

Sara Backlund, läkarstuderande (*saabad02@student.umu.se*)

Johanna Nordström, läkarstuderande (*jnanom02@student.umu.se*)

Owe Bodlund, docent, överläkare, institutionen för klinisk vetenskap/psykiatri, Umeå universitet (*Owe.Bodlund@psychiat.umu.se*)

## Sexuella problem är vanliga vid antidepressiv behandling

### Vad vet allmänläkarna om denna biverkan, och hur hanteras den?

■ Sexuell dysfunktion hos patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel har länge varit ett föga uppmärksammat fenomen. På senare år har nya läkemedel med mindre sexuella biverkningar lanserats. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), som har hög frekvens sexuella bieffekter, dominerar fortfarande förskrivningen.

Syftet med den studie som presenteras här har varit att undersöka distriktsläkares kunskap om och inställning till sexuella biverkningar relaterade till behandling med antidepressiva medel samt hur detta påverkar förskrivningsmönstret.

#### Antidepressiva läkemedel och sexuell dysfunktion

Sexuell dysfunktion associerad med antidepressiv behandling är ett stort problem, inte minst i primärvården. Många, både patienter och läkare, har svårt att diskutera sexuella problem, och etiologin är ofta komplicerad. De fysiologiska mekanismerna bakom normal sexuell funktion inkluderar en kombination av neurogena, vaskulära, hormonella och – i stor utsträckning – psykologiska faktorer. Dopamin stimulerar sexuell funktion, medan serotonin hämmar sexuell lust, ejakulation och orgasm [1, 2]. Den sexuella cykeln kan delas in i fyra faser: lust, upphetsning, orgasm och utlösning. Vid depression förekommer störningar främst i de två första faserna, framför allt nedsatt lust [3]. Frekvensen av sexuell dysfunktion beräknas vara 40–50 procent hos obehandlade deprimerade individer [1], medan den i normalbefolkningen uppskattas till 9–18 procent [4].

Vid antidepressiv behandling är målet att patienten skall bli återställd i alla avseenden (remission), även vad gäller sexuell lust och förmåga. Ett flertal studier visar emellertid endast måttlig förbättring eller till och med förvärrade sexuella problem vid behandling med vissa antidepressiva medel [1, 5, 6]. Sexuell dysfunktion påverkar patientens livskvalitet och är sannolikt en vanlig orsak till dålig behandlingsföljsamhet vid antidepressiv behandling. Med kvarstående sexuella biverkningar kan det vara svårt att motivera patienten till ytterligare sex månaders underhållsbehandling. Vid spontanrapportering av biverkningar påtalas sexuell dysfunktion i lägre frekvens än vid direkt förfrågning, vilket indikerar att läkarens förhållningssätt och förmåga att prata om sexualitet är av stor vikt i denna situation.

Det är även viktigt att värdera patientens besvär över tid, eftersom sexuell funktion i mångt och mycket är en subjektiv

#### Sammanfattat



Minst 5 procent av Sveriges befolkning behandlas med något antidepressivt läkemedel, i de flesta fall med sk SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare). Över hälften av dessa patienter drabbas av sexuella biverkningar, främst nedsatt orgasmförmåga och minskad lust.

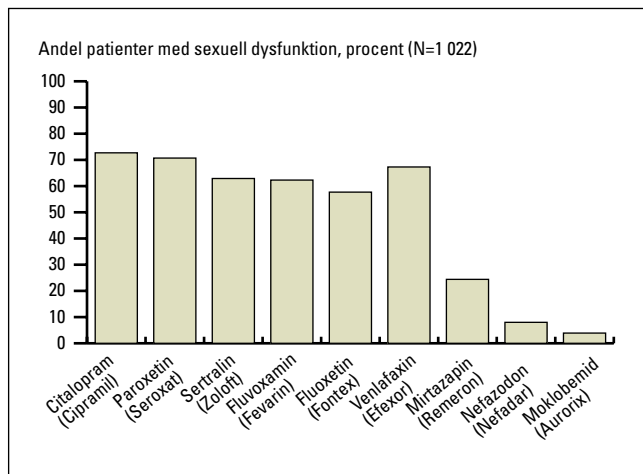
Antidepressiva läkemedels behandlingseffekter är i allmänhet goda, men de sexuella biverkningarna torde bidra till sämre behandlingsföljsamhet. I artikeln refereras studier som specifikt undersökt sexuella biverkningar utlösta av antidepressiva läkemedel samt strategier för att motverka dessa.

