

Premenstruelt tensjonssyndrom (PMS)

Anne Cecilie Hallquist,
Mette Haase Moen,
Kristin Offerdal,
Runa Aabø,

Smestadgynekologene, anne.cecilie.hallquist@vikenfiber.no
Professor emerita, NTNU
Trondheimgynekologene
Sandvika Spesialistsenter

ICD-10

N94.3 Premenstruelt tensjonssyndrom (PMS)

Søkestrategi

De viktigste referanser er fra BJOG's Green-top guideline², UpToDate⁵ og BMJ's Best practice⁽⁶⁾ samt konsensusrapporter fra ISPMDD (1,4,22). Hvor det har vært aktuelt, er separate artikler innhentet.

Definisjon

ISPMDD (4) definerer PMS som en tilstand med psykologiske og somatiske premenstruelle symptomer som har negativ innvirkning på dagliglivet og stressnivået. Det kreves at det er en symptomfri periode mellom avslutning av menstruasjon og ovulasjon (4).

International Society for premenstrual disorders (ISPMDD) karakteriserer PMS slik (1):

- Symptomer er til stede i ovulatoriske sykluser
- Symptomer forekommer ikke før menarke, i svangerskap eller etter menopause
- Symptomer forekommer i lutealfasen
- Symptomer må vurderes prospektivt i minst to sykluser
- Symptomer må gi signifikant negativ innvirkning på kvinnens liv (arbeid, skole, relasjoner til andre, fritidsaktiviteter)

Varianter

- Premenstruell eksaserbasjon: Symptomer på underliggende psykiske, somatiske eller medisinske tilstander som forverres signifikant premenstruelt
- Gestagen induserte PMS-symptomer pga. tilført gestagen
- PMS uten menstruasjon: Symptomer pga. ovarial aktivitet uten menstruasjon (f.eks. etter hysterektomi eller endometrieablasjon og ved hormonspiral)

PMS klassifiseres ikke som en mental sykdom.

Den alvorligere varianten Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) klassifiseres som mental sykdom i DSM-V, *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5.utgave)

Terminologi og forkortelse

ISPMDD bruker konsekvent forkortelsen PMDD (premenstrual disorders)⁽¹⁾, mens f.eks. britiske National association for premenstrual syndrome bruker forkortelsen PMS (premenstrual syndrome)⁽²⁾. I en dansk oversiktsartikkel

brukes forkortelsen PMD (3). Vi har her valgt å bruke forkortelsen PMS som er mest brukt av leger i Norge og best kjent blant legfolk.

PMDD (premenstrual dysphoric disorder) er den alvorligste form for PMS(3).

Epidemiologi

Man antar at ca. 80% av alle kvinner har premenstruelle symptomer (4). For å betegnes PMS må minst ett av symptomene gi økonomisk eller sosial dysfunksjon (5). Klinisk signifikant PMS er antatt å forekomme hos 3-8%, men prevalens helt opp til 20-30% er rapportert i noen studier (6). Den alvorlige formen, PMDD, er beregnet å ha en forekomst på 2% (7).

PMS/PMDD Forekommer globalt, hos kvinner i fertil alder. Det er vanligst med debut i 20 årene. Ubehandlet vedvarer symptomene frem til menopausen (8). En del kvinner opplever forverring med årene (9). Kvinner med PMS/PMDD har større tendens til mentale plager i menopausen(10).

Patogenese

Symptomer ved PMS/PMDD er trigget av hormonendringer i lutealfasen hos sårbare kvinner. Man antar at disse sykliske forandringene virker inn på funksjonen av sentrale nevrotransmittorer hvorav serotonin er den viktigste. Det er holdepunkter for at også det beta-endorfine-, GABA- og det autonome nervesystemet spiller en rolle. Noen av de systemiske symptomene – som oppblåsthet – antar man kommer av perifere mekanismer som f.eks. calcium dysregulering. Både østrogen og progesteron kan regulere antall serotonin-reseptorer (5).

Kvinner med PMS/PMDD har normale konsentrasjoner av østrogen og progesteron, men de har en abnormal respons på normale hormonsvingninger. Man vet ikke hvorfor noen kvinner har en symptomatisk reaksjon på sykliske hormonsvingninger, og andre ikke.

