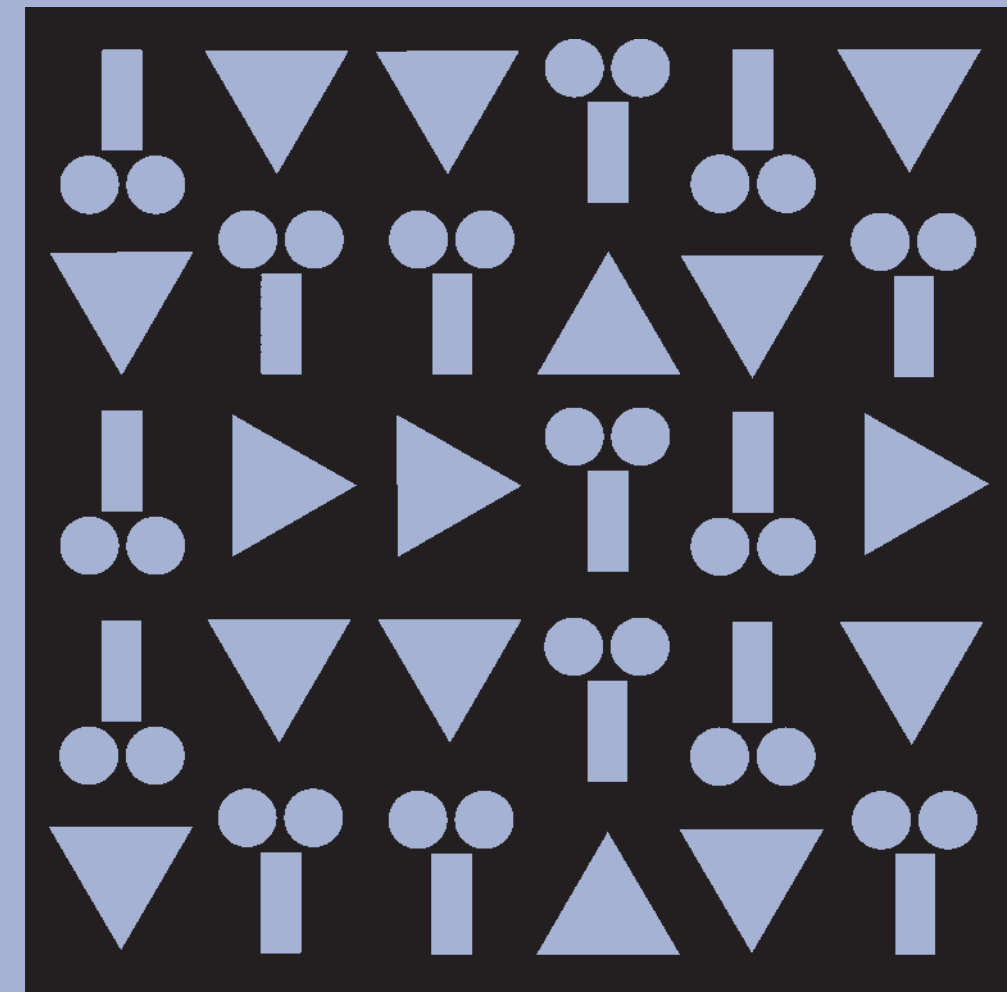


Användningen av moderna antidepressiva farmaka, speciellt selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI, har ökat dramatiskt de senaste åren främst på grund av läkemedlens effektivitet, breda indikationsområden och relativa atoxicitet. Sedermera har det blivit klart att en av deras vanligaste biverkningar är sexuell dysfunktion. Sexuella funktionsstörningar i allmänna befolkningen är inte ovanliga, och de identifieras alltför sällan i sjukvården.

Självskattningsformulär är ett hjälpmedel för diagnostik. Alternativa behandlingsstrategier vid depression och ångest bör diskuteras i samråd med patienten vid oacceptabla biverkningar.

Owe Bodlund



Sexuell dysfunktion vid antidepressiv behandling

Owe Bodlund

docent vid psykiatriska institutionen, Umeå universitet.