I en enkät till allmänläkare framkom att medvetenheten om problemet är god och att de flesta informerar sina patienter om sexuella biverkningar. Det behövs dock ökad kunskap om de nya antidepressiva medlens effekter och bieffekter samt om alternativa behandlingsstrategier för att minska eller undgå sexuella problem vid farmakologisk behandling av depression och ångest.

upplevelse. Således måste läkaren få en uppfattning om hur det sexuella samlivet fungerade innan depressionen/ ångestproblemen debuterade och hur det var före, under och efter läkemedelsbehandling [7].

#### Skillnader i biverkningsprofil vad gäller sexuell dysfunktion

Incidensen av sexuella biverkningar skiljer sig mellan olika antidepressiva läkemedel. Högre incidens ses som regel hos patienter behandlade med SSRI, venlafaxin (serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare [SNRI]) och tricykliska antidepressiva medel (särskilt de som påverkar återupptaget av serotonin). Substanser som påverkar dopamin eller noradrenalin (t ex reboxetin) liksom preparat (mirtazapin) som stimulerar frisättningen av både noradrenalin och serotonin i



**Figur 1.** Sexuella biverkningar vid behandling med olika antidepressiva medel [1].

kombination med blockad av 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn (som anses mediera sexuell bieffekt) har lägre frekvens av sexuell biverkning.

*En metastudie* som sammanställt 200 studier från Medline och Healthstar mellan 1986 och 2000 [8] visade att förekomsten av sexuell biverkning i klinisk verksamhet var högre än vad som angavs i produktinformationen från de flesta tillverkare av antidepressiva medel. Dessa biverkningar var vanligast hos patienter som behandlats med SSRI (30–60 procent), medan mirtazapin uppvisade lindrigare biverkningsprofil avseende denna typ av besvär.

*I en spansk studie* [1] omfattande 1 022 öppenvårdspatienter jämfördes ett flertal antidepressiva medel avseende förekomst av sexuell biverkning (Figur 1). Enligt denna studie gav SSRI och venlafaxin upphov till mycket högre frekvens av sexuell dysfunktion än nefazodon och moklobemid. Mirtazapin placerade sig någonstans i mitten, trots att dess farmakologiska verkningssätt (postsynaptisk 5-HT<sub>2</sub>-blockad) teoretiskt sett borde orsaka låg frekvens av sexuell biverkning. En möjlig förklaring kan vara att substansen blockerar även 5-HT<sub>2C</sub>-receptorn och ger en viss  $\alpha_1$ -adrenerg stimulering. Nedsatt lust och fördröjd orgasm/ejakulation var de vanligast förekommande sexuella biverkningarna hos samtliga antidepressiva läkemedel i studien. För SSRI varierade biverkningsfrekvensen mellan 48 och 64 procent. Erektill dysfunktion var inte lika vanligt, vilket indikerar att detta medieras av andra substanser än serotonin.

*I en jämförande studie* mellan citalopram (SSRI) och reboxetin (selektiv noradrenalinåterupptagshämmare [NRI]) deltog 211 deprimerade patienter: 139 kvinnor och 72 män [9]. Andelen sexuellt aktiva bland kvinnorna ökade från cirka 50 procent initialt till över 60 procent efter 24 veckors behandling, både med reboxetin och med citalopram. Hos männen var den procentuella andelen sexuellt aktiva konstant genom hela studien (cirka 70 procent), oberoende av vilket läkemedel som använts. Kvinnorna i studien upplevde ökad lust vid behandling, särskilt de som behandlats med reboxetin (från 23 till 68 procent). Detta kan jämföras med en marginell ökning från 35 till 48 procent bland citaloprambehandlade. Bland männen inträffade ingen förändring vad avser sexuell lust, cirka 70 procent uppgav väsentligen normal lust.

