

Legemidler i praksis

Behandling av premenstruelle plager

Somatiske og psykiske symptomer i lutealfasen av menstruasjonssyklus forekommer hyppig. I de fleste tilfeller er behandling ikke påkrevd. Noen kvinner er så plaget at det går utover allmenntilstanden og fører til redusert livskvalitet. Det er foreslått mangfoldige behandlingstilbud, men bare for et fåtall av disse er effekten dokumentert. Spektret av terapi strekker seg fra enkle midler som kalsium og vitamin B₆ til potente medikamenter som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater) og gonadotropinfrigjøringshormonagonister.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Mette Haase Moen

mette.moen@medisin.ntnu.no
Kvinneklivnikken
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Randi Aarøy Lundgren

Kvinneklivnikken
Akershus Universitetssykehus

Premenstruelt syndrom omfatter plagsomme fysiske og psykiske symptomer som opptrer regelmessig til samme tid i lutealfasen og som ikke er til stede – eller i betydelig mindre grad – i resten av syklus. Premenstruelt syndrom er den milde formen som opptrer hos opptil 75 % av alle kvinner, mens den alvorligere formen, premenstruell dysforisk forstyrrelse, affiserer 3–8%. I slike tilfeller er behandling ofte aktuelt (1). I dagligtale brukes betegnelsen premenstruelt syndrom også om de mest uttalte plagene, og forkortelsen PMS brukes mye.

Symptomene debuterer ofte i 20-årsalderen og vedvarer til menopausen, men majoriteten av kvinner som søker hjelp er i siste halvpart av 30-årene og har en sykehistorie på opptil ti år (1). Det er beskrevet en lang rekke symptomer. De vanligste somatiske symptomene er mastalgi, oppblåsthet, magesmerter,

vektøkning, hodepine, akne, økt appetitt, tap av energi og forverring av kroniske sykdommer som astma, allergi, epilepsi eller migræne. Affektive symptomer omfatter irritabilitet, humørsvingninger, depresjon, angst, spenninger, aggresjon, dysfori, gråtetokter og følelsen av å miste kontrollen. Sekundært kan det oppstå problemer i familieliv og arbeidssituasjon. I de verste tilfellene har kvinner vært suicidale i denne perioden av syklus.

Diagnosen forutsetter tilbakegang av symptomene innen de fire første menstruasjonssyklusdager og fravær inntil 12. syklusdag. Symptomene må gjenta seg i minst to etterfølgende registrerte sykluser. National Institute of Mental Health Premenstrual Syndrome Workshops kriterier lister opp over 20 ulike symptomer, og det forutsettes en økning i intensitet på minst 30 % i lutealfasen for at diagnosen premenstruelt syndrom kan stilles.

Etiologien er ukjent, men tilstanden oppfattes som en respons på hormonelle endringer som forekommer sist i menstruasjonssyklus. En teori går ut på at kvinner med premenstruelt syndrom har lavere lutealfaseverdi av progesteronmetabolitten allopregnanolon, som er av betydning for interaksjon med flere neurotransmittersystemer, bl.a. serotonin, noradrenalin og GABA. Unormale forhold ved reguleringen av kalsium og vitamin D kan også spille en rolle.

Behandling

Det er publisert over 300 behandlingsmetoder, men mange studier har metodiske svakheter, få pasienter og kort observasjonstid. For vurdering av ulike behandlingsmetoder er det avgjørende å være oppmerksom på at placeboeffekten kan være så høy som 25–30%. Det medfører krav om dobbeltblinde, randomiserte studier for dokumentasjon av behandlingens effektivitet.

Livsstilsendring

I utredningsfasen anbefales daglig registrering av symptomer gjennom to menstruasjonssykluser. Det kan gi kvinnen en verdifull innsikt i symptomatologien, og hun kan registrere faktorer som ev. kan forsterke eller redusere plagene. Anekdotiske data viser gunstig effekt av redusert inntak av kaffe, sukker og salt samt økt fysisk aktivitet, men ingen kontrollerte studier bekrefter disse observasjonene (1). Dette er imidlertid enkle tiltak – gratis og uten bivirkninger. En rekke naturprodukter tilbys for premenstruelt syndrom, men dokumentasjonen er ofte man-

gelfull. Dog har en større, kontrollert studie vist effekt av frukten agnus castus, munkepepper, men produktet er ikke i handelen i Norge (2). Studier angående effekten av nattlysolje pågår.

Medikamentell behandling

Der er god dokumentasjon for at kalsiumkarbonat i dose på 1 200 mg daglig i siste del av syklusen kan redusere premenstruelle plager, med bivirkninger i størrelseorden som for placebo (3). Spironolakton i doser på 100 mg daglig de siste 14 dager av syklus har hatt god effekt, spesielt på mastalgi og oppblåsthet, men også på de affektive plagene (4). Vitamin B₆ (pyridoksin) i doser på mellom 50 og 100 mg kan ut fra metaanalyser ha effekt (5).

