



Sexuella biverkningar vid behandling med antidepressiva läkemedel

Prevalens, patomekanismer och behandlingsmöjligheter.
En litteraturstudie

Louise Arvidsson

Examensarbete i farmaci 15 hp

Receptarieprogrammet 180 hp

Rapporten godkänd: 11 maj 2013

Handledare: Jörn Schneede

Sammanfattning

Inledning: Depression är ett komplext tillstånd där även sexuell dysfunktion ingår i sjukdomsbilden. I behandlingen av denna sjukdom ingår ofta antidepressiva läkemedel av klassen tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller noradrenalinåterupptagshämmare (NRI).

Sexuell dysfunktion kan uppstå i en eller flera av den sexuella responscykelns faser (lust, upphetsning, orgasm och upplösning).

Det är flera neurotransmittorer involverade i den sexuella responscykeln, även om de exakta verkningsmekanismerna fortfarande inte är kartlagda eller underbyggda av systematiska vetenskapliga studier. Dopamin verkar ha en framträdande roll för att öka det sexuella intresset samt mediera erektion och orgasm. Serotonin har på flera ställen i nervsystemet som uppgift att inhibera den dopaminerga effekten.

Syfte: Syftet med detta arbete är att undersöka följande frågeställningar: Hur stor är prevalensen för läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion vad gäller antidepressiva läkemedel? På vilka sätt kan dessa biverkningar förebyggas eller behandlas? Vilka patomekanismer ligger bakom de sexuella biverkningarna som ses hos antidepressiva läkemedel?

Metod: Utgångspunkten till arbetet var ett antal översiktsartiklar. Utifrån dessa söktes flera källor. Vidare gjordes två sökningar, en på *The American Journal of Psychiatry's webupplaga* och en systematisk sökning på *PubMed*. Inklusionskriterier var antidepressiv-inducerad sexuell dysfunktion. Enbart humana studier inkluderades och i största möjliga mån söktes dubbelblinda randomiserade studier.

Resultat: Prevalensen för sexuell dysfunktion är svår att stipulera exakt, både när det gäller i normalbefolkningen, hos deprimerade eller för de som behandlas med antidepressiva läkemedel. Den största anledningen till detta är att det länge saknades klara definitioner för vad sexuell dysfunktion innebär.

Det finns flera olika strategier som nämns i många rapporter och artiklar som är användbara för att behandla sexuell dysfunktion. De flesta av dessa metoder saknar förankring i systematiska studier och i de fall där undersökningar finns är det i regel små öppna studier eller fall-rapporter.

Ökade serotoninivåer leder till inhibering av dopaminets frisättning i olika organsystem vilket antas vara orsaken till att SSRI hämmar erektion och troligtvis även den kvinnliga lubrikationen. Även det intracellulära signalsystemet som styr erektion påverkas genom att SSRI hämmar enzymet som medierar omvandlingen av L-arginin till kväveoxid.

Diskussion: Det saknas validerad information om ämnet. Det behövs en förstärkt grundforskning men även förbättrad utbildning av vår läkar- och farmaceutkår så att vi kan bemöta och hjälpa personer med dessa besvär på ett professionellt sätt. De studier som gjorts har många fel och brister men visar ändå att biverkningarna kan förebyggas och behandlas.

Nyckelord: Läkemedels-inducerad sexuell dysfunktion, antidepressiva läkemedel, erektions-dysfunktion, anorgasm, SSRI.

Sammanfattning.....	II
1 Introduktion	5
1.1 Bakgrund	5
1.2 Definitioner	2
1.2.1 Depression.....	2
1.2.2 Sexuell dysfunktion	2
1.2.3 Läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion	3
1.3 Neuropsykologi.....	4
1.3.1 Erektion.....	4
1.3.2 Ejakulation	5
1.3.3 Kvinnlig sexuell respons.....	6
2 Syfte	7
3 Material och metoder	7
4 Resultat.....	7
4.1 Prevalens av sexuell dysfunktion i normalpopulationen	7
4.2 Prevalens av sexuell dysfunktion hos deprimerade personer	9
4.3 Prevalens av sexuell dysfunktion associerade med antidepressiva läkemedel.....	9
4.4 Metoder för att hantera sexuella biverkningar	10
4.4.1 Vänta och se.....	11
4.4.2 Dosminskning	11
4.4.3 Anpassning av sexlivet efter doseringsintervall eller läkemedelsuppehåll ("drug holiday").....	11
4.4.4 Byta preparat.....	12
4.4.5 Stödbehandling	13
4.5 Patomekanismer bakom sexuell dysfunktion associerad med antidepressiva läkemedel och dess stödbehandlingar.....	16
4.5.1 Minskad libido.....	16
4.5.2 Minskad upphetsning.....	17
4.5.3 Fördröjd orgasm och ejakulation	17
5 Diskussion	18
5.1 Prevalens	18
5.2 Förebygga och behandla.....	18
5.3 Bakomliggande patomekanismer	19
6 Slutsats	20
7 Litteraturförteckning.....	21

1 Introduktion

Depression är en sjukdom som drabbar många män och kvinnor. Näst efter hjärt-kärlproblem är detta den vanligaste kroniska åkomma som patienter söker primärvårdskontakter för (1).

Den vanligaste formen av läkemedelsbehandling av depressioner är med hjälp av s.k. antidepressiva läkemedel som kan delas in i tre olika klasser. Den första av dessa är äldre antidepressiva dit man räknar tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) och monoaminoxidashämmare (MAOI). De övriga kan delas mellan selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och icke-SSRI dit t.ex. serotonerga/noradrenerga återupptagshämmare (SNRI) och noradrenerga återupptagshämmare (NRI) räknas. I FASS kan man hitta de i Sverige registrerade preparaten under ATC-koden No6A (2).

Mellan 1998 och 2000 ökade förskrivningen av antidepressiva från 2,6% till 7,1% av alla besök till primärvården. Dessa var fördelade på de olika läkemedelsgrupperna enligt följande; äldre preparat: 18%, icke-SSRI: 17% och SSRI: 65% (1). År 2005 var det minst 5 % av den svenska befolkningen som behandlades med antidepressiva, i de flesta fall med SSRI (3).

På senare tid har man även funnit många andra användningsområden för antidepressiva läkemedel, detta inkluderar bl.a. neuropatisk smärta, premenstruell syndrom (PMS) och bulimia nervosa (4).

1.1 Bakgrund

Problemet med sexuell dysfunktion i samband med antidepressiv behandling uppmärksammas redan under 60- och 70- talet när man började förskriva TCA och MAOI till patienter som led av melankolisk depression. När man sedan i slutet av -80-talet och början av -90-talet mer och mer övergick till SSRI skedde en ökning i antalet rapporterade fall av sexuell dysfunktion (5).

Det finns relativt få randomiserade dubbelblinda studier gjorda på läkemedels-inducerad sexuell dysfunktion. Det mesta av informationen vi har idag härstammar från små öppna studier eller fallstudier. Det är oklart om prevalensen av sexuell dysfunktion har ökat, eller om ökad fokus på sexuell dysfunktion har medfört en ökad rapporteringsfrekvens. Det finns flera teorier som försöker förklara ökningen. En av dessa är att en ökad användning av antidepressiva leder till en ökad incidens av sexuella biverkningar. En annan teori är att det har blivit mer accepterat att prata om sex och dess svårigheter i och med den ökade mediatäckningen i samband med marknadsföringen av preparat som sildenafil (5)(6). Trots att det blivit mer accepterat att prata om sin sexualitet är det bara ca 2-3 % av befolkningen i USA, oavsett om de är deprimerade eller inte, som anger att de skulle uppsöka en läkare för sina sexuella besvär (7).

1.2 Definitioner

1.2.1 Depression

Sjukdomen depression innebär att den sjuke känner sig nedstämd eller saknar intresse eller nöje i nästan alla aktiviteter i livet. För att det skall räknas som en klinisk sjukdom måste detta pågå under en period av minst två veckor. Utöver denna nedstämdhet måste personerna även uppvisa minst fyra av följande symtom under samma period (8).

- I. Det är vanligt att deprimerade tappar lust att utföra aktiviteter som de tidigare tyckte mycket om som t.ex. sporter eller andra hobbyer. Det är inte ovanligt att höra en deprimerad säga att han inte bryr sig. Ofta är även sexlusten minskad men även andra sexuella problem som erektionsproblem kan också uppstå (9).
- II. Aptitstörningar.
- III. Sömnstörningar.
- IV. Svårigheter att vara still eller det motsatta fallet, retardation.
- V. Energilöshet.
- VI. Känslan av att vara värdelös eller att känna skuld.
- VII. Svårt att koncentrera sig.
- VIII. Tankar på att ta sitt liv.

1.2.2 Sexuell dysfunktion

Sexuell dysfunktion innebär en störning i en eller flera delar av den sexuella responscykeln, eller att man känner smärta i samband med samlag. Dessa störningar skall vara så allvarliga att de orsakar ångest eller att de stör patientens sociala samspel med sin närmaste omgivning.