Diagnostikk

Symptomer

Det er beskrevet over 200 forskjellige symptomer ved PMS/PMDD (4).

Vanlige: Oppblåsthet, fatigue, mastalgi, hodepine, labilitet (irritasjon, sinne, depressive tanker), økt appetitt, endret appetitt ('cravings'), konsentrasjonsproblemer, glemsomhet, følelse av å være ute av kontroll, bli overveldet eller agitert, indre uro, svimmelhet, mindre interesse for vanlige aktiviteter.

Mindre vanlige: Insomnia/hypersomnia, tarmplager (løs avføring og/eller forstoppelse), palpitasjoner, hetetokter.

Suicidalrisiko: Kvinner med alvorlig PMDD kan ha økt risiko for suicidale tanker og suicidalforsøk (11).

Diagnose

- Full anamnese: prevensjonshistorikk (evt. gestageninduserte symptomer), medikamenter og rusmidler
- Hvordan påvirker symptomene kvinnens liv?
- Både regelmessige og uregelmessige sykluser kan være assosiert med PMS/PMDD
- Det finnes ingen fysiske forandringer ved undersøkelse
- Hormon-målinger gir ingen informasjon, men kan utelukke tyroideasykdom og kan evt. avsløre perimenopause
- Diagnosen settes ved at kvinnen loggfører sine symptomer i minst to menstruasjonssykluser
- *DRSP: Daily Record of Severity of Problems* er et enkelt, validert avkrysnings skjema med 17 vanlige symptomer (12). Det kreves ikke et visst antall symptomer for PMS. Hvis hun har ≥ 5 symptomer og minst ett av disse er affektive, klassifiserer det for PMDD.

Differensialdiagnoser

- Angst og depresjon
- Perimenopause
- Tyroideasykdommer
- Misbruk: alkohol, narkotiske stoffer og visse reseptbelagte legemidler
- Andre: en del medisinske tilstander som migrene, ME, irriterbar tarm syndrom, diabetes, epilepsi og astma kan forverres premenstruelt, men disse kvinnene har symptomer også i follikkelfasen.

Behandling

Kvinnens egen opplevelse av alvorlighetsgrad er avgjørende for om hun skal ha behandling. Det er flere behandlingsprinsipper: Mental bevisstgjøring, evt. bruk av alternativ medisin, hemning av ovulasjonen og modifisering av serotonin-transmisjon.

Livsstilsendringer

Kvinnen bør, om mulig, tilrettelegge sin hverdag med hensyn til at hun er vulnerabel i en del av syklus. Fysisk aktivitet, avslapningsteknikker, yoga, reflexologi, akupunktur, endring av kosten anbefales, men mangler robust evidens (6).

Kognitiv terapi anbefales

Reseptfri behandling

Det er begrenset evidens for alternative behandlinger, men noen kvinner med PMS kan ha nytte av 'naturprodukter'. Dette er spesielt viktig for kvinner der hormonell behandling er kontraindisert.

- *Vitex Agnus-Castus Extract* (munkepepper) Dosen er 20-40 mg/dag. Dette produktet er mest lovende av naturproduktene. Det har dopaminerg effekt, men virkningsmekanismen ved PMS er ukjent. Sikkerheten er god, bivirkningene er sjeldne og milde (9,13)
- *Vitamin B6, Pyridoxin* (på godkjenningss fritak eller nettkjøp) 25-100 mg/dag. OBS større dose (>200 mg/dag) kan gi nevrotoksisitet (6)
- *Magnesium* 200-250 mg/dag i premenstruell fase (2)
- *Calcium carbonat*: 600 mg/dag. Obs: kan gi obstipasjon, kan virke inn på absorpsjonen av andre medikamenter og kan gi nyrestein (6)
- *Johannesurt*: 500-1200 mg/dag er dosen ved mild depresjon (14). Kan gi interaksjoner med andre medikamenter. Anbefales ikke sammen med lavdose p-piller eller SSRI (2)
- *Nattlysolje* 1-2 g/dag (2)

