



## SFOG-råd till hematologer och gynekologer angående gynekologisk kontroll av patienter inför och efter allogen stamcellstransplantation.

Dessa råd är sammanställda av hematologerna Mats Brune och Jan-Erik Johansson och gynekologerna Cecilia Kärrberg och Eva Smith Knutsson. Råden har diskuterats och godkänts av Vulv-ARG och Nätverket GvHD i kvinnliga genitalia; cervixcancerpreventionen har diskuterats i C-ARG.

### Innehållsförteckning

<b>Ordlista</b>	<b>2</b>
<b>Basdokument</b>	<b>3</b>
Faktaruta	3
Inför transplantation	3
Att beakta vid gynekologisk bedömning före allogen stamcellstransplantation	4
Uppföljning efter allogen stamcellstransplantation	5
Kontroll 3 mån efter transplantation	6
Kontroll 8 mån efter transplantation	6
Kontroll 12 mån efter transplantation	7
Vidare uppföljning hos specialkunnig gynekolog på hemortens kvinnoklinik	7
<b>Diagnostik av kronisk Graft-versus-Host Disease i kvinnliga genitalia</b>	<b>8</b>
<b>Diagnos + koder</b>	<b>9</b>
<b>Schema för behandling av genital Graft-versus-Host Disease</b>	<b>10</b>
<b>Behandling av prematur ovariell svikt och tidig menopaus hos allotransplanterade patienter</b>	<b>12</b>
<b>Remiss gynekologisk bedömning inför allogen stamcellstransplantation</b>	<b>14</b>
<b>Patientinformation om gynekologisk kontroll inför och efter allogen stamcellstransplantation</b>	<b>16</b>
<b>Remiss gynekologisk bedömning efter allogen stamcellstransplantation</b>	<b>18</b>
<b>Referenser</b>	<b>20</b>

## Ordlista

alloSCT: allogen stamcelltransplantation

DHEA: dehydroepiandrosteron

DHEAS: dehydroepiandrosteronsulfat

GvH: Graft-versus-Host Disease – i samtal med patienter

GvHD: Graft-versus-Host Disease

HPV: humant papillomvirus

HRT: hormone replacement therapy

KK: kvinnokliniken

LPK: leukocyter

MHT: menopausal hormonterapi

PAL: patientansvarig läkare

RCT: randomised controlled trial

STI: sexuellt överförda infektioner

T: testosteron

TPK: trombocyter

VVA: vulvo-vaginal atrofi

## SFOG-råd till hematologer och gynekologer angående gynekologisk kontroll av patienter inför och efter allogen stamcellstransplantation (alloSCT)

### Faktaruta

- Inför alloSCT ska alla kvinnor bedömas av gynekolog vid kvinnoklinik. Detsamma gäller transpersoner med kvinnliga genitalia oavsett om det är kvarvarande ursprungliga genitalia eller nya genitalia skapade via plastikkirurgi. Gynekologen bör vara specialistläkare med kolposkopi-kunskap.
- Efter transplantationen remitteras patienten åter av hematologen till kvinnokliniken på hemortssjukhuset. Patienten följs sedan vid kvinnokliniken enligt strukturerat schema nedan. Journalkopia sänds till hematologen efter varje gynekologbesök.
- Vid diagnos av eller misstanke om Graft-versus-Host Disease (GvHD) remitteras patienten till kvinnokliniken vid det regionsjukhus, där hen transplanterades och där alla patienter med genital GvHD följs. All behandling av genital GvHD bör ske i samråd med hematologen, eftersom förekomst av genital GvHD påverkar hematologens bedömning av patientens totala situation, och med dermatovenereolog. Journalkopia sänds till hematologen efter varje gynekologbesök.
- Alla allogent stamcellstransplanterade, även patienter utan GvHD, har ökad risk för epiteliära maligniteter och skall följas livslångt. Uppföljning görs med gynekologiskt cellprov som analyseras för humant papillomvirus (HPV) och cytologi. Klinisk undersökning av anogenitalregionen avseende atypier görs på hemortens kvinnoklinik, där cellatypier sköts. Vid multifokala atypier remitteras patienten till regionklinik.



### Inför transplantation

Konsultremiss för gynekologisk bedömning bör skickas av ansvarig hematolog senast när preliminär tid för alloSCT bestämts, (se förslag på remissinnehåll sid. 15-17). Remissen ställs till kvinnokliniken (KK) vid det sjukhus, som patienten tillhör, och handläggs där av specialkunnig gynekolog, gärna kolposkopist. Vid behov av fertilitetsbevarande behandling remitteras patienten av ansvarig hematolog även till reproduktionsmedicinsk enhet.

I remissen anges hematologisk diagnos, beräknad tidpunkt för transplantation, alla telefonnummer till patienten samt telefonnummer till patientansvarig läkare (PAL) på hematologkliniken. Patienten bör inte undersökas i cytopen fas efter cytostatikabehandling, dvs. med neutropeni eller trombocytopeni. Hematologen föreslår lämpligt tidsintervall för undersökning.

Behandlingen före och efter transplantationen är kraftigt immunhämmande och kan innebära progress av en latent eller manifest gynekologisk malignitet (1). Möjligheterna till kirurgiska ingrepp är begränsade 6 – 12 månader efter transplantationen.

Gynekologisk patientinformation, *som kan lämnas av hematologen till patienten* i samband med att remissen skrivs, finns efter remissförslaget.

## Att beakta vid gynekologisk bedömning före alloSCT

- Tidigare eller aktuell gynekologisk malignitet, genital lichen eller annan genital hud-slemhinn sjukdom (2).
- Anamnes avseende tidigare eller aktuell sexuellt överförd infektion (STI) eller annan genital infektion. Bedömning av aktuellt status avseende infektion och ställningstagande till STI-screening. Eventuell infektion behandlas i samråd med hematologen, eftersom det kan vara aktuellt med annan infektionsbehandling samtidigt, och vid behov även med STI-mottagningen.
- Genomgång av historik avseende gynekologiska cellprover och eventuell tidigare utredning och behandling av dysplasi. Nytt cellprov med analys av HPV och cytologi.
- Kolposkopi görs på indikation. Snabb handläggning rekommenderas. Cervixdysplasi bör handläggas enligt nationellt vårdprogram och om möjligt behandlas före transplantationen. [www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/](http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/)
- Om suspekt gynekologisk malignitet eller premalignt tillstånd behöver utredas – beakta tidsaspekten och samråd med ansvarig hematolog.
- Risken för komplikationer (levertoxicitet och trombos) i samband med transplantationen kan öka om patienten under och efter transplantationsförloppet står på preparat som innehåller systemiskt gestagen eller östrogen, dvs menopausal hormonterapi (MHT) tidigare benämnt HRT (hormone replacement therapy), minipiller, kombinerade p-piller, p-ring, p-plåster, p-stav eller p-spruta. Systemiskt östrogen och gestagen utsättes 4–6 veckor före transplantationen. Hormonspiral och lokalt östrogen kan bibehållas.
- Om patienten har hormonspiral, tag ställning till indikation (antikonception, menorrhagi, endometrioskydd vid MHT, profylax mot recidiv av endometrios). Hormonspiral (Mirena/Jaydess/Kyleena/Levosert) kan som regel sitta kvar då spiralen utgör god profylax mot menorrhagi. Samråd med remitterande hematolog vid behov.
- Kopparspiral ska avlägsnas, när mer än 5 dygn gått sedan senaste coitus och senast 4 veckor före transplantationen på grund av infektionsrisken.
- Transplantation orsakar för tidig menopaus hos flertalet patienter (3). Detta bör **patienten informeras om**, liksom om att lokala atrofisymtom kan uppträda ganska snabbt efter transplantationen. Ge instruktion till patient och hematolog om att lokalt östrogen kan påbörjas så snart patienten börjar känna lokala besvär efter transplantationen, om inte någon kontraindikation finns. *Diskutera val av preparat* till vagina och vulva med patienten och rekommendera dessa i remissvaret till hematologen (t ex Ovesterin, Blissel, Vagifem, Vagidonna, Estrokad, Oestring). Preferenserna är olika för olika människor. Alla har inte råd med alla preparat.
- Ställningstagande till antikonception. Inför och efter transplantationen bör kondom rekommenderas så länge patienten har en ökad infektionsrisk (som hematologerna informerar om). Kondom rekommenderas även vid kontraindikation mot systemiskt östrogen och/ eller gestagen i form av patologiska levervärden eller ökad trombosrisk på grund av immobilisering och/eller kortisonbehandling (se nedan). Kondom ger infektionsskydd och har

