

Oversigt

HRT og hjernen	1
HRT og Blæren	8
Blæren og inkontinens	18
HRT og brystkræftisiko	20
WHI — Hormonterapi (HT)-delen	27
HRT og hjertet	30
HRT og knoglesundhed	43
HRT og lavere dødelighed	46
PROGESTERON OG MASTCELLER – og histamin	49
Danske retningslinjer for HRT til menopause kvinder	51
HRT og muskel / led smerter	60

HRT og hjernen

Biologiske mekanismer: Kønshormoner og hjernen

Østrogen

Østrogen har flere biologiske funktioner, som kan være neurobeskyttende:

1. Antioxidant-effekt – reducerer oxidativt stress i neuroner.
2. Stimulerer blodgennemstrømning – understøtter hjernens mikrocirkulation.
3. Inflammationsdæmpende – mindsker inflammatoriske signaler, som kan fremme neurodegeneration.
4. Påvirker neurotransmittere – især acetylcholin og serotonin, som er vigtige for hukommelse og humør.
5. Påvirker β -amyloid – østrogen kan modulere dannelse og fjernelse af β -amyloid, et kendetegn ved Alzheimers sygdom.

Progesteron

Progesteron (især i hjernen som neuroprogesteron):

- Fremmer myelinisering og neuronal vedligeholdelse.
- Har antiinflammatoriske egenskaber.

- Kan potentielt beskytte mod excitotoksicitet, som opstår ved fx hjerneskader og nogle neurodegenerative processer.

Baggrund

- GABA (gamma-aminobutyric acid) er hjernens primære inhibitoriske neurotransmitter, som dæmper neuronaktivitet og regulerer excitation, angst og søvn.
- Progesteron virker ikke direkte på GABA-receptoren, men via dets neuroaktive metabolit allopregnanolon (3 α ,5 α -tetrahydroprogesteron, THP).
- Allopregnanolon er en potent allosterisk modulator af GABA_A-receptorer, hvilket betyder:
 - o Den binder til en anden site end GABA selv.
 - o Den forstærker GABAs hæmmende effekt, så neuroner bliver mindre exciterbare.

Kilde: Reddy DS, 2009, Progesterone and neuroactive steroids in the nervous system.

Effekter på hjernen

a) Angst og stemning

- Øgede niveauer af allopregnanolon → angstdæmpende og beroligende effekt.
- Fald i progesteron (fx under overgangsalderen eller menstruationscyklus-lutealfasen) kan → øget angst, irritabilitet og søvnløshed.

b) Søvn

- Allopregnanolon forstærker GABA-aktivitet i thalamus og hypothalamus, hvilket fremmer søvn og mindsker insomni.
- Dette forklarer, hvorfor progesteronbehandling ofte forbedrer søvn hos postmenopausale kvinder.

c) Kognition og hukommelse

- Moderat stimulering af GABA_A-receptorer → stabiliserer neural aktivitet, hvilket kan beskytte mod overexcitation.
- For meget GABA-modulation kan dog → kognitiv sløvhed eller nedsat indlæring, som set ved høje dosis benzodiazepiner eller syntetiske neurosteroider.

Progesterone modulates inflammation and neurological deficits in TBI-model

I mus med kontusionsskade viste progesteronbehandling:

- Mindre hjernenhævelse
- Færre aktiverede mikroglia og neutrofiler
- Lavere proinflammatoriske cytokiner (IL-1 β , TNF- α)

- Øget antiinflammatorisk IL-10
→ Samlet bedre neurologiske resultater i væv og adfærd.

Progesterone pleiotropic neuroprotection via Nrf2/ARE-pathway

I en TBI model hos mus blev vist, at progesterons neurobeskyttende effekter (reduktion af ødem, celledød og inflammation) involverer aktivering af Nrf2/ARE-signalkaskaden — en vigtig antioxidant- og stressresponsvej i hjernen.

Systematisk review af dyreforsøg

En gennemgang af dyreforsøg på hjerneskade rapporterede, at progesteron reducerer læsionsvolumen efter både cerebral iskæmi og traumatiske hjerneskader, især når det administreres tidligt efter skade.

1) Animal studies: Progesterone og Alzheimer-lignende pathologi

Progesterone og AD-like neuropatologi i mus

I en klassisk 3xTg-AD musemodel af Alzheimer-lignende hjerneskade fandt man, at:

- Fjernelse af kønshormoner (ovariektomi) øgede β -amyloid-ophobning og hukommelsesproblemer.
- Østrogen alene kunne forebygge øget amyloid.
- Progesteron alene påvirkede ikke amyloidophobning, men nedsatte tau-hyperfosforylering, et andet centralt patologisk træk ved Alzheimer's.
- Når progesteron blev givet sammen med østrogen, *hæmmede progesteron østrogenets positive effekt på amyloid*, men ikke på adfærdsmæssige udfald.

Reference: Carroll et al., 2007 – triple transgenic AD-mouse model.

Betydning: Dette tyder på, at progesteron kan påvirke forskellige neuropatologiske aspekter af Alzheimer-lignende tilstande i dyr, men virkningerne er ikke ensidige og kan afhænge af om det gives alene eller sammen med østrogen.

2) Mechanistic in vitro / neurobiological studier

Progesterone beskytter neuroner mod skade i vævskultur

I studier med hjernevæv i kultur fandt man, at progesteron:

- Beskytter neuroner mod glutamat-forårsaget toksicitet (en model for excitotoksicitet i Alzheimer's).
- Øger udtrykket af BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), som er vigtigt for neuronal overlevelse og plasticitet.

Reference: Kaur et al., 2007 – organotypiske hjerneekspersimenter.

Betydning: Dette viser en biologisk plausibel neurobeskyttende mekanisme for progesteron, selvom det ikke er direkte et Alzheimer-studie hos mennesker.

Flere studier viser, at man ved at anvende progestiner/ gestagener øger risiko for demens:

1) Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) – RCT

Studie: *Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women*

Design: Randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret klinisk studie som en del af WHI.

Population: Postmenopausale kvinder ≥ 65 år uden demens ved start

Behandling: Konjugeret østrogen + progestin (medroxyprogesteronacetat) vs. placebo Resultat:

- Kvinder, der fik østrogen + progestin, havde mere end dobbelt så høj risiko for *sandsynlig demens* sammenlignet med placebo (HR $\approx 2,05$) efter ca. 4 år.

2) Dansk national kohortestudie – BMJ 2023

Studie: *Menopausal hormone therapy and dementia — nationwide, nested case-control study* Data:

Danmark, 2000–2018; 5.589 kvinder med demens og 55.890 aldersmatchede kontroller

Fokus: Sammenhæng mellem brug af HRT (østrogen + progestin) og risiko for demens inkl. Alzheimers

Væsentlige fund:

- Samlet fandt man en 24 % øget risiko for *all-cause* demens hos kvinder, der havde brugt østrogen-progestin behandling sammenlignet med aldrig-brugere.
- Risikoen steg med længere varighed af behandling:
 - o ~ 21 % større ved ≤ 1 års brug
 - o ~ 74 % større ved > 12 års brug
- Øget risiko blev også set, når man begrænsede til Alzheimers sygdom specifikt ($\approx 22\%$ stigning).
- Denne øgede rate sås både for *kontinuerlig* og *cyklisk* kombineret HRT.

Kort fortolket: I denne store observationsanalyse var kombineret østrogen + progestin associeret med *forhøjet risiko* for både Alzheimers og anden demens, og risikoen voksede med behandlingslængden.

Nedsat risiko ved brug af østradiol alene, øget risiko ved progestin

Case-control-studie af Vinogradova og kolleger, som blev offentliggjort i 2021 og omfattede 615.917 kvinder, herunder 118.501 demens-cases. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2182> Detaljer om studiet

- Studietype: Observationsstudie, case-control design, stort nationalt registerbaseret studie (UK).
- Formål: At undersøge sammenhængen mellem menopausal hormonbehandling (HRT) og risiko for demens, herunder effekten af østrogen alene vs. østrogen + progestogen.

- Hovedfund:
 - Østrogen alene → 15% nedsat risiko for demens hos kvinder <80 år med ≥10 års behandling.
 - Østrogen + progestogen → 11–19% øget risiko for Alzheimer's afhængig af behandlingsvarighed (5–9 år vs. ≥10 år).
 - Kombinationen østrogen + dydrogesteron havde lavest risiko.

Hvem er Lisa Mosconi?

Dr. Lisa Mosconi er en italiensk-amerikansk neurovidenskabsforsker og professor i neurologi og radiologi ved Weill Cornell Medicine. Hun leder Alzheimer's Prevention Program og Women's Brain Initiative, og hendes forskning fokuserer på hvorfor kvinder har højere risiko for Alzheimer's og hvordan menopause og hormonændringer påvirker hjernen

Systematisk oversigt og meta-analyse om HRT og demens (2023)

Et af de største studier Mosconi har medforfattet er en systematisk review og meta-analyse (publiceret i *Frontiers in Aging Neuroscience*):

Design:

- Inkluderer 6 RCT'er og 45 observationelle studier med millioner af kvinder.
- Målet var at vurdere hormonbehandling (HRT) og risiko for Alzheimer's/demens. Resultater:
- Kombineret hormonbehandling (østrogen + progestogen) hos kvinder ≥65 år er forbundet med øget demensrisiko i randomiserede forsøg (RR = 1,64).
- Østrogen alene gav ikke signifikant øget risiko i RCT'er.
- Observationsdata tyder på nedsat risiko for Alzheimer's og demens med hormonbehandling generelt, især østrogen alene og når det gives i midtlivet.
- Estimeret 32% lavere demensrisiko når østrogen bruges i midlife (tidligt efter menopause) i observationsdata.

Mosconis teori om menopause og hjernens aldring

I hendes overordnede forskning og bog *The Menopause Brain* (og relaterede studier) argumenterer Mosconi for:

Menopause påvirker hjernen direkte – ikke kun kroppen.

Fald i østrogen kan føre til ændringer i hjernens energimetabolisme, grå og hvid substans, og dermed øge sårbarheden for Alzheimer-relateret patologi i senere liv.

Der er en "kritisk tidshorisont" for hormonbehandling (*timing hypothesis*):

- HRT i midtlivet (nær menopause) kan være neutral eller muligvis minde risikoen for demens.

- HRT startet sent efter menopause (fx >65) viser typisk ingen gavnlig effekt og kan i nogle studier associeres med øget risiko.
Mosconi har peget på, at syntetiske progestogener kan reducere den potentielle beskyttende effekt af østrogen, sammenlignet med østrogen alene.

Hjerneimaging studier: Estrogenreceptorer og menopausal hjerne

Et andet vigtigt forskningsprojekt ledet af Mosconi bruger PET-scanninger til at måle østrogenreceptoraktivitet i hjernen hos kvinder i overgangsalderen:

Studie: Estrogenreceptordynamik set i vivo i hjernen hos 40–65-årige kvinder. Resultater:

- Post- og peri-menopausale kvinder havde højere tæthed af østrogenreceptorer i flere hjerneområder end præmenopausale kvinder.
- Dette tolkes som en kompensatorisk respons på faldende østradiol – hjernen forsøger at øge følsomheden for det mindre østrogen, der er tilgængeligt.
- Ændringer i receptor density var relateret til kognitive og stemningssymptomer i overgangsalderen.

Dette er vigtigt, fordi det viser, at hjernen reagerer biologisk på fald i østrogen — ikke kun hormonelt perifert, men direkte i neurale netværk.

