

Præmenstruelt syndrom – diagnostik, udredning og behandling

Forfattere

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Mubeena Aziz	Afdelingslæge	Hvidovre Hospital
Vibe Gedsø Frøkjær	Overlæge, seniorforsker	Psykiatrisk Center København Dansk Psykiatrisk Selskab
Line Vedel Jensen	1. reservelæge	Hvidovre Hospital
Marianne Pape Jørgensen	Reservelæge	Viborg Hospital
Mette Petri Lauritsen	Afdelingslæge	Hvidovre Hospital (tovholder)
Anne Ostenfeld	Reservelæge	Rigshospitalet
Pernille Ravn	Professor	Odense Universitetshospital
Jeppe Schroll	Afdelingslæge	Hvidovre Hospital
Mette Dahl Sørensen	Speciallæge	Frederiksberg Dansk Selskab for Almen Medicin

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se Appendiks 1

Korrespondance

Mette Petri Lauritsen (mettepetri@gmail.com)

Status

Første udkast:

Diskuteret på Hindsgavl Guidelinemøde d.

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

PMS er tidligere beskrevet i DSOG Guideline fra 2013 under emnet ”Non-kontraceptive virkninger af p-piller” (forfatter overlæge Anne Cathrine Gjerris).

Eksternt review

Denne guideline er gennemgået af overlæge dr. med Pernille Fog Svendsen og professor Ellen Løkkegaard.

Indholdsfortegnelse

Oversigt over kliniske rekommandationer	side 2
Forkortelser	side 3
Indledning	side 3
Litteratursøgningsmetode	side 7
Evidensgradering	side 7
Emneopdelt gennemgang	side 7
PICO 1 – fysisk træning, B6-vitamin, kognitiv terapi (CBT)	side 8
PICO 2 – p-piller, cyklisk eller kontinuerlig østrogen	side 15
PICO 3 – progesteron og gestagenholdige intrauterine kontrceptive (IUD)	side 17
PICO 4 – SSRI-præparater	side 19
Referencer	side 19
Appendices	side 23

Oversigt over kliniske rekommandationer

Der er ikke specifikke kriterier for diagnosen præmenstruelt syndrom (PMS), men diagnosen må overvejes hos kvinder med cykliske symptomer af fysisk, psykisk og adfærdsmæssig karakter, som påvirker kvindens dagligdag i <i>væsentlig</i> grad.	✓
Diagnosen PMS kan understøttes af selvvurderingsskemaet <i>Daily Record of Severity of Problems (DRSP)</i> udfyldt over 2 måneder prospektivt. En retrospektiv symptomdagbog kan ikke anbefales.	✓
Ved lette til moderate PMS-symptomer kan man forsøge regelmæssig fysisk træning som førstevalgsbehandling.	B
Tilskud af B6-vitamin 50-100 mg dagligt, evt. i kombination med magnesium 200 mg dagligt, i hele cyklus' længde kan overvejes i behandling af PMS-symptomer.	C
Kognitiv adfærdsterapi har let til moderat lindrende effekt på PMS-symptomer og bør bestå af 10 sessioner over tre-seks måneder som gruppe- eller individuel terapi.	B
Overvej at anvende 4. generations (drospirenon-holdige) p-piller i behandling af PMS, særligt hvis kvinden også har et ønske om kontrception. P-piller indeholdende levonorgestrel er forbundet med en lavere risiko for venøse	B

tromboembolier og er formentlig også effektive overfor PMS. Hvis behandlingen udelukkende retter sig mod PMS, bør dette anføres som særlig indikation.	
Hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af cyklisk (21/7 standardregime) p-pillebehandling, kan kontinuerlig behandling forsøges.	C
Kontinuerlig østradiolbehandling kan overvejes i behandling af PMS-symptomer i tilfælde, hvor der ikke er behov for kontraktion.	D*
Kontinuerlig østradiolbehandling bør suppleres med cyklisk progesteron eller oplægning af gestagenspiral for at forebygge endometriehyperplasi. Patienterne bør informeres om, at progesteronbehandling initialt kan medføre pletblødninger og kan inducere PMS-lignende symptomer hos kvinder med progesteronintolerans.	C
Patienterne bør informeres om, at kontinuerlig østradiolbehandling ikke beskytter sikkert mod graviditet.	v
Der er ikke evidens for at anvende progesteronpræparater, herunder levonorgestrelholdige intrauterine kontrceptiva (IUD), i behandling af PMS.	C
Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI)-præparater kan anvendes ved behandlingsresistent PMS eller <i>premenstrual dysphoric disorder</i> (PMDD). Patienten bør følges tæt af læger med erfaring i brug af SSRI.	A

* Annotation: styrke nedgraderet pga. alvorlig risiko for bias.

Forkortelser

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology

CBT: Cognitive behavioral therapy (kognitiv adfærdsterapi)

DRSP: Daily Record of Severity of Problems

ISPMD: International Society for Premenstrual Disorders

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PMDD: Premenstrual dysphoric disorder

PMS: Præmenstruelt syndrom

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists

Indledning

Baggrund

PMS er betegnelsen for en bred vifte af klinisk betydende psykiske og fysiske symptomer, som optræder i lutealfasen i en menstruationscyklus, dvs. i perioden mellem ovulation og menstruation. PMS rammer kvinder i den fertile alder og kan have stor betydning for den enkelte kvindes funktionsniveau, helbred og livskvalitet.

PMS må ikke forveksles med de normale, cyklusrelaterede forandringer, såsom træthed, humørsvingninger og brystspændinger, som ca. 80% af raske kvinder oplever [1]. Samtidigt er det vigtigt at anerkende, at nogle kvinder oplever svære symptomer i lutealfasen, som kræver behandling, og at udelukke andre årsager til symptomerne.

Udredning og behandling af PMS involverer flere forskellige discipliner, herunder almen medicin og gynækologi samt psykiatri og neurobiologi.

Gennem de sidste 10 år har forskellige ekspertgrupper forsøgt at etablere standarder for håndtering af præmenstruelle lidelser, men det heterogene symptombillede har gjort det vanskeligt at opnå konsensus om definition og behandling af PMS.

Der findes således ikke specifikke kriterier eller scoringskalaer for at stille diagnosen PMS. Derimod kræver diagnosen *premenstrual dysphoric disorder* (PMDD), som er en svær form for PMS med overvejende psykiske symptomer, at 5 ud af 11 symptomer er tilstede [2] (Appendiks 3).

Prævalens af PMS

Estimer af prævalensen af PMS varierer afhængigt af populationer og studiedesign, samt hvilke spørgsmål og klinisk cut-off, der anvendes for at karakterisere syndromet. I litteraturen skelnes der for eksempel ikke klart mellem forskellige sværhedsgrader af PMS, og der er ofte et overlap mellem PMS og PMDD. De fleste studier af PMS-prævalens er retrospektive med forbehold for *recall bias*. Der foreligger enkelte prospektive studier, som rapporterer en prævalens af PMS på 10-30% [3–5]. PMS synes at forekomme hos kvinder i den reproduktive alder over hele verden og vurderes ikke at være associeret med socioøkonomisk status [6, 7].

Definition af PMS

Der er i det følgende taget udgangspunkt i de seneste retningslinjer fra *the International Society for Premenstrual Disorders* (ISPM) [8], *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) [9] og *National Institute for Health and Care Excellence* [10].