Innehåll

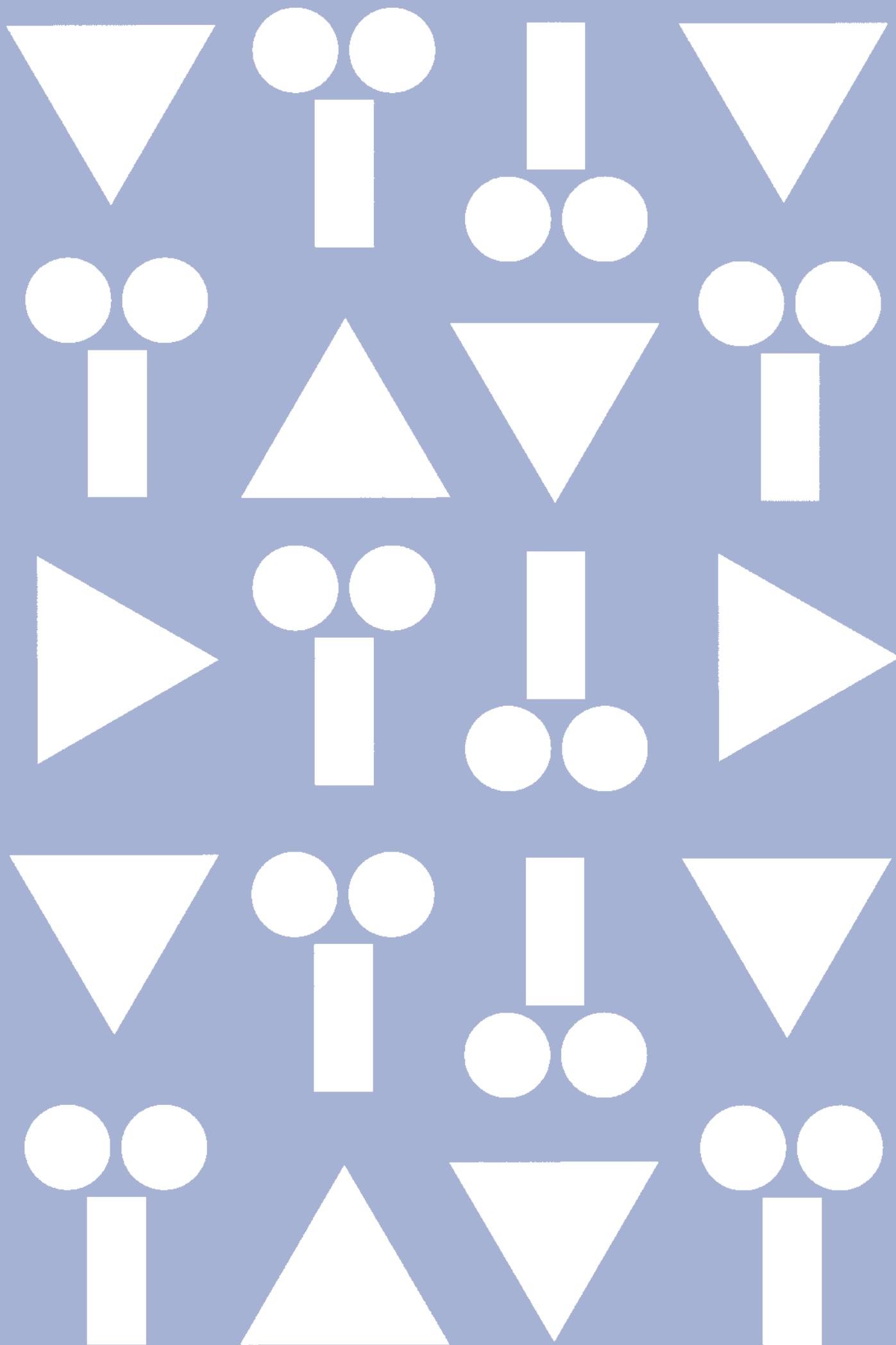
Inledning	3
Ett nytt kunskapsområde	5
Klinisk erfarenhet	6
Självskattningsformulär SF-M/K	8
Behandlingsstrategier	10
Fokus på Remeron	12
Referenser	18

Sexuell dysfunktion vid antidepressiv behandling

Många patienter i primärvården har depressionssymtom och det är inte alltid så lätt att ställa rätt diagnos. Diagnostiska självskattningsformulär kan vara till hjälp. Tidig diagnos och behandling förbättrar prognosen och minskar risken för komplikationer och biverkningar.

Användningen av moderna antidepressiva har ökat markant. En av de vanligaste biverkningarna är sexuell dysfunktion, ett stort och många gånger ett svårt och delvis tabubelagt ämne inte bara för patienten utan också för den behandlande läkaren. I denna skrift ges exempel på ett självskattningsformulär som kan vara till hjälp vid diagnos men även vid uppkomna besvär under behandling. Synpunkter på olika behandlingsstrategier beskrivs också.