Psykofarmakologisk behandling

Best dokumentert behandling både for psykiske og somatiske symptomer, med opptil 70 % effekt, er selektive serotoninreopptakshemmere (6). For flere typer av slike SSRI-preparater foreligger dokumentert effekt. Prinsippet er å starte med laveste dose (10–20 mg daglig for fluoksetin, paroxetin, citalopram og 25–50 mg for sertraline) og øke doseringen til 2–3 ganger utgangsverdien (1). Det er vist at behandling gitt bare i lutealfasen er effektivt (7). Hvis SSRI-preparater ikke har effekt eller har uakseptable bivirkninger, kan neste valg være klomipramin (25 mg, økende til 50–75 mg daglig) eller prazosolam (0,25 mg, økende til 2,25 mg) i lutealfasen (1).

Hormonell behandling

Ved hormonell terapi er hensikten å bryte den naturlige menstruasjonssyklus ved å

Hovedbudskap

- Før behandling startes, bør premenstruelle symptomer registreres daglig over et par måneder
- Behandling med B₆ og kalsium bør være førstevalg, mens p-pille med drospirenon kan forsøkes ved samtidig prevensjonsbehov
- SSRI-preparater har best dokumentert effekt
- Medisinsk kastrering med GnRH-agonist er siste utvei

Tabell 1 Forslag til utredning og behandling av premenstruelle plager (1)

Registrering av symptomer over to menstruasjonszykluser med samtidig råd om livsstil
Behov for behandling
Kalsium (1 200 mg daglig)
Vitamin B ₆ (50–100 mg daglig)
Spironolakton 100 mg daglig
Ved samtidig prevensjonsbehov: p-pille med drospirenon
Ved manglende effekt
SSRI-preparater i lutealfasen (ev. økende dose, ev. kontinuerlig)
Klomipramin eller alprazolam
Ved manglende effekt eller bivirkning
Gonadotropinfrigjøringshormonagonist

hindre eggløsning så lutealfasens progesteronproduksjon bortfaller. P-piller hemmer ovulasjon, men innholdet av gestagen kan hos noen kvinner gi bivirkninger som likner de premenstruelle plagene, f.eks. væskertensjon og mastalgi. Preliminære studier har vist at en nyere p-pille som inneholder gestagenet drospirenon, et derivat av 17 α -spironolakton, har gunstig effekt ved premenstruelle symptomer (8).

Gonadotropinfrigjøringshormonagonister hemmer ovariets funksjon i samme grad som ooforektomi. De har god effekt ved premenstruelt syndrom, også når de gis i lav dose, men dose og langtidsvirkning av ev. hypoøstrogen tilstand er ikke fullstendig klarlagt (9). Transdermal østradiol dosert 100–200 μ g to ganger i uken med syklisk tilskudd av gestagen hemmer ovulasjonen og har i en studie

vist god effekt (10). Hormonell behandling vil som regel hindre befruktning og egner seg derfor ikke for dem som ønsker seg barn.

Behandling som ikke kan anbefales

Diuretika har ingen dokumentert effekt, sannsynligvis fordi det ved premenstruelle ødemer foreligger en redistribusjon av væskevolum, ikke væskeretensjon. Gestagener og naturlig progesteron samt progesteronkrem har ikke større effekt enn placebo (11).

Oppfølging

Ved utredning av kvinner som klager over premenstruelle symptomer, bør plagene registreres daglig gjennom to menstruasjonszykluser. Hvis behandling er påkrevd, må metode velges individuelt. Det er naturlig å starte med preparater med få bivirkninger, som kalsium, vitamin B₆ eller spironolakton. Ved samtidig behov for prevensjon kan p-pille med drospirenon være et førstevalg. Behandlingen bør kontrolleres etter minimum tre sykluser. SSRI-preparater syklisk eller, ved manglende effekt av slikt regime, kontinuerlig vil være neste valg. Kun sjelden er det indisert med GnRH-agonistbehandling, som stopper ovariets hormonproduksjon tilsvarende forholdene etter menopause (tab 1). I overgangsalderen forsvinner de premenstruelle plagene.

Oppgitte interessekonflikter: Mette H. Moen har mottatt honorar for konsulentarbeid og foredrag for Abbott, AstraZeneca, Organon, Pfizer og Schering.

Randi A. Lundgren har mottatt honorar for konsulentarbeid for Organon.

Litteratur

1. Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003; 348: 433–8.
2. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–7.
3. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D et al. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444–52.
4. Wang M, Hammarbäck S, Lindhe B-Å et al. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 803–8.
5. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW et al. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318: 1375–81.
6. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PMS. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome (Cochrane Methodology Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester: John Wiley & Sons, 2003.
7. Wikander I, Sundblad C, Andersch B et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 390–8.
8. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A et al. PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 561–9.
9. Sundström I, Nyberg S, Bixo M et al. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 891–9.
10. Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. Randomised comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 475–84.
11. Wyatt K, Dimmock P, Jones P et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 776–80.