PMS er kendetegnet ved fysiske, psykiske og adfærdsmæssige symptomer, som optræder i lutealfasen i en normal menstruationscyklus

- Fysiske symptomer kan inkludere hovedpine, kvalme, mavesmerter, oppustethed og brystspændinger.
- Psykiske symptomer kan inkludere tristhed, angst, irritabilitet, affektlabilitet, humørsvingninger, kognitive problemer, selvforringende tanker, og nedsat energi og interesse.
- Adfærdssymptomer kan inkludere aggressivitet, som kan lede til øget konfliktniveau og sænke patientens sociale funktionsniveau.

Diagnosen PMS understøttes af det *cykliske mønster*, dvs. forekomst af symptomer i lutealfasen, som aftager, når menstruationen indtræder eller kort derefter efterfulgt af et symptomfrit interval i follikulærfasen. Der er ikke defineret et bestemt antal eller en bestemt type symptomer for at stille diagnosen. Der findes heller ikke nogen formel definition af let, moderat eller svær PMS. Der findes dog operationelle kriterier for PMDD.

For at skelne PMS fra fysiologiske præmenstruelle symptomer indenfor normalspektret skal det kunne påvises, at symptomerne påvirker kvinden i *væsentlig* grad. Symptomerne skal være så alvorlige, at de hæmmer daglige funktioner. Ifølge ISPMDDs retningslinjer skal symptomerne hæmme familieliv, socialt liv og arbejdsevne i mindst 3 dage eller hæmme familieliv og socialt liv i mindst 5 dage [8].

Lettere symptomer i lutealfasen som oppustethed, brystspændinger, hovedpine, acne, eller lette humørsvingninger bør klassificeres som fysiologiske gener og ikke PMS.

Varianter af PMS

Der er beskrevet følgende sjældnere varianter af PMS [8]:

- Præmenstruel forværring af en underliggende psykisk eller fysisk lidelse såsom diabetes, depression, epilepsi, astma og migræne
- Non-ovulatoriske symptomer på PMS
- Symptomer på PMS, som skyldes eksogen progesteron-påvirkning (hormonsubstitutionsbehandling, p-piller, hormonspiral, lutealfasesupport) hos kvinder med progesteron-intolerans [11, 12]
- PMS-symptomer hos ikke-menstruerende kvinder, som stadig har ovulatoriske cykli efter hysterektomi, endometriresektion, oplægning af hormonsspiral etc.

Definition af premenstrual dysphoric disorder (PMDD)

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) er en variant under depressive lidelser og kan betragtes som en svær form for PMS, som menes at ramme 1-6% af kvinder i den fertile alder [13]. Ved PMDD er de psykiske, og specielt de affektive, symptomer mere udtalte, det vil sige markant forsænket stemningsleje og/eller markant angst og irritabilitet eller vrede, svarende til cyklisk optrædende depression, der dog *ikke* opfylder varighedskriteriet på 14 dage for depressiv enkeltepisode (ICD-10).

Ifølge det amerikanske diagnosesystem for psykiske lidelser *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5. udgave (DSM-5), er PMDD en formel affektiv lidelse [2] (Appendiks 3). DSM-5 opstiller klare kriterier som skal være opfyldt for at stille diagnosen PMDD, idet kvinden skal have mindst 5 ud af 11 psykiske eller fysiske symptomer, hvoraf ét symptom skal være af affektiv karakter, og funktionsniveauet skal være væsentligt sænket. Symptomerne skal optræde i flertallet af cykli gennem det forudgående år.

PMDD er ikke beskrevet i World Health Organisation (WHO) International Classification of Diseases 10 (ICD-10), men bliver inkluderet i den reviderede udgave ICD-11, som træder i kraft i januar 2022.

Diagnosen PMDD har skabt debat. Ved revisionen af DSM fra version 4 til version 5 blev sygdommen flyttet fra appendiks til sektion 2, som opstiller egentlige diagnostiske kriterier. Dette afspejler den opbyggede evidens for, at sygdommen repræsenterer en specifik cyklisk optrædende undertype af depression, der

responderer på behandling [14, 15]. Der har været diskussion om, hvorvidt tilstanden overhovedet eksisterer som sygdomsenhed og bekymring for, at diagnosen kunne medføre unødigt sygeliggørelse og medicinering af raske kvinder [16, 17].

I de senere år har der i Danmark været argumenteret for, at PMDD er underdiagnosticeret, og at tilstanden i visse tilfælde bør behandles med SSRI [18].

PMDD er ikke en godkendt indikation for behandling med SSRI-præparater i Danmark. Behandling af PMDD med SSRI-præparater er således *off label*.

Patofysiologi ved PMS og PMDD

Patofysiologien bag PMS og PMDD er langtfra klarlagt, men der er formentligt tale om en kompleks interaktion mellem steroidhormoner fra ovariet (progesteron og østradiol), steroidhormonfølsomhed og forskellige neurotransmittere som gammaaminobutansyre (GABA) og serotonin og deres receptorer, som tilsammen leder til et forstyrret adaptivt respons på progesteronfluktuationer over menstruationscyklus [19].

Man ved, at fluktuationer i østrogen- og progesteronniveauer kan påvirke den serotonerge signalering i hjernen, hvilket kan øge risikoen for depression [20, 21]. Ved PMDD har fokus været rettet mod progesteron og dets metabolitters rolle i patofysiologien pga. det tidsmæssige sammenfald mellem PMDD-symptomer og stigning i progesteron. Dette støttes af, at suppression af ovulation kan lede til remission, mens hormonsubstitution kan give tilbagefald [22].

Progesteronmetabolitter som pregnenolon og allopregnanolon modulerer bearbejdning af emotionelle indtryk ved virkning på GABA_A-receptoren [23]. Ved PMDD har allopregnanolon tilsyneladende en paradoks (ikke-anxiolytisk) effekt, som medieres via GABA_A-receptoren, hvilket leder til nedsat *top-down*-hæmmende impuls kontrol og forstyrrer bearbejdning af følelser og dermed adfærd [24, 25]. Allopregnanolons rolle i PMDD støttes også af, at GABA_A-steroidantagonister eller 5 α -reductasehæmmere reducerer PMDD-symptomer [26].

Ligeledes peger nyere studier på, at selektive progesteronreceptormodulatorer (SPRM) markant kan reducere PMDD-symptomer, specielt irritabilitet, vrede og interpersonelle konflikter [27].

Udredning af PMS og PMDD

Diagnosen PMS kan stilles hos egen læge eller gynækolog med særlig viden om emnet og kræver en grundig anamnese, herunder beskrivelse af kvindens livssituation, symptomernes sværhedsgrad og relation til cyklus og en objektiv, inkl. gynækologisk, undersøgelse. Andre sygdomme, såsom endometriose, polycystisk ovariesyndrom, thyreoideasygdom og psykiske lidelser, bør udelukkes.

Der er ikke grund til rutinemæssig måling af kønshormonprofil.

Patienten bør instrueres i at føre symptomdagbog over mindst 2 menstruationscykli. Diagnosen PMS kan understøttes af selvvurderingsskemaet *Daily Record of Severity of Problems (DRSP)* (Appendix 2). Det er vigtigt at instruere patienten i, hvordan hun skal beskrive sværhedsgraden af sine symptomer. En retrospektiv symptomdagbog kan ikke anbefales.

PMDD er en psykiatrisk diagnose, og udredning, differentialdiagnostik og behandling bør varetages i samråd med almenmediciner eller speciallæge i psykiatri. Væsentlige differentialdiagnoser er cyklisk forværring af andre psykiske lidelser, f.eks. depression og bipolar sygdom.

