)	199,516
12.		4 AND 11 ; Academic journals	109
13.		("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	
14.		12 AND 13 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	1
15.		12 AND TI (review*) Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	1
16.		TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design" OR "comparative study")	

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
17.		12 AND 16 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	11
18.		12 AND (MH "Qualitative Studies") Danish, English, Norwegian, Swedish	2

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Cochrane **Datum:** 2024-10-02
Ämne: ID11 Kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården
Sökning gjord av: Lisa Keskitalo
På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Menopause] this term only OR MeSH descriptor: [Climacteric] this term only OR MeSH descriptor: [Hot Flashes] this term only	7666
2.	FT/ti, ab, kw	("climacteric syndrome" OR climacteric NEXT symptom* OR "genitourinary syndrome" OR menopausal NEXT symptom* OR menopause NEXT symptom* OR vasomotor symptom*):ti,ab,kw	3675
3.	Ft/ti, ab, kw	(Climacteric* OR Menopaus* OR Perimenopaus* OR Post-Menopaus* OR Pre-Menopaus* OR Premenopaus* OR "hot flushes" OR "hot flashes" OR vasomotor NEXT symptom* OR "genitourinary syndrome" OR "vaginal atrophy"):ti	3245
4.		1 OR 2 OR 3	10454
5.	FT/TI, AB, KW	("competence-based education" OR "competence development" OR continuing NEXT education* OR continuous NEXT education* OR "life long learning" OR continuing NEXT medical NEXT education* OR "continuous learning" OR professional NEXT competenc* OR curricular* OR professional NEXT education* OR short NEXT term NEXT course* OR "inservice training" OR "skill development" OR "skills development" OR "staff development" OR staff NEXT education* OR "staff training" OR residency NEXT program*):ti,ab,kw	11786

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
6.	FT/TI, AB, KW	(care NEXT worker* OR clinician* OR counselor* OR dietitian* OR doctor* OR employee* OR GP OR GPs OR gynecologist* OR gynaecologist* OR healthcare NEXT worker* OR health NEXT worker* OR inhouse OR midwif* OR labour* OR midwives OR manpower* OR nurs* OR nutritionist* OR obstetrician* OR personnel OR physical NEXT therapist* OR physician* OR physiotherapist* OR practitioner* OR "primary care" OR "primary health care" OR psychologist* OR psychiatrist* OR "primary healthcare" OR professional* OR profession* OR provider* OR resident OR residents OR social NEXT worker* OR specialist* OR staff OR surgeon* OR therapist* OR trainee* OR worker* OR workforce):ti AND (competenc* OR learning* OR workshop* OR teach* OR module* OR seminar* OR lecture* OR education*):ti	4924
7.		4 OR 5	15803
8.		3 AND 6	CDSR 0 Central 12

Cochrane library:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er - sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Databas: Pubmed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2024-10-05

Ämne: ID11 Kompetensutveckling om klimakteriet för personal i primärvården

Sökning gjord av: Lisa Keskitalo

På uppdrag av: Maja Österlund, KHS/VHS2

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/tiab	"Climacteric"[Majr:NoExp] OR "Menopause"[Majr] OR "Hot Flashes"[Majr] OR ((climacteric*[tiab] OR menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab] OR pre-menopaus*[tiab] OR premenopaus*[tiab] OR hot flashes[tiab] OR hot flushes[tiab]) NOT Medline[sb])	49,924

