

Seksuelle bivirkninger av antidepressive legemidler

Seksuell dysfunksjon er vanlig hos pasienter med depresjon. Samtidig kan antidepressive legemidler fremkalle eller forsterke seksuell dysfunksjon som bivirkning. Hvilke antidepressiver er særlig assosiert med seksuell dysfunksjon, og hvilke mekanismer ligger til grunn for slike bivirkninger? Hvordan skal bivirkningene håndteres i klinisk praksis?

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Joachim Frost

joachim.frost@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
7006 Trondheim
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Pål Sandvik

Divisjon psykisk helsevern
Østmarka sykehus

Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

I 1960- og 70-årene kom de første sporadiske rapportene om seksuell dysfunksjon ved bruk av trisykliske antidepressiver og monoaminoksidasehemmere (1). I 1980- og 90-årene ble flere nye grupper antidepressive legemidler introdusert, blant annet selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Med disse nye midlene fulgte en økning i rapporteringen av seksuelle bivirkninger, særlig ved bruk av SSRI-preparater (2).

Målet med denne artikkelen er å beskrive fenomenet seksuell dysfunksjon som bivirkning av antidepressiver og å gi en praktisk veiledning i hvordan bivirkningen kan håndteres.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på relevant materiale funnet ved ikke-systematiske søk i Medline og forfatterens kliniske erfaringer.

Mekanismer

Ifølge den internasjonale sykdomsklassifikasjonen ICD-10 vil seksuell dysfunksjon innebære en forstyrrelse i en eller flere av

fasene som karakteriserer seksuell respons. Lyst (libido) ledsages av motivasjon for seksuell aktivitet. Dette er i det vesentlige styrt av økt dopaminerg aktivitet i baner til nucleus accumbens og hypothalamus, mens serotonin har en negativt modulerende effekt. Opphisselse ledsages av fysiologiske endringer som ereksjon og vaginal lubrikasjon. Effektene medieres trolig fra hypothalamus via det parasympatiske nervesystemet og reguleres hovedsakelig av acetylkinolin og nitrogenmonoksid (NO). Også her har serotonin en negativt modulerende effekt. Orgasme (og ejakulasjon hos menn) effektueres via økt aktivitet i sympatiske noradrenerge baner, mens økt aktivitet i serotonerge baner virker hemmende.

Serotonerge midler som SSRI- og SNRI-preparater vil således både kunne redusere libido og virke negativt på opphisselse og orgasme/ejakulasjon. Seksuell dysfunksjon utløst av serotonerge midler kan dermed oppstå i flere faser av den seksuelle respons-syklusen, også hos en og samme pasient (3). Det ser imidlertid ut til å være noe vanligere med forsinket eller manglende orgasme enn med nedsatt libido (2).

Forekomst

Alt i alt er forekomsten av seksuelle bivirkninger anslagsvis 40% ved bruk av SSRI-preparater, mot 10% ved placebo (2). Det finnes få studier som har sammenliknet frekvensen av seksuelle bivirkninger hos ulike SSRI-preparater. En gjennomgang fra 2008 konkluderte med at det ikke foreligger sikre holdepunkter for at noe SSRI-preparat har færre seksuelle bivirkninger enn andre, selv om det finnes visse data som antyder at slike bivirkninger er vanligere ved paroksetin enn ved andre midler i gruppen (4).

Overveiende noradrenerge antidepressiver som nortriptylin, reboksetin, mianserin og mirtazapin har en mer nøytral effekt på seksuell funksjon. Dertil kommer at mianserin og mirtazapin har en serotonin 2A-resep-

torblokkerende effekt som reduserer mulige ugunstige serotonerge effekter. Det finnes imidlertid ikke gode studier der man direkte sammenlikner disse midlene med SSRI-midler med hensyn til forekomst av seksuelle bivirkninger.

Bupropion, som er et dopaminergt og noradrenergt antidepressivt middel, er ikke vist å ha negative effekter på libido eller orgasme, og frekvensen av seksuelle bivirkninger er på nivå med placebo (2).

De ulike antidepressivenes antatte potensial til å gi seksuelle bivirkninger er fremstilt skjematisk i figur 1.

Praktisk håndtering

Pasienter med depresjon vil ofte kunne akseptere nedsatt seksuell funksjon i akutt-fasen, men ved langtidsbehandling kan seksuelle bivirkninger nedsette livskvaliteten betydelig. Det er derfor viktig å identifisere bivirkningene og iverksette tiltak slik at pasienten ikke selv seponerer behandlingen.