Behandling af PMS

Behandling af PMS kan inddeles i 4 hovedkategorier:

1. Non-medikamentel behandling (fysisk træning, B6-vitamin, kognitiv adfærdsterapi)
2. Hormonbehandling (p-piller, non-kontraceptiv østradiolbehandling med cyklisk progesteron, gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-analoger))
3. Psykofarmaka (SSRI)
4. Kirurgi (ooforektomi)

Kirurgisk intervention bør kun overvejes i svære tilfælde af PMS, hvor der ikke er opnået effekt af andre reversible behandlingsformer.

Afgrænsning af emnet

Formålet med denne guideline er at bidrage med evidensbaserede kliniske retningslinjer for diagnostik og behandling af PMS. Retningslinjer for evt. psykofarmakologisk behandling (SSRI) ved PMDD er ikke behandlet her, men bør afhænge af vurdering ved almenmedicinere med særlig erfaring på området eller psykiater.

Retningslinjer for behandling med GnRH-analoger eller kirurgisk intervention ved svær PMS/PMDD er heller ikke inkluderet, da det vurderes at dreje sig om få cases, hvor behandlingen må bero på tværfagligt samarbejde mellem forskellige specialer.

For en beskrivelse af bivirkningsprofil og risikofaktorer ved hormonel kontraception henvises til de relevante DSOG guidelines.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgningen er afsluttet i april 2021. Der er søgt i PubMed, Embase, Medline, Cochrane-biblioteket og seneste guidelines fra RCOG, ACOG, ISPMD og NICE.

Sprogområde: dansk og engelsk.

Evidensgradering

Oxford, version marts 2009 [28].

Emneopdelt gennemgang

Kliniske problemstillinger

Patient or problem (P), intervention (I), comparison intervention (C), outcome of interest (O) = PICO (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) [28].

PICO 1

P: Præmenopausale, ikke-gravide kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad.

I: Fysisk træning, B6-vitamin, kognitiv adfærdsterapi.

C: Placebo / ingen behandling.

O: Bedring i PMS ved valideret score.

PICO 1a – fysisk træning

Bør regelmæssig fysisk træning anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Litteratursøgning

Pubmed, The Cochrane library, MEDLINE.

Søgeord: Premenstrual syndrome, exercise, physical training, training, sport, lifestyle.

Begrænsning: clinical trials, RCT, systematic reviews, meta-analysis.

Desuden er der søgt på specifikke referencers litteraturlister, RCOG, NICE og ISPMD.

Baggrund

Non-farmakologisk behandling som f.eks. vitamintilskud, fysisk træning og kognitiv adfærdsterapi bør generelt overvejes inden farmakologisk behandling. Placebo har stor effekt (36-43%) [29].

Fysisk træning øger niveauet af endogene endorfiner, nedsætter kortvarigt kortisolniveauet, ændrer balancen mellem østrogen og progesteron, øger niveauet af endogene antiinflammatorika og virker smertelindrende [30, 31]. Herudover giver fysisk træning og generelt forbedret fysisk form hos en del kvinder muligheder for socialisering, som i sig selv kan virke positivt ind på velvære og livskvalitet. De videnskabelige studier på området er af blandet kvalitet og ikke sammenlignelige i definition af PMS, studiedesign, population, interventioner og vurdering af outcomes [32].

Regelmæssig fysisk træning og PMS

Der er to systematiske reviews fra hhv. 2019 [33] og 2020 [34], som tilsammen omfatter 32 studier; heraf indgår 4 af studierne i begge reviews.

- Yesildere et al. inkluderede 17 studier med i alt 8817 kvinder i perioden 1993–2018 [33]. Forfatterne inkluderede alle kliniske studier (både med og uden kontrolgruppe) uafhængigt af træningstype (aerobic, fitness, pilates, svømning, yoga og baduanjin) og varighed, hvor outcome var effekt på præmenstruelle fysiske og psykiske symptomer. Træningen bestod af sessioner af 20-90 minutters varighed over 1–3 måneder. Kun to af studierne var RCTs. Kun et studie brugte DRSP til at måle outcome, ellers blev forskellige andre spørgeskemaer, f.eks. *menstrual distress questionnaire*, *Borg scale*, selvrapporterede præmenstruelle symptomer, *PMS likert scale* osv., anvendt. Forfatterne konkluderede, at regelmæssig fysisk træning, uafhængigt af træningstypen, havde positiv effekt på symptomer som anspændthed, vrede, irritabilitet, bekymring, humørsvingninger, koncentrationsbesvær, grådlabilitet, og depression. De fysiske symptomer som blev lindret af træning var bl.a. smerter, hovedpine, træthed, væskeretention, craving og søvnproblemer.

- Pearce et al. inkluderede 15 RCTs med i alt 717 kvinder i alderen 17–34 år [34]. Forfatterne sammenlignede effekten af fysisk træning (aerobic, yoga, pilates, vandgymnastik, styrketræning) af mindst 8 ugers varighed med ingen træning hos kvinder med PMS. Alle studier rapporterede en signifikant positiv effekt af fysisk træning på PMS. En metaanalyse, som inkluderede 7 studier med i alt 265 kvinder, viste en signifikant reduktion i PMS-symptomscore ved fysisk træning med SMD (standard mean difference)= -1,08 (95% CI -1,88 til -0,29), men med betydelig heterogenitet ($I^2=87\%$). Metaanalysen af sekundære outcomes viste, at fysisk træning reducerede fysiske symptomer (SMD= -1,62 (95% CI -2,41 til -0,83), $I^2=91\%$, 7 studier, n=397), psykiske symptomer (SMD= -1,67 (95% CI -2,38 til -0,96), $I^2=89\%$, 8 studier, n=427) og adfærdsmæssige symptomer (SMD= -1,94 (95% CI -2,45 til -1,44), $I^2=0$, 2 studier, n=92). Forfatterne vurderede, at kvaliteten af de inkluderede studier var lav (GRADE) med stor heterogenitet ($I^2=87\%$), høj risiko for bias (manglende gennemsigthed af randomisering, *blinding* af både deltagere og bedømmere, specificering af prædefinerede outcomes) og ikke mindst risiko for publikationsbias.

Konklusion

Ud fra foreliggende evidens vurderes det, at regelmæssig fysisk træning, sammenlignet med ingen træning, har signifikant lindrende effekt på både fysiske og psykiske PMS-symptomer. Det er ikke undersøgt, hvilken form for træning, der har størst effekt. Det må derfor være den enkelte kvindes valg, hvilken form for træning hun foretrækker.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Regelmæssig fysisk træning har signifikant lindrende effekt på både fysiske og psykiske PMS-symptomer.	1a
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved lette til moderate PMS-symptomer kan man forsøge regelmæssig fysisk træning som førstevalgsbehandling.	B
--	---

PICO 1b – B6-vitamin

Bør tilskud af B6-vitamin anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Litteratursøgning

Embase og Pubmed.

Søgeord: Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, PMS, PMDD, B vitamin.

Der er medtaget 2 systematiske reviews og 1 RCT.

Baggrund

Effekten af forskellige B-vitaminer til reduktion i PMS-symptomer er særligt undersøgt for B6-vitamin. B6-vitamin er en fællesbetegnelse for tre kemisk beslægtede forbindelser: pyridoxin, pyridoxal og pyridoxamin. Anbefalet dosis overstiger normalt ikke 2 mg, og er højest for ammende kvinder. B6-vitamin indgår i aminosyremetabolismen og behovet for vitaminet stiger derfor med indtaget af protein. Derivater af B6-vitamin er essentielle for centralnervesystemets syntese af flere neurotransmittere, bl.a. serotonin, adrenalin, noradrenalin og γ -aminobutyrate (GABA), og er således involveret i både neuroexcitation og -inhibition. Kroppen genbruger B6-vitamin og overskuddet udskilles i urinen. B6-vitamin findes i mange fødevarer med højest indhold i magert kød, fuldkornsprodukter, fisk og mælkeprodukter [35]. Der er få bivirkninger ved indtagelse af B6-vitamin, men ved indtagelse af daglige doser på 200 mg eller mere kan der forekomme perifer neuropati, som dog i de fleste tilfælde er reversibel [36–41].