Den sexuella responscykeln kan delas in i följande faser (8);

1. *Lust*: denna fas innefattar fantasier eller önskan att ha sexuella aktiviteter.
2. *Upphetsning*: denna fas innebär att man känner subjektiv mental njutning samt att könsorganen genomgår fysiologiska förändringar. Hos män innebär det att penisens svällkroppar fylls och han får erektion. Hos kvinnor innebär detta ett ökat blodflöde i genitalierna, vaginal lubrikation samt expansion och svullnad i de yttre könsdelarna.
3. *Orgasm*: denna fas innefattar klimax av den sexuella lusten och njutningen samt utlösning av den sexuella spänningen och en rytmisk sammandragning av bäckenbottens och könsorganens muskulatur. Hos män sker oftast en ejakulation i samband med orgasmen.
4. *Upplösning*: denna fas består av muskelavslappning. Hos män är det inte möjligt att återigen få erektion under denna fas. I motsatt till detta kan kvinnor istället vara mottaglig för ytterligare stimulans nästan med en gång.

Dysfunktion i de olika faserna kan vara av varierad svårighetsgrad och av varierande natur. I lustfasen kan detta innebära minskad libido eller att patienten utvecklar hypersexualitet som är dess motsats.

Störningar i upphetsningsfasen består i erektionsproblem hos män och vaginal torrhet hos kvinnor. I vissa fall kan vaginism, som är kraftiga och smärtsamma kramper i vaginan inträffa. För tidig, fördröjd och avsaknad av orgasm kan inträffa hos båda könen om dysfunktion uppstår i orgasmfasen. Oförmåga till ejakulation räknas också hit (10).

1.2.3 Läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion

För att klassas som en läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion skall följande tre kriterier gälla (8);

- A. En klinisk signifikant sexuell dysfunktion som orsakar ångest eller relationssvårigheter dominerar sjukdomsbilden.
- B. Det går att visa genom historik, fysisk- eller laborativa undersökningar att läkemedlet är ansvarigt för att symtomen som antingen började vid start, eller inom en månad, av läkemedelsbehandlingen eller som etiologiskt kan förklaras av läkemedlet.
- C. Det går inte att hitta någon annan förklaring till den sexuella dysfunktionen.

Andra författare har lagt till att symtomen skall vara reversibla när man avslutar behandlingen (5).

Det finns många läkemedel och läkemedelsgrupper som har sexuell dysfunktion i sin biverkningsprofil, se tabell 1.

Tabell 1. Vanliga läkemedel associerade med sexuell dysfunktion, översatt (19)

Antiandrogener
Antihypertensiva
Centralverkande sympatolytika
• Perifert verkande sympatolytika
• Betablockerare
• Tiazider
Antidepressiva
• TCA
• MAOI
• SSRI
Antikolinergika
Antipsykotika
Antikonvulsiva
CSN-dämpande
• Barbiturater
• Bensodiazepiner
• Alkohol
H ₂ -receptorblockerare
Missbruksdroger
• Heroin
• Metadon
• Marijuana

Antidepressiva läkemedel är en grupp läkemedel där det är vanligt med sexuell dysfunktion i biverkningsprofilen. Dysfunktionen kan påverka alla faser i den sexuella cykeln, dock är den vanligaste biverkan hos män fördröjd eller helt avsaknad av utlösning och/eller orgasm. Hos kvinnor är det vanligast med minskad lubrikation (11).

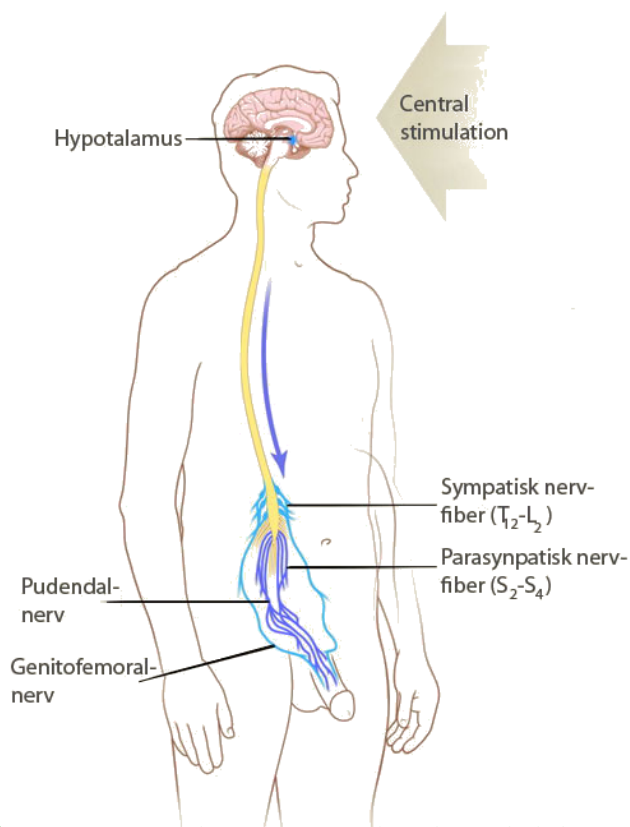
1.3 Neuropsykologi

Kunskap om de olika faserna i den sexuella responscykeln saknas i många fall. Mycket av den informationen som finns att tillgå kommer från djurstudier, framförallt när det gäller den sexuella responscykeln hos kvinnor. I de flesta fall då försök har gjorts har dessa inriktats på ett av könen, men man har ändå hittat många likheter mellan könen. Den spinala kontrollen sker på liknande sätt hos män och kvinnor, vilket även tros gälla den supraspinala kontrollen, även om det här bara finns data från honor i djurstudier. Vasokongestion, d.v.s. ansvällning av könsdelarna orsakade av ett ökat blodtillflöde, sker hos båda könen vid genital och/eller mental stimulering.

1.3.1 Erektion

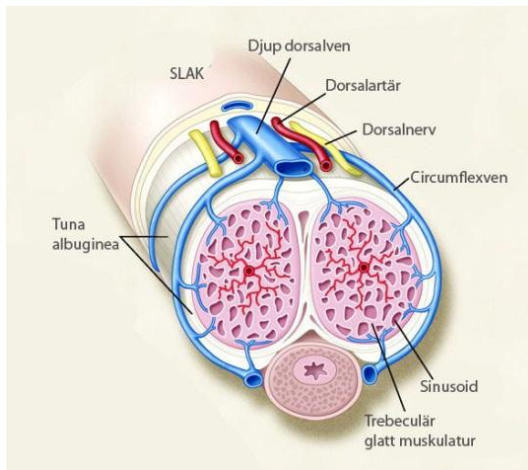
Erektion, och förmodligen även den vaginala lubrikationen, styrs av spinala reflexer som står under supraspinal kontroll. Till de supraspinala strukturerna räknas alla delar av det centrala nervsystemet som befinner sig ovanför ryggmärgen det vill säga förlängda märgen, hjärnstammen, lill- och storbjärnan.

Den huvudsakliga efferenta vägen som medierar erektion går genom de parasympatiska nervfibrerna vid kota S_2-S_4 , se figur 1. Dessa nerver verkar inte ha vare sig kolinerga eller adrenerga transmittorsubstanser, detta trots att det finns gott om terminaler för båda signalsubstanserna i penisens erektila vävnad. Även de vasodilaterande sympatiska nervfibrerna från kota $T_{12}-T_{14}$ kan spela en roll, dock är deras funktion än så länge inte helt klarlagd.

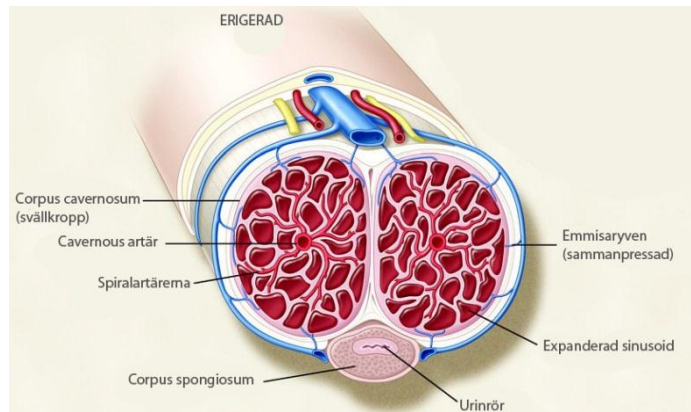


Figur 1. De nervbanor som är involverade i den erektila processen, modifierad och översatt (12).

En retning av spinalnerven leder till att de trabekulära glatta musklerna som omger svällkroppen relaxerar, spiralartärerna dilaterar samt att sinusoider i svällkropparna fylls med blod och expanderar vilket gör att en erigering sker, se figur 2 och 3.



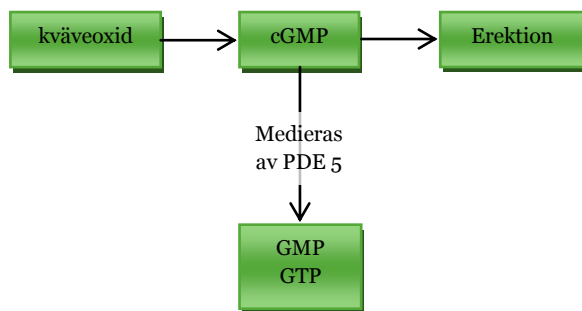
Figur 2. En penis i slakt tillstånd, modifierad och översatt (12).



Figur 3. En penis i erigerat tillstånd, modifierad och översatt (12).

Vid en stimulans av perifera α_1 adrenerga receptorer får man en konstriktion av spiralartärerna i penisens svällkroppar vilket leder till en avsvällning. En stimulans av β_2 adrenerga receptorer däremot främjar erektion. Förmodligen hämmar kolinerga impulser de α_1 - och α_2 -receptor-förmedlade effekterna i erektila vävnader och motverkar avsvällningen. Vidare tros de kolinerga nerverna främja den kväveoxidstyrda vasodilationen.