Kvinder der har fået fjernet æggestokke og derved reduktion i kønshormoner – neurologisk indvirkning

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635669/>

Øget kardiovaskulær dødelighed ved tidlig bilateral oophorektomi

Studie: Populationsstudie fra Olmsted County, USA, med lang opfølgning af kvinder, der fik oophorektomi før naturlig menopause. Resultater:

- Kvinder, der fik bilateral oophorektomi før 45 år, havde højere dødelighed af hjertekarsygdom (HR 1,44) sammenlignet med matched referencer.
- Risikoen for hjertekardødelighed var stadig højere, når man ekskluderede slagtilfælde.
- Østrogenbehandling efter operationen synes at *reducere risikoen* (HR 0,65 hos dem, der fik østrogen), mens kvinder *uden behandling* havde endnu højere risiko.

Dette studie peger på, at fjernelse af æggestokke før menopause potentielt øger risikoen for hjertesygdomsdødelighed — især uden efterfølgende østrogen.

Øget neurologisk dødelighed efter tidlig oophorektomi

Studie: Samme population fra Olmsted County (USA) fulgt i mange år. Resultater:

- Kvinder, der fik bilateral oophorektomi før 45 år, havde markant højere dødelighed pga. neurologiske og mentale sygdomme (HR 5,24) sammenlignet med referenter.
- Dette indikerer en stærk sammenhæng mellem tidlig ovarieudtagning og senere neurologiske dødsårsager.

Større risiko for neurologisk/mentalt relateret dødelighed kan være knyttet til konsekvenserne af tidligt fald i kønshormoner.

Progesteron og hjernerystelser hos kvinder

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2020.7217>

Preliminary Report: Localized Cerebral Blood Flow Mediates the Relationship between Progesterone and Perceived Stress Symptoms among Female Collegiate Club Athletes after Mild Traumatic Brain Injury

Authors: [Yufen Chen yfchen@northwestern.edu](mailto:yfchen@northwestern.edu), [Amy A. Herrold](#), [Virginia Gallagher](#), [Zoran Martinovich](#), [Sumra Bari](#), [Nicole L. Vike](#), [Brian Vesci](#), [Jeffrey Mjaanes](#), [Leanne R. McCloskey](#), [James L. Reilly](#), and [Hans C. Breiter](#)
[Authors Info & Affiliations](#) Publication:

Journal of Neurotrauma

<https://doi.org/10.1089/neu.2020.7217>

Kvindeatleter er underrepræsenterede i forskning om hjernerystelse, selvom de har højere forekomst af skader og længere restitutionstid. Hormonelle variationer fra menstruationscyklus (MC) eller hormonel prævention (HC) påvirker både symptomer efter hjernerystelse og hjernescanninger, men sammenhængen mellem hormoner, symptomer og hjerneparametre er sjældent undersøgt samlet.

I denne foreløbige undersøgelse blev cerebral blodgennemstrømning (CBF) målt med arterial spin labeling hos kvindelige klubatleter 3–10 dage efter mild traumatisk hjerneskade (mTBI) og sammenlignet med HC/MC-matched kontrolpersoner. Resultaterne viste en signifikant sammenhæng mellem progesteronniveauer, CBF og oplevet stress (PSS) i venstre middle temporal gyrus hos mTBI-gruppen: højere progesteron var forbundet

med lavere stress og højere (mere normal) CBF. CBF medierede 100% af sammenhængen mellem progesteron og PSS (Sobel $p = 0,017$).

Disse resultater understøtter hypotesen om, at progesteron kan have en neurobeskyttende effekt efter hjernerystelse, og fremhæver vigtigheden af at tage hensyn til kønshormoner i fremtidig forskning om concussion.

Progesterone treatment reduces neuroinflammation, oxidative stress and brain damage and improves long-term outcomes in a rat model of repeated mild traumatic brain injury

[Kyria M Webster](#)¹, [David K Wright](#)^{2,3}, [Mujun Sun](#)¹, [Bridgette D Semple](#)¹, [Ezgi Ozturk](#)¹, [Donald G Stein](#)⁴, [Terence J O'Brien](#)¹, [Sandy R Shultz](#)¹,[✉]

- Author information
- Article notes
- Copyright and License information

PMCID: PMC4683966 PMID: [26683475](#)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4683966>

Resultater:

Rotter, der fik gentagne milde fluid percussion-skader og progesteronbehandling, viste markant færre kognitive og sensorimotoriske udfald sammenlignet med kontrolrotter, der fik placebo, 12 uger efter behandling. Progesteron reducerede også signifikant markører for neuroinflammation og oxidativt stress hos rotterne, samtidig med mindre skade på grå og hvid substans, målt med MRI.

Konklusioner:

Resultaterne peger på, at neuroinflammation og oxidativt stress spiller en central rolle efter milde hjerneskader, og at progesteron kan være en potentiel behandling til at begrænse disse effekter og deres skadelige konsekvenser.



HRT og Blæren

Østrogen

Blæreepitel og fugtighed

Blære og urethra er østrogen-følsomme væv; de udtrykker østrogenreceptorer (ER α og ER β).

Østrogen stimulerer:

- Proliferation og tykkelse af uroepitel → bedre barriere mod irritation og infektion.
- Øget blodgennemstrømning til blærevæggen → forbedret vævsnæring og fugtighed.
- Øget mukusproduktion og glycosaminoglycan-lag (GAG) → fugtighed og beskyttelse mod bakterier.

Kilde: Chai et al., 2010, Effects of estrogen on urogenital tissues: a review.

Konsekvens: Postmenopausale kvinder med lavt østrogen har tyndere uroepitel, mindre fugt og højere risiko for irritation, smerter og urinvejsinfektion.

Blæreelastisitet og compliance

- Dyreforsøg viser:
- Østrogen øger blærecompliance (evne til at strække sig uden at øge tryk markant).
- Østrogenmangel → stivere blærevægge, lavere compliance og højere risiko for urgency og overaktiv blære (OAB).

Mekanismen ser ud til at involvere:

- Regulering af glat muskulatur (detrusor) og extracellulær matrix.
- Modulation af kollagentype I/III balance, hvilket påvirker vævsstramhed.

Kilde: Brizzolara et al., 2004, Effects of estrogen on the urinary bladder in animal models.

Konsekvens: Østrogen forbedrer blærens strækbarhed og funktion, hvilket kan reducere symptomer som urgency og natlig vandladning.

- Kollagen og ekstracellulær matrix
- Østrogen påvirker kollagensyntese og turnover i blære og urethra:
 - Øger type I og type III kollagen → bedre strukturel støtte og elasticitet.
 - Modulerer matrix metalloproteinaser (MMPs) → nedbrydning af kollagen mindskes, hvilket bevarer vævets styrke og fleksibilitet.

Dyrestudier: ovariectomi (fjernelse af æggestokke) → reduktion af kollagen og elastin, øget stivhed i urethra/blære.

Vaginal østrogen reverserer delvist disse ændringer → øget kollagen og blærecompliance.

Kilde: Hultborn et al., 2008, Estrogen and collagen content in urogenital tissues.

Estrogen levels and estrogen receptors in patients with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse

[J H Lang¹](#), [L Zhu](#), [Z J Sun](#), [J Chen](#) Affiliations

Expand

- PMID: 12527458
- DOI: [10.1016/s0020-7292\(02\)00232-1](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00232-1)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12527458/>

Formål :

At undersøge de histologiske (vævsmæssige) karakteristika i de ledbånd, der understøtter livmoderen (cardinal- og uterosacralligamenterne), og som mistænkes for at spille en rolle ved stressurininkontinens og bækkenorganprolaps.

Metode

- Vævsprøver fra 73 kvinder, der fik foretaget hysterektomi.

Måling af:

- Østrogenreceptorer (ER) i vævet via immunhistokemisk farvning
- Serum-østradiol via ELISA
- Statistisk analyse med t-test og ANOVA.

Resultater

1. Præmenopausale kvinder med prolaps havde:

- Signifikant lavere serum-østradiol ◦ Signifikant lavere østrogenreceptor-niveauer i uterine ligamenter
- ($P < 0,01$ sammenlignet med kontrolgruppe)

2. Der var en positiv korrelation mellem antal år efter menopause og ER-niveauer i ligamenterne ($P < 0,01$).

3. Østrogenreceptor-niveauerne var ens i cardinal- og uterosacralligamenterne.

Vigtigste konklusioner

- Lavere østrogenniveau og lavere østrogenreceptor-udtryk i livmoderens støtteledbånd er associeret med pelvic organ prolaps hos præmenopausale kvinder.
- Østrogenstatus ser ud til at spille en rolle i ligamenternes struktur og funktion.
- Begge centrale støtteledbånd påvirkes i samme grad.

Samlet betydning

Studiet understøtter, at østrogenmangel og ændringer i østrogenreceptorer kan være medvirkende faktorer i udviklingen af bækkenorganprolaps, og potentielt også relateret til stressurininkontinens via svækkelse af støttevævet.

Behandling med lokalt østrogen

Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review

[David D Rahn¹](#), [Cassandra Carberry](#), [Tatiana V Sanses](#), [Mamta M Mamik](#), [Renée M Ward](#), [Kate V Meriwether](#), [Cedric K Olivera](#), [Husam Abed](#), [Ethan M Balk](#), [Miles Murphy](#); [Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group](#)

Affiliations Expand

- PMID: 25415166
- PMCID: [PMC4855283](#)
- DOI: [10.1097/AOG.0000000000000526](#)

Formål

At evaluere effekten af vaginal østrogenbehandling hos postmenopausale kvinder med Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) — dvs. symptomer fra skede, urinveje og bækkenområde relateret til lavt østrogen efter menopause.

Hovedkonklusioner

1) Effekt på lokale symptomer

Vaginal østrogen forbedrer signifikant symptomer som:

- vaginal tørhed
- irritation
- smerter ved samleje (*dyspareuni*)
- kløe og brænden
- Både subjektive symptomer og objektive fund i skedevæggen forbedres.

2) Effekt på urinvejssymptomer

Vaginal østrogen er associeret med forbedring af urinvejssymptomer, herunder:

- urgency
- hyppig vandladning
- smerter ved vandladning
- reduktion i episoder af urininkontinens

Der ses også tendenser til færre tilbagevendende urinvejsinfektioner hos nogle kvinder.

3) Vævsmæssige ændringer

- Behandlingen fører til:
 - øget vævstykkelse i skedevæggen
 - forbedret blodgennemstrømning
 - mere elastisk og sundt epitel

Dette bidrager til forbedrede symptomer og bedre funktion.

4) Sikkerhed og systemisk absorption

- Lavdosis vaginal østrogen giver meget lav systemisk østrogenabsorption sammenlignet med oral eller transdermal hormonbehandling.
- Derfor er risikoen for systemiske bivirkninger lav, især ved korrekt dosering.

Kliniske implikationer

Vaginal østrogen er effektivt til behandling af GSM-symptomer og kan være førstevalg til kvinder, der ikke ønsker eller ikke kan tåle systemisk hormonbehandling.

Det kan med fordel bruges hos kvinder med både vaginale og urinvejssymptomer, da mange reagerer positivt på behandlingen.

Der er bevis for forbedring i flere aspekter af genitourinær sundhed, inkl. symptomer der ofte medfører dårlig livskvalitet.

Samlet konklusion

Behandling med lavdosis vaginal østrogen hos postmenopausale kvinder med GSM:

- forbedrer lokale vulvo-vaginale symptomer
- forbedrer urinvejssymptomer
- forbedrer vævets struktur og funktion
- har lav systemisk absorption og god sikkerhedsprofil.

Vaginale smerter og brug af DHEA og Østradiol

Original article [Articles in Press](#)108924March 19, 2026 *Open access*

Effects of vaginal dehydroepiandrosterone and estradiol on dyspareunia, a symptom of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women - a randomized controlled trial

Moa Strandberg^{a,b} · Anna Cockin^c · Angelica Lindén Hirschberg [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(26\)00101-5/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(26)00101-5/fulltext)

Højdepunkter

- Dyspareuni (smerter ved samleje) er et af de mest generende symptomer på vulvovaginal atrofi (VVA).
- Denne randomiserede kontrollerede undersøgelse er den første, der sammenligner vaginal DHEA og estradiol (E2) til behandling af VVA.
- Vaginal E2 forbedrede de kliniske tegn på VVA mere end DHEA hos postmenopausale kvinder.
- Vaginal DHEA var bedre end E2 til at reducere svær dyspareuni hos disse kvinder.