Sexuellt aktiva kvinnor som behandlats med reboxetin visade generellt en lägre frekvens av samtliga sexuell biverk-

ningar, medan de som behandlats med citalopram uppvisade samma frekvens eller till och med en ökning av sexuell problem, trots remission vad avser depressionssymtomen. Bland kvinnor som behandlades med citalopram (under 24 veckor) ökade andelen med anorgasmi från 31 till 39 procent, medan andelen med anorgasmi i reboxetingruppen sjönk från 33 till 6 procent.

Den vanligaste sexuella bieffekten hos sexuellt aktiva män var ejakulationsstörningar. Bland reboxetinbehandlade ökade andelen med för tidig ejakulation från 22 till 35 procent, medan citalopram förorsakade en ökning av fördröjd ejakulation (från 17 till 45 procent). I reboxetingruppen noterades också smärtsam ejakulation tidigt i behandlingen (cirka 20 procent), vilket annars är en ovanlig biverkan hos de moderna antidepressiva medlen.

### Strategier för att mildra eller undgå sexuell biverkning

Flera förslag på hur man som läkare hanterar SSRI-utlösta sexuell biverkning har beskrivits [4, 10–14], utan att något av dessa har ansetts vara överlägset. Åtgärderna måste anpassas till varje enskild individ:

- Sexuell biverkning kan vara dosrelaterade och om dosen är hög kan dosreduktion vara ett alternativ.
- Eftersom biverkningarna ofta uppträder tidigt under behandlingen, kan patienter med initialt lindriga besvär behandlas med aktiv expektans.
- Byte till annat SSRI-preparat.
- Tillägg av buspiron [15]. Dess effekt antas bero på att substansen är en  $\alpha_2$ -blockerare och agonist till de postsynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>-receptorerna. Dessa påverkar bl a humör och ångest, men förknippas inte med sexuell biverkning.
- Genom att skifta från SSRI till mirtazapin eller moklobemid har en generell minskning av sexuell biverkning påvisats i ett flertal studier [1, 16, 17].
- Det är också sannolikt att en kombination av SSRI och exempelvis mirtazapin eller reboxetin kan motverka sexuell biverkning.
- »Drug holiday« ett dygn före planerad sexuell aktivitet är ett alternativ för patienter som behandlas med SSRI med kort halveringstid. Detta alternativ är enkelt och har i studier visats fungera bra i cirka hälften av fallen [18].

### II Material

*Enkät till distriktsläkare.* För att utröna distriktsläkares kunskap om sexuell biverkning av antidepressiv behandling samt hur den i så fall påverkar läkarnas val av antidepressiva läkemedel vid ångest- och depressionsbehandling skickades en enkät till samtliga distriktsläkare i Umeå sjukvårdsområde.

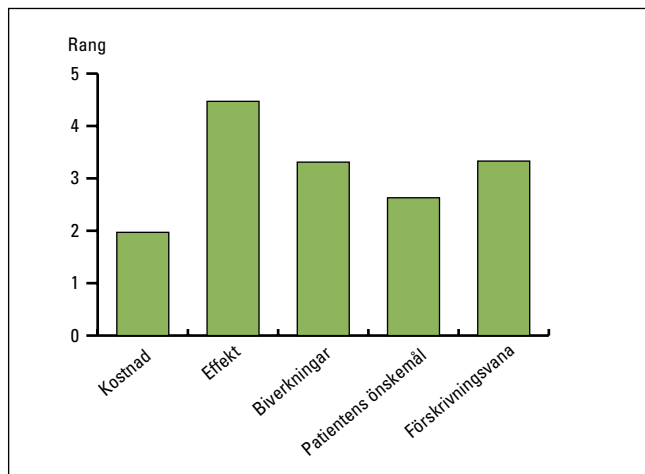
Enkäten bestod av åtta flervalsfrågor om bl a preparatval, hur vanliga sexuell biverkning är, skillnad mellan könen, åtgärder för att mildra/undvika biverkningarna och i vilken utsträckning patienterna informerades om risken för dessa biverkningar. Totalt 102 enkäter skickades ut, och 53 svar erhöles. Av de svarande distriktsläkarna var 25 kvinnor och 25 män, med en medelålder på 46 år. Tre uppgav inte kön och/eller ålder. De som svarade var representativa för den undersökta populationen vad avser köns- och åldersfördelning.