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
2.	FT/tiab	climacteric syndrome[tiab] OR climacteric symptom*[tiab] OR genitourinary syndrome[tiab] OR menopausal symptom*[tiab] OR vasomotor symptom*[tiab] OR menopausal symptom*[tiab] OR menopause symptom*[tiab] OR climacteric symptom*[tiab] OR vaginal atrophy[tiab]	9,458
3.	FT/ti	climacteric*[ti] OR menopaus*[ti] OR perimenopaus*[ti] OR post-menopaus*[ti] OR premenopaus*[ti]	23,173
4.		1 OR 2 OR 3	57,117
5.	Mesh/tiab	"Health Personnel/education"[Mesh] OR "Counselors/education"[Mesh] OR "Gynecology/education"[Mesh] OR "General Practitioners/education"[Mesh] OR "Nurse Midwives/education"[Mesh] OR "Nutritionists/education"[Mesh] OR "Physical therapists/education"[Mesh] OR "Surgeons/education"[Mesh] OR "Professional Competence"[Majr] OR "Clinical Competence"[Majr] OR "Education, Continuing"[Mesh] OR "Competency-Based Education"[Mesh] OR "Inservice Training"[Mesh] OR "Staff Development"[Mesh] OR "Education, Professional"[Mesh] OR Education, Medical, Continuing[Mesh] OR "Health Personnel/education"[Mesh] OR "Curriculum"[Mesh] OR ((competence-based education[tiab] OR competence development[tiab] OR continuing education*[tiab] OR continuous education*[tiab] OR life long learning[tiab] OR continuing medical education*[tiab] OR continuous learning[tiab] OR professional competenc*[tiab] OR curricul*[tiab] OR professional education*[tiab] OR short term course*[tiab] OR inservice training[tiab] OR skill development[tiab] OR skills development[tiab] OR staff development[tiab] OR staff education*[tiab] OR staff training[tiab] OR life long learning[tiab]) NOT Medline[sb]) OR residency program*[tiab]	482,886

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
6.	Mesh/ti	"Health Personnel"[Majr] OR care worker*[ti] OR clinician*[ti] OR counselor*[ti] OR dietitian*[ti] OR doctor*[ti] OR employee*[ti] OR GP[ti] OR GPs[ti] OR gynecologist*[ti] OR gynaecologist*[ti] OR healthcare worker*[ti] OR health worker*[ti] OR inhouse[ti] OR midwif*[ti] OR labour*[ti] midwives[ti] OR manpower*[ti] OR nurs*[ti] OR nutritionist*[ti] OR obstetrician*[ti] OR personnel[ti] OR physical therapist*[ti] OR physician*[ti] OR physiotherapist*[ti] OR practitioner*[ti] OR primary care[ti] OR primary health care[ti] OR psychologist*[ti] OR psychiatrist*[ti] OR primary healthcare[ti] OR professional*[ti] OR profession*[ti] OR provider*[ti] OR resident[ti] OR residents[ti] OR social worker*[ti] OR specialist*[ti] OR staff[ti] OR surgeon*[ti] OR therapist*[ti] OR trainee*[ti] OR worker*[ti] OR workforce[ti]	865,788
7.	Mesh/ti	"Education"[Majr:NoExp] OR competenc*[ti] OR learning*[ti] OR e-learning[ti] OR workshop*[ti] OR teach*[ti] OR module*[ti] OR seminar*[ti] OR lecture*[ti] OR education*[ti]	534,957
8.		5 OR (6 AND 7)	505,064
9.		4 AND 8	124
10.	Mesh/tiab	"Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	
11.		9 AND 10	3
12.		9 AND Filters applied: Review Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	15
13.	Mesh/tiab	Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab] OR comparative study[tiab]) NOT Medline[sb])	

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
14.		9 AND 13 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	16
15.	Mesh/tiab	"Qualitative Research"[Mesh] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR "Focus Groups"[Mesh] OR "Surveys and Questionnaires"[Mesh:NoExp] OR qualitative study[tiab] OR qualitative research[tiab] OR qualitative design[tiab] OR qualitative assessment[tiab] OR evaluation study[tiab] OR questionnair*[tiab] OR survey*[tiab] OR focus group*[tiab] OR interview[tiab] OR descriptive[tiab] OR phenomenological[tiab] OR exploratory[tiab]	
16.		9 AND 15 Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	54

PubMed:

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

***) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Exkluderade studier

Exkluderade studier

Exkluderade studier efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Macpherson och Quinton 2022 [2]	Fel studiedesign
Rees et al. 2022 [3]	Fel studiedesign
Vesco et al. 2021 [1]	Hög risk för bias

Referenser

- Vesco KK, Leo MC, Bulkey JE, Beadle KR, Stoneburner AB, Francisco M, et al. Improving management of the genitourinary syndrome of menopause: evaluation of a health system-based, cluster-randomized intervention. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021; 224(1):62.e1-.e13.
- Macpherson BE, Quinton ND. Menopause and healthcare professional education: A scoping review. *Maturitas*. 2022; 166:89-95.

3. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022; 158:70-7.