Resumé

Formål

Det primære formål var at vurdere effekten af vaginal dehydroepiandrosteron (DHEA) og estradiol (E2) på dyspareuni, et symptom på vulvovaginal atrofi (VVA) hos postmenopausale kvinder.

Studiedesign

I en åben, randomiseret kontrolleret undersøgelse deltog 172 naturligt postmenopausale kvinder med en gennemsnitsalder på $62,4 \pm 5,7$ år og moderat til svær dyspareuni forårsaget af VVA. Deltagerne fik enten DHEA (6,5 mg pessarer) eller E2 (10 µg vaginale tabletter) dagligt i 4 uger og derefter to gange om ugen op til 12 uger. Symptomer og tegn på VVA blev vurderet ved baseline, uge 4 og uge 12 af behandlingen.

Primære resultatomål

Det primære resultat var andelen af patienter i hver behandlingsgruppe, der opnåede en forbedring på 1 point eller mere i dyspareuni-score på en 4-punkts skala (ingen, mild, moderat, svær). Sekundære resultater inkluderede andre symptomer og objektive tegn på VVA.

Resultater

Kvinder i begge grupper oplevede forbedring af dyspareuni efter 12 uger (DHEA 92 % og E2 82 %), med en tendens til signifikant forskel mellem grupperne (OR 2,87, 95 % CI 1,00–8,25; $p = 0,051$). For kvinder med svær dyspareuni ved baseline var sandsynligheden for forbedring højere i DHEA-gruppen end i E2-gruppen (OR 3,4, 95 % CI 1,07–10,5). Vaginal pH, modenhedsindeks og total score for kliniske tegn på atrofi forbedredes mere i E2-gruppen end i DHEA-gruppen.

Konklusion

Vaginal DHEA havde en tendens til at forbedre dyspareuni mere end E2 og var bedre til at lindre svær dyspareuni hos postmenopausale kvinder. Til gengæld var vaginal E2 bedre til at forbedre kliniske, både subjektive og objektive, tegn på VVA.

Is Vaginal Estrogen Safe? What the Evidence Shows

- March 3, 2026 <https://biologyinsights.com/is-vaginal-estrogen-safe-what-the-evidence-shows/>

Vaginalt østrogen – er det sikkert?

Sikkerhed for langt de fleste kvinder:

Lavdosis vaginalt østrogen anses som sikkert for langt størstedelen af postmenopausale kvinder. I modsætning til systemisk hormonbehandling (pille eller plaster) virker vaginalt østrogen lokalt, og kun meget små mængder kommer ud i blodbanen. Store studier gennem flere årtier har ikke vist øget risiko for hjertesygdom, blodpropper, slagtilfælde eller kræft.

Hvor meget østrogen absorberes?

- Lavdosis vaginalt indsats (4 mikrogram) giver blodniveauer næsten identiske med kroppens naturlige niveauer.
- Selv højere doser (10–25 mikrogram) holder sig langt under østrogenniveauer hos præmenopausale kvinder.

Deling uden tilladelse ikke tilladt

Hjerte og blodpropper:

- *The Nurses' Health Study* (1982–2012) fandt ingen øget risiko for hjerteanfald, slagtilfælde eller blodpropper hos brugere af vaginalt østrogen sammenlignet med ikke-brugere.
- Systemisk østrogen øger blodprop-risikoen, men vaginalt østrogen passerer næsten ikke leveren og påvirker derfor ikke koagulationsfaktorer på samme måde.

Kræftisiko:

- Studier af kvinder med tidligere brystkræft viste ingen øget risiko ved brug af vaginalt østrogen; nogle data tyder endda på en svagt lavere dødelighed.
- Vaginalt østrogen har ikke vist øget risiko for invasiv brystkræft, ovariekræft, livmoderkræft eller tyktarmskræft.

Endometriesikkerhed (livmoderslimhinde):

- Systematiske reviews viser meget lav risiko for livmoderhyperplasi (0,4 %) eller livmoderkræft (0,03 %) ved lavdosis vaginalt østrogen.
- Kun højdosis cremer (1,25 mg dagligt) viste øget risiko.
- Derfor anbefaler fagorganisationer som *The Menopause Society* normalt ikke progesteron til lavdosis vaginal østrogen.

Effekt på vaginalt væv:

- Efter overgangsalderen bliver skedevæggen tynd, mindre elastisk og mindre sur, hvilket øger risikoen for tørhed og infektioner.
- Efter 12 uger med lokal østrogenbehandling ses:
 - pH falder fra ca. 6,9 til 5,8
 - Parabasal-celler falder fra 67 % til 12 %
 - Tørhed, smerter ved samleje og urinvejsinfektioner reduceres mærkbart
- Administrationsformer:
 - Creme: Dagligt i 1–3 uger, derefter 1–3 gange/uge. Fleksibelt, men kan være lidt rodet.
 - Indsats/tablet: Dagligt i 2 uger, derefter 2 gange/uge. Laveste doser fra 4 mikrogram.
 - Ring: Afgiver konstant lav dosis, udskiftes hvert 3. måned. Mindst daglig opmærksomhed nødvendig.

FDA's "Black Box" advarsel fjernes:

- Tidligere advarede FDA om hjerte-kar-sygdom, blodpropper, brystkræft og demens.
- Advarslerne var baseret på højdosis systemisk hormonbehandling, ikke lavdosis lokal behandling.
- Fra 2025 begyndte FDA at fjerne disse advarsler fra vaginal østrogenprodukter, da evidensen viser, at risikoen er minimal.

Kort sagt: Lavdosis vaginalt østrogen virker lokalt, forbedrer vaginalt væv og symptomer, og medfører meget lav systemisk risiko.

Blæren og inkontinens

Sundhed.dk

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/symptomer-og-tegn/urinlaekage-hos-kvinder/>

Forekomst

- Inkontinens er meget hyppigt forekommende hos kvinder
 - Ca. 40 % af alle inkontinente kvinder har udelukkende stressinkontinens,
 - Ca. 20 % har udelukkende urgency inkontinens, dvs. større urinlækage ledsaget af stærk uafviselig vandladningstrang.
 - Omkring en tredjedel har en blanding af disse inkontinensformer,
 - Ca. 10 % kan ikke klassificeres
- Prævalens
 - En dansk undersøgelse fandt en prævalens på hver tredje kvinde >45 år, stigende fra 20 % hos de yngste til knapt halvdelen hos kvinder >80 år

Det skjulte tal er vigtigt

Predictors and reasons for help-seeking behavior among women with urinary incontinence

[Louise Schreiber Pedersen¹](#), [Gunnar Lose²](#), [Mette Terp Høybye³](#), [Martina Jürgensen⁴](#), [Annika Waldmann^{5,6}](#), [Martin Rudnicki⁷](#)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780650/>

- Mange søger ikke hjælp
- Kun omkring hver 4. med inkontinens går til læge

Prevalence and factors related to urinary incontinence in older adults women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies

- Research article
- [Open access](#)
- Published: 29 March 2021
- Volume 21, article number 212, (2021)
- [Cite this article](#)

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12877-021-02135-8>



HRT og brystkræft

Nedenfor har jeg samlet en række studier, der undersøger risikoen for brystkræft ved brug af østradiol kombineret med enten et gestagen eller bioidentisk progesteron.

Jeg har præsenteret alt materialet for ChatGPT og bedt om en vurdering – her er vurderingen:

Bottom line (meget kort)

Ud fra din gennemgang:

Bioidentisk transdermal østradiol alene:

Ikke dokumenteret øget brystkræft

Sandsynligvis lavere risiko end klassisk HRT

Risikoen stiger primært ved tilføjelse af syntetisk gestagen

Det meste af den øgede brystkræft risiko ved hormonbehandling ser ud til at komme fra: gestagen – ikke østrogen

Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial

[Eva von Schoultz¹](#), [Lars E Rutqvist](#); [Stockholm Breast Cancer Study Group](#) Affiliations

Expand

- PMID: 15812079

Menopausal hormonbehandling efter brystkræft – Stockholm-studiet

- I 1997 blev to svenske, randomiserede kliniske studier igangsat for at undersøge sikkerheden ved menopausal hormonbehandling (MHT) efter tidlig brystkræft:
 - HABITS-studiet (434 patienter) o Stockholm-studiet (378 patienter)

- Begge studier sammenlignede kvinder, der fik MHT, med kvinder, der ikke fik hormonbehandling efter brystkræft.
- En vigtig forskel i studiedesign:
 - Stockholm-studiet havde som mål at minimere brugen af gestagen (progestogen) sammen med østrogen, hvilket ikke var tilfældet i HABITS-studiet.
- HABITS-studiet blev stoppet tidligt (december 2003), fordi:
 - Efter median 2,1 års opfølgning var risikoen for brystkræfttilbagefald markant højere hos kvinder, der fik MHT
 - Relativ risiko (RH): 3,3 (95 % CI: 1,5–7,4)
- Stockholm-studiet viste et andet resultat:
 - Efter median 4,1 års opfølgning fandtes ingen øget risiko for tilbagefald ved MHT
 - RH: 0,82 (95 % CI: 0,35–1,9)
- Der var statistisk signifikant forskel (heterogenitet) mellem resultaterne i de to studier ($P = 0,02$), hvilket tyder på, at forskellen ikke kun skyldes tilfældighed.
- **Konklusion:**
 - Risikoen for brystkræfttilbagefald ved menopausal hormonbehandling kan afhænge af:
 - typen og dosis af østrogen
 - brugen og typen af gestagen
 - behandlingsregimet
 - Gestagen kan muligvis spille en vigtig rolle i den øgede risiko.

HABIT-studiet

Hormonal replacement therapy after breast cancer – Is It Safe?

Kombination af østrogen og gestagen. Øget risiko

Studiedesign

- Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)
- Multicenter
- Gennemført i Sverige

- Designet til at undersøge sikkerheden af menopausal hormonbehandling hos kvinder med tidligere brystkræft

Antal kvinder

- 447 brystkræftoverlevende
- Postmenopausale
- Tidligere behandlet for brystkræft
- Randomiseret til:
 - HRT
 - Ingen HRT (kontrol)

Studieperiode

- Inklusion startede: slut 1990'erne
- Studiet blev afbrudt tidligt i 2003
- Årsag: signifikant øget risiko i interventionsgruppen

Anvendte hormonbehandling

Vigtigt punkt:

Ikke standardiseret behandling De fleste

kvinder fik:

- Oral østrogen
- Kombineret med:
 - syntetiske gestagener (ofte norethisteron eller medroxyprogesteron)
- Kun få fik:
 - østrogen alene o transdermale præparater

Behandlingen afspejler datidens kliniske praksis, ikke moderne MHT.

Primært endepunkt

- Recidiv af brystkræft o lokalt o regionalt o fjernmetastaser o
kontralateral brystkræft

Deling uden tilladelse ikke tilladt

Centrale resultater

- Signifikant øget risiko for brystkræftrecidiv:
 - $HR \approx 3,3$
- Absolut forskel var klinisk relevant
- Risikoen blev tydelig relativt hurtigt efter behandlingsstart Resultatet førte til, at studiet blev stoppet af etiske grunde.