De intracellulära kväveoxid-utlösta mekanismerna verkar bland annat involvera GMP-systemet, se figur 4. Kväveoxid föreslås vara den icke-adrenerga-icke-kolinerga (NANC) transmittorsubstansen i erektionsprocessen. Den frisätts från endotelet och tros aktivera enzymet guanylatcyklas. Enzymet gör att guanosinmonofosfat (GMP) omvandlas till den cykliska formen cGMP vilket resulterar i en relaxation i artärers och glatta muskulaturens väggar med erektion till följd. cGMP inaktiveras genom att enzymet fosfodiesteras typ 5 (PDE 5) omvandlar cGMP till GMP och GTP.

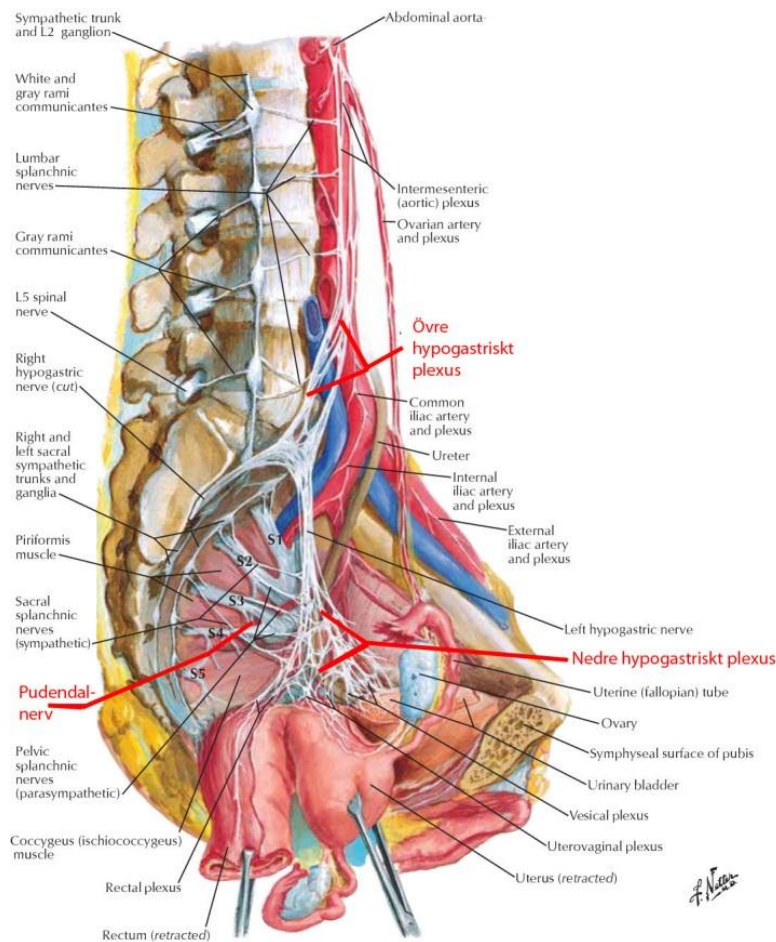


Figur 4. Den intracellulära mekanismen för erektion, ritad efter (7).

1.3.2 Ejakulation

Konceptionellt är ejakulation en serie ryggradsreflexer som triggas av en sensorisk stimuli, främst av ollonet. När stimuleringen överskrider ett tröskelvärde sker en ejakulation. Detta tröskelvärde påverkas av supraspinala nervcenter (7).

Från den sensoriska stimulansen i penis går signaler via pudendusnerven till sakrala nervbanor. Denna har kontakt med det hypogastriska plexuset som sänder signalen vidare till den paraventikulära lumbosakrala sympatiska kedjan som står i anslutning till de supraspinala vävnaderna, se figur 5.



Figur 5. Nerver i nedre delen av ryggen, modifierad och översatt (13)

De supraspinala strukturer som är involverade i ejakulationen är bland annat kärnor i mellanhjärnan så som *mediala area preoptica*, *nucleus paragigantocellaris* samt *mediala gråa celler*. Från dessa supraspinala strukturer går flera inhibitoriska serotonerga neuron ner i ryggmärgen. Även nervimpulser utgående från nucleus paragigantocellaris som återfinns i medullan har en inhiberande effekt på de genitala reflexerna. I den laterala delen av hypotalamus, återfinns serotonerga nerver som verkar kunna inhibera ejakulation.

Efferenta nerver som medierar ejakulationen har sitt ursprung i den thorocolumbara ryggmärgen (T₁₀-L₁) och sammanstrålar i sympatiska lumbarganglia.

När tröskelvärdet nås sker en sammandragning av sädesledaren, sädesblåsan och prostatans glatta muskler. Sammandragningen i penisroten får urinrörets mynning att sluta sig vilket hindrar ejakulatet från att föras in i blåsan samtidigt som det förs ut ur penis.

1.3.3 Kvinnlig sexuell respons

Många neurotransmitterbanor involverade i manlig erektion har även återfunnits i vaginans vägg och/eller i klitoris men deras funktioner är inte klarlagda. Genital stimulans hos råtthonor resulterar i rytmiska sammandragningar som påminner om en kvinnas orgasm.

Hos kvinnor leder sexuell stimulans till att de glatta musklerna i klitoris och vaginan relaxerar vilket följs av ett ökat blodflöde. Förstoring av klitoris samt vasodilation i vaginan medieras av nervus cavernosus.

Studier på katter har visat att supraspinala strukturer, närmare bestämt i den mediala gråa substansen, aktiveras vid genital stimulering (7). Vidare är hypotesen att adrenerga fibrer har störst betydelse för kontraktion av vagina och klitoris medan polypeptider och kväveoxid tycks ha störst betydelse för att reglera relaxation på liknande sätt som hos män.

2 Syfte

Eftersom de flesta antidepressiva läkemedel har inverkan på serotonerg och noradrenerg signalering är det troligt att dessa även kan påverka sexualfunktionen vilket leder till syftet med det föreliggande examensarbetet.

I detta arbete vill jag belysa följande frågeställningar:

- Hur stor är prevalensen för läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion vad gäller antidepressiva läkemedel?
- På vilka sätt kan dessa biverkningar förebyggas eller behandlas?
- Vilka patomekanismer ligger bakom de sexuella biverkningarna som ses hos antidepressiva läkemedel?

3 Material och metoder

Initialt mottogs ett antal artiklar från handledaren. Med dessa som utgångspunkt utökades artiklarna genom att källor från dessa uppsöktes. En av artiklarna ledde till webbupplagan till tidsskriften *The American Journal of Psychiatry*, här gjordes en sökning på orden "sexual function and dysfunction" vilket ledde till ytterligare artiklar. Två böcker införskaffades, *DSM-VI (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* (8) samt *Sexual Pharmacology: Fast Facts* (7).

Då flera av de artiklar som lästes var av äldre dato gjordes den 12 mars 2013 en sökning på PubMed med söksträngen ((sexual dysfunction) AND antidepressant) AND ("2012"[CDAT] : "3000"[CDAT]) samt begränsningen "human". Detta resulterade i 55 träffar där titeln på 8 artiklar ansågs tillräckligt relevant för att läsa hela abstrakt. Av dessa bedömdes tre som inte aktuella, två gick inte att få tag på elektroniskt och en hade ett intressant abstrakt på engelska men själva artikeln var skriven på polska. Detta innebar att PubMed-sökningen enbart genererade ytterligare två artiklar som lades till de övriga 15 artiklar som användes i arbetet.

Följande inklusions- och exklusionskriterier användes i samband med urval av artiklar: de skulle beskriva sexuella biverkningar som uppkom vid bruk av antidepressiva läkemedel, de skulle innehålla behandlingsalternativ vid sexuell dysfunktion, de skulle förklara mekanismer vid antidepressiv-inducerad sexuell dysfunktion och de skulle vara humana studier. Främst söktes resultat från dubbelblinda randomiserade studier, men då det visade sig att det finns ytterst få studier av bra kvalitet i denna kategori inkluderades även material som beskrev andra typer av studier.

Material som beskrev biverkningar av andra typer av läkemedel som t.ex. antihypertensiva eller β -blockerare uteslöts från detta examensarbete.

4 Resultat

4.1 Prevalens av sexuell dysfunktion i normalpopulationen

Inledningsvis kan nämnas att det finns få studier av bra kvalitet inom detta område.

I en amerikansk studie från 1992 analyserade man data från the National Health and Social Life Survey. Totalt ingick 1749 kvinnor och 1410 män i åldrarna 18 till 59 år boende i USA. Bland deltagarna uppgav 42 % av kvinnorna och 31 % av männen att de led av någon form av sexuell dysfunktion (14).

I en översiktsartikel från 2002 (15) kommenterade författaren bristen på data när det gäller prevalensen i normalbefolkningen. Data över de undersökningar han hänvisar till återfinns i tabell 2.

I ovan nämnda översiktsartikel drog författarna slutsatsen att den vanligaste dysfunktionen hos män var för tidig ejakulation medan den dominerande dysfunktionen för kvinnor verkar vara svårigheten att bli upphetsad eller att få orgasm. Författarna reflekterade också över den

stora variationen i data mellan de olika undersökningarna och angav skillnader i de populationer som deltog samt att studierna tittade på olika typer av dysfunktion som de viktigaste orsakerna bakom detta.