ingen kontraindikation förutom allergi, då latexfria kondomer av plast- eller polyisopren rekommenderas. Föreslå tillägg av vattenbaserat glidmedel för att skydda slemhinnorna.

- Förbered patienten och eventuell partner på att sexuell lust och ork kommer att vara nedsatt i början efter transplantationen, men att fysisk närhet ändå kan kännas bra för både kropp och själ (4, 5). Rekommendera patienten att inköpa en vaginalstav och föra in den i vagina en gång i veckan för övervakning av eventuell förträngning av slidan, se Patientinformationen!
- Graviditet är kontraindicerad under cellgifts- eller strålbehandling inför transplantationen och olämplig under minst två år efter. För en dialog med patienten om detta och om vikten av antikonception. Samråd med hematolog inför ev. graviditet.
- Risken för blödningar och infektioner ökar under den tid som patienten har låga trombocyter (TPK) och leukocyter (LPK) eller har GvHD med systemisk kortisonbehandling.
- Menorragi. Rekommendera hematolog att sätta in Cyklokapronbehandling vid behov.
- Vid känd eller misstänkt dermatos/slemhinnesjukdom (lichen planus eller lichen sclerosus) bör px tas och fotodokumentation utföras så att detta inte förväxlas med genital kronisk GvHD efter transplantationen. Bedöm i samråd med dermatolog om patientens pågående behandling är optimal.

## Uppföljning efter allogen stamcellstransplantation

Remiss skrivs från hematologen till kvinnokliniken vid det sjukhus patienten tillhör 1–3 månader efter stamcellstransplantation, (se förslag på remissinnehåll efter patientinformationen). Efter varje besök på KK (alltså inte enbart remissbesöket) ska journalkopia skickas till hematologen för kännedom.

- Efter allotransplantation utvecklar mer än hälften av patienterna *genital GvHD (av patienterna benämnt GvH)* med debut vanligast 3–12 mån efter transplantationen (6). Det kan dock debutera långt senare, 8 år eller mer. Kliniskt kan genital GvHD manifestera sig som torrhet, klåda, sveda, smärta vid eller utan beröring och dyspareuni. Patienten kan även vara symtomfri, särskilt om hon har vaginal GvHD (med uttalad stenosis!) och inte har samlag (6).
- Genital GvHD ger lichen planus liknande förändringar. De manifesterar sig som retikulära vita stråk, tunna, ömma slemhinnor trots adekvat lokal östrogentillförsel. Andra manifestationer av genital GvHD är samtidiga röda och vita fläckar i vulva som ger ett brokigt utseende, utbredda röda fläckar, erytem, i vulva samt sammanväxningar, synekier i vulva, även i form av labial fusion (inre labium insmält i yttre), clitoral hood agglutination (förhuden är adherent mot clitoris och går inte att föra tillbaka), ömma strängar i vaginalväggen och synekier i vagina inklusive partiell eller total stenosis. GvHD kan även ge lichen sclerosus liknande förändringar i form av vitaktiga och ibland scleroserande förändringar i vulva (7). Se kapitlet om diagnostik respektive behandling av genital GvHD.

### Kontroll 3 mån efter transplantation

- Ställningstagande till insättande av MHT vid prematur ovariell svikt och tidig menopaus eller vasomotorsymtom. Se SFOG Råd: Menopausal hormonbehandling (MHT), Endokrin-ARG och Bakgrundsdokument MHT. [www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/](http://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/)
- Se även nedan kapitlet "Behandling av prematur ovariell insufficiens och tidig menopaus hos allotransplanterade patienter". Använd kombinerade p-piller om det finns behov av antikonception.
- Ställningstagande till insättande av lokalt östrogen som tillägg eller enbart, i både vulva och vagina.
- Klinisk bedömning avseende tecken till GvHD. Obs! varsam undersökning p.g.a. att **kraftig atrofi** med uttalad **skörhet** ofta föreligger. Vid **misstanke om genital GvHD remiss till regionspecialist vid det regionsjukhus där patienten transplanterades även om hen inte har några besvär**. Angående diagnosnummer se kap. Diagnos + koder.
- Avstå från cellprov då detta kan vara svårtolkat efter cytostatikabehandlingen inför transplantationen.
- Ställningstagande till insättande av antikonceptiva. Vid önskemål om spiral eller p-stav, samråd med hematolog om infektionsrisken.
- **Information till patienten** om självundersökning avseende förträngning av vagina och vulva med uppmaning att vid behov höra av sig *till gynekologmottagningen med önskan om snar undersökningstid*. Gäller även om slemhinnebesvären fortsätter eller återkommer trots adekvat lokal östrogenbehandling.
- Journalkopia till hematologen.

### Kontroll 8 mån efter transplantation

- Klinisk bedömning avseende tecken till GvHD. Vid misstanke om **genital GvHD remiss till regionspecialist** även om patienten inte har några besvär.
- Uppföljning av insatt MHT och lokal östrogenbehandling av atrofi (kombination ofta nödvändig).
- **Information till patienten** om självundersökning avseende förträngning av vagina och vulva med uppmaning att höra av sig vid behov enligt ovan.
- Behov av sexologisk rådgivning? Har patienten utvecklat vaginism? Låg lust? Fatigue? Berätta för patienten om det normala i att tappa sexlusten vid livshotande sjukdom. Överlevnadsdriften går före sexualdriften. Kan ta bort skuld känsla för låg lust.
- Journalkopia till hematologen.