Mange mennesker synes det er vanskelig å diskutere seksuelle spørsmål med andre, også med leger og andre helsearbeidere. Man kan således ikke forvente at pasienter spontant vil rapportere seksuelle bivirkninger. Det vil derfor være nødvendig at legen tar opp problemstillingen og stiller konkrete spørsmål i en språkform som pasienten forstår.

Det bør gjøres en kartlegging av hvordan seksuell funksjonsevne var før behandlingsstart (helst både før og etter sykdomsdebut), eventuell psykiatrisk og somatisk komorbiditet (diabetes, arteriosklerose, neurologisk

Hovedbudskap

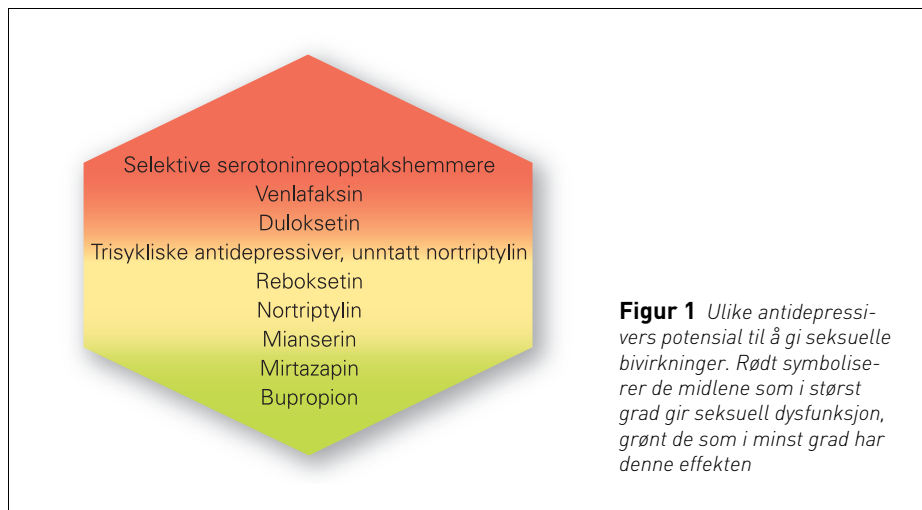
- Seksuelle bivirkninger forekommer hos anslagsvis 40% av alle som behandles med selektive serotoninreopptakshemmere eller andre serotoninaktive midler
- For noradrenalin- og dopaminreopptakshemmeren bupropion er forekomsten av seksuelle bivirkninger på samme nivå som for placebo
- Tilleggsbehandling med bupropion eller bytte til mirtazapin eller bupropion kan være en effektiv strategi
- Tilleggsbehandling med sildenafil eller tadalafin har en dokumentert positiv effekt, men bare hos menn

og endokrinologisk sykdom), psykososiale forhold (ekteskapsproblemer etc.), rusmiddelbruk (inkludert røyking) og bruk av andre legemidler (1, 5). Andre legemidler med seksuell dysfunksjon som kjent bivirkning omfatter blant annet antipsykotika, beta-blokkere, tiaziddiuretika, antiandrogener og antiøstrogener.

Det er foreslått en rekke ulike behandlingsstrategier ved seksuell dysfunksjon utløst av antidepressiver (ramme 1). Valg av strategi vil avhenge av pasientens kliniske situasjon.

Å avvente spontan remisjon eller toleranseutvikling vil kunne være uakseptabelt for pasienten og er rapportert som lite effektivt (2). Identifisering av minste effektive dose av det antidepressive legemidlet er generelt et godt prinsipp, og siden de seksuelle bivirkningene ser ut til å være doseavhengige, er dette anbefalt også i denne sammenheng (3). Det krever imidlertid nøye og kontinuerlig monitorering av de depressive symptomene for å påvise en eventuell begynnende sykdomsforverring, og metoden kan være risikabel hvis ikke dosereduksjonen skjer svært langsomt.

Dosering én gang daglig og planlagt seksuell aktivitet rett før neste legemiddelinntak har også vært foreslått (2, 3). Det foreligger begrenset kunnskapsgrunnlag for nytten av en slik strategi, men det kan eventuelt forsøkes for SSRI-preparater med de korteste halveringstidene, slik som paroksetin (15–30 timer) og sertralin (22–36 timer). Likevel er halveringstiden også for disse midlene såpass lang at man ikke kan forvente noen dramatisk effekt. I tillegg krever dette at den seksuelle aktiviteten til en viss



Figur 1 Ulike antidepressivers potensial til å gi seksuelle bivirkninger. Rødt symboliserer de midlene som i størst grad gir seksuell dysfunksjon, grønt de som i minst grad har denne effekten

grad må planlegges på forhånd, noe som ikke alltid er ønskelig.