Tabell 2. Prevalens av olika sexuella dysfunktioner i "normal" befolkningen, modifierad och översatt (15)

Studie	Population	Antal (m/k)	Undersökt dysfunktion	Prevalens (%)
Laumann m.fl. 1999	Demografiskt representerad kohort i åldern 18-59 år från National Health and Social Life Survey	1410/1749	<i>Kvinnor</i>	
			Totalt	43
			Låg lust	22
			Upphetsningsproblem	14
			Sexuell smärta	7
			<i>Män</i>	
			Totalt	31
			För tidig utlösning	21
			Erektionsproblem	5
			Låg lust	5
Dunn m.fl. 1998	Stratifierat randomiserat prov av allmänna populationen	789/979	<i>Kvinnor</i>	
			Orgasmdysfunktion	27
			Dyspareunia	18
			Vaginal torrhet	28
			Upphetsningsproblem	17
			Minskat sexuellt nöje	18
			Någon av ovanstående	41
			<i>Män</i>	
			Svårt att få erektion	21
			Svårt att hålla erektion	24
			Erektionsproblem	26
			För tidig utlösning	14
			Minskat sexuellt nöje	9
			Någon av ovanstående	34
Rosen m.fl. 1993	Gynekologiska öppenvårdspatienter	0/329	Blödning/irritation under samlag	17,6
			Minskad lubrikation	43,3
			Smärtsam penetrering	27,6
			Vaginismus	2,5
			Svårigheter att få orgasm	58,5
			Ingen njutning	61,7
			Oro/inhibering	49,5
Frank m.fl. 1978	Lyckligt gifta par	100/100	<i>Kvinnor</i>	
			Upphetsningsproblem	48
			Svårighet att behålla upphetsning	33
			Får orgasm för fort	11
			Svårigheter att få orgasm	46
			Får inte orgasm	15
			<i>Män</i>	
			Svårt att få erektion	7
			Svårt att hålla erektion	9
			För tidig utlösning	36
Svårigheter att få utlösning	4			
Får inte utlösning	0			
Angst 1998	Randomiserad vald kohort i åldern 28-35 år från Zurich Cohort Study	Ej angivet	<i>Kvinnor</i>	
			Sexuell smärta	7,1
			Vaginismus	1,3
			Anorgasm	11,1
			<i>Män</i>	
			Erektionsdysfunktion	0,7
			Ejakulationsdysfunktion	5,3
			Smärta	0,1
Anorgasm	4,9			
Nathan 1986	Analys av 22 enkäter till allmänna befolkningen	Ej angivet	<i>Kvinnor</i>	
			Svårigheter att få orgasm	5-30
			Inhiberad lust	1-35
			<i>Män</i>	
			Svårigheter att få orgasm	5
			Inhiberad lust	1-15
För tidig utlösning	35			
Svårighet att bli upphetsad	5			

4.2 Prevalens av sexuell dysfunktion hos deprimerade personer

Enligt en studie som gjordes på 1022 primärvårdspatienter i Spanien i slutet av 90-talet ligger prevalensen av sexuell dysfunktion hos obehandlade depressiva personer mellan 54,8 och 60,0 % medan en review-studie angav värden enligt tabell 3.

Tabell 3. Prevalens av olika typer av sexuell dysfunktion hos depressiva och en ickedepressiv kontrollgrupp, översatt (15).

Studie	Försöks- personer	Kontrollgrupp	Dysfunktion	Prev. hos depr. (%)	Prev. hos kontroll (%)
Casper m.fl. 1985	Sjukhusintagna för depression Unipolär n = 85 Bipolär n = 47	Ålder- och könsmatchade n = 80	Avsaknad av sexuellt intresse (framtagna från poäng på fråga 14 i HDS, 32 i VIBES, 5 i HSCL och 230 i SADS-C)	Unipolär 77 Bipolär 77	5 (P<0,00)
Mathew and Weinman 1982	51 läkemedelsfria depressiva patienter	51 ålders- och könsmatchade	Avsaknad av libido (definierad som brist på lust att ha sex) Överdriven libido Erektionsproblem För tidig utlösning Fördröjd utlösning Avsaknad av orgasm	31 22 35 38 47 34	6 (P<0,05) 0 (P<0,05) 0 NS 0 NS 6 NS 11 NS
Angst 1998	Randomiserat vald population som fick poäng över 85 "percentile" på SCL-90-R, inklusive MDD, dysthymia och RBD n = 126	Randomiserat vald population som fick poäng under 85 "percentile" på SCL-90-R. n = 365	<i>Män</i> Ökad libido Minskad libido Sexuell dysfunktion Emotionella probl. Något sexuellt probl. <i>Kvinnor</i> Ökad libido Minskad libido Sexuell dysfunktion Emotionella probl. Något sexuellt probl.	23 26 11 16 48 9 35 26 19 51	7 n.d. 11 n.d. 7 n.d. 7 n.d. 18 n.d. 2 n.d. 32 n.d. 18 n.d. 15 n.d. 32 n.d.

HDS: Hamilton Depression Scale; **HSCL:** Hopkins Symptom Checklist; **MDD:** Major Depressive Disorder; **n.d.:** P-värde inte angett; **NS:** ingen signifikant skillnad; **RBD:** Recurrent Brief Depression; **SADS-C:** Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia form; **SCL-90-R:** Symptom Checklist 90-R; **VIBES:** Video Interview Behaviour Evaluation Scale.

4.3 Prevalens av sexuell dysfunktion associerade med antidepressiva läkemedel

Antal studier på prevalens för sexuell dysfunktion associerade med antidepressiva läkemedel har ökat de senaste åren och sexuella biverkningar finns rapporterade för TCA, SSRI samt MAOI. Den vanligaste biverkningen för män är fördröjd ejakulation men även andra biverkningar förekommer. Som exempel kan nämnas att priapism, en smärtsam erektion som pågår i mer än sex timmar och som inte beror på sexuell stimulans, kan orsakas av TCA.

I en studie från 1998 jämfördes prevalensen för personer utan depression, obehandlade depressiva patienter samt depressiva patienter som fick behandling med medicin eller psykoterapi (16). Författaren kom fram till att prevalensen var högst i gruppen som fick medicinering (62-63 %) följt av gruppen som var obehandlad (45 %) medan kontrollgruppen hade lägst prevalens (26 %).

Enligt en annan studie var det endast 6 % av patienterna som spontant angav att de hade sexuell dysfunktion, medan det efter specifik utfrågning visade sig vara hela 41 % (17).

Det finns en stor variation mellan olika undersökningar när det gäller andelen personer som har fått sexuella biverkningar av sina läkemedel. Denna variation kan ses i tabell 4 som visar en extremt stor variation mellan olika studier (7). Författarna påpekar själva att värdena i tabellen inte kan användas för att utläsa prevalensen av sexuell dysfunktion bland användare av antidepressiva läkemedel utan illustrerar istället den stora diskrepansen i hur sexuell dysfunktion definieras och registreras i olika studier. Författarna anger flera möjliga orsaker till den stora variationen, bl.a. att de lägre siffrorna kommer från studier som förlitar sig på patienternas spontana rapportering av sexuella biverkningar. De flesta läkare är enligt denna bok överens om att den verkliga prevalensen troligtvis ligger mellan 30-50% (7).

Tabell 4. Andelen patienten i olika undersökningar som angav att de fått sexuella biverkningar av sin behandling, översatt (7)

Källa	Andel	Antidepressivt LM
Physicians' Desk Reference	1,9	fluoxetin
Zajecka m.f.	7,8	fluoxetin
Herman m.fl.	8,9	fluoxetin
Jacobsen	34	fluoxetin
Harrison m.fl.	30	imipramin *
	40	fenelzin **
Balon m.fl.	43,3	olika
Couper-Smartt & Rodham	71	olika
Patterson	75	fluoxetin
Monteiro m.fl.	92	klomipramin

* avregistrerad i Sverige

** finns inte i FASS

En annan artikel belyser samma sak där författaren hänvisar till två andra studier och redovisar resultatet av prevalensen för sexuell dysfunktion mellan olika SSRI-preparat, se tabell 5 (5).

Tabell 5 - Jämförelse mellan två olika studier (17)(18) med avseende på prevalensen för sexuell dysfunktion

Substans	Montejo m.fl. (18)	Clayton m.fl. (19)
Fluoxetin	58%	36%
Sertralin	63%	40%
Paroxetin	71%	43%
Citalopram	73%	40%

4.4 Metoder för att hantera sexuella biverkningar

Det är väldigt viktigt att hitta metoder för att förebygga och/eller behandla sexuell dysfunktion inducerad av antidepressiva läkemedel, framför allt eftersom depressiva tillstånd ofta kräver en långvarig läkemedelsbehandling. I dag finns det flera strategier att ta till då man behöver behandla läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion, se tabell 6. Behandling av de sexuella biverkningarna måste individualiseras. Typ av sexuell dysfunktion, typ av läkemedel samt patientens önskemål är faktorer som bör tas i beaktning vid val av strategi.

Tabell 6 – Strategier för att hantera dysfunktion orsakad av antidepressiva läkemedel, tolkad och översatt (1).