## Kontroll 12 mån efter transplantation

- Klinisk bedömning avseende tecken till GvHD. Vid misstanke om **genital GvHD remiss till regionspecialist** även om det inte föreligger några besvär.
- **Information till patienten** om självundersökning avseende förträngning av vagina och vulva med uppmaning att höra av sig vid behov *till gynekologmottagningen med önskan om en snar tid* till sin specialkunniga gynekolog.
- Om patienten är HPV-negativ och har normal cytologi före transplantationen bör kontroll göras hos gynekolog vart tredje år livslångt. För att hinna före en kommande kallelse till gynekologisk cellprovskontroll bör kallelser till kontroll på kvinnokliniken utgå med 30 månaders intervall. Om patienten är HPV-positiv utan cellatypi bör kolposkopi med nytt cellprov med analys av cytologi och HPV utföras cirka 12 månader efter transplantation av specialkunnig gynekolog. Om patienten är fortsatt HPV-positiv eller har dysplasi bör samråd göras med gynekolog med särskild kunskap om dysplasi hos immunsupprimerade patienter. Dysplasi behandlas enligt nationellt vårdprogram av specialkunnig gynekolog. Vid multifokala dysplasier bör remittering ske till regionklinik.
- Uppföljning av insatt MHT och lokal behandling av atrofi.
- Patienter utan genital GvHD och utan dysplasi och som är HPV-negativa kan fortsätta att kontrolleras hos sin ordinarie gynekolog på hemortens kvinnoklinik. OBS **cellprover och gynekologundersökning avseende vulvår och anal intraepitelial neoplasi (VIN och AIN)** bör utföras **livet ut vart 3:e år** (se nedan om tätare kontroller). Efter en stamcellstransplantation finns en livslång ökad risk att utveckla cervixcancer och andra epiteliala cancrar (8). Se "Nationellt vårdprogram Cervixcancerprevention samt införande av screeningrekommendationer". [www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram/](http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram/)
- Journalkopia till hematologen.

## Vidare uppföljning hos specialkunnig gynekolog på hemortens kvinnoklinik

- Kontroll årligen i 3 år hos gynekolog avseende genital GvHD. Vid **misstanke om GvHD remiss till kvinnokliniken vid det regionsjukhus där patienten transplanterades oavsett besvär.**
- Efter varje besök skickas journalkopia till hematologen.
- Informera patienten om självundersökning avseende förträngning av vagina och vulva med uppmaning att höra av sig vid behov *till gynekologmottagningen med önskan om en snar tid* till sin ordinarie gynekolog.
- Om patienten står på systemiskt kortison eller annan immunosuppressiv behandling ska cellprov tas och inspektion av vagina/vulva/perineum/anus utföras **årligen.**
- Efter 3 år görs nytt ställningstagande till intervall med fortsatta kontroller hos gynekolog (t.ex. besök vart tredje år kombinerat med cellprovtagning varvat med telefonkontakt). Om tecken till GvHD med eller utan dysplasi dyker upp i genitalia ska patienten remitteras till specialkunnig gynekolog vid kvinnokliniken på det regionsjukhus, där hen transplanterades,

även om hen inte har några besvär. Det finns rapporter om debut av genital GvHD många år efter transplantationen, exempel på 8 år finns.

- Samtidigt skickas journalkopia till hematologen.
- Vid dysplasi utan GvHD handlägges enligt nationellt vårdprogram vid kvinnokliniken vid det sjukhus som patienten tillhör. [www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/](http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/)
- Om patienten utvecklar multifokala dysplasier bör remiss utfärdas till regionklinik.
- Om patienten på nytt ordineras systemiskt kortison eller annan immunosuppressiv behandling (t.ex. ciklosporin, takrolimus) p.g.a. extra-genital GvHD ska **vederbörande hematolog remittera till patientens gynekolog** för bedömning avseende eventuell genital GvHD, då den kan vara symtomfri. Cellprov och undersökning bör upprepas och följas enligt ovan, dvs. årligen, så länge immunosuppressiv behandling pågår.

## Diagnostik av kronisk GvHD i kvinnliga genitalia

National Institutes of Health (NIH) har publicerat kriterier för genital kronisk GvHD (7). De skiljer på *diagnostiska* tecken, som räcker för att ge diagnosen oavsett om endast ett eller flera sådana tecken föreligger, och *distinkta* tecken, ett eller flera, som för att ge diagnosen genital GvHD, dessutom kräver antingen närvaro av kronisk GvHD i något annat organ eller histopatologisk bekräftelse lokalt genitalt. Dessvärre är histopatologisk diagnostik av GvHD svår (9).

Säker diagnos anses föreligga om både bandlika inflammatoriska infiltrat och apoptoser ses. Ett problem är att apoptoser kan försvinna inom ett dygn efter påbörjad kortikosteroid-behandling av GvHD (studerat på tarmGvHD). Histopatologiska bilden anses förenlig med GvHD om det föreligger inflammatoriska celler, företrädesvis lymfocyter, tillsammans med epiteliella förändringar och bandlika inflammatoriska infiltrat eller apoptoser (10).

### Diagnostiska tecken

Diagnostiska tecken är enligt NIH: förkortad vagina, vaginala synekier, total vaginal stenosis, partiell stenosis eller cirkulär fibrotisk förträngning av vagina ("circumferential fibrous vaginal banding"), lichen planus tecken i form av retikulära vita linjer, vulvaerythem, teleangiectasier och vulvasynekier i form av labial fusion, sammansmältning och resorption samt clitoral hood agglutination (förhuden är adherent mot clitoris och går inte att föra tillbaka).

Det finns studier som visat samband mellan genital GvHD och en öm vaginal sträng. Det är en 1–4 mm tjock semicirkulär mer eller mindre horisontell öm fibrös sträng i vaginalväggen palpabel vid gynekologisk undersökning men inte synlig vid inspektion (9, 11). GvHD kan även ge lichen sclerosus liknande förändringar, vitaktiga och ibland scleroserande i vulva.

### Distinkta tecken

Distinkta tecken är erosioner, fissurer och sår (7). Samtidiga röda och vita fläckar, som ger slemhinnan ett brokigt utseende, är också beskrivna och skulle kunna vara ett distinkt tecken (9, 12). Tunna slemhinnor är ett icke specifikt tecken för genital GvHD. Det är vanligt hos alla allo-transplanterade trots adekvat lokal östrogentillförsel och ses hos patienter både med och utan genital GvHD.



## Symtom

Symtomen vid genital GvHD domineras av klåda, torrhet, sveda eller brännande känsla, smärta (utan och vid beröring, t.ex. i vulva vid miktion då urinen vidrör slemhinnorna) och dyspareuni. Vissa patienter, framför allt de som inte har samlag, kan vara symtomfria. Allotransplanterade utan genital GvHD rapporterar torrhet och flytningar i cirka 30 procent. Symtom eller ej är ospecifikt för diagnostik av genital GvHD. Gynekologisk undersökning krävs.