Kritiske metodiske pointer (meget vigtige)

Gestagen ser ud til at være den drivende faktor

- Efterfølgende analyser og sammenligning med:
 - Stockholm-studiet (samme land, samme periode)
- Viste:
 - Stockholm: ingen øget recidivrisiko ◦ HABIT: markant øget risiko

Den afgørende forskel:

- HABIT: mere og kontinuert gestagenbrug
- Stockholm: minimal eller cyklisk gestagen

Ikke repræsentativt for moderne hormonbehandling

- Overvejende:
 - orale præparater
 - syntetiske gestagener
- Ingen differentiering efter:
 - administrationsvej ◦ type af gestagen
 - lavdosis- vs højdosisbehandling Resultaterne kan ikke direkte overføres til:
- transdermalt østrogen
- mikroniseret progesteron
- moderne individualiseret MHT

Overordnet konklusion (nuanceret og korrekt)

- HABIT viser:

Systemisk hormonbehandling med betydelig gestageneksponering øger risikoen for brystkræftrecidiv hos brystkræftoverlevende

- Studiet viser ikke, at:
 - østrogen i sig selv er årsagen o alle former for MHT er kontraindiceret i alle sammenhænge
- Studiet siger intet sikkert om:
 - transdermalt østrogen alene o lavdosis eller kortvarig behandling
 - moderne progesteronformer

Samlet perspektiv ift. de svenske registerstudier

- HABIT: brystkræftoverlevende + gestagen → ↑ recidiv
- Stockholm-studiet: minimal gestagen → ingen øget risiko
- BMJ 2024: transdermal østrogen → neutral CV-profil

Million Women Study – hovedpunkter

Studiedesign og deltagere

- Population: Over 1,08 million britiske kvinder i alderen 50–64 år.
- Periode: Rekruttering fra 1996 til 2001 med efterfølgende opfølgning for kræft og dødsfald.
- Deltagerne gav selvoplyste data om brug af HRT og andre livsstilsfaktorer.

Hvad blev undersøgt?

- Effekten af menopausal hormonbehandling (HRT) på:
 - Incidens af invasiv brystkræft o Dødelighed relateret til brystkræft
- Sammenligning af:
 - Nuværende brugere o Tidligere brugere o Aldrig-brugere
- Der blev analyseret forskellige typer HRT: østrogen alene, kombineret østrogen-progestagen og tibolone.

Centrale resultater

Deling uden tilladelse ikke tilladt

Brystkræft – incidens

- Nuværende brugere af HRT havde signifikant højere risiko for at udvikle invasiv brystkræft sammenlignet med aldrig-brugere.
 - Relativ risiko (RR) ca. $1,66 \times$ for nuværende HRT-brugere.
- Risikoen var højere for kombineret østrogen-progestagen end for østrogen alene.

Brystkræft – dødelighed

- Aktuelle brugere havde let øget risiko for at dø af brystkræft (justeret RR $\approx 1,22$), men dette var tæt på grænsen for statistisk sikkerhed.
- Tidligere brugere havde ingen tydeligt øget risiko for hverken forekomst eller dødelighed.

Type og administrationsveje

- Risikoen for brystkræft var øget uanset:
 - Østrogen alene
 - Kombineret østrogen-progestagen o Tibolone o Oral, transdermal og implantatbaseret østradiol

Duration og risiko

- Risikoen øg med længere brug af HRT.
- Estimeret ved 10 års HRT-brug:
 - Ca. 5 ekstra brystkræfttilfælde pr. 1000 kvinder med østrogen-alene behandling
 - Ca. 19 ekstra tilfælde pr. 1000 kvinder med kombineret HRT

Fortolkning og klinisk vinkel

Hvad kan man bruge dette til?

- Million Women Study viser associerede risici, ikke nødvendigvis kausalitet.
- Det er et observationelt studie, og kvinder valgte selv HRT-brug, hvilket kan påvirke resultaterne.

Kritiske pointer (kort)

- Risikoen er højere for kombinerede præparater end for østrogen alene.
- Tidligere brugere ser ikke ud til at bære øget risiko efter ophør.

- Øget risiko gælder både oral og transdermal administration i denne kohorte.
- Risiko øges med brugstidens længde.

Hvorfor er Million Women Study vigtig?

- Verdens største prospektive kohortestudie om HRT og kræftisiko

MEN Vi bliver ikke oplyst om hvor mange der reelt brugte transdermale produkter, og der blev ikke anvendt Progesteron P4, kun gestagener.

Fransk E3N-kohorten?

E3N står for *Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale*. Det er en stor fransk prospektiv kohortestudie, som blev startet i 1990 og omfatter titusindvis af franske kvinder, især lærere og ansatte i undervisningssektoren, der er fulgt over mange år via spørgeskemaer om livsstil, medicinbrug og sygdomsforekomst.

Hovedstudiet om HRT og brystkræftisiko

Publikation

- Fournier A, et al. *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study*. Breast Cancer Research and Treatment (2007; publiceret elektronisk).

Design

- Population: 80.377 postmenopausale kvinder
- Opfølgningsperiode: ca. 8–12 år (1990–2002)
- Dataindsamling: Selvrapporterede spørgeskemaer, gentaget cirka hvert andet år
- Endepunkt: Incidens af *invasiv brystkræft*
- Over 2.300 tilfælde af invasiv brystkræft blev identificeret i opfølgningsperioden.

Centrale resultater – risiko varierer med type hormonbehandling

Studiet viste, at risikoen for brystkræft var forskellig alt efter hvilken type hormonbehandling kvinderne brugte:

HRT-type	Relativ risiko for invasiv brystkræft (RR) 95 % CI	
Østrogen alene	1,29	1,02–1,65

Østrogen + progesteron (naturlig)	1,00	0,83–1,22
Østrogen + dydrogesteron	1,16	0,94–1,43
Østrogen + <i>andre progestiner</i>	1,69	1,50–1,91

“Andre progestiner” dækker syntetiske progestiner som medroxyprogesteron, chlormadinon etc.

Fortolkning:

- Naturligt progesteron kombineret med østrogen var ikke forbundet med en signifikant øget brystkræft risiko, sammenlignet med ingen HRT.
- Syntetiske progestiner i kombination med østrogen var associeret med højere risiko.

WHI — Hormonterapi (HT)-delen

WHI-studiet inkluderede en stor randomiseret undersøgelse af hormonbehandling hos postmenopausale kvinder, og det blev afbrudt tidligt pga. sikkerheds-bekymringer:

Hovedresultater ved brystkræft:

- Kombineret hormonbehandling med østrogen + progestin øger risikoen for brystkræft. Det var en klar fundet effekt i WHI HT-delen — kvinder, der fik denne behandling, havde en *større forekomst* af brystkræft sammenlignet med placebo.
- Østrogen alene (hos kvinder, der allerede har fået fjernet livmoderen) viste *ikke øget* brystkræft — nogle opdaterede analyser viser endda *lavere risiko* for brystkræft og brystkræft-dødelighed i denne gruppe efter opfølgning

News Release 12-Dec-2025

Menopausal hormone therapy may not pose breast cancer risk for women with BRCA mutations

[Reports and Proceedings](#)

American Association for Cancer Research

<https://www.eurekalert.org/news-releases/1109221>

Hormonbehandling øger muligvis ikke brystkræft risikoen hos kvinder med BRCA-mutationer

En ny prospektiv, matchet observationsanalyse præsenteret på San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2025, arrangeret af American Association for Cancer Research, viser, at menopausal

hormonbehandling (MHT) ikke var forbundet med øget risiko for brystkræft hos kvinder med arvelige mutationer i BRCA1 eller BRCA2.

Kvinder med BRCA-mutationer anbefales ofte at få fjernet æggestokke og æggeledere i en tidlig alder for at reducere risikoen for æggestokkræft. Indgrebet medfører dog tidlig overgangsalder. Mange kvinder fravælger hormonbehandling på grund af frygt for brystkræft, hvilket kan betyde unødvendige gener og helbredsrisici som følge af kirurgisk menopause. Studiets design

- 676 matchede par af kvinder med BRCA1- eller BRCA2-mutation
- Sammenligning mellem kvinder, der brugte MHT efter menopause, og kvinder, der ikke gjorde
- Gennemsnitlig opfølgning: 5,6 år
- Gennemsnitsalder: 43,8 år

Kvinder med tidligere kræftsygdom eller dobbeltsidig brystfjernelse var ekskluderet.

Resultater

- 87 tilfælde af brystkræft i MHT-gruppen
 - 128 tilfælde i gruppen uden MHT
- Samlet set ingen øget risiko ved brug af hormonbehandling.

Ved analyse af forskellige typer MHT:

- De fleste præparater var ikke forbundet med ændret risiko.
- Østrogen alene var forbundet med 63 % lavere risiko for brystkræft sammenlignet med ikkebrugere.
- Blandt 43 kvinder, der fik konjugeret østrogen kombineret med bazedoxifen, udviklede ingen brystkræft (dog baseret på et lille antal).

Der sås ingen forskel mellem BRCA1- og BRCA2-bærere.

Konklusion

Resultaterne tyder på, at hormonbehandling kan anvendes sikkert hos kvinder med BRCA-mutationer, hvis der ikke er kontraindikationer, og at behandlingen bør tilpasses individuelt.

Forskerne understreger dog, at opfølgningstiden var relativt kort, og at nogle undergrupper var små, hvorfor der er behov for yderligere studier.

Studiet var finansieret af Breast Cancer Canada og Canadian Institutes of Health Research.

Se også denne artikel. 0 % reduktion i brystkræft ved brug af østradiol

<https://www.theoncologynurse.com/articles/ton-2436>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6386596>

Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer: What is the Evidence from Randomized Trials?

[Howard N Hodis](#)¹, [Harry J Bauer](#)², [Dorothy Bauer Rawlins](#)³, [Philip M Sarrel](#)⁴

- Author information
- Article notes
- Copyright and License information

PMCID: PMC6386596 NIHMSID: NIHMS1520122 PMID: [30296850](#)

Hovedkonklusioner fra gennemgangen

Relationen mellem hormonbehandling og brystkræft er kompleks

- Effekten afhænger af type af hormonbehandling, tidspunkt for start, varighed, og forskel i tidligere brug af hormoner.
- Der er *ikke et entydigt bevis* for, at hormonbehandling generelt forårsager brystkræft.

WHI – Østrogen-only behandling (CEE alene)

► Ingen forøget brystkræft risiko

- Sammenlignet med placebo viste WHI-CEE (østrogen alene):
 - 21 % lavere risiko for invasiv brystkræft (HR 0,79; 95 % CI 0,61–1,02) efter ~7,2 års behandling.

► Betydning af compliance

- Hos kvinder med ≥80 % compliance var brystkræft risikoen statistisk signifikant 32 % lavere med østrogen alene.

► Ductalt karcinom

- Der var 29 % færre tilfælde af ductalt brystkræft (en særlig type) hos østrogen-only-gruppen.

► Langtidsopfølgning

- Efter ca. 10,7 års samlet opfølgning var brystkræft risikoen signifikant 23 % lavere hos dem, der oprindeligt fik østrogen alene.

► Brystkræft-dødelighed

- Efter 18 års samlet opfølgning var dødeligheden af brystkræft 45 % lavere hos østrogen-only-gruppen.

Kort sagt: WHI-data understøtter, at østrogen-only behandling *ikke øger brystkræft*risikoen og kan være forbundet med reduceret risiko og brystkræftdødelighed sammenlignet med placebo.



HRT og hjertet

HVAD SKER DER, NÅR KVINDER IKKE HAR ØSTRADIOL OG PROGESTERON LÆNGERE

Kolesterol

https://www.nature.com/articles/s41598-024-57058-2?utm_source=chatgpt.com#Sec8

- Article
- [Open access](#)
- Published: 15 March 2024

Early menopause is associated with abnormal diastolic function and poor clinical outcomes in women with suspected angina

Kvinder der går i overgangsalderen tidligere (fx <45 år) har større risiko for hjerte-kar-sygdom senere i livet end dem med normal menopausal alder.

Hvad sker der med kolesterol, når østrogen falder?

Flere *observationsstudier* har set på kvinder før, under og efter overgangsalderen og fundet, at:

Total kolesterol og LDL (“dårligt” kolesterol) stiger efter menopause.
– Et longitudinelt studie fandt, at total kolesterol og LDL steg signifikant i forbindelse med menopausen — ændringerne skete hurtigt efter menstruationernes ophør.