Enkätsvaren sammanställdes och redovisas som andel (procent) av den undersökta populationen. Vissa av frågorna analyserades även utifrån ett genusperspektiv.

### II Resultat

SSRI förskrevs i första hand av 88 procent (framför allt citalopram och sertralin). Mirtazapin nämndes också som förstahandsbehandling (6 procent).

Effekt, följd av biverkning och förskrivningsvana var av



**Figur 2.** Distriktsläkarnas (N=53) rangordning av faktorer som styr deras val av antidepressivt läkemedel (rang 1–5, där 5 är viktigast).

störst vikt vid val av antidepressiv behandling (Figur 2). Kostnad var av mindre betydelse, medan patientens önskemål påverkade preparatvalet i ganska stor utsträckning. Några påpekade att förskrivningsvana inkluderar kostnad, effekt och biverkningar.

På frågan om vilket antidepressivt medel som förorsakar flest sexuella biverkningar svarade 56 procent »vet ej«. Övriga angav SSRI, och ett flertal av dem som angivit SSRI i första hand valde att inte rangordna övriga antidepressiva medel (mirtazapin, reboxetin och moklobemid) avseende förekomst av sexuella biverkningar.

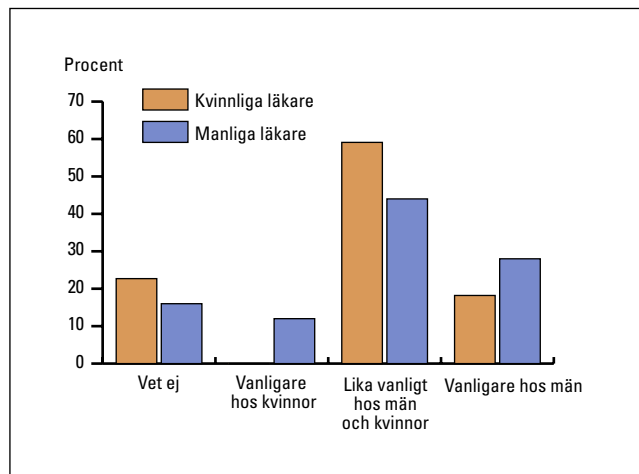
Huvuddelen tyckte att det är viktigt eller mycket viktigt (76 procent) att ta hänsyn till sexuella biverkningar vid val av antidepressivt medel. En vanlig kommentar var att problemets »tyngd« beror på patientens livssituation och att sexuell dysfunktion är en följd av depressionen i sig.

Flertalet av de tillfrågade distriktsläkarna informerar alltid eller ofta sina patienter om sexuella biverkningar (68 procent), 26 procent informerar sina patienter ibland, och 4 procent gör det aldrig.

Den dominerande strategin för hantering av sexuella biverkningar orsakade av antidepressiva medel var att byta läkemedel (56 procent) eller aktiv expektans i väntan på toleransutveckling (27 procent). Ingen valde alternativt dosreduktion, behandlingsstopp eller tillägg av buspiron som huvudstrategi. Vissa föreslog »drug holiday« (11 procent), vilket inte fanns listat som förslag. Övriga avstod eller gav inkompleta svar.

**Skillnad mellan kvinnor och män.** Vid en jämförelse av sexuella biverkningar hos män respektive kvinnor skiljde sig svaren mellan manliga och kvinnliga läkare. Majoriteten av de kvinnliga och många (44 procent) av de manliga läkarna ansåg dock att incidensen av sexuella biverkningar är lika vanlig hos män som hos kvinnor (Figur 3).

Uppfattningen om vilken typ av sexuella biverkningar som drabbar manliga respektive kvinnliga patienter skiljde sig också åt mellan läkare av olika kön. Både manliga och kvinnliga läkare ansåg att minskad lust och nedsatt eller försenad orgasm är de vanligaste biverkningarna hos kvinnor. Totalt 24 procent av de manliga och 5 procent av de kvinnliga läkarna svarade att de inte vet vilka biverkningar som förekommer hos kvinnliga patienter. Beträffande manliga patienter ansåg majoriteten av de kvinnliga läkarna att minskad lust och erektil dysfunktion är de vanligaste problemen, med-



**Figur 3.** Distriktsläkares uppfattning om förekomst av sexuella biverkningar hos män respektive kvinnor som behandlas med antidepressiva läkemedel.

an huvuddelen av de manliga läkarna ansåg att minskad lust och försenad ejakulation/orgasm är vanligast. Totalt 5 procent av de kvinnliga och 8 procent av de manliga läkarna svarade »vet ej« på denna fråga.