De videnskabelige studier på området er af blandet kvalitet og ikke helt sammenlignelige i forhold til definition af PMS og dosering af B6-vitamin, samt hvilke spørgeskemaer der anvendes til at score PMS-symptomer og deres sværhedsgrad.

B6-vitamin og PMS

- Wyatt et al. [42] inkluderede 9 placebokontrollerede RCTs med i alt 940 kvinder i et systematisk review. De inkluderede studier var små og af ældre dato (publiceret i perioden 1982-1991), og der var stor variation i de anvendte doser B6-vitamin (50-600 mg dagligt i hele cyklus). I seks studier fandtes en signifikant effekt af B6-vitamin sammenlignet med placebo. Forfatterne fandt en klinisk signifikant reduktion i PMS-symptomer, specielt depressive symptomer, ved indtagelse af B6-vitamin (OR 2,32 (95% CI 1,95-2,54)), men disse fund blev ikke vurderet pålidelige pga. de enkelte studiers lave kvalitet. Der fandtes ingen dosis-responsammenhæng. Forfatterne konkluderer, at daglig dosis B6-vitamin ikke bør overstige 100 mg for at undgå bivirkninger.
- McCabe et al. [43] inkluderede 14 RCTs med i alt 2193 kvinder i et systematisk review, hvor de undersøgte effekten af essentielle frie fedtsyrer, B vitaminer, Vitamin C, magnesium og zinktilskud på kvinders stressniveau. Populationen bestod af både gravide, kvinder med PMS og postmenopausale kvinder, og der var stor risiko for selektionsbias, da alle 14 studier inkluderede "volunteers". Kvinder med spiseforstyrrelser og kvinder i behandling for angst eller depression blev ekskluderet. Kun fire af de 14 studier omhandlede effekten af B6-vitamin (daglig dosis 75-200 mg). Tre af de fire studier fandt ikke en statistisk signifikant effekt af B6-vitamin alene. To af de fire studier opgjorde desuden effekten af kombineret indtagelse af B6-vitamin og magnesium, hvoraf det ene studie fandt en statistisk signifikant effekt af kombineret indtagelse. Forfatterne konkluderede, at kombinationen af B6-vitamin med magnesium reducerede PMS-symptomer som angst. Der fandtes ingen effekt ved brug af B6-vitamin eller magnesium alene.
- Retallick-Brown et al. [44] inkluderede i alt 78 kvinder med PMS i et dobbelt-blindet RCT, hvor den ene gruppe (n=37) fik 80 mg B6-vitamin dagligt sammenlignet med en gruppe kvinder (n=41), der fik kosttilskud bestående af 36 forskellige aminosyrer, antioxidanter og vitaminer bl.a. 19,2 mg B6-vitamin dagligt over en periode på tre cykli. Der var ingen kontrolgruppe uden behandling. Kvinder diagnosticeret med affektive lidelser, neurologiske lidelser og kvinder i medicinsk behandling med hormoner, fraset p-piller, blev ekskluderet. Der var et ensartet frafald på 28% i begge grupper.

Forfatterne fandt en reduktion i PMS-symptomer hos hhv. 60% i B6-vitamingruppen (80 mg B6-vitamin dagligt) og 72% i kosttilskudsgruppen (19,2 mg B6-vitamin dagligt). Forskellen var ikke signifikant.

Konklusion

Vi finder sparsom evidens for, at indtagelse af B6-vitamin, evt. i kombination med magnesium, kan reducere PMS-symptomer. Doseringen bør være B6-vitamin 50-100 mg dagligt, evt. i kombination med magnesium 200 mg dagligt, i hele cyklus' længde. Der er rapporteret bivirkninger i form af reversibel perifer neuropati ved daglige doser B6-vitamin på 200 mg eller højere.

RCOG anbefaler B6-vitamin som førstevalgsbehandling ved PMS (*level C evidence*), men det bemærkes, at evidensen er sparsom [9]. Det seneste systematiske review fra McCabe et al. [43] er ikke omfattet af RCOGs PMS-guideline.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Tilskud af B6-vitamin i kombination med magnesium reducerer PMS-symptomer.	4
Der findes ingen dosis-respons-sammenhæng for B6-vitamin og reduktion af PMS-symptomer. Det anbefales, at B6-vitamindosis ikke overstiger 100 mg dagligt.	2a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Tilskud af B6-vitamin 50-100 mg dagligt, evt. i kombination med magnesium 200 mg dagligt, i hele cyklus' længde kan overvejes i behandling af PMS-symptomer.	C
--	---

PICO 1c – kognitiv adfærdsterapi

Bør kognitiv adfærdsterapi anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Litteratursøgning

Embase, PsycInfo og PubMed.

Søgeord: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, premenstrual stress, premenstrual tension, cognitive behavioral therapy, cognitive behavioral treatment, cognitive therapy og cognitive psychotherapy.

Der er medtaget 3 systematiske reviews og 2 RCTs samt anvendt RCOGs PMS-guideline.

Baggrund

Kognitiv adfærdsterapi (CBT) er en psykosocial behandling, hvor patienten selv identificerer negative tanker og handlemønstre. Behandleren hjælper patienten til at ændre den negative adfærd ved bl.a. accepterende adfærdstræning, *coping skills*-træning, afslapningsteknikker mv. [45–48].

Der er få kliniske studier, der omhandler effekten af kognitiv adfærdsterapi på PMS-symptomer. Studiernes design og metode er generelt af god kvalitet, men studierne omfatter små studiepopulationer, og der er stor forskel på, hvordan kognitiv adfærdsterapi udføres (timeantal, hyppighed, individuel/gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi og psykoedukation), hvilket gør det svært at dokumentere en statistisk signifikant effekt af behandlingen. Ligeledes anvendes forskellige instrumenter til at opgøre PMS-symptomernes sværhedsgrad (DRSP, *Calendar of Premenstrual Experiences* (COPE), *Premenstrual Syndrome Screening Test* (PSST), *General Health Questionnaire* (GHQ-28) og *Bells Adjustment Inventory*). Fælles for studierne er dog, at der beregnes en gennemsnitsscore af symptomer i ugen op til menstruation i forhold til ugen efter menstruationen. Symptom-scores før behandlingsstart (baseline) indhentes ved to måneders daglig symptomregistrering og sammenlignes med symptom-scores efter behandling (post-treatment) samt ved 3-12 måneders follow-up.