HDL (“godt” kolesterol) falder typisk, eller stagnerer efter menopausen, hvilket bidrager til en *mere atherogen lipidprofil*.

Triglycerider stiger også, især når østrogen falder.

1999 Nov 1;147(1):147-53.

doi: 10.1016/s0021-9150(99)00315-9.

The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. The Icarus Study Group

[D de Aloysio¹](#), [M Gambacciani](#), [M Meschia](#), [F Pansini](#), [A Bacchi Modena](#), [P F Bolis](#), [M Massobrio](#), [G Maiocchi](#), [E Peruzzi](#) Affiliations Expand

- PMID: 10525136
- DOI: [10.1016/s0021-9150\(99\)00315-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00315-9)

Det store observationsstudie ICARUS

- Overgangen fra præmenopausale til postmenopausale kvinder var associeret med:
 - Ca. 6–7 % stigning i total kolesterol
 - 7–8 % stigning i LDL o Øget triglycerider

Mekanismer: hvorfor påvirker østrogen blodtrykket?

Østrogen har flere blodtrykssænkende og karbeskyttende effekter:

Endotelfunktion og NO Østrogen:

- stimulerer nitrogenoxid (NO) → vasodilatation
- hæmmer endoteldysfunktion Når østrogen falder:
- ↓ NO
- ↑ vaskulær tonus
- → stigende perifer modstand → højere BT

Arteriel stivhed

Efter menopausen ser man:

- ↑ arteriel stivhed
- ↓ kar-elasticitet Dette rammer især:
- systolisk blodtryk
- pulstryk

Østrogenmangel accelererer “vaskulær aging”.

Renin–angiotensin–aldosteron-systemet (RAAS) Østrogen:

- dæmper RAAS-aktivitet Østrogenfald:
- ↑ renin
- ↑ angiotensin II
- ↑ aldosteron
→ mere vasokonstriktion og salt/væskeretention

Sympatikus-aktivitet Efter

menopausen:

- ↑ sympatisk aktivitet
- ↓ parasympatisk modulation

Dette bidrager til:

- højere hvile-BT
- dårligere natlig “dipping”

Vægt og fedtfordeling (indirekte effekt) Østrogenfald →:

- mere visceralt fedt
- insulinresistens
- lavgradig inflammation

Alt dette:

- øger risiko for hypertension

Når der tales mod hjertesundhed – hvornår opstartes behandling

Samlet klinisk budskab

Deling uden tilladelse ikke tilladt

WHI (med WHIMS som undergruppe) viste følgende for hjerte-kar:

Hormonbehandling med østrogen + progestin

- Ikke forebyggende for hjertesygdom
- Forbundet med øget risiko for koronarsygdom, slagtilfælde og blodpropper i den tidlige opfølgingsperiode.

Østrogen alene (hos hysterektomerede)

- Ingen klar hjertebeskyttende effekt
- Stadig øget risiko for slagtilfælde og blodpropper.

Subgruppeanalyser fra WHI:

- Kvinder der startede østrogen <10 år efter menopausen eller <60 år:
 - havde ingen øget risiko
 - og i nogle analyser tendens til færre koronare hændelser

BEMÆRK: De blev anvendt oral østrogen udvundet fra heste og østrogen og progestin, når anvendt sammen.

ELITE-studiet?

ELITE = Early vs Late Intervention Trial with Estradiol

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, designet specifikt til at teste timing-hypotesen.

Spørgsmålet var ikke om østrogen virker, men hvornår.

ELITE-studiet – opsummering

Formål

Studiets formål var at teste den såkaldte “timing-hypotese”:

Om hormonbehandling med østradiol beskytter blodkar kun hvis den startes tidligt efter overgangsalderen, men ikke hvis den startes mange år senere.

Forskerne ville især undersøge:

- udvikling af åreforkalkning
- effekten af tidlig vs. sen hormonstart efter menopause.

Antal deltagere

- 643 postmenopausale kvinder De blev opdelt i to grupper:
- 1. Tidlig menopause: < 6 år efter sidste menstruation
- 2. Sen menopause: ≥ 10 år efter sidste menstruation Studiet varede cirka 5 år.

Anvendte hormoner og doser

Østrogen

- Estradiol (17β-østradiol)
- 1 mg dagligt
- oral tablet

Dette var hovedbehandlingen, der blev testet.

Progesteron (til kvinder med livmoder)

- Progesterone (mikroniseret bioidentisk P4)
- 45 mg dagligt
- oral kapsel
- 10 dage hver måned

Formålet var endometriebeskyttelse, ikke at teste progesterons effekt.

Hvad målte forskerne?

Primært målte de udviklingen af åreforkalkning via:

- **Carotid intima-media thickness (CIMT)

Det er en ultralydsmåling af tykkelsen i halspulsårens væg, som bruges som indikator for aterosklerose.

Hovedfund

1. Timing var afgørende

Hos kvinder der startede tidligt efter menopause:

- østradiol bremsede progressionen af åreforkalkning.

Hos kvinder der startede sent efter menopause:

Deling uden tilladelse ikke tilladt

- ingen signifikant effekt.

2. Progesteron ændrede ikke resultaterne

Den cykliske behandling med mikroniseret progesteron:

- påvirkede ikke hovedresultatet
- modvirkede ikke østrogenets effekt på blodkar.

3. Ingen effekt på kognition Et sideprojekt fandt:

- ingen forbedring i hukommelse eller kognitive funktioner ved hormonbehandling.

Kort konklusion

ELITE-studiet viste:

- Østradiol kan beskytte blodkar, hvis behandling startes tidligt efter menopause.
- Starter man sent, ses ingen klar beskyttelse.
- Oral mikroniseret progesteron givet 10 dage pr. måned ændrede ikke denne effekt.

Fortolkning

ELITE viste, at:

- Østrogen kan have karbeskyttende effekt
- kun hvis det gives tidligt
- Når aterosklerose først er etableret, er effekten væk

Kritik Af ELITE studiet

1. Progesterondosis var relativt lav

Studiet brugte Progesterone (mikroniseret P4):

- 45 mg oral dagligt
- 10 dage pr. måned

Det er lavere end mange kliniske regimer, hvor man ofte bruger:

- 100–200 mg oral mikroniseret progesteron Kritikere siger derfor, at:
- progesteron måske ikke havde stærk nok fysiologisk effekt • studiet i praksis mest testede østradiol alene.

Deling uden tilladelse ikke tilladt

2. Oral progesteron kan give lavere vævseffekt

Progesteron blev givet oralt.

Når progesteron tages gennem munden:

- meget nedbrydes i leverens first-pass metabolisme
- blodniveauer og vævsniveauer kan være lavere og korterevarende.

Nogle forskere mener derfor, at andre former kunne have givet en anden effekt:

- vaginal progesteron
- transdermal progesteron.

3. Studiet testede ikke progesteronens egne effekter

Designet var lavet til at teste Estradiol.

Progesteron blev kun givet:

- for endometriebeskyttelse
- i kort cyklus

Derfor kan man ikke konkludere ret meget om progesterons selvstændige effekter på:

- blodkar
- hjerne
- metabolisme.

4. Oral østrogen kan påvirke leveren Østradiol blev

også givet oralt.

Oral østrogen kan påvirke:

- koagulationsfaktorer
- triglycerider
- levermetabolisme.

Nogle forskere mener derfor, at transdermal østradiol (plaster/gel) ville have været mere fysiologisk.

5. Studiet målte kun én type åreforkalkning Den

primære måling var:

Deling uden tilladelse ikke tilladt

- Carotid intima-media thickness

Det er en god markør, men det er ikke direkte kliniske hændelser som:

- hjerteinfarkt
- slagtilfælde.

Så studiet viser ændringer i risiko-markører, ikke nødvendigvis sygdomsudfald.

KEEPS = Kronos Early Estrogen Prevention Study

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret multicenterstudie, designet til at undersøge effekten af hormonbehandling tidligt efter menopausen – især på hjerte-kar-markører og kognition.

Hvor ELITE spurgte *“tidlig vs sen?”*, spurgte KEEPS:

“Hvad sker der, hvis vi starter tidligt – og betyder typen/vejen af østrogen noget?”

Deltagere

- 727 kvinder
 - Alder: 42–58 år
 - ≤ 3 år postmenopausale • Meget lav kardiovaskulær risiko
 - Ekskluderede:
 - rygere o
 - diabetes o
 - hypertension o
 - kendt CVD • Altså
- en “best-case” population.

Intervention (3 arme)

1. Oral konjugeret equine estrogen (CEE) 0,45 mg/dag
 2. Transdermal 17β-østradiol 50 µg/dag
 3. Placebo
- Kvinder med uterus fik cyklisk mikroniseret progesteron • Behandling i 4 år

Primære endepunkter

Igen surrogatmål – ikke kliniske events:

1. Carotis intima-media thickness (CIMT)
2. Koronararterie-kalk (CAC) Sekundært:
 - Lipider
 - Blodtryk
 - Glukose
 - Kognition
 - Livskvalitet

Resultater

Hjerte-kar

- Ingen signifikant forskel i CIMT-progression mellem:
 - oral østrogen o
transdermal
østrogen o placebo
- Ingen forskel i udvikling af CAC

Altså: hverken klar gevinst eller skade

Metaboliske forskelle (interessante nuancer)

- Oral CEE:
 - ↓ LDL
 - ↑ HDL
 - ↑ triglycerider
 - ↑ CRP
- Transdermal østradiol:
 - Mere metabolisk neutral

Ingen stigning i CRP eller
triglycerider

Kognition og livskvalitet

- Ingen negativ effekt på kognition
- Forbedring i:
 - Vasomotoriske symptomer
 - søvn
 - livskvalitet

Hvordan tolkes KEEPS?

KEEPS viste, at:

Tidlig hormonbehandling hos raske kvinder:

ikke accelererer aterosklerose

ikke øger CAC

Østradiol og hjertesundhed

Understanding disease

[Volume 96, Issue 12](#) p3130-3141 December 2021

The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Postmenopausal Women: The Promise of Hormone Therapy

[Felice L. Gersh, MD^a](#) · [James H. O'Keefe, MD^b](#) · [Carl J. Lavie, MD^c](#) · [Brandon M. Henry, MD](#)

[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(21\)00634-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(21)00634-0/fulltext)

Opsummeret:

Overordnet budskab

Deling uden tilladelse ikke tilladt

- Østradiol (E2) har en central og ofte undervurderet rolle i reguleringen af RAAS-systemet (renin-angiotensin-aldosteron-systemet).
- Efter overgangsalderen falder E2-niveauet, hvilket medfører, at RAAS bliver kronisk proinflammatorisk.
- Denne ubalance bidrager til:
 - Forhøjet blodtryk
 - Hjerte-kar-sygdom
 - Hjertesvigt og arytmier
 - Øget systemisk inflammation
 - Svækket immunforsvar

Artiklen argumenterer for, at fysiologisk hormonbehandling med østradiol kan genoprette balancen i RAAS og forbedre helbredet hos postmenopausale kvinder.

RAAS – To modsatvirkende systemer RAAS består af to balancerende “arme”:

Proinflammatorisk vej

- Aktiveres ved infektion eller traume
- Øger blodtryk og væskeretention
- Fremmer inflammation
- Styres især via ACE → Angiotensin II → AT1-receptor

Nødvendig for overlevelse ved akut infektion – men skadelig, hvis den er kronisk aktiv. Anti-inflammatorisk vej

- Dæmper inflammation
- Fremmer heling
- Giver vasodilatation
- Styres især via ACE2 → Ang (1-7) → Mas-receptor og AT2-receptor

Østradiol fungerer som en “kontakt” Hos

kvinder i den fertile alder:

- E2 holder RAAS i en anti-inflammatorisk grundtilstand
- Ved infektion aktiverer E2 hurtigt den proinflammatoriske respons

- Når truslen er væk, hjælper E2 med at “skifte tilbage” til anti-inflammatorisk tilstand Efter menopausen:
- Mangel på E2 → RAAS “sidder fast” i proinflammatorisk tilstand
- Resultat: kronisk lavgradig inflammation og øget oxidativt stress

Konsekvenser af E2-mangel E2-mangel

bidrager til:

- Hypertension
- Venstre ventrikel-hypertrofi
- Fibrose i hjertet
- Diastolisk dysfunktion
- Åreforkalkning
- Øget forekomst af hjerte-kar-sygdom
- Svækket immunrespons over for infektioner (fx SARS-CoV-2)

Ved 60–65-års-alderen har kvinders risiko for hjerte-kar-sygdom samme niveau som mænd.