## Diagnos + koder

( i samråd med Karin Pihl, Diagnoshandboken, SFOG, och Socialstyrelsen)

### Använd dessa koder för en enhetlig diagnostik i Sverige med möjlighet till kvalitetssäkring och forskning!

Genital GvHD T86.0B + Y84.8 (andra medicinska åtgärder)

ICD-10: T86.0B Funktionssvikt och avstötning av transplanterade organ och vävnader, Graft-versus-Host-sjukdom. (T86.0 avstötning av benmärgstransplantat ex Graft-versus-Host Reaction eller Disease var den ursprungliga koden i första svenska upplagan av ICD-10, 1997, men sen kom fördjupningskoden T86.0B, som vi bör använda idag. Det är samma kod för GvHD i alla organ.)

Stamcells-/Benmärgstransplantation Z94.8

ICD-10: Z94.8 (andra specificerade transplantationstillstånd ex benmärg, pankreas, stamceller, tarm)  
Om man vill tala om att patienten genomgått en transplantation räcker det med Z94.8. Y-koden behövs inte. Det räcker med att Y-koden står i samband med T86.0B. Z94.8-koden kan användas som *bidagnos* till GvHD för att beskriva typ av transplantation.

Leukemi vid besök hos gynekolog Z85.6

ICD-10: Z85.6 Leukemi i egna sjukhistorien lämplig att använda vid besök hos gynekolog.

Synekier i vagina, partiell vaginalstenos, total vaginalstenos, öm vaginal sträng N 89.5

ICD-10: N89.5 Striktur och atresi i vagina

Synekier i vulva N90.8 Omfattar både synekier mellan höger och vänster sidas labiae och synekier = "labial fusion and resorption" av inre blygdläppen in i yttre på samma sida.

ICD-10: N90.8 Andra specificerade icke-inflammatoriska sjukdomar i vulva och perineum

Prematur menopaus E89.4 (sekundärt till kirurgiska eller medicinska ingrepp som tex kemoterapi och strålning)

ICD-10: E89.4 Ovarialsvikt efter kirurgiska och medicinska ingrepp som tex kemoterapi och strålning  
Atrofisk vulvo-vaginit (efter inducerad menopaus) N95.3

ICD-10: N95.3 Tillstånd sammanhängande med icke naturlig menopaus

Sexualrådgivning Z70.9

ICD-10: Z70.9 Sexuell rådgivning, ospecificerad

Dyspareuni N94.1 (om specifik diagnos finns, tex genital GvHD, atrofisk vulvovaginit, anges den som huvuddiagnos)

ICD-10: N94.1 Dyspareuni (smärtor vid samlag)

Vaginism N94.2 (om specifik diagnos finns, tex genital GvHD, atrofisk vulvovaginit, anges den som huvuddiagnos)

ICD-10: N94.2 Vaginism (slidkramp)

Tappad sexuell lust F 52.0 (om specifik diagnos finns tex genital GvHD, atrofisk vulvovaginit, depression anges den som huvuddiagnos)

### Exempel på hur man kan tänka och skriva

Genital GvHD T86.0B + Y84.8

efter allogen benmärgstransplantation/ stamcellstransplantation Z94.8

på grund av Akut myeloisk leukemi Z85.6

orsakande vulvasynekieer N90.8

och partiell/total vaginalstenos/ vaginala synekieer N 89.5

och prematur menopaus E89.4

med atrofisk vulvo-vaginit N95.3

## Schema för behandling av genital GvHD

Om behandling ska ges eller ej vid GvHD avgörs av patientens besvär och hur aggressivt (fibrotiserande d.v.s. sammanväxande eller förträngande) tillståndet ter sig. Man bör vara observant på ev. utveckling av dysplasi vid behandling av genital GvHD.

### Inledande behandling

- Inled alltid med lokal östrogenbehandling till både vulva och vagina, om patienten inte redan använder det. Diskutera val av östrogenpreparat med patienten utifrån vad hen kan tänka sig och har råd med.
- Se [www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/ Bakgrundsdocument MHT](http://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/BakgrundsdocumentMHT). Lokal behandling vid vulvovaginal atrofi.  
Där finns även alternativ till lokalt östrogen vid kontraindikationer.
  - Sätt patienten på återbesök efter cirka 4–6 veckor och förnya ställningstagandet till lokal GvHD-behandling. Det saknas belägg för att lokal behandling av kronisk GvHD skulle påverka risken för återfall i den maligna blodsjukdomen. Graft-versus-Leukemia-effekten påverkas inte dvs. donators T-cellers angrepp på eventuellt kvarvarande leukemiceller påverkas ej.

**OBS! Individualisera behandlingen! Beredskap bör finnas att låta behandlingen stå kvar på en nivå längre än vad som föreslås nedan, alternativt att gå tillbaka till en tidigare nivå eller trappa ut behandlingen snabbare.** Intensiteten av genital GvHD liksom övrig GvHD kan variera. Det kan behövas olika intensitet i behandlingen i vulva och i vagina då GvHD kan vara olika aktiv i dessa områden. All behandling bör ske i dialog med patientens hematolog och i samråd med dermatovenereolog. Vid hotande stenosering som ej svarar på lokal behandling, diskutera systemisk corticosteroid-behandling med hematologen, som i så fall sköter den. Behandlingen före och efter transplantationen är kraftigt immunhämmande och kan innebära progress av en latent eller manifest gynekologisk malignitet. Vid behandling med tacrolimus bör man vara observant på vaginal resorption med systemeffekt som också kan bidra till ökad risk för maligniteter (1, 8, 13). Se nedan om mätning av tacrolimus i helblod. Vid lokal genital immunosuppression med såväl kortison som tacrolimus ökar risken för genitala atypier. Detta bör

dock vägas mot risken för att patienten obehandlad utvecklar en vaginalstenos som omöjliggör cellprovstagning, kan ge sexuella problem och hematometra eller hematokolpos.

#### Patientinformation

Förvarna patienten om att inledande lokal behandling, såväl östrogen som klobetasol och tacrolimus kan svida framför allt första veckan. Besvärerna avtar sedan. Om någon salva fortsätter att orsaka sveda, sätt ut den och använd annan lokalbehandling.