Kognitiv adfærdsterapi og PMS

- Et systematisk review af Lustyk et al. inkluderede 7 studier, heraf 3 RCTs, med i alt 265 kvinder med PMS og PMDD [46]. Halvdelen af patienterne i dette review (n=108 med PMDD) var inkluderet i et studie af Hunter et al. [48] med tre behandlingsgrupper: kognitiv adfærdsterapi (10 sessioner over 6 mdr.), fluoxetin 20 mg dagligt i 6 måneder og kombinationsbehandling med begge dele. Efter 6 måneders behandling var der nogenlunde ligeværdig symptomlindring i alle tre grupper. Fluoxetin-behandlingen gav hurtigst symptomlindring, men ved follow-up efter 6 behandlingsfrie måneder havde kvinderne i kognitiv adfærdsterapigruppen statistisk signifikant færre PMDD-gener. Kombinationsbehandling gav ikke yderligere effekt. Der var et frafald på 44%, som var ens i de tre grupper. Det er en svaghed ved studiet, at der mangler en kontrolgruppe uden behandling, idet det er velkendt, at der selv uden behandling ses symptomlindring over tid [45, 47]. I de øvrige seks inkluderede studier varierede kognitiv adfærdsterapi fra 6 sessioner (1 t/uge) til 13 sessioner (2 t/uge). Follow-up-perioden varierede desuden fra 3–12 måneder. Forfatterne konkluderede, at der var en klinisk signifikant effekt af kognitiv adfærdsterapi, men grundet små studiepopulationer fandtes effekten ikke statistisk signifikant. Mindfulness og *acceptance-based* kognitiv adfærdsterapi blev vurderet mest effektivt.
- Busse et al. inkluderede 9 RCTs i et systematisk review og metaanalyse [47], hvoraf 3 RCTs med i alt 67 kvinder undersøgte kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med kontrolintervention (ingen behandling) med follow-up efter tre måneder. De øvrige seks studier omhandlede psykoedukation og symptommonitorering. Forfatterne konkluderede, at kognitiv adfærdsterapi kan reducere PMS-symptomer i moderat grad, men at kvaliteten af evidensen var lav. Studiet viste en statistisk signifikant reduktion af angstsymptomer (2 RCTs, *effect size* (ES) -0,58 (95% CI -1,15 til -0,01), NNT 5), depressive symptomer (3 RCTs, ES=-0,55 (95% CI -1,05 til -0,05), NNT 5) og adfældsproblemer (2 RCTs, ES=-0,70 (95% CI -1,29 til -0,10), NNT 4). Forfatterne påpegede, at kognitiv adfærdsterapi er bivirkningsfri. Symptommonitorering og psykoedukation var mindre effektivt sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi.
- Kleinstäuber et al. inkluderede 6 studier med i alt 173 kvinder i et systematisk review og metaanalyse [49]. Behandling med kognitiv adfærdsterapi varierede fra 4 til 12 sessioner over 1-3 måneder. Kontrolgruppen var ventelistepatienter uden behandling. Forfatterne konkluderede, at kognitiv adfærdsterapi giver let til moderat reduktion i PMS-symptomer, og at kognitiv

adfærdsterapi ikke fjerner PMS-symptomer, men medvirker til at lære kvinden at håndtere symptomerne (*coping*) og leve med dem.

- Karimi et al. inkluderede 40 iranske universitetsstuderende og –ansatte med svær PMS/PMDD i et RCT [50]. Der var fire behandlingsgrupper: 1) kognitiv adfærdsterapi (45 min/uge i 8 uger); 2) calcium og vitamin D-tilskud; 3) kombineret kognitiv adfærdsterapi og calcium/vitamin D-tilskud samt 4) kontrol uden behandling. Frafaldet var 63% og ligeligt fordelt i de fire grupper. Forfatterne fandt en moderat reduktion i PMS-symptomer i gruppe 1) og 3), hvor behandlingen var kognitiv adfærdsterapi, men angav ikke et effektestimat. Da studiet kun inkluderede universitetsstuderende og –ansatte, kan man ikke nødvendigvis overføre resultaterne til andre patientkategorier.

Teenagere med PMS og CBT

- Et RCT af Taghizadeh et al. inkluderede 123 iranske 15-19 årige piger med svær PMS [51]. Behandlingen var gruppebaseret psykoedukation med elementer af kognitiv adfærdsterapi (90 min/uge i 3 uger) sammenlignet med en kontrolgruppe uden behandling. Der var et ensartet frafald på 42% i begge grupper. Der var risiko for selektionsbias grundet inklusionsmetoden. Ved 3 måneders follow-up fandtes en statistisk signifikant reduktion i PMS-symptomer, herunder reduktion i graden af somatisering, angst og fjendtlighed. Der fandtes ikke statistisk signifikant bedring af depressive symptomer og interpersonlig sensitivitet. Grundet sociokulturelle forskelle er det vanskeligt at overføre resultaterne fra studiet til en vestlig ungdomspopulation.

Konklusion

Baseret på ovennævnte litteratur fandtes moderat evidens for, at kognitiv adfærdsterapi kan reducere PMS-symptomer i let til moderat grad, og at effekten vedvarer i op til 6-9 måneder efter behandlingsophør. Kognitiv adfærdsterapi bør bestå af mindst 10 sessioner over en tre-seks måneders periode. Individuel og gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi vurderes at være ligeværdige. Behandlingsforløbet kan foregå hos egen læge med kompetencer indenfor kognitiv terapi eller hos psykolog mod egenbetaling, da PMS ikke er en tilskudsberettiget henvisningsdiagnose [52].

Resumé af evidens

Evidensgrad

Kognitiv adfærdsterapi er fortrinsvist effektiv ved angstsymptomer, depressive symptomer og adfærdsproblemer ved PMS	1a
Indenfor kognitiv terapi har mindfulness og accepterende adfærdsterapi størst effekt	1a
Kognitiv adfærdsterapi fjerner ikke PMS-symptomer, men kan bidrage til at håndtere disse	1a
Efter behandlingsophør har kognitiv terapi en fortsat lindrende effekt på PMS-symptomer i op til 6-9 måneder	1a
Daglig symptomregistrering har lindrende effekt på PMS-symptomer	1a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kognitiv adfærdsterapi har let til moderat lindrende effekt på PMS-symptomer og bør bestå af 10 sessioner over tre-seks måneder som gruppe- eller individuel terapi.	B
--	---

PICO 2

P: Præmenopausale, ikke-gravide kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad

I: P-piller, cyklisk eller kontinuerlig østrogen

C: Placebo

O: Bedring i PMS ved valideret score

Litteratursøgning

Søgeord: Premenstrual syndrome, premenstrual disorders, premenstrual dysphoric disorder, treatment, hormonal contraception, oral contraception, oestradiol.

PICO 2a

Bør p-pillebehandling anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Baggrund

P-piller udskrives ofte som behandling af PMS, da de hæmmer ovulationen og de cykliske hormonsvingninger, der menes at være medvirkende årsag til PMS [22].

Andengenerations p-piller anses som mindre attraktive, da de indeholder levonorgestrel eller norethisteron, som i sig selv kan fremkalde PMS-symptomer hos nogle kvinder [11]. Drospirenon-holdige p-piller er godkendt til behandling af PMDD i Storbritannien og USA, men kun til kvinder, der samtidig har behov for kontraception.