Strategi	Kommentar
Vänta på tolerans för BV	Låg framgång
Minska dos	Risk för ökad depression
LM uppehåll innan samlag	Risk för att patienten slutar med LM
Byte av substans	Låg grad av evidens
Stödbehandling	T.ex. Sildenafil
Kombinationer av ovan förslag	Låg grad av evidens

Enligt en enkätstudie hos svenska distriktsläkare (3) var den dominerade strategin att byta läkemedel (56 %). 27 % av distriktsläkarna valde att vänta på att biverkningarna skall avstanna. Ingen valde dosreduktion, behandlingsstopp eller stödbehandling. Några av läkarna föreslog läkemedelsuppehåll trots att detta inte var ett val i enkäten.

De flesta strategier saknar stöd från dubbel-blinda, randomiserade, placebo-kontrollerade studier och kommer förmodligen inte att få det heller. Undantaget är stödbehandling av sildenafil (Revatio, Viagra), tadalafil (Adcirca, Cialis) och till viss del bupropion (Bupropion, Voxra, Wellbutrin, Zyban) där det tycks finnas evidens för att dessa är effektiva vid sexuell dysfunktion (9).

4.4.1 Vänta och se

Vissa patienter utvecklar tolerans för de sexuella biverkningarna efter ett tag under behandlingen. I dessa fall kan en normal sexuell funktion återkomma efter 4-6 veckor, men denna siffra varierar oftast väldigt mycket från person till person (20).

I en artikel anges att de initiala problemen måste vara milda för att denna metod skall fungera. Det har också visat sig att det är vanligare att problem inom orgasmfasen avklingar jämfört med problem inom andra faser i den sexuella responscykeln (21).

4.4.2 Dosminskning

SSRI har en flat dos-responskurva vilket innebär att en sänkning i dos inte nödvändigtvis kommer att ge en stor påverkan på behandlingseffekten. Trots detta är underhållsdosen ofta relativt hög och man kan minska risken för biverkningar om man sänker den. En uppenbar nackdel med denna metod är risken för återfall i depressionen (20).

4.4.3 Anpassning av sexlivet efter doseringsintervall eller läkemedelsuppehåll ("drug holiday")

Anpassa sitt sexliv efter doseringsintervall är en strategi som går ut på att man planerar doseringstillfällena på ett sådant sätt att man får så låg plasmakoncentration som möjligt vid sexuella aktiviteter, dock tar patienten sin planerade dos varje dag (20).

En variant av detta går ett steg längre och hoppar över ett antal doser under en kort period innan planerade sexuella aktiviteter, vilket benämns som läkemedelsuppehåll eller "drug holiday" i engelsk litteratur. Detta fungerar enbart på patienter som visar hög grad av följsamhet eftersom det finns hög risk att patienten istället för en paus inte startar med behandlingen igen och återfaller i depressionen. Det bör i detta sammanhang nämnas att metoden med läkemedelsuppehåll enbart tycks fungera på läkemedel med relativt kort halveringstid. Därför lämpar sig t ex. fluoxetin – som har en halveringstid på 4-6 dagar (2) inte för denna strategi (20).

I en liten studie där 30 personer med SSRI-inducerad sexuell dysfunktion ingick prövades att ha läkemedelsuppehåll under fyra på varandra följande helger (22). Patienterna behandlades sedan tidigare med sertralin, paroxetin och fluoxetin. I gruppen som behandlades med fluoxetin ansåg endast 1 av fyra män att deras orgasmproblem hade förbättrats mycket eller väldigt mycket, i övrigt fanns det inga förbättringar i fluoxetin-gruppen. I de andra två grupperna syntes förbättringar inom alla områden som testades, se tabell 7. Författarna drog slutsatsen att läkemedelsuppehåll skulle vara ett bra alternativ för vissa patienter som behandlades med sertralin och paroxetin medan fluoxetin inte lämpade sig för läkemedelsuppehåll. Detta antogs bero på dess långa halveringstid. Vidare ansåg författarna att försiktighet bör iaktas med att dra generella slutsatser från denna studie eftersom antal deltagare var begränsad samt att det var en öppen studie (22).

Tabell 7 – Patienter i undersökningen som angav en mycket eller väldigt mycket förbättrad sexuell funktion vid läkemedelsuppehåll, modifierad och översatt (22).

	sertralin	paroxetin	fluoxetin
Orgasm funktion	3/5 K 3/5 M	2/5 K 3/5 M	0/6 K 1/4 M
Sexuell tillfredsställelse	2/5 K 3/5 M	2/5 K 3/5 M	0/6 K 0/4 M
Libido	2/5 K 3/5 M	2/5 K 3/5 M	0/6 K 0/4 M

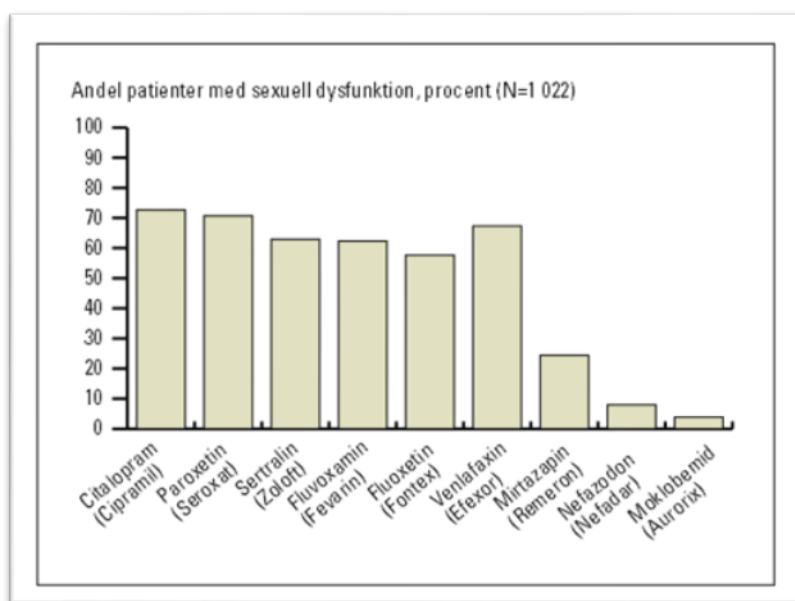
4.4.4 Byta preparat

Enligt en enkätstudie bland svenska distriktsläkare från 2005 lades största vikt på effekt vid val av preparat men även biverkningar och patientens önskemål togs med i värderingen. Av de 52 läkarna som svarade på enkäten visste 56 % inte vilka antidepressiva läkemedel som kunde orsaka sexuell dysfunktion. Trots detta tyckte 76 % att det var viktigt eller mycket viktigt att ta hänsyn till sexuella biverkningar.

Enligt en stor översiktsartikel som baserades på artiklar publicerade mellan 1995-1999 konkluderades det att det inte finns tillräckligt med tillförlitliga data för att kunna avgöra om det finns skillnader mellan de olika antidepressiva preparaten när det gäller risk för sexuella biverkningar. Dock anser de flesta författare och kliniker att vissa antidepressiva läkemedel som mirtazapin, bupropion, moklobemid och nefazodon (Finns i Nefadar som avregistrerades i Sverige 2002) ger färre sexuella biverkningar medan SSRI och klomipramin verkar ha fler. SSRI och klomipramin verkar oftare vara associerade med fördröjd orgasm eller anorgasm medan TCA ofta nämns som orsak till erektionsproblem (9).

I en artikel från 2002 ansåg författaren att det fanns vissa bevis för att paroxetin var det SSRI som orsakade flest sexuella biverkningar följt av – i fallande ordning- fluoxetin citalopram, sertralin och fluvoxamin. Vidare anfördes att bupropion, nefazodon och mirtazapin orsakade få sexuella biverkningar (20).

I ovan nämnda artikel i Läkartidningen från 2005 rangordnades incidensen enligt följande; citalopram, paroxetin, venlafaxin, sertralin, fluvoxamin, fluoxetin, mirtazapan, nefazodon och moklobemid (3), se figur 6.



Figur 6. Andel som drabbas av sexuell dysfunktion vid behandling av olika antidepressiva substanser (3)

I en spansk studie där 1022 öppenvårdspatienter svarade på frågor från *The Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire* konkluderade författarna att SSRI hade högst incidens av sexuell dysfunktion medan moklobemid hade lägst incidens (18), se tabell 8.

Tabell 8 – Incidens av sexuell dysfunktion vid användning av antidepressiva, modifierad och översatt (18)

Aktiv substans	Preparat	Inc. (%)
1. citalopram	Cipramil, Citalopram	72,7
2. paroxetin	Paroxetin, Seroxat och Paroxiflex	70,7
3. venlafaxin	Efexor Depot och Venlafaxin	67,3
4. sertralin	Oralin, Sertralin och Zoloft	62,9
5. fluvoxamin	Fevarin	62,3
6. fluoxetin	Fluoxetin, Fontex	57,7
7. mirtazapin	Mirtazapin, Mirtin och Remeron	24,4
8. nefazodon	Inga godkända prep. i Sv.	8
9. amineptin	Inga godkända prep. i Sv.	6,9

4.4.5 Stödbehandling

I en studie på kvinnor under 50 år som av olika anledningar behandlats i minst åtta veckor med fluoxetin prövades om en tilläggsbehandling med buspiron (Anksilon och Buspiron) eller amantadin (Symetril, avregistrerad i Sverige 1994) minskade deras sexuella biverkningar (23). Författarna ansåg att det i deras studie inte gavs tillräckligt stöd för att hypotesen att dessa båda substanser skulle kunna motverka den sexuella biverkan. De ansåg dock att resultaten inte utesluter att en annan 5-HT_{1A} agonist eller en annan substans som höjer dopaminnivåerna skulle kunna användas som stödbehandling eftersom de två valda substanserna inte var optimala val.