### Lokal immunosuppression och stödjande behandlingar

#### Vecka 1–4

- Klobetasol salva 0,025–0,05 % ( $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  cm\* salvsträng) appliceras tunt där det finns tecken på genital GvHD i vulva och/eller i slidans mynning och i slidan med fingret (handske) eller på staven *varje morgon* (11, 14-16). Skriv ut max 25 g för användning per 3 månader. Uppmana patienten att tvätta fingret efteråt om hen inte använder handske eller för in salvan med någon form av stav. Klobetasol finns i form av munhålelge à 0,025 % tillverkad av APL. Skrivs ut extempore "utan smakämnen för genitalt bruk". Vidhäftar bra i slemhinnorna. Klobetasol finns också i krämform som Klobetasol och Dermovat à 0,05 %. Denna beredningsform lämpar sig vid vätskande ytor, vilket mycket sällan är fallet vid genital GvHD. Vag Prednisolon APL 5 mg och supp Prednisolon APL 10 mg och 20 mg är lätta att administrera vaginalt och kan användas som alternativ vid nedtrappning av behandlingen. APL-preparaten förskrivs extempore med tillägg av sic! för suppositorierna på grund av vaginal ordination.
- Tacrolimus salva 0,03% ( $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  cm\* salvsträng) appliceras tunt där det finns tecken på genital GvHD i vulva och/eller i slidans mynning och i slidan som ovan *varje kväll* (15-17). Uppmana patienten att tvätta fingret efteråt om hen inte använder handske eller för in salvan med någon form av stav. Samråd med hematologen angående kontroll av halten tacrolimus i helblod, särskilt om patienten samtidigt står på systemisk behandling med ciklosporin. För höga halter kan vara njurtoxiska.
  - Lokalt östrogen: estriol i vulva och estriol eller estradiol i vagina används 2 ggr/vecka efter en första period av dagligt bruk i 2 veckor. Alternativ i vagina är en vaginalring med estradiol. Vid sköra slemhinnor föreligger risk för skavsår, behandla därför med vagitorier först. Ringen kan bidra till att hålla lumen öppen. GvHD läker bättre på lokal östrogenbehandling (11). Bevaka att patienten inte slutar med lokalt östrogen, när hon mår bättre i underlivet.
  - Behandling med stav: Individuell behandling från 2 ggr dagligen till 1 gång i veckan beroende på den vaginala GvHD-aktiviteten och vad patienten kan tänka sig. Staven förs in i slidan varsamt och sakta med glidmedel eller salva på. Det är viktigt att undvika smärta. Patienten uppmanas stanna upp med staven och vänta ut eventuell muskelsammandragning i slidväggen, innan införandet fortsätter. Staven bör vara i slidan 5–10 minuter. Vid uttagande av staven kan krystning underlätta. Börja med stav i passande storlek i förhållande till eventuell stenosering av slidan. Öka storleken successivt, så att slidan blir något vidare, upp till en storlek motsvarande en erigerad penis, om patientens mål är att kunna ha samlag.
  - Oljetvätt rekommenderas och mjukgörande salvor kan användas vid behov (parfymfria

---

\* Mängden salva vid en viss längd är beroende av storleken på tuben. Mängden nödvändig salva beror på storleken av området med genital GvH. Det viktiga är att hålla mängden så liten som möjligt.

produkter). Se ARG-rapport nr 71, 2013 Vulvovaginala sjukdomar, kapitlet "Barriärskydd och lokal steroidbehandling" (18).

- Planera in återbesök efter cirka 4 veckor för ställningstagande till nedtrappningen av lokalbehandlingen.
- Inför kommande nedtrappningar föreslås telefonkontakt för ställningstagande till behov av återbesök om patienten klarar självundersökning.

#### **Vecka 5–7**

- Klobetasol salva som ovan varannan dag.
- Tacrolimus salva 0,03% som ovan varannan dag.
- Lokalt östrogen 2 ggr i veckan och stavbehandling som ovan.

#### **Vecka 8–10**

- Klobetasol salva som ovan varannan dag.
- Tacrolimus salva 0,03% som ovan 2 ggr i veckan.
- Lokalt östrogen 2 ggr i veckan och stavbehandling som ovan.

#### **Vecka 11–13**

- Klobetasol salva 2 ggr i veckan.
- Tacrolimus salva 0.03 % 1 gång i veckan
- Lokalt östrogen 2 ggr i veckan och stavbehandling som ovan.

#### **Vecka 14 och tills vidare – underhållsbehandling**

- Klobetasol salva 1 gång i veckan. Alternativt vag. Prednisolon 5 mg 1 gång i veckan.
- OBS! Individuell behandling. Beroende på var patienten har/ har haft genital GvHD, i vulva, i vagina eller i både vulva och vagina fortsätter underhållsbehandlingen där.
- Lokalt östrogen 2 ggr i veckan.
- Stavbehandling efter behov.

Underhållsbehandlingen fortsätter så länge det finns tecken på genital GvHD. Om det är stationärt några månader och patienten är besvärsfri, kan uppehåll med behandling prövas. Kontrollerna måste dock fortsätta. Patienten kan smörja själv vid behov vid besvär mellan kontrollerna. Om effekten är tveksam bör patienten informeras om att ta kontakt för tidigarelagd besöksstid för kontroll.

## Behandling av prematur ovariell insufficiens och tidig menopaus hos allotransplanterade patienter

Se senaste SFOG Råd Menopausal Hormonbehandling (MHT) Endokrin-Arg och Bakgrundsdokument MHT [www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/](http://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/) Nedanstående är en sammanfattning av de båda SFOG-råden och referenserna i denna bilaga.

Allogen stamcellstransplantation (alloSCT) slår ut ovarialfunktionen på i stort sett alla patienter. Fem till tio procent återhämtar sig efter några eller flera år (3). Prematur ovariell insufficiens (under 40 år) och tidig menopaus (40-45 år) ger ökad risk för bl.a. hjärt- och kärlsjukdomar, vilket även alloSCT gör (3). Därför bör alla kvinnor med menopaus före 45 års ålder behandlas med hormonell substitution. Till yngre patienter med behov av preventivmedel ges kombinerade p-piller. MHT ökar inte risken för bröstcancer vid prematur menopaus (19). Transdermal tillförsel av östrogen är att föredra framför peroral vid ökad risk för hjärt- kärlsjukdom, metabola sjukdomar eller leversjukdom. Transdermal tillförsel av östrogen ökar inte risken för venös trombos (20, 21). För att nå samma nivåer av östrogen i serum som menstruerande kvinnor krävs plåster Estradot à 100 mikrogram. Plåstren kan klippas vid behov. Om Estradot är restnoterat finns Divigel gel, 0,5 mg och 1,0 mg estradiol, som

smörjes i dosen 0,5-1,5 mg dagligen eller transdermal spray Lenzetto 1-3 ggr dagligen, som motsvarar estradiol 1,53 – 4,49 mg per dygn.

Patienter med livmoder måste ges progestogen för att motverka oönskad östrogenstimulering av endometriet. Se EndokrinARGs råd! Ett gestagenalternativ är hormonspiral, om kvinnan kan tänka sig det. Då är preventivmedelsfrågan löst samtidigt. Chansen att ovarierna återhämtar sig är liten, men något större ju yngre kvinnan är.

Oavsett val av preparat gäller att flertalet alloSCT-kvinnor förutom MHT behöver lokal östrogenbehandling av vulvo-vaginal atrofi (VVA). Det är dessutom visat i flera studier att lokalt östrogen är viktigt tillskott till lokal immunosuppression i behandlingen av genital GvHD (11, 22-24).

Se [www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/](http://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/benign-gynekologi/)

[Bakgrundsdocument MHT, antagna 210121](#) Lokal behandling vid vulvo-vaginal atrofi.

Där diskuteras såväl olika östrogenberedningar som andra behandlingar av VVA. Man får diskutera beredningsform (vagitorium/kräm) och prissättning (rabatterat/icke rabatterat läkemedel) med patienten och låta henne välja vad hon tror passar hennes kropp och plånbok bäst.