P-pillebehandling og PMS

- Halbreich et al. inkluderede 367 kvinder med PMDD i et RCT, som sammenlignede levonorgestrel 90 µg + etinyløstradiol 20 µg med placebo ved 112 dages kontinuerlig behandling [53]. Studiet viste en signifikant symptomreduktion fra baseline til lutealfase i den første behandlingscyklus ($-30,52 \pm 1,73$ [SE] vs. $-22,47 \pm 1,77$; $p > 0.001$). Der fandtes ikke signifikant symptomreduktion efter 1. cyklus. Forfatterne fandt en højere forekomst af blødningsforstyrrelser i behandlingsgruppen. PMDD-symptomer blev rapporteret prospektivt iht. valideret spørgeskema (DRSP).
- Et Cochrane-review fra 2012 af Lopez et al. inkluderede 5 randomiserede studier med i alt 1920 kvinder [54].
To af de fem studier, som inkluderede kvinder med PMDD, sammenlignede drospirenon 3 mg + etinyløstradiol 20 µg med placebo gennem 3 cykli og fandt, at behandlingen havde en signifikant effekt (mean difference $-7,92$ (95% CI $-11,16$ til $-4,67$). Der var en højere forekomst af bivirkninger (kvalme, intermenstruelle blødninger og brystspændinger) i behandlingsgruppen. PMDD-symptomer blev rapporteret prospektivt iht. valideret spørgeskema (DRSP).
Et enkelt RCT, som også inkluderede kvinder med PMDD, sammenlignede drospirenon 3 mg + etinyløstradiol 30 µg med placebo og fandt en non-signifikant effekt af behandlingen (lille *sample size*). Symptomerne blev registreret prospektivt med daglige telefonopkald vha. *the Calender of Premenstrual Experience* (COPE).
De to sidste studier inkluderede kvinder, der ikke nødvendigvis var kendt med PMS eller PMDD. Man sammenlignede to forskellige slags p-piller (drospirenon 3 mg + etinyløstradiol 30 µg versus

hhv. desogestrel 150 µg + etinyløstradiol 30 µg og levonorgestrel 150 µg + etinyløstradiol 30 µg) og fandt ingen forskel på trods af 800 inkluderede kvinder. Data om præmenstruelle symptomer blev indsamlet retrospektivt.

- Coffee et al. [55, 56] inkluderede 111 kvinder i et prospektivt studie, der undersøgte bivirkningsprofilen ved cyklisk versus kontinuerlig behandling med drospirenon 3 mg + etinyløstradiol 30 µg efter et 21/7-dages standardregime i to måneder efterfulgt af kontinuerlig behandling. Der var i alt 80 kvinder, som fuldførte 1 års behandling. Studiet viste, at graden af humørsvingninger, hovedpine og underlivssmerter bedømt ved *Scott & White Daily Diary of Symptoms* var signifikant reduceret under det kontinuerlige behandlingsregime.

Konklusion

Der er højere grad af evidens for at anbefale drospirenon-holdige p-piller i behandling af PMS, men alle former for p-piller kan principielt med hensynstagen til lavest mulig bivirkningsprofil. De foreliggende studier inkluderer primært kvinder med svær PMS eller PMDD og studierne er af relativt kort varighed (max. 3 cykli). Der er sparsomme data om effekt af kontinuerlig versus cyklisk (dvs. 21/7 standardregime) p-pille-behandling ved PMS.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Der er højere grad af evidens for at anbefale brugen af drospirenon-holdige (4. generations) p-piller end andre p-pilletyper i behandling af svær PMS/PMDD. Der foreligger dog ikke evidens for, om behandlingen har effekt ved varighed ud over tre cykli. Der er heller ikke evidens for, at behandlingen har effekt hos kvinder med mild eller moderat PMS.	1b
Der er evidens for at anbefale brugen af levonorgestrel-holdige (2. generations) p-piller i behandling af svær PMS/PMDD. Der er dog ikke evidens for, at behandlingen har effekt udover én cyklus. Der er heller ikke evidens for, at behandlingen har effekt hos kvinder med mild eller moderat PMS.	1b
Der foreligger beskedene evidens for at anbefale kontinuerlig fremfor cyklisk (21/7 standardregime) p-pillebehandling ved PMS.	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Overvej at anvende 4. generations (drospirenon-holdige) p-piller i behandling af PMS, særligt hvis kvinden også har et ønske om antikonception. P-piller indeholdende levonorgestrel er forbundet med en lavere risiko for venøse tromboembolier og er formentlig også effektive overfor PMS. Hvis behandlingen udelukkende retter sig mod PMS, bør dette anføres som særlig indikation.	B
Hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af cyklisk (21/7 standardregime) p-pillebehandling, kan kontinuerlig behandling forsøges.	C

Non-kontraceptiv cyklisk eller kontinuerlig østradiol ved PMS

PICO 2b

Bør non-kontraceptiv cyklisk eller kontinuerlig østradiolbehandling anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Baggrund

Transdermal østradiolbehandling supprimerer ovariefunktionen og mindsker derved de hormonsvingninger, der menes at være medvirkende årsag til PMS [22]. Normalt anvendes disse præparater ved hormonsubstitutionsbehandling (HRT), og de indeholder ofte lavere doser østradiol end orale antikonceptiva. Selvom de anvendte østradioldoser som regel er tilstrækkelige til at undertrykke ovulation, bør patienterne informeres om, at behandlingen ikke med sikkerhed kan forebygge graviditet.

Kontinuerlig østradiolbehandling bør suppleres med cyklisk progesteron eller gestagenspiral for at forebygge endometriehyperplasi. Patienterne bør informeres om, at de lave systemiske niveauer af levonorgestrel, som frigives af spiralen, initialt kan medføre pletblødninger og PMS-lignende symptomer hos kvinder med progesteronintolerans [11]. Hos nogle kvinder kan det være nødvendigt at fjerne spiralen pga. vedvarende bivirkninger. I så fald må man også seponere østradiolbehandlingen.

Østradiolbehandling og PMS

- En Cochrane-analyse fra 2017 inkluderede 5 randomiserede forsøg med 305 kvinder med PMS og sammenlignede non-kontraceptiv østradiolbehandling med placebo [57].
Et mindre studie med 11 kvinder sammenlignede oral østradiolbehandling i lutealfasen med placebo. Man fandt, at interventionen var ineffektiv og muligvis forværede symptomer på PMS. Der var ingen rapporterede bivirkninger.
Tre studier med i alt 158 kvinder sammenlignede kontinuerlig transdermal eller subkutan østradiolbehandling (kombineret med progesteron) med placebo. Man fandt, at kontinuerlig østradiolbehandling havde en lille til moderat lindrende effekt på PMS-symptomer (SMD -0,34 (95% CI -0,59 til -0,10)). Der var utilstrækkelig evidens for at vurdere en evt. forskel i bivirkningsprofil, og ingen af studierne rapporterede eventuelle langtidsrisici som endometrie- eller brystcancer.
Et studie med 98 kvinder sammenlignede to forskellige doser østradiol (100 vs. 200 µg) og fandt ingen forskelle i PMS-symptomer, men der var stor usikkerhed om effekttestimatet (SMD -1,55 (95% CI -8,88 til 5,78)). Man fandt, at 100 µg østradiol var associeret med en lavere risiko for bivirkninger (RR 0,51 (95% CI 0,26-0,99)).

Konklusion

De foreliggende undersøgelser af behandling af PMS med cyklisk eller kontinuerlig non-kontraceptiv østradiolbehandling er generelt af ringe kvalitet. Et enkelt studie viste, at cyklisk østradiolbehandling muligvis kan forværre symptomer på PMS, men studiet inkluderede kun 11 kvinder. Kontinuerlig østradiolbehandling havde en lille til moderat effekt på PMS-symptomer.

Resumé af evidens

Evidensgrad*

Der er evidens af meget lav kvalitet for en lille til moderat effekt af behandling med kontinuerlig østradiol ved PMS.	1a ⁻
--	-----------------

* Annotation: reduceret evidensgrad grundet betydelig heterogenitet.