Dessa könsskillnader är inte statistiskt signifikanta men visar ändå på en tendens till att manliga och kvinnliga distriktsläkare har olika uppfattningar om hur sexuella biverkningar drabbar kvinnor respektive män.

## II Diskussion

Svarsfrekvensen var drygt 50 procent varför viss försiktighet i tolkningen är befogad. Det är rimligt att anta att de läkare som har mindre kunskap om och som finner denna problematik mindre intressant är överrepresenterade bland dem som inte besvarade enkäten. Resultatet speglar således i första hand de allmänläkare (i Umeå) som är intresserade av och informerade om antidepressiv behandling.

Majoriteten av distriktsläkarna i studien förskriver SSRI i första hand. Flertalet kände till dessa preparats negativa effekter på den sexuella funktionen, men kunskapen om hur vanlig denna biverkan är var dock bristfällig. Större delen (56 procent) kunde inte rangordna listade antidepressiva medel vad gäller frekvens av sexuella biverkningar. Ändå angav drygt hälften att deras främsta strategi för hantering av önskade sexuella bieffekter var att byta läkemedel. Majoriteten informerade alltid eller ofta sina patienter om risken för sexuella biverkningar. SSRI dominerar marknaden för läkemedel mot ångest och depression, vilket kan anses bero på dess väldokumenterade terapeutiska effekt, lindriga biverkningsprofil jämfört med äldre antidepressiva medel och att SSRI-generika är betydligt billigare. Kunskapen om nyare antidepressiva medels effekter och bieffekter tycks dock, utifrån denna studie, vara begränsad.

Kvinnliga och manliga läkare hade olika uppfattning om vilka sexuella biverkningar som drabbar män respektive kvinnor. Deras kunskap omfattade främst det egna könets problem, medan man var osäker på hur biverkningarna yttrar sig hos det andra könet. Detta kan avspeglar att man har lättare att diskutera sexuella problem med samkönade, och en risk finns att denna typ av besvär förbises hos det motsatta könet.

När det handlar om sexualitet är det viktigt att tänka på att den är individuell, varje människa har sin egen bild av vad som är normalt. Sexuella problem är svåra att prata om, och för att skapa ett professionellt förhållningssätt och en öppen attityd blir det därför än viktigare att få kunskap om och trä-

ning i att specifikt ta upp dessa frågor. Dessa utbildningsmoment saknas ofta i läkares grund- och specialistutbildning. En viss hjälp kan man ha av att använda sig av ett frågeformulär [4] som behandlar sexuella biverkningar på ett kortfattat och inte påträngande sätt. En annan faktor som bidrar till att problemet förbises är att många läkare har uppfattningen att depressionen/ångesttillståndet i sig orsakar den sexuella dysfunktionen och att besvären försvinner vid behandling av grundsjukdomen. Många patienter blir dock besvikna när de inte återfår sin ursprungliga sexuella förmåga förrän efter avslutad farmakabehandling, vilket kan (bör) handla om 6–12 månader.

Enligt enkätstudien dominerar SSRI-förskrivningen, helt i enlighet med landstingets terapirekommendationer i Västerbotten 2002 [19]. I denna skrift rekommenderas även mirtazapin mot ångest och depression, bl a på grund av dess låga frekvens av sexuella biverkningar. Mirtazapin förskrivs relativt sällan och reboxetin aldrig av distriktsläkarna i studien. Självfallet är det många faktorer som spelar in vid val av antidepressivt medel – kliniskt god effekt samt lång terapitradition väger tungt. För att undvika eller lindra sexuella biverkningar finns det kanske skäl att överväga alternativa antidepressiva läkemedel (ensamma eller i kombination med SSRI). Ett exempel är mirtazapin som i ett flertal studier visats ha generellt låg frekvens av sexuella biverkningar jämfört med SSRI. Ett annat alternativ är reboxetin som monoterapi [9] eller i kombination med SSRI [20]. Under alla förhållanden bör man informera om sexuella biverkningar och, när de väl inträffat, instruera patienten om möjligheten att pröva åtminstone »drug holiday« – i syfte att möjliggöra en framgångsrik behandling av depression/ångest under tillräckligt lång tid.