OBS! När det gäller lokalt östrogen måste compliance bevakas. När patienten blir besvärsfri, är risken stor att hen slutar med lokalt östrogen. Dessa patienter har ofta mycken medicinering att sköta. Förutom peroral medikation kan det vara aktuellt med lokalbehandlingar av GvHD i munnen med munsköljväska, i ögonen med droppar och på huden med smörjande av krämer och salvor. Då släpper man det som ger minst besvär. När sedan besvären återkommer, kommer patienten inte ihåg vad som lindrade. Vid varje kontakt är det viktigt att följa upp vad patienten använder för lokalbehandling!

I en studie av androgener – testosteron (T), fritt T och dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) – hos alloSCT-transplanterade kvinnor visades att alloSCT men inte autolog SCT är associerad med låga androgennivåer (25). Systemisk glucocorticoidbehandling var associerad med låga androgennivåer (sågs såväl hos alloSCT patienter med GvHD som hos andra patienter t. ex. reumatiker och lungsjuka). Lågst androgennivå sågs hos alloSCT kvinnor med kronisk GvHD och systemisk glucocorticoid-behandling. Se Endokrinargs Bakgrundsdocument kapitlet om Androgensubstitution och Lokal behandling av vulvo-vaginal atrofi/ Lokalt DHEA. Det finns ännu inga studier om androgener till alloSCT patienter med kvinnliga genitalia. De studier som finns på testosteron är på 1 år och enstaka på 2 år och gäller friska kvinnor. Studierna på DHEA är kortare än 1 år. AlloSCT patienterna har en ökad risk för hjärt-kärl-sjukdom (3). Man bör vara medveten om bristen på evidens, om man testat androgener på de här patienterna.

## Remiss gynekologisk bedömning inför allogen stamcells-transplantation

**Patient:** (Namn + samtliga telefonnummer till patienten och till patientansvarig läkare (PAL) på hematologen)

**Remitterande läkare:**

Den här patienten ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om cirka .... månader på grund av..... (Hematologisk diagnos).

Patienten bör kallas till en gynekologisk bedömning av specialkunnig gynekolog, gärna kolposkopist, innefattande nedanstående specifika frågeställningar. Bedömningen bör göras när patienten ej längre är i neutropen eller trombocytopen fas, förslagsvis om cirka ..... (ange förslag på tid)

### Gynekologisk sjukdom ?

Behandlingen, som är kraftigt immunhämmande, *kan* innebära progress av en latent eller manifest gynekologisk malignitet. Möjligheterna till kirurgiska ingrepp är begränsade upp till 6–12 månader efter transplantationen.

#### Frågeställningar:

1. Har patienten tidigare behandlats för malign gynekologisk sjukdom? Finns det tecken på aktuell malignitet? Resultat av cytologprov och HPV-test? Snabb handläggning är önskvärd.
2. Intervention nödvändig? Cervixdysplasi handläggs enligt nationellt vårdprogram för cervixcancer-prevention och behandlas om möjligt före transplantationen. Lämplig tid för behandling bedöms i samråd med PAL på hematologkliniken.

### Risk för komplikationer

Risken för komplikationer (levertoxicitet och trombos) i samband med transplantationen kan öka om patienten under transplantationsförloppet (2–4 veckor) står på preparat som innehåller *systemiskt* gestagen eller östrogen. Lokal hormonbehandling innebär ingen känd ökad risk för dessa komplikationer.

#### Frågeställningar/åtgärder:

1. Utsättning av systemisk hormonbehandling 4–6 veckor före transplantationen och bedömning av hur stark indikationen är inför framtida eventuella återinsättning.
2. Gestagenspiral kan som regel sitta kvar då spiralen utgör god profylax mot menorrhagi. Indikation (antikonception/menorrhagi/annan)? Samråd gärna med remitterande hematolog.

### Menopaus efter transplantationen

#### Frågeställningar/åtgärder:

1. Informera patienten om att det är vanligt att komma i menopaus efter transplantationen och att lokala atrofisymtom kan uppträda ganska snabbt efter transplantationen. Informera även om att lokalt östrogen kan påbörjas så snart patienten börjar känna lokala besvär efter transplantationen, om inte hematologen bedömer att det finns kontraindikation. *Diskutera val av preparat* till vagina och vulva med patienten och ange rekommenderat preparatval i remissvaret.

### Risk för blödning och infektioner

Risken för blödningar och infektioner ökar kraftigt under en 2–4 veckors period efter behandlingen eftersom trombocyt- och leukocytantal i regel sjunker kraftigt.

**Frågeställningar/åtgärder:**

1. Känd menorrhagi? Indikation för cyklokapronbehandling eller annan åtgärd?
2. Tidigare eller aktuell STI eller annan infektion? Eventuell infektions-behandling bör ske i samråd med hematolog eftersom det kan vara aktuellt med annan infektionsbehandling samtidigt och vid behov även med STI-mottagningen.
3. Avlägsnande av eventuell kopparspiral bör ske tidigast 5 dygn efter senaste coitus och senast 4 veckor före transplantationen pga infektionsrisken. *Hormonspiral kan som regel sitta kvar (se ovan).*
4. Infektionsrisken kvarstår så länge patienten inte har återfått normalt antal och fungerande leukocyter. Tänk på att ge patienten STI-rådgivning. (Kondom och glidmedel, se nedan.)

**Graviditet**

Graviditet är kontraindicerad under cellgifts- och/eller strålbehandling inför transplantation och olämplig under minst de första två åren efter transplantationen.

**Frågeställningar/åtgärder:**

1. Diskutera lämplig antikonception med patienten i både akut och kroniskt skede i relation till transplantationen. Kondom rekommenderas så länge hematologerna bedömer infektionsrisken ökad eller när hormonell antikonception är kontraindicerad.
2. Rekommendera glidmedel till kondomen eftersom slemhinnan blir känslig efter cellgiftsbehandlingen. Silikon- eller vattenbaserade glidmedel är att föredra, då oljebaserade kan lösa upp kondomen.

**Graft-versus-Host Disease**

I efterförloppet kan patienterna utveckla en kronisk "omvänd" avstöttningsreaktion (graft-versus-host disease; GvHD). Kliniskt kan den manifesteras som dyspareuni, torrhet, sveda, klåda och smärta vid beröring eller vara symtomfri, särskilt vid vaginal GvHD. Statusmässigt kan lichen planus liknande förändringar förekomma som retikulära vita stråk, tunna ömma slemhinnor, röda och vita fläckar i vulva och sammanväxningar (synekier) i både vulva och vagina. Ge patienten information om att inköpa en vaginalstav att föra in i slidan en gång i veckan för kontroll av om det utvecklas vaginala förträngningar. Se patientinformationen efter den här remissen.

**Frågeställningar/åtgärder:**

1. Normalt gynekologiskt status *före* transplantation?
2. Px och fotodokumentation vid misstanke om hud/slemhinnesjukdom tex Lichen planus eller sclerosus. Har patienten optimal behandling av sin lichen-sjukdom? Samråd med dermatovenereolog om detta!

**Trötthet**

Efter en allogena stamcellstransplantation upplever flertalet patienter en mycket stor trötthet.