Owe Bodlund



Ett nytt kunskapsområde

Sexuell dysfunktion (SD), som biverkan vid behandling med antidepressiva läkemedel är ett relativt nyligen etablerat kunskapsområde. Inte förrän under senare delen av 90-talet har ett antal studier kommit som påvisat hur vanlig SSRI-utlöst SD är. Även de tricykliska antidepressiva medlen (TCA) ger sexuella biverkningar, men i mindre utsträckning jämfört med SSRI. I och med introduktionen av SSRI-preparaten för mer än 10 år sedan, har antalet farmakabehandlade patienter med depression och ångest mångfaldigats. Man räknar med att ca 200 miljoner människor i världen har behandlats med SSRI-preparat och i Sverige har man sedan 1993 konstaterat en fyrfaldig ökning av förskrivningen av antidepressiva medel. Denna ökning utgörs främst av SSRI, men också på senare år av SNRI, NaSSA m fl. I de studier som legat till grund för registreringen av de moderna antidepressiva medlen, redovisas enbart spontanrapporterade biverkningar varför de sexuella biverkningarna initialt uppgavs till omkring 5%. I takt med ökad klinisk erfarenhet och kanske också en öppnare debatt kring sexualitet i stort, framkom allt tydligare under 90-talet att de sexuella biverkningarna var den klart vanligaste biverkan, att den drabbade både män och kvinnor samt att den inte tycktes vara av övergående karaktär så länge man stod på preparatet. I samband med att Nefadar (nefazodon) introducerades, publicerades ett antal kontrollerade studier, som visade att SSRI gav sexuella biverkningar i upp emot 60% och att detta nya antidepressiva medlet saknade denna biverkan. Även Remeron (mirtazapin) har i kliniska undersökningar visat sig vara väsentligen befriat från sexuella biverkningar.

Signalsubstansernas generella effekt på sexuell funktion

- Dopamin – förstärker sexuell funktion
- Serotonin – inhiberar sexuell funktion
- Noradrenalin – ingen känd signifikant effekt på sexuell funktion

Bild 1

Det som är gemensamt för antidepressiva läkemedel, som inte ger SD, är blockad av 5-HT₂ receptorn (som anses stå för de sexuella biverkningarna). Det är tidigare känt att serotoninhöjning i CNS har effekt på inte bara stämningläget och ångestnivån, utan också på sexualitet, sömn, aggressivitet, impulskontroll mm. Nefadar och Remeron har utöver serotoninhöjande effekt och i det senare fallet också noradrenalinhöjande effekt även specifikt blockerande effekt på 5-HT₂ respektive 5-HT₂/5-HT₃ och alfa₂-receptorer.

Klinisk erfarenhet

I en översiktsartikel i Läkartidningen 1998¹ redovisas ett antal undersökningar om SD vid antidepressiv behandling. Det är inte ett oväsentligt problem och det ställer stora krav och stor förståelse från vården. Det är lika viktigt med en fullgod information om problemet innan farmakologisk behandling påbörjas som att på ett professionellt sätt hantera SD när besvären uppstår. Det är varken lätt för läkare eller patient att på ett förtroendefullt sätt diskutera denna typ av personliga problem. I den angivna artikeln finns till hjälp ett validerat självskattningsformulär för sexuell funktion, vilket kan bidra till en god anamnes och därmed ge bättre möjlighet till en bra behandling. Där föreslås också ett antal behandlingsstrategier för att motverka respektive undgå sexuella biverkningar vid depressionsbehandling. En kortare beskrivning av både självskattningsformuläret och behandlingsstrategier finns på sidan 8 respektive 10 i denna skrift.

I en jämförande studie fann man att de undersökta fyra SSRI-preparaten (fluoxetin, sertralin, paroxetin, fluvoxamin) inte skilde sig nämnvärt vad gällde uppkomsten av sexuell dysfunktion. De sexuella biverkningarna kvarstod under hela behandlingstiden och i första hand drabbades lust och orgasmförmågan. I studien rapporterades en biverkningsfrekvens på i genomsnitt 58%. I den undersökta gruppen ingick drygt 300 i övrigt framgångsrikt behandlade deprimerade patienter under 6 månadersperiod.²

Remeron har funnits i arsenalen för depressionsbehandling i några år och teoretiskt bör detta läkemedel vara ett bra alternativ för att undvika sexuella biverkningar. Remeron har visat sig vara minst lika effektivt som SSRI, men har relativt marginella serotonerga biverkningar, såsom illamående, huvudvärk och sexuella biverkningar. Nefadar, som också blockerar 5-HT₂ receptorn, har i studier visat sig ha färre sexuella biverkningar än SSRI och jämförbart med placebo.

Eftersom de flesta patienter med depression och/eller ångest i Sverige behandlas med SSRI är det viktigt att ha en strategi för att dels identifiera denna biverkan och dels att göra något åt den.