Nuværende behandling vs. hormonbehandling Standardbehandling:

- ACE-hæmmere (ACEI)
- Angiotensin-receptorblokkere (ARB) Problemer:
- De blokerer dele af RAAS, men kan forstyrre balancen mellem de to veje
- Kan potentielt påvirke immunresponsen
- Data tyder på, at kvinder muligvis responderer bedre på ARB end ACEI

Hormonbehandling (HRT) som løsning

Artiklen argumenterer for:

- Fysiologisk doseret transdermal østradiol + oral progesteron kan:
Øge ACE2

Øge antiinflammatoriske

receptorer (AT2R, Mas)

Reducere AT1R

Sænke renin

Mindske systemisk

inflammation

Forbedre endotelfunktion

Sænke blodtryk

- Kombination af E2 + ARB kan have synergistisk effekt hos postmenopausale kvinder med hypertension.

Immunforsvar og COVID-19

- Kvinder i fertil alder havde bedre overlevelse ved COVID-19, sandsynligvis pga. højere E2.
- Postmenopausale kvinder kan have dårligere udfald pga. RAAS-dysregulation.
- Forfatterne foreslår, at nyligt postmenopausale kvinder bør overveje HRT – også i kontekst af infektionsbeskyttelse.

Vigtige biologiske effekter af E2 E2:

- Øger ACE2 og Ang (1-7)
- Mindsker AT1-receptor-aktivering
- Øger NO (nitric oxide)
- Mindsker oxidativt stress
- Reducerer fibrose
- Forbedrer insulin-sensitivitet
- Virker antitrombotisk og antiarytmisk

Konklusion

- RAAS er et komplekst system med både pro- og antiinflammatoriske funktioner.
- Østradiol er afgørende for at holde systemet i balance.
- Efter overgangsalderen bliver RAAS dysreguleret.

- Fysiologisk hormonbehandling kan være en mere “naturlig” måde at genoprette homeostase på frem for kun at blokere RAAS farmakologisk.
- Der er behov for mere kønsspecifik forskning i behandling af hypertension og hjerte-karsygdom.



HRT og knoglesundhed

Jeg har bedt chat gennemgå nedenstående studier og komme med en konklusion:

Chats konklusion:

På tværs af alle de nævnte studier er der solid evidens for, at HRT:

- forbedrer knoglemineraltæthed
- reducerer osteoporose-relaterede frakturer
- med en relativ risikoreduktion typisk omkring 25–40%

Men læs selv

Reducering af knoglefrakturer

Women's Health Initiative (WHI)

- Design: >16.000 kvinder med intakt livmoder, randomiseret til kombineret østrogen + medroxyprogesteron acetate (syntetisk progestin) eller placebo.

Resultater: Efter i gennemsnit 5–7 år:

- Hoftefrakturer: reduceret med ca. 33%

- Total knoglefraktur: reduceret med ca. 24%

Bemærk: Effekt ses både hos kvinder med og uden tidligere frakturer, men risiko/fordel afhænger af alder og tidspunkt for HRT-start.

(NEJM 2002;346:1233-41)

WHI: Østrogen alene (hos hysterektomerede kvinder)

- Design: >10.000 kvinder randomiseret til østrogen alene eller placebo.
- Resultater:
 - Hoftefrakturer: reduceret med ca. 33%
 - Total frakturer: reduceret med ca. 26%
- Konklusion: Østrogen alene giver lignende beskyttelse mod frakturer som kombineret HRT.
(NEJM 2004;350:360-9)

The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)

- Design: Postmenopausale kvinder med hjertesygdom, randomiseret til østrogen + progestin.
- Resultat: Mindre sikkerhed i primær hjertekarsygdom, men knoglefrakturer blev reduceret, hvilket underbygger WHI-fundene. (JAMA 1998;280:605-613)

Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI)

- Design: 875 raske postmenopausale kvinder randomiseret til forskellige HRT-former.
- Resultat: Stigning i knoglemineraltæthed (BMD) i rygsøjle og hofte, hvilket indikerer reduceret risiko for fraktur. ([JAMA 1996;276:1389-96](#))

Million Women Study (UK)

- Type: Kohortestudie med >1 mio. kvinder.
- Resultater:

- Postmenopausale kvinder på HRT havde lavere risiko for hofte- og rygsøjlefrakturer sammenlignet med ikke-brugere.
- Effekten afhænger af type HRT, dosis og varighed. (Lancet 2002;360:942-950)

Danish Nurse Cohort Study

Design: Prospektivt kohortestudie af 7.082 danske sygeplejersker (50–69 år) Resultater:

- Kvinder, der brugte HRT (østrogen alene eller kombineret med progestin), havde lavere risiko for lavenergi-frakturer inkl. hoftefraktur sammenlignet med aldrig-brugere.
- Den relative risiko for fraktur var signifikant lavere hos *aktive brugere* (fx samlet HR omkring 0,60 for hofte, håndled og overarm).
- Effekten var stærkere hos dem, der havde brugt HRT *længere tid* (≥ 10 år).

En tilknyttet analyse viste også, at "ever use" af HRT (brug på et tidspunkt) var forbundet med ~31% lavere risiko for hoftefraktur (HR 0,69; 0,50–0,94) i denne population.

SE Svenske kohortestudier og case-control-studier

Population-baseret studie i Sverige

Design: Case-control studie i 6 svenske amter med 1.327 kvinder med hoftefraktur og 3.262 kontroller Resultater:

- Aktuell HRT-brug var forbundet med meget lavere risiko for hoftefraktur (Odds Ratio ~0,35 sammenlignet med aldrig-brugere).
- Risikoen faldt med omkring 6% for hvert år med HRT-brug.

Reference: Swedish Hip Fracture Study Group, *BMJ* (1998).

Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study

Design: Prospektivt studie af 7.217 finlandsk postmenopausale kvinder (47–56 år) Resultater:

- HRT-brug var forbundet med lavere samlet frakturrisiko (HR ~0,69) og særlig reduktion i distal underarmsfraktur (HR ~0,49).

Reference: OSTPRE Study, *Journal of Bone and Mineral Research* (2002).

Knoglevæv og mineralisering - Testosteron

- Testosteronebehandling i transmænd bevarer eller øger knogletæthed efter ovarieudtagelse eller menopause ved at gøre testosteron om til østrogen (via aromatase) og ved den mekaniske effekt af øget muskelmasse.
- Studier viser større cortical knoglebredde og bevaret BMD hos transmænd, også over lang tid, hvilket bidrager til knoglestyrke.

Sammenfatning: Testosteron har en gunstig effekt på knogler hos transmænd og kan hjælpe med at forebygge knogletab.



HRT og lavere dødelighed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41708152/>

Et stort dansk studie publiceret i The BMJ i februar 2026 har fulgt næsten 900.000 kvinder fra 45årsalderen og i gennemsnit 14 år frem.

Menopausal hormone therapy and long term mortality: nationwide, register based cohort study

[Anders Pretzmann Mikkelsen¹²](#), [Thomas Bergholt³⁴](#), [Øjvind Lidegaard⁴⁵](#), [Nikolai Madrid Scheller⁶](#) Affiliations

Expand

- PMID: 41708152
- PMCID: [PMC12915068](#)
- DOI: [10.1136/bmj-2025-085998](#)

Abstract

Objective: To assess whether menopausal hormone therapy increases the risk of all cause mortality.

Design: Nationwide, registry based cohort study.

Setting: Denmark.

Deling uden tilladelse ikke tilladt

Participants: Danish women born between 1950 and 1977 and alive at 45 years. Follow-up began on each woman's 45th birthday and ended on 31 July 2023. Of 969 424 eligible women, 92 619 were excluded because of thrombophilia, liver disease, arterial thrombosis or venous thrombosis, breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, previous use of menopausal hormone therapy, or previous bilateral oophorectomy. Systemic menopausal hormone therapy was the intervention of interest.

Hormonbehandling i overgangsalderen – øger det risikoen for at dø?

Umiddelbart er konklusionen, som meldt ud i medierne: NEJ.

Men lad os lige kigge lidt nærmere på dette.

Et stort dansk studie publiceret i The BMJ har fulgt næsten 900.000 kvinder fra 45-årsalderen og i gennemsnit 14 år frem.

Ca. 12% brugte menopausal hormonbehandling (MHT).

 Der blev anvendt:

Bioidentisk østradiol

Kombineret med syntetisk gestagen (norethisteronacetat) hos kvinder med livmoder

Givet som tablet eller plaster

Median behandlingsvarighed var 1,7 år.

 Resultatet?

Kvinder, der brugte hormonbehandling:

Døde ikke oftere

Havde ikke øget hjerte-kar-dødelighed

Havde ikke øget kræftdødelighed

Der var altså ingen øget samlet dødelighed.

★ Særligt interessant:

Kvinder, der havde fået fjernet begge æggestokke mellem 45–54 år, havde 27–34% lavere dødelighed, hvis de fik hormonbehandling.

De levede i gennemsnit flere år længere end dem, der ikke fik behandling.

Det er et markant fund.

⚠ Men her er nuancen

Studiet undersøgte kun dødelighed.

Det vurderede ikke:

Deling uden tilladelse ikke tilladt

Depression

Demens

Brystkræft

Blodpropper

Vi ved altså kun, at kvinderne ikke døde oftere – ikke om flere udviklede sygdom undervejs.

Derudover var behandlingsvarigheden relativt kort:

Gennemsnit: 1,7 år

Under 1% brugte hormoner i 10 år eller mere

Ca. 1,7% af hele populationen brugte hormoner i 5–10 år

Studiet siger derfor mest om kortere behandling, og mindre om langvarig brug gennem 10–15 år. 🧠 Min refleksion

Jeg er selv stor fortaler for hormonbehandling, når den gives korrekt, individuelt og – efter min overbevisning – med bioidentiske hormoner.

Det er da umiddelbart beroligende, at dødeligheden ikke var øget ved cirka 2 års behandling med bioidentisk østradiol og syntetisk gestagen.

Men når et så stort studie slås op med brede konklusioner, synes jeg, det er vigtigt at huske, hvad det faktisk har undersøgt – og hvad det ikke har.

Vi ved fra andre studier, at syntetiske gestagener kan være forbundet med bivirkninger. Det bør kvinder kende til, hvis det er tilfældet.

Dette studie viser, at kvinder ikke døde oftere ved gennemsnitligt 1,7 års behandling.

Men det kan ikke alene bruges til at konkludere på risiko for brystkræft, tromboser, demens eller psykiske påvirkninger.

Nuancer er vigtige – især når vi taler hormoner 🌿

Den amerikanske lægemiddelstyrelse udtalte i november 2025:

The FDA initiated the removal of these warnings in November 2025, following a comprehensive review of the scientific literature.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-labeling-changesmenopausal-hormone-therapy-products>

In addition, randomized studies show that women who initiate HRT within 10 years of the onset of menopause (generally before age 60) have a reduction in all-cause mortality and fractures.