**Frågeställningar/åtgärder:**

1. Förbered patienten och eventuell partner på att sexuell lust och ork kommer att vara nedsatt i början efter transplantationen, men att fysisk närhet ändå kan kännas bra för både kropp och själ.

Ny remiss från hematologen efter transplantationen

Patienten kommer att remitteras till er igen efter stamcellstransplantation. Då gäller det uppföljning av ovan nämnda punkter med i första hand hormonsubstitution och diagnostik av eventuell genital GvHD.

## Patientinformation om gynekologisk kontroll inför och efter allogen stamcellstransplantation

Inför transplantationen görs alltid en gynekologisk bedömning.

I förberedelserna inför en stamcells-/benmärgstransplantation skickar hematologavdelningen en remiss för gynekologisk hälsokontroll av specialkunnig gynekolog vid kvinnokliniken vid ditt hemsjukhus. För fertilitetsbevarande behandling kommer du att remitteras till reproduktionsmedicin.

### **Gynekologisk bedömning**

Vid besöket hos gynekologen diskuteras behov av preventivmedel före och efter transplantationen. Cellprov tas och provet analyseras för att undersöka om det finns cellförändringar och/eller HPV (humant papillomvirus). Om du har någon hormonbehandling behöver den vanligtvis avslutas i samband med transplantationen. Om det finns någon gynekologisk sjukdom eller cellförändring görs en bedömning om den ska åtgärdas före eller efter transplantationen. Det är vanligt att komma i klimakteriet efter transplantationen på grund av att cellgifterna slår ut äggstockarnas funktion. Vanliga symtom är svettningar och vallningar. Slemhinnorna i underlivet blir tunna och ömtåliga. Vid gynekologbesöket före transplantationen diskuterar gynekologen lämplig behandling med dig och föreslår preparat att använda. Om du får besvär efter transplantationen kan du få lokala östrogenhormoner, kräm och vagitorier, för att stärka slemhinnorna i underlivet. Hör med din läkare på hematologen, innan du påbörjar din behandling. Två till 3 månader efter transplantationen skickar hematologen en ny remiss till gynekologen vid din kvinnoklinik. Då kan det bli aktuellt att behandla eventuella svettningar och vallningar.

De första 2 åren efter en stamcells/benmärgstransplantation är det olämpligt att bli gravid och därefter görs en individuell bedömning. Du kommer att få diskutera lämpligt preventivmedel med gynekologen. Om du har kopparspiral kommer den att behöva tas bort före transplantationen på grund av infektionsrisk. Den tas bort tidigast 5 dygn efter senaste samlaget. Kondom rekommenderas både som preventivmedel och infektionsskydd. Det gäller även efter transplantationen tills infektionsrisken minskat, vilket hematologen kommer att informera dig om. För den allergiske finns latexfria kondomer. Vattenbaserat glidmedel underlättar för slemhinnorna vid samlag. Om du får en riklig menstruation, kan hematologerna ge blodstillande medicin (Cyklokapron). En hormonspiral kan få sitta kvar om hematologerna anser det lämpligt, eftersom den minskar blödnigen i samband med menstruation.

Om du sedan tidigare har en slemhinnesjukdom (tex lichen sclerosus eller lichen planus) vill vi fotografera förändringarna och eventuellt ta vävnadsprov från dem och försäkra oss om att du har optimal behandling, vilket vi kommer att samråda med hudläkare om. Sjukdomen kan likna Graft-versus-Host Disease (GvH) i underlivet, något som kan drabba dig efter transplantationen. GvH är en reaktion från ditt nya blod mot olika vävnader i kroppen och kan bl.a. drabba underlivet. Det ger en inflammation och liknar det du upplever av östrogenbristen med tunna, ömtåliga slemhinnor. Den kan också ge klåda och sveda samt leda till sammanväxningar i slidan. Du kommer att erbjudas gynekologisk undersökning efter transplantationen för att se om du utvecklat genital GvH. I så fall kommer du att få behandling. För att själv kunna ha kontroll på eventuella sammanväxningar i slidan, kan det vara bra att inköpa en stav, som du kan föra in i slidan. Stav kan inköpas t. ex. via [www.pistill.se](http://www.pistill.se) (vaginalstav) eller [www.google.se](http://www.google.se) (vaginalstav). Genom att föra in staven i slidan en gång i veckan kan du kontrollera om förträngningar utvecklats. Staven förs in i slidan varsamt och sakta med glidmedel på. Det är viktigt att undvika smärta. Stanna upp med staven och vänta om du får en hindrande muskelsammandragning i slidväggen. Fortsätt inåt, när du känner att muskelsammandragningen släpper. Vid uttagande av staven kan krystning underlätta.



### **Fertilitetsbevarande behandling**

Om du ej fött barn, eller om du önskar kunna föda barn sedan det gått minst 2 år efter transplantationen, remitteras du före påbörjad behandling till en reproduktionsmedicinsk enhet för bedömning av om du kan spara ägg. Då får du information om du har rätt att få hjälp från den offentliga sjukvården alternativt behöver hänvända dig till privat vård. Chansen att dina äggstockar kommer igång igen och producerar ägg är liten (5-10%).

### **Uppföljning**

Cirka 2–3 månader efter transplantationen skickar hematologen en ny remiss till din kvinnoklinik för uppföljning. I första hand gäller det då eventuellt behov av hormonell behandling men också alla andra gynekologiska frågor berörs. Du kommer att följas upp hos gynekologen enligt ett strukturerat schema.

Om du skulle utveckla tecken på genital GvH, kommer du att hänvisas från din ordinarie gynekolog till gynekologisk specialist vid det regionsjukhus, där du transplanterats. Där kan samråd ske med hudläkare. GvH i underlivet kan orsaka sammanväxningar i både skötet (vulva) och slidan (vagina). Om du märker någon förändring eller försnävning i underlivet är det viktigt att du reagerar och kontaktar gynekolog för att snabbt få en tid för undersökning. Dessa förändringar och försnävningar kan nämligen behandlas och förebyggas. Både före och efter transplantationen kommer du att kontrolleras med gynekologiskt cellprov enligt särskilda riktlinjer. Det är viktigt att du går på dessa kontroller. Risken för cellförändringar ökar efter transplantation och immunhämmande behandling. Cellförändringar som upptäcks tidigt kan behandlas, så att de inte utvecklas till cancer.

## Remiss gynekologisk bedömning efter allogen stamcelltransplantation

**Patient:** (Namn + samtliga tfn-nr till patienten och till patientansvarig läkare (PAL) på hematologen)

**Remitterande läkare:**

Den här patienten har genomgått en allogen stamcellstransplantation: ... (ange datum) och är i ....  
(ange om patienten är i neutropen och/eller trombocytopen fas.)

Patienten bör kallas till en gynekologisk bedömning av specialkunnig gynekolog, gärna kolposkopist, innefattande nedanstående specifika frågeställningar.