I en översiktsartikel om behandlingsmöjligheter för SSRI-inducerad sexuell dysfunktion från 1998 sammanställdes data från 21 studier gjorda mellan 1986 och 1998. Studierna hittades via MEDLINE-sök (10). Sökningen identifierade inga kontrollerade studier där SSRI-inducerad sexuell dysfunktion undersöktes, utan artikeln baseras på datan från 2 ”open-label” studier, 12 fallstudier och 7 fallrapporter. Substanser som beskrevs mer ingående var cyproheptadin, yohimbine samt dopaminerga substanser där amantadin, psykostimulantia (dexamfetamin, metylfenidathydroklorid, och pemolin), bupropion, nefazodon, och buspiron ingick. Av dessa har endast metylfenidathydroklorid, bupropion och buspiron godkända preparat i Sverige (2). Studien konkluderade med att ifall man skall använda stödbehandling skall detta i första hand ske på behovsbasis samt att läkaren skall försöka individualisera behandlingsplanen utifrån den aktuella typen av dysfunktion. Författaren konkluderade även med att det krävs mycket mer forskning inom området, se tabell 9.

Till skillnad mot ovan nämnda studie (10) rekommenderas det i en artikel som vänder sig till psykiatriker att man med undantag av sildenafil inte skall använda stödbehandlingen vid behov utan som underhållsbehandling. Detta eftersom det är osäkert hur lång tid efter administreringen preparatet ger effekt (21).

Tabell 9. Sammanställning av studier på stödbehandling av sexuell dysfunktion, översatt och modifierad (10)

REFERENS	DESIGN	SSRI OCH DOS	SDF	BEHANDLING	SVAR
Cyproheptadin					
McCormick et al. (1990)	fallserier av 2 M (43, 45 år) med DD, MDD	FLX 10–20 mg/d i 6 v.	anorgasm (2/2)	8–16 mg/d	Fullständig remission av anorgasm inom 4 v.
Goldbloom and Kennedy (1991)	fallserier av 2 K (24, 32 år) med bulimia nervosa	FLX 20–60 mg/d i 1–6 mån.	anorgasm (2/2)	4–8 mg/d	substantiell förbättring men återkomsten
Cohen (1992)	fall rapporter av 48 åriga M med MDD	FLX 20 mg/d i 1 mån.	minskad libido, anorgasm	4 mg 3 ggr/dag	anorgasm och libido löst inom 1 v.
Arnott and Nutt (1994)	fall rapporter av 63 år M med MDD	FLV 150 mg/d (fick även andra LM)	anorgasm	6 mg före IC	Fullständig återgång till normal orgasm
Feder (1991)	fallserier av 3 M (33–40år) med MDD	FLX 20–80 mg/d	minskad libido, anorgasm	2–6 mg/d	Fortsatt anorgasm
McGilp (1993)	fall rapporter av 31 åriga M med MDD	PXT 20 mg/d i 3 v.	anorgasm	4 mg ggr/dag klockan 18 ⁰⁰	Sexuell funktion förbättrades inom 2 dagar utan remission av depression.
Aizenberg et al. (1995)	fallserier av 7 M (29–54 år) med OCD, MDD, Tourettes syndrom	FLX (3) 40 mg, FLV (3) 250–300 mg, CLO (1) 300 mg	minskad libido, anorgasm, erektions- df	4–12 mg före IC	sexuell funktion förbättrades hos 5 av 7 pts
Yohimbine					
Jacobsen (1992)	"open-label" studie av 9 pts (7 M, 2 K) 46.7 ± 11 år med MDD, BPD	FLX 20–40 mg/d ^a (skala 30–80 mg/d) (6/9 med andra LM)	minskad libido (2 M, 2 K), anorgasm (7 M, 2 K), erektions- df (2 M)	5.4 mg 3 ggr/dag	bra (57% M, 0% K), medel (29% M, 100% K), dålig (14% M, 0% K) i 2–4 v
Seagraves (1994)	fallserier av 10 pts. (5 M, 5 K); population inte definierad	PXT (3 M, 1 K), ^{a,b} SRT (2 M, 4 K)	anorgasm (5 M, 5 K)	5.4 mg före IC	alla pts svarade inom 4 v
Singh et al. (1995)	fallserier av 2 M (29, 39 y) med MDD och HIV (fick även andra LM)	PXT 20–30 mg/d i 2 dagar	minskad libido (1/2), erektions- df (2/2)	2–8 mg/d	Båda pts. Svarade med erektions inom 2–6 v

ADD = attention deficit disorder; **BPD** = bipolart syndrom; **CLO** = kломipramin; **DD** = dystymi; **df** = dysfunktion; **DXT** = dexamfetamin; **FLV** = fluvoxamin; **FLX** = fluoxetin; **GAD** = generaliserat ångestsyndrom; **IC** = samlag; **K** = kvinnor; **LM** = läkemedel; **M** = män; **MDD** = egentlig depression; **MPH** = metamfetamin; **OCD** = obsessive compulsive disorder; **PD** = panikångest; **PMDD** = premenstruell dysforisk störning; **pts** = patienter; **PXT** = paroxetin; **SA** = missbruk; **SDF** = sexuell dysfunktion; **SRT** = sertralinn; **SSRI** = selective serotonin-reuptake inhibitor; **sxs** = symptom

^a Längd ej specificerad.

^b Dos ej specificerad

Forts. tabell 9. Sammanställning av studier på stödbehandling av sexuell dysfunktion, översatt och modifierad (10)

REFERENS	DESIGN	SSRI OCH DOS	SDF	BEHANDLING	SVAR
Amantadin					
Balogh et al. (1992)	fallserier av 3 M (29–41 år) med MDD	FLX 20–40 mg/d i 4–11 v	minskad libido (2/3), anorgasm (3/3), erektions- <i>df</i> (1/3)	100–200 mg/d	Alla svarade med full återgång av <i>sxs</i> inom 3 d till 3 v
Shrivastava et al. (1995)	fallserier av 6 M (medelålder 50 år) med MDD	PXT 20 mg/d ^a	data saknas	400 mg/d	SDF minskade hos alla pts.
Masand et al (1994/1995)	fallserier av 5 pts. (3 M, 2 K; 39–54 år) med MDD	FLX (1 M, 2 K) 20–40 mg/d ^a ; PXT (1 M) 20 mg/d, SRT (1 M) 150 mg/d	minskad libido (2/2 K), anorgasm (3 M, 2 K)	100–200 mg 2-3 ggr/dag	Alla svarade med återgång av <i>sxs</i> inom 3 d till 3 v
Balon (1996)	fall rapporter av 41-åriga W med MDD och ångest	FLX 20 mg/d ^a	anorgasm	100 mg	Återgång av anorgasm inför IC
övriga substanser					
Gittlin (1995)	fallserier av 2 M, 3 K (23–49 år) med ADD, MDD	FLX (2 K) 20–40 mg/d ^a ; SRT (1 K) 150 mg/d, PXT (2 M) 30–40 mg/d	minskad libido (2 M, 3 K), anorgasm (1 M, 3 K), erektions- <i>df</i> (1 M)	DXT 5–10 mg/d; MPH 5–25 mg inför IC	alla pts. Svarade på behandlingen
Bartlik et al. (1995)	fallserier av 3 M (40–53 år) med DD, MDD	SRT 25–100 mg/d ^a , PXT 30 mg/d	minskad libido (1/2), anorgasm (2/2), erektions- <i>df</i> (1/2)	pemoline 18,75 mg/d; DXT 20 mg/d	Delvis förbättring, återgång av depressiva <i>sxs</i> hos 1 av 2 pts
Labbate and Pollack (1994)	fall rapporter av 50-åriga M med DD, MDD	FLX 20 mg/d i 6 mån.	minskad libido, anorgasm, erektions- <i>df</i>	Bupropion 75 mg qd	Återgång av all SDF inom 10 d
Ashton and Rosen (1998)	öppen studie av 18 M, 29 K (43,5 ± 20 år) med DD eller ångestsyndrom	PXT (4 M, 11 K), FLX ^{a,b} , (8 M, 9 K) SRT (1 M, 3 K), FLV (1 M, 2 K); 8 av 47 (tog andra LM)	minskad libido, svårighet att bli upphetsade, anorgasm	Bupropion 75–150 mg/d inför IC eller 75 mg 3	Förbättring av den sexuella <i>dfen</i> vid båda strategierna (50% M, 76% K)
Reynolds (1997)	fall rapporter av 31-åriga M med MDD	SRT 100 mg/d i 2 mån	anorgasm	Nefazodone 150 mg/d inför IC	Remission av anorgasm
Norden (1994/1995)	fallserier av 16 pts. (6 M, 10 K; 29–45 år) med DD, MDD, PD, OCD, GAD, SA, PMDD	FLX (5 M, 8 K), 20–80 mg/d ^a , PXT (1 M) 40 mg/d, SRT (2 K) 50–150 mg/d	minskad libido (6 M, 10 K), anorgasm (4 M, 9 K)	Buspirone 15–60 mg/d	Väldigt mycket/mycket bittre (67% M, 70% K); minimal/ingen förbättring (33% M, 30% K)
Nelson et al. (1997)	fall rapporter av 46-åriga K med PMDD	FLX 40 mg/d ^a	minskad libido, anorgasm	granisetron 1 mg inför IC	Fullständig remission från SDF i 3/3 försök

ADD = attention deficit disorder; **BPD** = bipolart syndrom; **CLO** = klonipramin; **DD** = dystymi; **df** = dysfunktion; **DXT** = dexamfetamin; **FLV** = fluvoxamin; **FLX** = fluoxetin; **GAD** = generaliserat ångestsyndrom; **IC** = samlag; **K** = kvinnor; **LM** = läkemedel; **M** = män; **MDD** = egentlig depression; **MPH** = metamfetamin; **OCD** = obsessive compulsive disorder; **PD** = panikångest; **PMDD** = premenstruell dysfonisk störning; **pts** = patienter; **PXT** = paroxetin; **SA** = missbruk; **SDF** = sexuell dysfunktion; **SRT** = sertralin; **SSRI** = selective serotonin-reuptake inhibitor; **sxs** = symptom

^a Längd ej specificerad.