PROGESTERON OG MASTCELLER – og histamin

Progesterone inhibits mast cell secretion

[M Vasiadi¹](#), [D Kempuraj](#), [W Boucher](#), [D Kalogeromitros](#), [T C Theoharides](#)

Affiliations Expand

- PMID: 17166400
- DOI: [10.1177/039463200601900408](https://doi.org/10.1177/039463200601900408)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166400/>

Mastceller udtrykker østrogen- og progesteronreceptorer. Østradiol øger deres histaminfrigivelse, mens progesteron hæmmer den. Dette kan forklare, hvorfor visse inflammatoriske tilstande hos kvinder dæmpes under graviditet.

MINI REVIEW article

Front. Immunol., 19 June 2012

Sec. Molecular Innate Immunity

Volume 3 - 2012 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00169>

Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2012.00169>

Mastceller, tidligere betragtet som enkle immunceller aktiveret kun via IgE, er nu kendt for at være fleksible og kan aktiveres af flere faktorer, herunder de kvindelige kønshormoner østradiol og progesteron. Nyere forskning viser, at disse hormoner har stor betydning for mastcellers adfærd både under normale forhold og ved sygdom. At forstå, hvordan og hvorfor kønshormoner påvirker mastceller, er vigtigt for at forstå deres fysiologi bedre.

Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways

[X J Zhao¹](#), [G McKerr](#), [Z Dong](#), [C A Higgins](#), [J Carson](#), [Z Q Yang](#), [B M Hannigan](#)

Affiliations Expand

- PMID: 11182013
- PMCID: [PMC1758779](#)
- DOI: [10.1136/thorax.56.3.205](#)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11182013/>

Studie: Østrogen- og progesteronreceptorer i immunceller i næsepolypper

Hvad undersøgte man?

Forskerne undersøgte, om forskellige immunceller i næsepolypper fra 47 personer udtrykker:

- Østrogenreceptorer (ER)
- Progesteronreceptorer (PR)

De kiggede bl.a. på:

- mastceller
- T-celler (CD4/CD8)
- makrofager
- eosinofile og neutrofile celler

Hvad fandt de?

- Kun mastceller havde både østrogen- og progesteronreceptorer
- Alle andre immunceller (T-celler, makrofager osv.) var negative

Konkrete tal:

- ca. 61,7% af cellerne var ER-positive
- ca. 59,6% var PR-positive
- <5% af mastcellerne manglede disse receptorer

Der var også en meget stærk sammenhæng mellem antal mastceller og receptor-positivitet.

Hovedkonklusion

🔗 Mastceller er de eneste immunceller i de undersøgte luftveje, der udtrykker både østrogen- og progesteronreceptorer

🔗 Det tyder på, at kønshormoner (østrogen og progesteron) primært kan påvirke luftvejsinflammation via mastceller

Betydning

Studiet peger på, at:

- hormonelle svingninger (fx hos kvinder)
- kan påvirke luftvejsinflammation
- fordi mastceller direkte kan "læse" kønshormoner via deres receptorer



Danske retningslinjer for HRT til menopause kvinder

DSOG, dem der laver retningslinjerne for kvinder i overgangsalderen, skriver følgende om bioidentisk progesteron:

På grund af fortsat sparsom evidens og højere pris kan MHT med mikroniseret progesteron generelt ikke anbefales fremfor gestagen. Mikroniseret progesteron kan dog være at foretrække ved bivirkninger af gestagen eller ved ønske om en positiv effekt på søvnproblemer.

(Jeg er overvejende uenig i deres fortolkning af gamle studier og deres retningslinjer, hvor gestagen anbefales fremfor bioidentisk progesteron grundet, ifølge dem, manglende data for bioidentisk progesteron).

Her er et link til de danske retningslinjer anno 2026:

https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/69812a747b493563afc0dc53/1770072692965/MHT+endelig+version+2.2.26+.pdf?fbclid=IwY2xjawQ5w1BleHRuA2FlbQlXMAbicmlKETewN3JpeE5lZmJLa3Y4UFlCc3J0YwZhcHBfaWQQMjlyMDM5MTc4ODlwMDg5MgABHq20fREzopjON1lp0j6H5qP62riiUtj2XsFlnHHua4btaSLEeKNnMWkl5P0R_aem_ZmOhExFeKNEGjgel1rNlgw

Uddrag fra behandlingsvejledning:

- Hvis kvinden ikke har en livmoder, behandles med østrogen alene (på nær kvinder med endometriose verificeret ved histologi, hvor behandlingen suppleres med kontinuerligt gestagen)
- Mikroniseret progesteron kan vælges i tilfælde af bivirkninger på gestagen eller ved ønske om forsøg på lindring af søvnforstyrrelser

De vigtigste videnskabelige fund om bioidentisk (mikroniseret) progesteron fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi-guidelinen. Nedenfor er essensen af forskningen – uden alle tekniske detaljer.

Hvad studier viser om bioidentisk progesteron (mikroniseret progesteron)

Hovedformålet i MHT

Når man giver østrogen til kvinder med livmoder, skal progesteron beskytte mod:

- Endometriehyperplasi
- Endometriecancer

Altså: progesteron modvirker østrogenets stimulering af livmoderslimhinden.

Dokumenteret beskyttelse

I 11 studier med mikroniseret progesteron fandt man beskyttelse ved følgende doser: Kontinuerlig behandling

- 50–200 mg dagligt
- dokumentation op til ca. 1 år

Sekventiel behandling

- 100–400 mg i 12 dage pr. cyklus
- dokumentation op til 3 år Mest anvendte regime
- 200 mg i 12–14 dage pr. måned
- dokumentation op til 5 år

Dette er også det regime mange internationale guidelines bruger.

Hvad større studier fandt

PEPI-studiet

Et klassisk studie: PEPI Trial Resultat:

- sekventiel 200 mg progesteron i 12 dage pr. måned

Deling uden tilladelse ikke tilladt

- ingen øget risiko for endometriehyperplasi
- op til 4 års behandling Men:
- evidensen vurderes som lav kvalitet.

Systematiske reviews

Tre reviews analyserede flere studier:

- Stute 2016
- Tempfer 2020
- Sjögren 2016 Konklusion:
- sekventiel 200 mg progesteron ser ud til at beskytte endometriet i MHT.

Men disse reviews blev ikke inkluderet i NICE 2024-guideline, fordi de ikke opfyldte metodiske kriterier.

Evidens for kontinuerlig behandling Tre

studier (bl.a. Lobo og Mirkin):

- 50–100 mg dagligt
- op til 1 år Resultat:
- ingen eller meget lav forekomst af endometriehyperplasi Men:
- små studier
- lav østrogendosis
- derfor usikker konklusion.

Observationelt studie der fandt øget risiko Et stort

kohortestudie:

Fournier 2014 Resultat:

- øget risiko for Endometriecancer
- især ved brug >5 år

Men studiet havde flere begrænsninger:

- skelnede ikke mellem o dosis o behandlingsregime o progesterontype.

Myndigheders vurdering (Danmark)

Deling uden tilladelse ikke tilladt

Institut for Rationel Farmakoterapi vurderede i 2024:

Mulige problemer:

- lavere biotilgængelighed
- usikker langtidsbeskyttelse Derfor konkluderede de:
- mikroniseret progesteron bør ikke bruges bredt som standard til endometriebeskyttelse.

International brug

På trods af usikkerheden er mikroniseret progesteron:

- godkendt i >25 lande
- anbefalet i britiske National Institute for Health and Care Excellence-retningslinjer.

Samlet videnskabelig konklusion Forskningen tyder

på:

✓ Sekventiel brug af 200 mg progesteron 12–14 dage pr. måned beskytter sandsynligvis endometriet i op til ca. 4–5 år. Men der er stadig:

- begrænset evidens
- få langtidsstudier
- mindre dokumentation end for syntetiske gestagener.

Kort sagt

Bioidentisk progesteron:

- virker sandsynligvis til at beskytte livmoderen
- men evidensen er svagere og kortere end for syntetiske gestagener
- især ved kontinuerlig langtidsbehandling.

Danske retningslinjer refererer også til dette studie, når de konkluderer, at bioidentisk progesteron er skyld i livmoderkræft. Det mener jeg er useriøst.

Der er betydelig usikkerhed forbundet med studiet, og der blev desuden anvendt oralt østrogen. Oralt østrogen er mere inflammatorisk og kan øge cellevæksten i livmoderen.

Samtidig blev der anvendt oralt progesteron – og kun i 12–14 dage. Kun ca. 15 % af en 100 mg mikroniseret progesteronkapsel, der indtages oralt, forbliver som progesteron til at beskytte livmoderslimhinden. Resten,

Deling uden tilladelse ikke tilladt

ca. 85 %, omdannes til allopregnanolon, som påvirker GABA-systemet og dermed kan have en positiv effekt på søvnen.

Relevans for E3N

- I E3N var østrogen primært oral
- Progesteron (P4) var sekventiel 10–14 dage/måned
- Sekventiel P4 i kort tid giver ikke fuld endometriebeskyttelse
- Derfor er HR ≈ 1.8 plausibelt både pga. oral østrogen og sekventiel progesteron

Det betyder: hvis man i dag brugte transdermal østrogen + kontinuerlig P4, ville risikoen sandsynligvis være lavere end i E3N.

Kritik af E3N og lignende kohorter

Metodiske kritikpunkter ved E3N og lignende kohorter

1. Observationsdesign, ikke randomiseret o Kvinder vælger selv behandling → risiko for confounding.
 - Faktorer som BMI, paritet, PCOS, tidligere endometrie problemer kan påvirke risiko.
2. Små undergrupper / få kræfttilfælde o 301 endometriecancer-tilfælde fordelt på mange HRT-regimer → HR for P4 er baseret på relativt få tilfælde.
3. Sekventiel progesteron-brug o Micronized P4 blev givet 10–14 dage/måned o Dette giver kun delvis endometriebeskyttelse, især ved længerevarende østrogenbrug.
4. Oral administration o Østrogen: oral → first-pass metabolisme i leveren, øget systemisk inflammation (CRP), højere IGF-1 o P4: oral → lav biotilgængelighed i endometriet; kun ca. 15 mg af 100 mg P4 når slimhinden effektivt
5. Selvrapporteret eksponering o Kvinder kan glemme eller fejlagtigt rapportere præparater o Ændringer mellem spørgeskemaer kan føre til misclassification bias
6. Blanding af gestagener i analyser
 - Micronized progesteron og dydrogesterone blev ofte analyseret sammen → kan forvride risikoestimat

Biologiske faktorer, der kan forklare risikoen

1. Oral østrogen o First-pass levermetabolisme → øget IGF-1, CRP og systemisk inflammation o Kan gøre endometriet mere proliferativt, især hvis P4 ikke beskytter fuldt
2. Oral P4 med lav endometrial levering o Ca. 15 % af tablet-dosis når endometriet o Sekventiel kortvarig P4 → kun delvis nedbrydning af slimhinde o Kombination med oral østrogen → kan føre til proliferativt endometrium i flere dage om måneden

Samlet kritisk vurdering

- HR $\approx$ 1.8 for østrogen + P4 i >5 år kan overestimere risiko, fordi:
 - o Risikoen kan være mere relateret til oral østrogen + kort sekventiel P4, ikke selve P4 o Observationsstudier har små undergrupper, selvrapportering og blanding af gestagener
- Derfor er det forkert at konkludere entydigt, at "P4 alene i >5 år giver kræft"

Kort opsummering i ét punkt

Risikoen for endometriecancer ved brug af oral P4 i >5 år kan skyldes en kombination af: oral østrogen, lav endometrial P4-biotransport, sekventiel kortvarig P4, og metodiske begrænsninger i studierne – ikke nødvendigvis P4 i sig selv.

Vigtigste kritikpunkter af E3N-studiet

Observationsstudie – ikke randomiseret

Studiet er en prospektiv kohorte, ikke et klinisk forsøg.

Det betyder:

- kvinder vælger selv behandling
- læger ordinerer forskellige regimer til forskellige risikoprofiler

Derfor kan confounding opstå.