Ved seponering eller dosereduksjon i 2–3 påfølgende dager (drug holidays) og planlagt seksuell aktivitet mot slutten av perioden, har man i én studie rapportert suksess ved bruk av SSRI-midler med relativt kort halveringstid (6). Dette krever imidlertid tett oppfølging på grunn av risikoen for seponeringssymptomer. Det har også vært spekulert i om en slik håndtering kan invitere til dårligere etterlevelse (1).

Gitt som tilleggsbehandling har tre legemidler vist seg å ha effekt i randomiserte kontrollerte studier, sildenafil, tadalafil og bupropion (7, 8). For sildenafil og tadalafil har man sett tilsvarende effekt ved antidepressivumtløst seksuell dysfunksjon som ved seksuell dysfunksjon av andre årsaker. Selv om disse midlene i prinsippet kun stimulerer ereksjonen og forutsetter normal libido, har man i kliniske studier også sett positive effekter på libido (7, 8). Studiene er kun utført hos menn. Tilleggsbehandling med bupropion har vært forsøkt i ulike regimer. I en åpen studie hadde en av tre pasienter nytte av enkeltdoser på 75–150 mg 1–2 timer før samleie (9). Det ble sett effekt både på libido, ereksjon/lubrikasjon og orgasme/ejakulasjon. I kontrollerte studier er det imidlertid først når man har gitt 150 mg × 2 som kontinuerlig, daglig behandling at man har kunnet påvise noen effekt (7, 8). Ved kombinasjonsbehandling med bupropion må man være oppmerksom på risikoen for legemiddelinteraksjoner, siden bupropion er en kraftig hemmer av leverenzymet CYP2D6.

Selv om en rekke andre midler, blant annet mirtazapin, i kasuistikker og åpne studier er vist å ha effekt, har man ikke kunnet påvise noen effekt av slik tilleggsbehandling i placebokontrollerte studier (7, 8). Imidlertid har mange av studiene vært små og har dermed delvis hatt for liten styrke til å kunne påvise eventuelle forskjeller.

Å bytte til et antidepressivt middel som i mindre grad er assosiert med seksuell dysfunksjon (fig 1) vil i mange tilfeller være

effektivt (2, 3). Det finnes noe data på bytte til bupropion (10), og i en ukontrollert studie fikk to av tre pasienter bedring eller remisjon av seksuell dysfunksjon ved bytte til mirtazapin (11). Det kan eventuelt også være et alternativ å bytte til et annet noradrenergisk middel, som mianserin eller nortriptylin. Å bytte fra ett SSRI-preparat til et annet kan ikke forventes å ha noen effekt (3).

Oppgitte interessekonflikter: Pål Sandvik har i løpet av de siste fem årene mottatt kongressstøtte fra Wyeth og Astra Zeneca. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1504–9.
2. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1577–89.
3. Woodrum ST, Brown CS. Management of SSRI-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1209–15.
4. Grudén S, Hallberg P. Är något SSRI-preparat att föredra när det gäller sexuella biverkningar? *Läkartidningen* 2008; 105: 1949.
5. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 406–13.
6. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1514–6.
7. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; nr. 4: CD003382.
8. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2005; 88: 241–54.
9. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 112–5.
10. Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI et al. Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 185–90.
11. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 356–60.

Manuskriptet ble mottatt 12.4. 2010 og godkjent 27.7. 2010. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

Ramme 1

Mulige behandlingsstrategier ved seksuell dysfunksjon forårsaket av antidepressiver

- Avvente spontan remisjon eller toleranseutvikling
- Dosereduksjon for å identifisere minste effektive antidepressive dose
- Dosering én gang daglig og planlegging av seksuell aktivitet til tiden rett før neste legemiddelinntak¹
- Kortvarig seponering, for eksempel i forbindelse med helger¹
- Tilleggsbehandling med et legemiddel som motvirker de seksuelle symptomene
- Bytte til et antidepressivt middel som i mindre grad er assosiert med seksuell dysfunksjon (jf. fig 1)

¹ Gjelder legemidler med kort halveringstid, som paroksetin og sertralin