Reseptbelagte legemidler

- *Spironolakton* (Spironolactone[®], Spirix[®]) 25 mg-100 mg/dag, eventuelt fordelt på flere doser - fra dag 12 til menstruasjonsstart) kan forsøkes ved symptomer som oppsvulmethet og mastalgia. Spironolakton skal ikke brukes sammen med p-piller med drospirenon pga teoretisk risiko for hyperkalemi (15)
- *Bromokriptin* (Parlodel[®] 2,5 mg) og *kabergolin* (Dostinex[®] 0,5 mg) kan brukes for premenstruell mastalgia, men ikke for andre symptomer. De er like effektive, men kabergolin har færre bivirkninger (16)
- **P-piller**
P-piller hemmer ovulasjon, men tilfører gestagen som kan oppheve effekten. Det foretrekkes p-piller som inneholder drospirenon og etinyløstradiol (Yaz[®], Yasminelle[®] og Yasmin[®]). Behandling kan gis kontinuerlig, evt. med 3-4 dagers pause i aktive tabletter ved gjennombruddsblødninger, denne pausen vil ikke svekke sikkerhet som prevensjon. Kontinuerlig administrasjon er nøkkelen til symptomlindring. Særlig egnet ved samtidig menstruasjonsbesvær og prevensjonsbehov (6,9,17,18).

- **SSRI/SNRI**

Det var vært fokusert på serotonin som en transmitter som har vært involvert i patofysiologien av PMS, og selektive serotonin 'reuptake inhibitors' har i stor grad vært testet ved PMS (1).

- Effekten er godt dokumentert (19). 60-70 % responderer på SSRI/SNRI. Det er ingen sterke prediktorer for non-responders. Kan brukes i kombinasjon med p-piller hos kvinner som ikke har tilstrekkelig effekt av p-pille alene
- Kan gis intermitterende i lutealfasen (7-14 dager) eller kontinuerlig gjennom hele måneden(2)
- Man bør starte med lavest dose. Ved manglende respons: øke dose eller varighet av behandlingen, evt bytte til annen type (2)
- Ved PMS/PMDD kommer effekten av SSRI etter noen få dager (ved depresjon etter noen uker). Dette kan gi støtte til teorien om en midlertidig serotonerg dysfunksjon. Dette gjør det mulig med intermitterende behandling som gir færre bivirkninger
- Mer effektiv ved psykiske enn fysiske plager, men kan gi bedring av oppblåsthet og mastalgi (20)
- Bivirkninger: Nedsatt libido, forsinket orgasme, hodepine, munntørrhet, søvnforstyrrelser, diare, kvalme, fatigue (21)
- Ved kontinuerlig behandling: Nedtrapping før seponering.

Dosering

SSRI

Fluoksetin (Fluoksetin[®], Fluoxetine[®], Fontex[®]): 20 mg x1

Sertralin (Sertraline[®], Zoloft[®]): 50 mg x1

Citalopram (Setralin[®], Cipramil[®]): 10 mg x1

Paroksetin (Paroxetin[®], Seroxat[®]): 5-10 mg x1

SNRI

Venlafaksin (Venlafaxin[®], Venorion[®]) anbefales som 2.valg: 37,5 mg x1

- **GnRH- agonister**

GnRH-agonister hemmer effektivt ovariefunksjonen med eggmodning, østrogenproduksjon og ovulasjon. Effekten ved PMS er veldokumentert, men medfører klimakterielle plager og langtidsbehandling medfører risiko for bentap (2). Noen forfattere anbefaler måling av benmasse.

Behandlingen må begrenses til de kvinner som ikke tåler/ikke har effekt av p-piller eller SSRI (6). 'Add-back terapi' med østrogen og gestagen (kontinuerlig kombinert østrogen/gestagen eller tibolone) bør brukes ved bivirkninger som hetetokter eller etter 6 måneders behandling (2).

Man bør starte med nes spray eller månedlig depot for å se om kvinnen tåler behandlingen. Fordelen med nes spray er at den raskt kan seponeres, ulempen er at det er tungvint å ta det to ganger om dagen. Etter 2-3 uker kommer det gjerne blødning, så amenore. Hvis hun tåler behandlingen, kan man etter hvert gå over til injeksjoner hver tredje måned, men det kan da ta lang tid, måneder, før legemidlet er ute av kroppen.