^b Dos ej specificerad

4.5 Patomekanismer bakom sexuell dysfunktion associerad med antidepressiva läkemedel och dess stödbehandlingar

Man vet att dopamin har en viktig funktion för att öka motivationen och lusten till sex samt att noradrenalin stimulerar vasodilationen. Serotonin å sin sida motverkar vasodilationen samt minskar halten kväveoxid vilket leder till en minskning av den sexuella sensationen (9).

Sambandet mellan SSRI och ökad risk för sexuell dysfunktion kan förklaras genom att SSRI minskar den dopaminerga inverkan på sexuell respons (23).

Olika grupper av antidepressiva verkar ge upphov till olika typer av biverkningar, se tabell 10. Förklaringen till dessa skillnader ligger troligen i substansernas verkningsmekanism (7).

Tabell 10. Sammanställning av de sexuella biverkningarna av antidepressiva läkemedel, översatt och bearbetat (7)

TCA
<ul style="list-style-type: none">• Minskad libido• Erektion-dysfunktion (mest frekventa)• Smärtsam ejakulation• Klomipramin – fördröjd ejakulation• Trazodon* - priapism (1 i 5 000-6 000 fall)
MAOI
<ul style="list-style-type: none">• Minskad libido• Erektions-dysfunktion• Fördröjd eller utebliven ejakulation/orgasm• Liten eller ingen dysfunktion med moklobemid
SSRI
<ul style="list-style-type: none">• Minskad libido• Erektions-dysfunktion• Mestadels fördröjd eller utebliven ejakulation/orgasm• Ejakulation fördröjd mest med paroxetin
Nyare antidepressiva
<ul style="list-style-type: none">• Bupropion låg frekvens av sexuell dysfunktion; används vid behandling av sexuell dysfunktion hos icke-depressiva patienter• Mirtazapin, mianserin lägre frekvens av sexuell dysfunktion• Nefazodon lägre frekvens av sexuell dysfunktion• Reboxetin data saknas; möjligtvis lägre frekvens av sexuell dysfunktion• Venlafaxin Fördröjd eller utebliven ejakulation/orgasm

* ej registrerad i Sverige

SSRI, eller Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (selektiva serotonin-återupptagshämmare), fungerar som namnet säger genom att inhibera de receptorer som återinför serotonin i den presynaptiska nervändan. Detta leder omedelbart till en ökad halt av serotonin i synapsklyftan.

Det sker även en ökning av halten serotonin i de inre delarna av dendriterna i nervcellen. Här sitter s.k. autoreceptorer vars uppgift är att reglera halten serotonin. När dessa stimuleras minskar produktionen av serotonin. När den intracellulära halten serotonin ökar minskar känslighet av receptorerna vilket omsider leder till att produktionen serotonin ökar igen. Denna process tar 3-4 veckor (20).

4.5.1 Minskad libido

Styrningen av libido sker huvudsakligen i det mesolimbiska systemet som till största delen använder sig av transmittorsubstansen dopamin. Ett ökat påslag av dopamin resulterar i ett ökat sexuellt intresse och ökad libido. På cellytan av dopaminerga nervceller finns 5-HT₂-receptorer som inhiberar produktionen av dopamin när de stimuleras av serotonin. Detta tros

vara förklaringen till att patienter som tar potenta och selektiva serotonin-återupptagshämmare har en mer uttalad minskning av libido jämfört med personer som behandlas med preparat vars funktion är att blockera 5-HT₂-receptorer eller preparat som inte påverkar det serotonerga systemet alls. Exempel på 5-HT₂-receptor blockerare är nefazodon och exempel på preparat som inte påverkar serotoninsystemet alls men som hämmar återupptaget av noradrenalin och dopamin är bupropion (21).

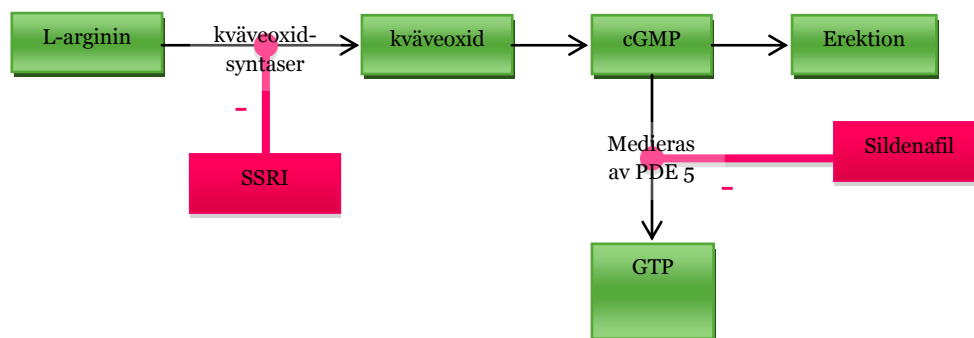
Även 5-HT_{1A}-receptorer är involverade i den sexuella funktionen. Dessa återfinns på de serotoninproducerande celler och hämmar produktionen av serotonin när de stimuleras. I den tidigare beskrivna studien där man undersökte om buspiron kunde fungera som antidot mot SSRI-inducerad sexuell dysfunktion (23) var teorin att buspiron skulle kunna utöva agonistiska effekter på 5-HT_{1A}-receptorerna och därigenom minska serotoninets inverkan på dopaminsystemet och reducera de sexuella biverkningarna. Amantadin används normalt som anti-parkinson-läkemedel och valdes eftersom den anses kunna öka tillgängligheten av dopamin.

4.5.2 Minskad upphetsning

Upphetsning innebär att det hos män sker en erektion och hos kvinnor en ansvällning av klitoris samt ökad vaginal lubrikation. Dessa funktioner styrs både av det centrala och perifera nervsystemet, där det centrala styrs på ett liknande sätt som för libidon.

I det perifera systemet finns det både sympatiskt och parasympatiskt styrda funktioner som medierar spinala reflexer som är associerad med erektion och förstoring av klitoris. Detta system påverkas både av SSRI genom att de inhiberar dopaminerga signaler och även av TCA som har antikolinerga egenskaper.

Förutom att påverka signaltransmissionen i nervsystemet uppvisar SSRI en hämmande effekt på det intracellulära signalsystemet som styr erektion, och förmodligen även den kvinnliga funktionen även om detta inte har bevisats. Kväveoxid tros starta den intracellulära cGMP kaskaden som krävs för erektion och produceras genom oxidation av L-arginin, en reaktion som katalyseras av ett enzym kallat kväveoxid-syntas (NOS), som finns i tre olika huvudformer. SSRI hämmar NOS vilket kan leda till erektionsproblem (21)(24), se figur 7.



Figur 7. Intracellulära processer och signalering som leder till erektion samt hur SSRI och sildenafil kan påverka dessa (7).

Sildenafil (Revatio och Viagra) å andra sidan hämmar enzymet fosfodiesteras typ 5 (PDE 5) vars uppgift är att bryta ner cGMP till GMP samt GTP. Detta leder till ökad halt cGMP och förbättrar erektionsförmågan (24), se figur 7.

4.5.3 Fördröjd orgasm och ejakulation

Även om supraspinala strukturer i CNS är involverade i ejakulation och orgasm styrs det mesta av regleringen via det perifera autonoma nervsystemet. Både sympatiska och

parasympatiska nerver är inblandade. De neurotransmittorer som i alla fall delvis är involverade i signaleringen är dopamin och noradrenalin vars frisättning förmedlas av 5-HT₂ receptorer. SSRI tros minska dessa transmittorsubstanser. Denna mekanism anses vara anledningen till varför SSRI, med högst potens på 5-HT₂ receptorer även är associerade med störst risk för fördröjd orgasm/anorgasm i sin biverkningsprofil jämfört med antidepressiva som är mindre potenta (nefazodon, mirtazapin) eller saknar inhibering av 5-HT₂ receptorer (bupropion) (21).

5 Diskussion

5.1 Prevalens

Exakt hur stor prevalensen för antidepressiv-inducerad sexuell dysfunktion är verkar vara svårt att ange, mycket beroende på att det finns få större placebokontrollerade dubbelblinda randomiserade studier inom området och mycket av informationen kommer från mindre fallstudier. Generellt är antal observationer i alla undersökningar som ingick i detta examensarbete små. Undantagen är en stor studie från USA med 3 159 deltagare (14), en spansk studie från 2001 med 1022 deltagare (18) samt en brittisk studie där 1 768 personer ingick (25). I övrigt varierar deltagandet allt från två (10) till 329 (15) personer. Detta gör det svårt att dra generella slutsatser från dessa studier.