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kontinuerlig østradiolbehandling kan overvejes i behandling af PMS-symptomer i tilfælde, hvor der ikke er behov for kontraception.	D*
Kontinuerlig østradiolbehandling bør suppleres med cyklisk progesteron eller oplægning af gestagenspiral for at forebygge endometriehyperplasi. Patienterne bør informeres om, at progesteronbehandling initialt kan medføre pletblødninger og kan inducere PMS-lignende symptomer hos kvinder med progesteronintolerans.	√
Patienterne bør informeres om, at cyklisk eller kontinuerlig østradiolbehandling ikke beskytter sikkert mod graviditet.	√

* Annotation: styrke nedgraderet pga. alvorlig risiko for bias.

PICO 3 – progesteron og gestagenholdige intrauterine kontrceptive (IUD)

P: Præmenopausale, ikke-gravide kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad

I: Progesteron og gestagenholdige intrauterine kontrceptiva (gestagenspiral)

C: Ingen behandling

O: Bedring i PMS ved valideret score

Bør progesteronpræparater herunder levonorgestrel-holdige intrauterine kontrceptiva (IUD) anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Litteratursøgning

Søgeord: Premenstrual syndrome, premenstrual disorders, premenstrual dysphoric disorder, treatment, progesterone, progestogen, hormonal contraception, hormonal intrauterine device, levonorgestrel-releasing intrauterine system.

Progesteron-præparater og PMS

- Et systematisk review og metaanalyse fra 2001 af Wyatt et al. inkluderede 14 studier med i alt 909 kvinder [58]. Forfatterne fandt ingen klinisk signifikant effekt af progesteron i behandling af PMS-symptomer.
- En Cochrane-analyse af Ford et al. fra 2012 identificerede 17 studier om progesteronbehandling ved PMS, hvoraf kun to studier med i alt 280 kvinder opfyldte inklusionskriterierne [59]. Grundet forskelle i studiedesigns kunne resultaterne fra disse to studier ikke inkluderes i en metaanalyse. Studierne viste ingen signifikant effekt af hverken oral eller vaginal progesteronbehandling på PMS-symptomer.

Der blev ikke identificeret studier, som udelukkende omhandlede behandling med levonorgestrel-holdige IUD ved PMS.

Konklusion

Ud fra den foreliggende litteratur er der ikke evidens for, at progesteronpræparater har effekt i behandling af PMS.

Resumé af evidens	Evidensgrad*
Der er ikke evidens for effekt af behandling med progesteronpræparater ved PMS.	1a ⁻

* Annotation -: reduceret evidensgrad grundet betydende heterogenitet.

Kliniske rekommandationer	Styrke
Der er ikke evidens for at anvende progesteronpræparater, herunder levonorgestrelholdige intrauterine kontrceptiva (IUD), i behandling af PMS.	C

PICO 4 – SSRI-præparater

P: Præmenopausale, ikke-gravide kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad

I: Kontinuerlig og cyklisk SSRI-behandling

C: p-piller

O: Bedring i PMS ved valideret score

Bør cyklisk eller kontinuerlig SSRI-behandling anbefales til præmenopausale (ikke-gravide) kvinder med cykliske gener, som påvirker livskvaliteten i betydelig grad?

Litteratursøgning

PubMed.

Søgeord: Premenstrual syndrome, premenstrual disorders, premenstrual dysphoric disorder, late luteal phase dysphoric disorder PMS, PMDD, selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI.

SSRI og PMS

- Et Cochrane-review fra 2013 af Marjoribanks et al. undersøgte effekten af SSRI-behandling mod PMS/PMDD eller "late luteal phase dysphoric disorder" [60]. Reviewet inkluderede 31 randomiserede studier, som sammenlignede SSRI med placebo. En del studier kunne ikke anvendes i metaanalysen. Syv randomiserede studier (n=843) undersøgte kontinuerlig SSRI-behandling og fandt en reduktion i SMD på -0,72 (95% CI -0,97 til -0,47), sv.t. en moderat effekt. Studierne rapporterede VAS, DRSP, Penn Daily Symptom Report og Calender of Premenstrual Symptom Score. Standardiseret mean difference (SMD) bruges, når studier rapporterer resultater på forskellige skalaer. Fire studier undersøgte lutealfaseadministration hos 457 kvinder og fandt en reduktion i SMD på 0,51 (95% CI -0,71 til -0,31), sv.t. en moderat effekt.
- Der foreligger yderligere 3 studier, som er publiceret efter Cochrane-reviewet [60], men resultaterne fra disse studier ændrer ikke på reviewets konklusioner [61–63].

Vi brugte Cochrane-reviewet til at gradere outcomes (Appendix 4). Ud fra Cochrane-reviewet kunne vi inddele studierne, som anvendte en moderat dosis SSRI, i henholdvis en lutealfase- og en kontinuerlig behandlingsgruppe. Vi fandt, at 12% af kvinder i kontinuerlig SSRI-gruppen faldt fra pga. bivirkninger (RR

2,24 (95% CI 1,50-3,34)). Marjoribanks et al. [60] fandt også, at højere SSRI-dosis øgede risikoen for frafald pga. bivirkninger. De inkluderede studier fulgte kvinderne i 2 til 6 cykli. Et andet Cochrane-review [54], der undersøgte p-piller med drospiperidon mod PMS, rapporterede ikke frafald pga. bivirkninger. Kvinder, der udelukkende fik SSRI i lutealfasen, havde også øget risiko for frafald.

Bivirkninger inkluderede kvalme (22%), nedsat sexlyst (7%), svimmelhed (9%), tremor (3%), somnolens (11%), svedtendens (8%), mundtørhed (10%), asteni (15%) og diarré (6%). Der var ingen sikre forskelle mellem kontinuerlig og cyklisk SSRI-behandling ift. bivirkninger.

Kun to mindre studier har sammenlignet kontinuerlig behandling med lutealfaseadministration af SSRI direkte, og der er ikke rapporteret sikre forskelle ift. effekt og bivirkninger [60].

Konklusion

Der er evidens for, at både kontinuerlig og cyklisk (lutealfase) SSRI-behandling reducerer PMS-symptomer. Behandlingen er forbundet med betydelig risiko for bivirkninger, hvorfor man bør være tilbageholdende med at anvende SSRI. Man bør have erfaring med SSRI ved ordination, og behandlingen bør kontrolleres. Se desuden Appendix 5 for en nærmere beskrivelse af bivirkninger ved SSRI-behandling.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Både kontinuerlig og cyklisk SSRI-behandling reducerer symptomer hos kvinder med PMDD	1a
Behandling med SSRI-præparater er forbundet med betydelig risiko for bivirkninger	1a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI)-præparater kan anvendes ved behandlingsresistent PMS eller <i>premenstrual dysphoric disorder</i> (PMDD). Patienten bør følges tæt af læger med erfaring i brug af SSRI.	A
--	---

Referencer

[1]. Bruinvels G, Goldsmith E, Blagrove R, et al. Prevalence and frequency of menstrual cycle symptoms are associated with availability to train and compete: a study of 6812 exercising women recruited using the Strava exercise app. *British Journal of Sports Medicine* 2021;55:438-443.

[2]. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington DC 2013.

[3]. Sadler C, Smith H, Hammond J, et al. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: The United Kingdom Southampton women's survey. *J Women's Health J Womens Health (Larchmt)* 2010;19(March (3)):391-6.