Dosering

Goserelin (Zoladex[®]): Depot 3,6 mg s.c. månedlig eller 10,8 mg s.c. hver 3.måned

Leuprorelin (Procren[®]): Depot 3,75 mg s.c. månedlig eller 11,35 mg s.c. hver 3.måned

Nafarelin (Synarela[®]): Nes spray 200 mikrogram morgen og kveld

Behandlinger som frarådes

- *Østradiol-plaster* i dose på 100-200 µg to ganger i uken kan hemme ovulasjon, men dosen er meget høy og det må gis tilskudd av gestagen for å beskytte endometriet (1). Langtidseffekt og sikkerhet er dårlig dokumentert
- *Bilateral ooforektomi* var en siste utvei før vi fikk legemidler i form av GnRH-agonister til reversibelt å hemme ovariefunksjonen. Etter kastrering bør det tilføres østrogen og dermed også gestagen med stor

risiko for residiv av PMS (1). Ooforektomi bør kombineres med hysterektomi, altså et stort operativt inngrep. Ovariet har viktig hormonproduksjon i mange år etter siste ovulasjon/menopause.

Referanser

1. Nevatte T et al. ISPMMD consensus on the management of premenstrual disorders. Arch Womens Ment Health 2013;16:279-91.
2. Green LJ, O'Brian PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green-top Guideline No 48. Feb 2017. Management of the Premenstrual Syndrome. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg48/> Lest 23.5.2020
3. Jensen KHR, Sinclair K. Præmenstruel dysfori overses ofte. Ugeskr Laeger 2018 Nov 19;180:V05180382.
4. Kadian S, O'Brien S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders. Menopause Int 2012;18:43-7.
5. Yonkers KA, Casper RF. Clinical manifestation and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Up to date. Mars 2020. <https://www.uptodate.com/> Kan evt. innhentes via Helsebiblioteket <https://www.helsebiblioteket.no/> Lest 23.5.2020
6. BMJ Best Practice Premenstrual syndrome and dysphoric disorder, last updated Nov 2019 <https://bestpractice.bmj.com/topics/> Kan evt. innhentes via Helsebiblioteket <https://www.helsebiblioteket.no/> Lest 23.5.2020.
7. Yonkers KA, Casper RF. Epidemiology and patogenesis of PMS and PMDD. Feb 2020. <https://www.uptodate.com/> Kan evt innhentes via Helsebiblioteket <https://www.helsebiblioteket.no/> Lest 1.5.2020
8. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. Expert review Pharmacoecon Outcomes Res 2009;9:157-70.
9. Cohen LS, Soares CN, Otto MW et al. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal woman. The Harvard Study of moods and Cycles. J Affect Disorder 2002;70:125-32.
10. Freeman EW, Sammel MD, Rinando PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2004;103:960-6.
11. Pilver CE, Libby DJ, Hoff RA. Premenstrual dysphoric disorder as a correlate of suicidal ideation, plans, and attempts among a nationally representative sample. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2013;48:437-46.
12. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. Arch Womens Ment Health 2005;9:41-9.
13. Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2017;217:150-166.
14. Høyland HK. Bruk av Johannesurt ved mild depresjon. Tidsskr Nor Laegeforen 2011;131:837-9.
15. Kronic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and combined contraceptive containing drospirenone. J AM Acad Dermatol 2008; 58: 60-2.

16. Aydin Y , Atis A, Kaleli S, et al Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:203-6.
17. Lopez LM Kaptein AA Helmerhorst FM Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2012;(2): CD 006586.
18. Freeman EW Halbreich U Grubb GS et al An overview of four studies of a continuous oral contraceptive levonorgestrel 90 mcg/etinylestradiol 20 mcg on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception* 2012; 85: 437-45.
19. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM et al Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6): CD001396.
20. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment *Obstet Gynecol* 2011;118:1293-300.
21. Steiner M Pearlstein T Cohen LS et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD and comorbidities: the role of SSRIs *J Womens health (Larchmt)* 2006; 15:57-69.
22. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Eriksson E, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:953-8.