Komplikationer sedan föregående remiss t.ex. trombos, annan hjärt-kärlsjukdom, annat:

Förekomst av akut eller kronisk Graft-versus-Host Disease (GvHD):

Aktuell medicinering:

Aktuella besvär:

- Möjligheterna till kirurgiska ingrepp är begränsade 6–12 månader efter transplantationen. Vid misstanke om allvarlig gynekologisk sjukdom, planera behandling i samråd med hematologen.
- Graviditet är kontraindicerad minst två år efter transplantationen.

Patientens levervärden:

- är ännu inte så bra att systemisk hormonell substitution är tillåten; lokal östrogenbehandling är tillåten
- är nu så bra att systemisk hormonell substitution är tillåten.

Flertalet patienter kommer i menopaus efter transplantationen

**Frågeställningar/åtgärder:**

1. Är patienten på väg in i menopaus? Finns behov av hormonell substitutionsterapi? OBS! Lokal östrogenbehandling är viktig för slemhinnorna.
2. Lämplig antikonception? Kondom rekommenderas så länge infektionsrisken är ökad eller hormonell antikonception är kontraindicerad.
  - Patienten har fortfarande så hög infektionsrisk att kondom rekommenderas
  - Infektionsrisken är inte längre så hög att kondom är nödvändig.  
Annat preventivmedel? Se ovan angående systemisk hormonbehandling (p-piller).
3. Rekommendera silikon- eller vattenbaserade glidmedel på grund av att slemhinnorna blir känsliga efter cellgiftsbehandlingen. Oljebaserade glidmedel kan lösa upp kondomer.

Graft-versus-host Disease (GvHD)

I efterförloppet kan patienterna utveckla en kronisk "omvänd" avstöttningsreaktion, GvHD, som kliniskt kan manifestera sig som dyspareuni, torrhet, sveda, klåda eller smärta vid beröring. Symtomfrihet kan föreligga, speciellt vid vaginal GvHD. Statusmässigt kan det förekomma lichen planus liknande förändringar som retikulära vita stråk, tunna ömma slemhinnor, röda och vita fläckar i vulva och sammanväxningar, synekier, i både vulva och vagina. Se SFOG-råd till hematologer och gynekologer angående gynekologisk kontroll av patienter inför och efter allogen stamcellstransplantation om diagnostik av genital GvHD. Web-adress se nedan.

**Frågeställningar/åtgärder:**

1. Normalt gynekologiskt status?

Vid misstanke om genital GvHD bör patienten remitteras till kvinnokliniken vid det regionsjukhus, där hen transplanterats, och där ses av "GvHD-specialist", även om hen inte har symtom. Vid tveksamhet samråd med GvHD-specialisten vid din regionklinik!

Fortsatta kontroller hos er bör ske enligt SFOG-råd till hematologer och gynekologer angående gynekologisk kontroll av patienter inför och efter allogen stamcellstransplantation. Se [www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/vulvovaginala-sjukdomar/](http://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/vulvovaginala-sjukdomar/)

**Remissvar med journalkopia önskas efter varje besök hos er.**

## Referenser

1. Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation--implications for screening and HPV vaccination. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(9):1072-5.
2. Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(5):789-804.
3. Mohty M, Apperley JF. Long-Term Physiological Side Effects After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Hematology*. 2011;2010(1):229-36.
4. Humphreys CT, Tallman B, Altmaier EM, Barnette V. Sexual functioning in patients undergoing bone marrow transplantation: a longitudinal study. *Bone marrow transplantation*. 2007;39(8):491-6.
5. Li Z, Mewawalla P, Stratton P, Yong AS, Shaw BE, Hashmi S, et al. Sexual health in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer*. 2015;121(23):4124-31.
6. Smith Knutsson E, Bjork Y, Broman AK, Helstrom L, Nicklasson M, Brune M, et al. A prospective study of female genital chronic graft-versus-host disease symptoms, signs, diagnosis and treatment. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97(9):1122-9.
7. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.e1.
8. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(5):1175-83.
9. Smith Knutsson E, Bjork Y, Broman AK, Helstrom L, Levin Jakobsen AM, Nilsson O, et al. Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(6):806-11.
10. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(1):31-47.
11. Stratton P, Turner ML, Childs R, Barrett J, Bishop M, Wayne AS, et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(5):1041-9.
12. Hirsch P, Leclerc M, Rybojad M, Petropoulou AD, Robin M, Ribaud P, et al. Female genital chronic graft-versus-host disease: importance of early diagnosis to avoid severe complications. *Transplantation*. 2012;93(12):1265-9.
13. Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *The Journal of dermatology*. 2018;45(8):936-42.
14. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, Van Lint MT, Raiola AM, Ravera GB, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica*. 2003;88(10):1163-8.
15. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone marrow transplantation*. 2006;38(8):567-72.

16. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(12):1611-28.
17. Spiryda LB, Laufer MR, Soiffer RJ, Antin JA. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(12):760-5.
18. Bohm-Starke N FO, Rydberg C et al. Vulvovaginala sjukdomar. 2013 2013. Report No.: ARG-rapport nr 71.
19. Ewertz M, Mellekjær 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. *British journal of cancer*. 2005;92(7):1293-7.
20. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(4):341-5.
21. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;364:k4810.
22. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(4):375-96.
23. Frey Tirri B, Hausermann P, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Schwarze CP, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(1):3-9.
24. Shanis D, Merideth M, Pulanic TK, Savani BN, Battiwalla M, Stratton P. Female long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Seminars in hematology*. 2012;49(1):83-93.
25. Bjork Y, Smith Knutsson E, Ankarberg-Lindgren C, Broman AK, Andersson I, Bjorkman L, et al. Androgens in women after allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of chronic GvHD and glucocorticoid therapy. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(3):431-7.

### Övriga referenser:

Smith Knutsson E. Female genital Graft-versus-Host Disease. Diagnosis, treatment, incidence, long-term prevalence, and impact on androgen hormones and sexual function. Akademisk avhandling.

<http://hdl.handle.net/2077/58497>

Hamilton BK, Goje O, Savani BN, Majhail NS, Stratton P. Clinical management of genital chronic GvHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52(6):803-10.

Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-versus-Host Disease. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2017;44(3):475-92.

Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21: 1167–1187.

Göteborg - Trollhättan 2021-03-11

Mats Brune  
Docent, överläkare  
Hematologen  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset  
Göteborg

[brune@gu.se](mailto:brune@gu.se)

Jan-Erik Johansson  
Docent, överläkare  
Regional processägare  
stamcellstransplantation  
Hematologen  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset  
Göteborg

[jan-erik.j.johansson@vgregion.se](mailto:jan-erik.j.johansson@vgregion.se)

Eva Smith Knutsson  
Med.dr. överläkare  
Kvinnokliniken  
Norra Älvsborgs  
Länssjukhus (NÄL)  
Trollhättan

[eva.smith-knutsson@vgregion.se](mailto:eva.smith-knutsson@vgregion.se)

Cecilia Kärrberg  
Med.dr. överläkare  
Regional processägare  
särskild gynekologisk dysplasi  
Kvinnosjukvård  
Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset  
Göteborg

[cecilia.karrberg@vgregion.se](mailto:cecilia.karrberg@vgregion.se)