- [4].Tschudin S, Berteau PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health Arch Womens Ment Health*2010;13(December (6)):485–94.
- [5].Qiao M, Zhang H, Liu H, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol Elsevier Ireland Ltd*2012;162((1)):83–6.
- [6].Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause International. Menopause Int*2012.
- [7].Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician* 2016;94((3)):236–40.
- [8].Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPM): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health Springer-Verlag Wien*2016;19(December (6)):953–8.
- [9].Green L, O'Brien P, Panay N, Craig M, Gynaecologists on behalf of the RC of O and. Management of Premenstrual Syndrome. *BJOG* 2017;124:e73–105.
- [10].National Institute for Health and Care Excellence. Premenstrual Syndrome. may 2019. Available at: <https://www.cks.nice.org.uk/premenstrual-syndrome>.
- [11].Panay N, Studd J. Progesterone intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Human Reproduction Update. Hum Reprod Update*1997.
- [12].Baker LJ, O'Brien PMS. Potential strategies to avoid progesterone-induced premenstrual disorders. *Menopause International. Menopause Int*2012.
- [13].Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol Elsevier Inc.*2018;((1)):68–74.
- [14].Epperson CN, Steiner M, Hartlage SA, et al. Premenstrual Dysphoric Disorder: Evidence for a New Category for DSM-5. *American Journal of Psychiatry. American Psychiatric Association*2012.
- [15].Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. Elsevier Inc*2018.
- [16].Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: The pharmaceutical industry and disease mongering. *British Medical Journal. BMJ*2002.
- [17].Hartlage SA, Breaux CA, Yonkers KA. Addressing concerns about the inclusion of premenstrual dysphoric disorder in DSM-5. *Journal of Clinical Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.*2014.
- [18].Høj K, Jensen R, Sinclair K. Præmenstruel dysfori overses ofte. *Ugeskr læger* 2018;2–7.
- [19].Borenstein JE, Dean BB, Yonkers KA, Endicott J. Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Obstet Gynecol*2007;109(May (5)):1068–75.
- [20].Frokjaer VG. Pharmacological sex hormone manipulation as a risk model for depression. *Journal of Neuroscience Research. John Wiley and Sons Inc.*2020.
- [21].Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain

during hormonal transition periods. *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Research Foundation 2015.

[22]. Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone – Friend or foe? *Frontiers in Neuroendocrinology*. Academic Press Inc. 2020.

[23]. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Progress in Neurobiology*. Elsevier Ltd 2014.

[24]. Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA_A receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)—A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* Elsevier Ltd 2017;80(June):46–55.

[25]. Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. Neuroscience 2011.

[26]. Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology* Nature Publishing Group 2016;41(March (4)):1093–102.

[27]. Comasco E, Kallner HK, Bixo M, et al. Ulipristal acetate for treatment of premenstrual dysphoric disorder: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* American Psychiatric Association 2021;178(March (3)):256–65.

[28]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. [cited 2021]. Available at: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

[29]. Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obs Gynecol* 2005;Sep;106((3)):492–501.

[30]. Steinberg H, Sykes EA. Introduction to symposium on endorphins and behavioural processes; Review of literature on endorphins and exercise. *Pharmacol Biochem Behav Pharmacol Biochem Behav* 1985;23((5)):857–62.

[31]. Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. State of the Art Reviews: The Anti-Inflammatory Actions of Exercise Training. *American Journal of Lifestyle Medicine*. Am J Lifestyle Med 2007.

[32]. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Heal* 2006;Jan;9((1)):41–9.

[33]. Yesildere Saglam H, Orsal O. Effect of exercise on premenstrual symptoms: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. Churchill Livingstone 2020.

[34]. Pearce E, Jolly K, Jones LL, et al. Exercise for premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJGP Open* 2020;25;4(3).

[35]. Stover P, Field M. Vitamin B-6. *Adv Nutr* 2015;Jan 15((6(1))):132–3.

[36]. Schaeppi U, Krinke G. Pyridoxine neuropathy: correlation of functional tests and neuropathology in baegle dogs treated with large doses of vitamin B6. *Agents Actions* 1982;12((4)):575–82.

[37]. Krinke G, Naylor D, Skorpil V. Pyridoxine megavitaminosis: an analysis of the early changes induced

with massive doses of vitamin B6 in rat primary sensory neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44((2)):117–29.

[38].Windebank A. Neurotoxicity of pyridoxine analogs is related to coenzyme structure. *Neurochem Pathol* 1985;3((3)):159–67.

[39].Windebank A, Low P, Blexrud M, Schmelzer J, Schaumburg H. Pyridoxine neuropathy in rats: specific degeneration of sensory axons. *Neurology* 1985;35((11)):1617–22.

[40].Parry G, Bredesen D. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology* 1985;35((10)):1466–8.

[41].Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 1983;25((309(8))):445–8.

[42].Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375–81.

[43].McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep* 2017;15((2)):402–53.

[44].Retallick-Brown H, Blampied N, Rucklidge J. A Pilot Randomized Treatment-Controlled Trial Comparing Vitamin B6 with Broad-Spectrum Micronutrients for Premenstrual Syndrome. *J Altern Complement Med* 2020;26((2)):88–97.

[45].Blake F, Salkovskis P, Gath D, Day ANN, Garrod A. COGNITIVE THERAPY FOR PREMENSTRUAL SYNDROME: A CONTROLLED TRIAL. *J Psychosom Res* 1998;45((4)):307–18.

[46].Lustyk MKB, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Heal* 2009;12:85–96.

[47].Busse JW, Montori M, Krasnik C, Al. E. Psychological Intervention for Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom* 2009;78:6–15.

[48].Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, et al. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2002;23((3)):193–9.

[49].Kleinstäuber M, Witthöft M, Hiller W. Cognitive-Behavioral and Pharmacological Interventions for Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychol Med Settings* 2012;19:308–19.

[50].Karimi Z, Dehkordi MA, Alipour A, Mohtashami T. Treatment of premenstrual syndrome: Appraising the effectiveness of cognitive behavioral therapy in addition to calcium supplement plus vitamin D. *PsyCh J* 2018;7:41–50.

[51].Taghizadeh Z, Shirmohammadi M, Feizi A, Arbabi M. The effect of cognitive behavioural psycho-education on premenstrual syndrome and related symptoms. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2013;20:705–13.

[52].Lægehåndbogen. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/patientforloeb/visitation/henvisning-til-psykolog/>. Available at: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen->

praksis/patientforloeb/visitation/henvisning-til-psykolog/.

[53].Halbreich U, Freeman EW, Rapkin AJ, et al. Continuous oral levonorgestrel/ethinyl estradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. *Contraception* 2012;85(January (1)):19–27.

[54].Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;((2)).

[55].Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(November (5)):1311–9.

[56].Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75(June (6)):444–9.

[57].Naheed B, Kuiper JH, Uthman OA, O'Mahony F, O'Brien PMS. Non-contraceptive oestrogen-containing preparations for controlling symptoms of premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd 2017.

[58].Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: Systematic review. *Br Med J* 2001;323(October (7316)):776–80.

[59].Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(March (3)).

[60].Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd 2013.

[61].Shehata NAFAA, Moety GAFA, Wahed HAA EI, et al. Does Adding Fluoxetine to Combined Oral Contraceptives Containing Drospirenone Improve the Management of Severe Premenstrual Syndrome? A 6-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Three-Arm Trial. *Reprod Sci* 2020;27(February (2)):743–50.

[62].Jackson C, Pearson B, Girdler S, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot study of adjunctive quetiapine SR in the treatment of PMS/PMDD. *Hum Psychopharmacol* 2015;30(November (6)):425–34.

[63].Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, et al. Symptom-onset dosing of sertraline for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(October (10)):1037–44.

Appendices

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP)

Appendiks 3: DSM-V-kriterier for *premenstrual dysphoric disorder* (PMDD)

Appendiks 4: Resultater, Marjoribanks et al. 2013

Appendiks 5: Beskrivelse af bivirkninger ved behandling med selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)