En annan orsak till brist på tillförlitlig data är att det länge saknades klara definitioner på vad man skulle inkludera i begreppet *sexuell dysfunktion* och att det inte fanns goda, standardiserade och validerade mätinstrument som kan tas i bruk vid kliniska studier. Många av de industrifinansierade undersökningar som finns använder sig av icke-validerade undersökningsmetoder, ofta är det fråga om egna framtagna mätinstrument. Något som de flesta av författarna i de studier och artiklar jag läst har varit överens om är att många studier saknar en väl definierad referenspunkt för försökspersonerna/patienterna innan studien startade. De anser även att det har gjorts för få undersökningar om detta inom normalbefolkningen. Detta gör att det även saknas en referenspunkt för obehandlade icke-deprimerade personer.

Det finns ett stort mörkertal när det gäller prevalensen på läkemedelsinducerad sexuell dysfunktion och det ligger ett stort ansvar på läkarna när det gäller att upptäcka problemet eftersom det mycket sällan sker att patienterna spontant tar upp problemet. I studier återges en differens på 35 procentenheter mellan självrapportering och fall upptäckta vid specifik utfrågning (26).

Ovan nämnda faktorer gör att forskningen inom området är väldigt subjektiv och resultaten ofta svårbedömda och sällan generaliserbara. För att ytterligare försvåra forskningsfältet finns det stora kulturella skillnader i hur bilden av ett "bra" sexliv skall se ut, med många sociala och könsmässiga faktorer som spelar in.

5.2 Förebygga och behandla

Det finns flera aspekter en läkare bör ta hänsyn till i mötet med patienter som är i behov av antidepressiv behandling. Det är förståeligt att frågor om patientens sexliv möjligen inte får högsta prioritet när man möter patienter som är så deprimerade att deras liv är i fara, men en grundlig sexuell anamnes är av stor vikt för att senare kunna avgöra om läkemedelsbehandlingen orsakar någon form av sexuell dysfunktion. Utfrågningen behöver inte vara särskilt ingående men det gäller att ställa specifika frågor om libido, frekvens av upphetsning, om en kvinna har tillräcklig vaginal lubrikation, hur det står till med erektionen, orgasmer och relationer. Detta måste göras för att etablera en referenspunkt innan påbörjad behandling och senare kunna ställa samma frågor igen under pågående behandling. Man kan inte förlita sig på en patients minne för att kunna se förändringar.

Hur sexuell dysfunktion förebyggs och behandlas bör ingå i större omfattning i utbildning av distriktsläkare i Sverige. Enligt en undersökning var det endast 44 % av de svarande läkarna som visste vilka preparat som gav sexuella biverkningar. Detta trots att 76 % tyckte att det var

viktigt eller mycket viktigt att ta hänsyn till de sexuella biverkningarna vid preparatval (3). Även i vår utbildning som receptarier bör det diskuteras mer, det nämndes endast i förbigående under en föreläsning i farmakoterapikursen (4).

Vilken strategi som används för att behandla, och i vissa fall förebygga, sexuell dysfunktion verkar vara mycket individuell. Det finns så många faktorer att ta hänsyn till. Sjukdomens karaktär spelar en viktig roll och inte alla depressiva patienter upplever sin sjukdom på samma sätt. Det finns nio kriterier enligt DSM-IV men bara fem måste vara uppfyllda för att tillståndet skall klassas som depression. Inte alla upplever sexuell dysfunktion under sin sjukdomsperiod, framför allt inte dem som tar antidepressiva för andra indikationsställningar. Detta gör att en sexuell dysfunktion som uppstår under en läkemedelsbehandling upplevs som nytt i kontrast till de som har haft symtomen redan under sin obehandlade sjukdomstid.

Vidare är det svårt att bygga sina beslut på vetenskaplig grund när det som tidigare nämnt i många fall saknas validerade studier bakom teorierna om behandling och den data som finns är tvetydig i många fall.

Patientens livssituation är en annan viktig del att ta hänsyn till. Sexlivet, och behovet av ett sexliv ser inte samma ut för en 23-årig ensamstående mamma och en 67-årig gift man. Frågan som dock bör ställas till sig själv som läkare är borde det vara någon skillnad?

5.3 Bakomliggande patomekanismer

Dopamin har en viktig funktion i flera steg i den sexuella responscykeln, och dess exakta funktion är i många fall fastlagd och underbyggd av validerad data, men även inom detta område saknas mycket validerad forskning. Serotoninets roll som hämmare till dopamin är också väl dokumenterad men dess samband med sexuella funktioner saknas i viss mån.

Det har gjorts mer studier i mekanismer bakom manliga funktioner som erektion och ejakulation än på de kvinnliga motsvarigheterna. När det gäller kvinnliga funktioner bygger de i många fall på djurstudier på grundforskningsnivå (7) och inte på humanstudier.

6 Slutsats

Den viktigaste slutsatsen som kan dras ur denna litteraturstudie är att evidensgrundlaget för sexuell dysfunktion är mycket begränsat. Det är svårt att dra några generella slutsatser eftersom de studier som gjorts inom området är få, ofta öppna och gjorda på specifika populationer. Det behövs fler studier för att få tillförlitliga data, detta innebär också att behovet av goda, standardiserade och validerade mätinstrument måste tillgodoses.

Trots detta pekar studierna på att prevalensen för sexuell dysfunktion är hög hos depressiva patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel. Risken för sexuell dysfunktion verkar vara olik mellan olika grupper av antidepressiva läkemedel och det finns ett visst belägg för att det finns sätt att motverka dessa biverkningar. Underlaget för dessa metoder är dock begränsat och stödjer sig i många fall på enstaka fallstudier.

De studier som är gjorda tyder på att dopamin har en mycket stor roll i regleringen av de sexuella funktionerna och eftersom frisättningen av denna substans ofta styrs av serotonin ger SSRI oftare upphov till sexuell dysfunktion än andra antidepressiva.

Den manliga sidan av dysfunktionen är mycket mer undersökt än den kvinnliga sidan. Vad detta beror på är svårt att säga. Förmodligen ligger en stor del av förklaringen i att läkemedelsindustrin historiskt sett länge har styrts av män och det har varit lätt att se en ekonomisk vinst. Manligheten har genom historien varit tätt kopplad till potens och mannens möjlighet till reproduktion medan den kvinnliga mer varit inriktad på graviditeten som följer efter den sexuella akten.

En annan förklaring kan vara att den kvinnliga reproduktionscykeln är mycket mer komplicerad än den manliga med fler hormoner och signalsubstanser involverade för att förbereda kvinnans kropp för ett foster.

Generellt behövs mer forskning och utbildning av hälsopersonal inom ämnet.

7 Litteraturförteckning

1. Smith-Mgmt of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction.PPT [Internet]. [citerad 13 April 2013]. Hämtad från: <http://www2.medicine.wisc.edu/home/files/domfiles/genintmed/Smith-Mgmt%20of%20Antidepressant-Induced%20Sexual%20Dysfunction.PPT>
2. FASS.se för förskrivare - ATC [Internet]. [citerad 06 Mars 2013]. Hämtad från: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/sok_lakemedel.jsp?UserTypeID=0&expanded=N_No6_No6A#No6AX
3. Backlund S, Nordström J, Bodlund O. Sexuella problem är vanliga vid antidepressiv behandling. *Läkartidningen* 2005;Vol. 102(9).
4. Lennestål R. Behandling av affektiva sjukdommar - Rut10, Farmakoterapi [Internet]. Hämtad från: http://www8.umu.se/project/rut/kurser/m16/pdf/affektiva_vt12.pdf
5. Balon R. SSRI-Associated Sexual Dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1504–9.
6. Wooten JM. Drug-induced sexual problems. *Southern Medical Journal*. 2008;101(11):1092–3.
7. Segraves RT, Balon R. *Sexual Pharmacology: Fast Facts*. Norton; 2003.
8. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth edition. 1994. Washington: American psychiatric Association;
9. Balon R. Medications and sexual function and dysfunction. *Focus*. 2009;7(4):481.
10. Woodrum ST, Brown CS. Management of SSRI-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*. 1998;32(11):1209–15.
11. Drug-Induced Sexual Dysfunction - Sexual health-related issues [Internet]. [citerad 03 Februari 2013]. Hämtad från: http://www.diseasesandconditions.net/sexual_dysfunction.html
12. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *CMAJ*. 2004;170(9):1429–37.
13. Mike J. Nerve Supply HERS Foundation [Internet]. Docstoc.com. [citerad 10 Mars 2013]. Hämtad från: <http://www.docstoc.com/docs/90723250/Nerve-Supply-HERS-Foundation>
14. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537–44.
15. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *Journal of Affective Disorders*. 2002;69(1):119–40.
16. Angst J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl 6:S1–4.
17. Landén M, Högberg P, Thase ME. Incidence of sexual side effects in refractory depression during treatment with citalopram or paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):100–6.
18. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10–21.

19. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, m.fl. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):357–66.
20. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2002;38(3):111–6.
21. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:35–43.
22. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1514–6.
23. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: A randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):239–43.
24. Kanaly KA, Berman JR. Sexual side effects of SSRI medications: potential treatment strategies for SSRI-induced female sexual dysfunction. *Curr Womens Health Rep*. 2002;2(6):409–16.
25. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract*. 1998;15(6):519–24.
26. Landén M, Eriksson E, Agren H, Fahlén T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):268–71.



Kemiska institutionen

901 87 Umeå, Sweden

Telefon : 090-786 50 00

Texttelefon 090-786 59 00

www.umu.se