Eksempler:

- BMI
- infertilitetshistorie

Deling uden tilladelse ikke tilladt

- PCOS
- paritet
- tidligere endometrieproblemer

Selv med statistisk justering kan disse faktorer påvirke risikoen.

Progesteron blev brugt sekventielt (ikke kontinuerligt) I de fleste

tilfælde i kohorten blev: micronized progesterone givet:

- 200 mg
- 10–14 dage pr. måned Kritikere påpeger:
- kort progesteron-eksponering giver mindre endometriesuppression
- dette kan øge risiko uanset hvilken gestagen der bruges

Derfor kan resultatet skyldes regime, ikke nødvendigvis progesterontypen.

Eksponering er selvrapporteret

Kvinder rapporterede hormonbrug via spørgeskemaer.

Mulige problemer:

- fejl i rapportering
- ændringer i behandling mellem spørgeskemaer
- ukendt compliance

Dette kan føre til misclassification bias.

Små antal tilfælde i nogle grupper Selvom

kohorten er stor:

- 301 endometriecancer tilfælde i alt

Når disse fordeles på mange HRT-regimer bliver nogle grupper ret små.

Det betyder:

- bredere konfidensintervaller
- mindre stabil risikoestimat

Progesteron og dydrogesteron blev ofte analyseret sammen I nogle analyser blev:

- micronized progesterone
- dydrogesterone lagt i samme kategori.

Kritikere siger, at disse ikke nødvendigvis har identisk biologisk effekt, så resultaterne kan være sværere at tolke.

Resultaterne er ikke ens i alle studier

Andre analyser og reviews (fx systematiske reviews om progesteron og endometrium) finder:

- ingen øget risiko ved korrekt doseret progesteron Derfor er der stadig videnskabelig debat.

Tempfer et al., 2020 – “Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review” med fokus på hormonbrug, dosis, varighed og antal kvinder. Her er en klar oversigt:

Formål

At opsummere risikoen for endometriecancer (EC) hos kvinder, der bruger forskellige former for menopausal hormonbehandling (MHT) – enten østrogen alene eller østrogen kombineret med progestiner/progesteron.

Datagrundlag

- Systematisk review af 31 studier fra 2000–2020.
- Totalt inkluderet: 21.306 kvinder med EC og ca. 3,8 mio. kontroller.
- Studietyper: 15 kohortestudier, 10 case-control, 2 RCT'er, 2 narrative reviews, 1 meta-analyse, 1 systematisk review.
- MHT inkluderede:
 - Østrogen alene (oral eller transdermal) o Østrogen + syntetiske progestiner (SP) – f.eks. norethisterone, medroxyprogesteron, levonorgestrel
 - Østrogen + naturligt progesteron (mikroniseret progesteron, MP, eller dydrogesterone)

BEMÆRK: Forskerne skelner ikke mellem Progesteron P4 og Dydrogesterone

Dydrogesterone er et syntetisk progesteron-lignende hormon – altså et progestogen – der ligner kroppens eget progesteron (bioidentisk P4) i struktur og effekt, men det er ikke helt identisk.

Her er nogle nøglepunkter:

- Type: Syntetisk progestin (progestogen)
- Formål: Bruges ofte i kombination med østrogen i hormonbehandling (MHT) eller til behandling af menstruationsforstyrrelser, infertilitet, eller forebyggelse af endometriehyperplasi.
- Virkningsprofil:
 - Binder til progesteronreceptorer i livmoderen og andre væv. o
Modvirker østrogen-stimuleret vækst af livmoderslimhinden (endometrium).
 - Har minimal virkning på blodprop-risiko, lipidprofil eller insulin sammenlignet med nogle andre syntetiske gestagener.
- Farmakokinetik: Oral administration – godt absorberet, men omdannes delvist i leveren ligesom andre progestogener.

Vigtigt: Selvom dydrogesterone ligner naturligt progesteron, er det ikke helt det samme som bioidentisk progesteron (mikroniseret P4), og nogle studier, fx Tempfer 2020, viser, at der kan være forskelle i hvordan det påvirker risikoen for endometrie-cancer afhængigt af dosis og behandlingsvarighed.

Resultater

1. Østrogen alene
 - Antal studier med data: 12
 - EC-risiko: signifikant øget i 9/12 studier
 - OR/HR: 1.45–4.46
 - Særligt højt ved:
 - Langvarig brug (≥ 6 år) o Overvægtige kvinder
 - Kort sagt: Østrogen uden tilstrækkelig progestin øger risikoen for EC.
2. Østrogen + syntetisk progestin (SP)
 - Continuous combined (ccMHT): daglig SP o 10/19 studier viste reduceret EC-risiko (OR/HR 0.24–0.71) o Langvarig brug (≥ 5 –10 år) generelt sikker
 - Sequential combined (scMHT): SP kun nogle dage/måned o 6/12 studier viste øget EC-risiko (OR/HR 1.38–4.35) o Risiko afhænger af antal dage med SP per måned (< 10 dage øger risikoen)
3. Østrogen + mikroniseret progesteron (MP) eller dydrogesterone
 - Kun 2 studier med data:

- 902 EC-tilfælde og 180.202 kontroller
- Fund:
 - Øget risiko ved brug af MP (mikroniseret progesteron) over længere tid o Kortvarig brug (≤5 år) eller “ever-use” af dydrogesterone/MP ikke associeret med øget risiko
- Vigtigt:
 - Studierne er små og heterogene
 - Usikkert hvor mange kvinder fik MP vs. dydrogesterone, hvilken dosis, eller hvordan den blev administreret (oral vs. vaginal)

Konklusioner

1. Østrogen alene: øger risikoen for EC, især ved langvarig brug og hos overvægtige.
2. Continuous combined SP: reducerer risikoen, selv ved længerevarende brug.
3. Sequential SP: risiko afhænger af antal dage SP gives.
4. MP eller dydrogesterone: data tyder på øget risiko ved længerevarende brug, men evidensen er begrænset, og kortvarig brug ≤5 år synes sikker.
5. Risiko afhænger af:
 - Type hormon (syntetisk vs. bioidentisk)
 - Dosis
 - Varighed o Administrationsvej (oral vs. vaginal) o Hvor godt endometriet beskyttes mod østrogen

HRT og muskel / led smerter

Der er konsistent evidens for, at muskuloskeletale smerter øges i forbindelse med menopausal transition. Metaanalyser viser en øget prævalens og risiko i peri- og postmenopause, mens nyere litteratur peger på, at disse symptomer kan forstås som en del af et samlet muskuloskeletalt syndrom drevet af faldende østrogenniveau. Østrogen påvirker både inflammatoriske processer, vævsstruktur og smertesensitivitet, hvilket samlet bidrager til udviklingen af symptomer i bevægeapparatet.

Musculoskeletal Pain during the Menopausal Transition: A Systematic Review and Meta-Analysis” (2020)

- Publiceret i *Neural Plasticity* (2020)
- Forfattere bl.a. Chang-bo Lu m.fl.

https://www.researchgate.net/publication/347240719_Musculoskeletal_Pain_during_the_Menopausal_Transition_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis/link/617abb32eef53e51e1f9591d/download

Formål

Formålet med studiet var at undersøge forekomsten af muskuloskeletale smerter (MSP) hos kvinder i den menopausale transition samt at analysere sammenhængen mellem menopausal status og smerteforekomst. Menopausal status anvendes som en indirekte markør for ændringer i østrogenniveau.

Derudover havde studiet til hensigt at sammenligne forekomsten af smerter mellem kvinder i præmenopause, perimenopause og postmenopause.

Metode

Studiet er udført som et systematisk review og metaanalyse.

Der blev foretaget litteratursøgning i databaserne PubMed, Embase, Web of Science og MEDLINE. I alt blev 16 studier inkluderet i analysen.

Populationen bestod af midaldrende kvinder fra flere lande.

Primære outcomes omfattede:

- Prævalens af muskuloskeletale smerter
- Sammenhæng mellem menopausestadier opgjort som odds ratio (OR)

Resultater

Forekomst af muskuloskeletale smerter

Studiet viste en høj forekomst af muskuloskeletale smerter blandt kvinder i perimenopausen, hvor cirka 71 % rapporterede smerter.

Risiko i perimenopausen

Kvinder i perimenopausen havde en signifikant øget risiko for muskuloskeletale smerter sammenlignet med præmenopausale kvinder (OR = 1,63), svarende til en øget risiko på 63 %.

Postmenopause og smerteintensitet

Postmenopausale kvinder havde en øget risiko for moderate til svære smerter sammenlignet med præmenopausale kvinder (OR $\approx$ 1,45).

Progression

Der blev observeret en gradvis stigning i både forekomst og sværhedsgrad af smerter fra præmenopause til perimenopause og videre til postmenopause.

Fortolkning

Resultaterne indikerer en tydelig sammenhæng mellem menopausal status og muskuloskeletale smerter. Da menopausal status afspejler ændringer i østrogenniveau, understøtter studiet hypotesen om, at østrogen har en beskyttende effekt på bevægeapparatet.

Fald i østrogenniveau kan potentielt påvirke flere fysiologiske mekanismer, herunder inflammatoriske processer, smerteopfattelse samt strukturelle forhold i bindevæv og led.

Det er dog vigtigt at bemærke, at studiet er epidemiologisk og derfor ikke kan fastslå kausale sammenhænge.

Begrænsninger

Studiet er primært baseret på observationsstudier, herunder tværsnitsstudier, hvilket begrænser muligheden for at drage kausale konklusioner.

Derudover var der en vis heterogenitet mellem de inkluderede studier (I^2 op til cirka 60 %), hvilket kan påvirke resultaternes generaliserbarhed.

Konklusion

Muskuloskeletale smerter er hyppigt forekommende hos kvinder i den menopausale transition. Risikoen for smerter er signifikant øget i både peri- og postmenopause sammenlignet med præmenopause.

Der ses en progressiv stigning i både forekomst og sværhedsgrad af smerter gennem de menopausale stadier.

Samlet set understøtter studiet en klinisk relevant sammenhæng mellem fald i østrogenniveau og påvirkning af bevægeapparatet.

Eksempel på direkte citat

“Perimenopause is associated with a significantly increased risk of musculoskeletal pain, with prevalence reaching approximately 71%, and symptom severity increasing further in postmenopausal women.”

En anden artikel

The musculoskeletal syndrome of menopause

[Vonda J Wright¹](#), [Jonathan D Schwartzman¹](#), [Rafael Itinchoe¹](#), [Jocelyn Wittstein²](#)

Affiliations Expand

- PMID: 39077777

- DOI: [10.1080/13697137.2024.2380363](https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2380363)

Omkring 51 % af befolkningen fødes med ovarier, og når produktionen af østrogen falder i midtlivet og ophører ved menopause, gennemgår mere end 47 millioner kvinder globalt årligt denne overgang.

Over 70 % oplever muskuloskeletale symptomer, og cirka 25 % bliver funktionelt påvirkede af disse symptomer i overgangen fra peri- til postmenopause.

De muskuloskeletale gener er ofte undererkendte og omfatter blandt andet:

- ledsmerter (artralgi)
- tab af muskelmasse
- tab af knoglemasse
- progression af artrose

Symptomerne er i høj grad relateret til ændringer i østrogenniveau, men betragtes ofte isoleret, hvilket gør det vanskeligt for både klinikere og patienter at forstå den samlede sammenhæng, forudsige udviklingen og iværksætte relevant behandling.

Derfor introduceres begrebet **“det muskuloskeletale syndrom ved menopause”**, som dækker over den samlede påvirkning af bevægeapparatet relateret til østrogenfald.

Det understreges, at øget opmærksomhed på dette syndrom er vigtig, da det har betydelige konsekvenser for livskvalitet samt medfører både personlige og samfundsøkonomiske omkostninger. Tidlig risikovurdering og forebyggende indsatser fremhæves som centrale.