Enkätstudien pekar på ett tydligt intresse hos allmänläkarna för problemet med sexuella biverkningar vid antidepressiv behandling, men också på ett behov av ökad kunskap inom området. Detta är en viktig fråga, eftersom det kan röra sig om uppemot en halv miljon svenskar som dagligen konsumerar antidepressiva läkemedel. Detta motsvarar ungefär var tredje patient i primärvården.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: *Sara Backlund och Johanna Nordström*: Inga uppgivna. *Owe Bodlund* har föreläst på möten/konferenser som sponsrats av de flesta läkemedelsföretag aktiva inom depressionsområdet; han har dessutom deltagit i kliniska prövningar och studier med Pharmacia, Wyeth Lederle, Organon och Pfizer.

## Referenser

- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1 022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:10-21.
- Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord* 1998;51:215-35.
- Baldwin D, Thomas S. Depression and sexual function. London: Martin Dunitz Ltd; 1996.
- Bodlund O. Sexuell dysfunktion vanlig vid antidepressiv behandling. *Läkartidningen* 1998;95:3061-3.
- Clayton AH, Pradko JK, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):357-66.
- Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):67-85.
- Clayton AH. Recognition and assessment of sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:5-9.
- Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36(10):1577-89.
- Orth T, Bodlund O, Ågren H. Reboxetine vs citalopram in major depressive disorder: a double-blind, randomized study. Barcelona: Poster-abstract at ECNP; 2002.
- Dording CM, Mischoulon D, Petersen TJ, Kornbluh R, Gordon J, Nierenberg AA, et al. The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: a survey of psychiatrists. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(3):143-7.
- Kanally KA, Berman JR. Sexual side effects of SSRI medications: Potential treat-

ment strategies for SSRI-induced female sexual dysfunction. *Curr Womens Health Rep* 2002;2(6):409-16.

- Woodrum ST, Brown CS. Management of SSRI-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 1998;32(11):1209-15.
- Lane RM. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction; incidence, possible aetiology and implications for management. *J Psychopharmacol* 1997;11(1):72-82.
- Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38(3):111-6.
- Landén M, Eriksson E, Ågren H, Fahlen T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with SSRI:s. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(3):268-71.
- Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000;61(5):356-60.
- Zajacka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:35-43.
- Rothschild AJ. Selective serotonin re-uptake inhibitor induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995;152:1514-6.
- Västerbottens läns läkemedelskommitté. Terapirekommendationer 2002: För sjukvården och tandvården i Västerbottens län.
- Bodlund O, Häggström L. Vid SSRI-resistent depression: Tillägg av noradrenergiskt verkande farmaka kan vara ett bra alternativ. *Läkartidningen* 2004;101:2712-4.



=artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

At least five per cent of the Swedish population is treated with some kind of antidepressant (AD) drug, mostly SSRI's. Sexual adverse effects, mainly loss of libido and anorgasmia or delayed orgasm/ejaculation concern more than 50% of these patients. The antidepressive effects of treatment are generally satisfying, but the sexual side effects may be a reason for non-compliance. This article refers to studies that specifically have investigated sexual adverse effects caused by AD-treatment and strategies to handle and prevent these problems. A questionnaire sent to general practitioners showed that they are well aware of the problem with sexual adverse effect in AD treatment and ascribe it great importance. The knowledge of effects and side effects of newer AD drugs seemed somewhat insufficient. An increased knowledge about these substances and alternative treatment strategies would perhaps make it easier for the physicians to handle or avoid AD induced sexual side effects.

**Sara Backlund, Johanna Nordström, Owe Bodlund**

Correspondence: Owe Bodlund, Psykiatriska institutionen, Umeå universitet, SE-901 85 Umeå, Sweden (*Owe.Bodlund@psychiat.umu.se*)