Sexuell dysfunktion vid depression

- Möjliga orsaker:
 - depressionssjukdom i sig
 - samtidig annan psykiatrisk sjukdom
 - samtidig somatisk sjukdom
 - primär sexuell dysfunktion
 - biverkningar av antidepressiva
 - biverkningar av andra samtidiga mediciner
 - kombination av två/flera av ovanstående faktorer

Bild 2, enligt referens 10

- Vanliga "myter" om sexualitet vid psykiatrisk sjukdom (t ex depression) och dess behandling:
 - patienterna berättar spontant om sina eventuella sexuella problem
 - deprimerade patienter bryr sig inte om sex
 - om patienterna upplever en god effekt av sin medicin fortsätter de att ta den även vid sexuell dysfunktion
 - alla antidepressiva orsakar sexuell dysfunktion

Bild 3

Den allmänna debatten samt vetenskapliga artiklar, med riktat fokus på SD, bidrar till betydande complianceproblem. Speciellt gäller det vid långtidsbehandling av depression och olika ångesttillstånd. Det kan bero på att doktorer i allmänhet har svårt att ta upp sexuella frågor med sina patienter på grund av ovana och tabuföreställningar samt det faktum att så länge patienten är deprimerad är den sexuella aktiviteten låg, varför biverkningarna inte alltid gett sig till känna. Att förlora sin fulla sexuella förmåga i flera år, för att förebygga återfall i depression eller ångesttillstånd, upplever många patienter som ett orimligt högt pris.

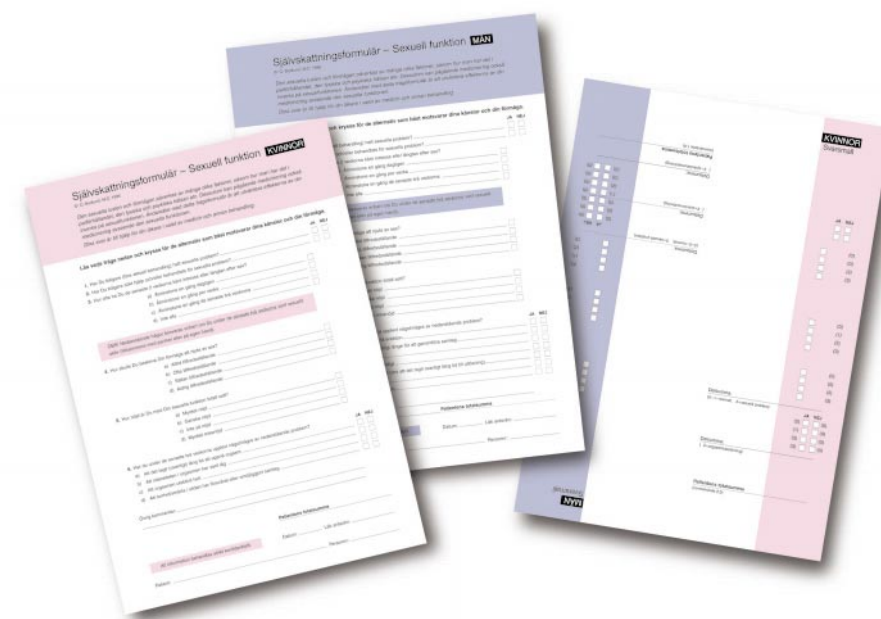
Självskattningsformulär SF-M/K

Med anledning av patienternas problem med SD har författaren konstruerat ett självskattningsformulär (SF-M/K) för screening av sexuella funktionsstörningar i allmänhet och sexuella biverkningar vid läkemedelsbehandling i synnerhet. Patienten svarar på ett antal frågor om den sexuella funktionen, vilket har visats underlätta för patienten att framföra sexuella bekymmer. Det underlättar också för doktorn att utifrån patientens svar diskutera dessa frågor. Formuläret stimulerar också till att följa behandlings- och biverkningsförloppet över tid.

Det finns en version för mannen och en för kvinnan. SF-M/K är ursprungligen framtagen i samband med läkemedelsstudier där man vill jämföra olika farmakas eventuella bieffekter på den sexuella funktionsförmågan. Formuläret innehåller frågor om sexuell lust och längtan, specifika frågor om man tidigare haft sexuella problem och om man sökt hjälp för det, samt om man under den senaste tvåveckorsperioden upplevt specifika sexuella funktionsstörningar.

Man kan upprepa frågorna under exempelvis en läkemedelsbehandling med några veckors mellanrum och därmed följa ett förlopp. Med hjälp av

formuläret kan man upptäcka när eventuella biverkningar uppstår, om biverkningarna är dosberoende, om de avklingar i takt med att patienten tillfrisknar eller i samband med att läkemedlet sätts ut. Tanken är att patienten fyller i formuläret i samband med läkarbesöket eller till nästa återbesök. Utifrån patientens svar diskuteras eventuella uppkomna biverkningar. Formuläret syftar således till att underlätta diskussionen kring sexuella problem, både för patienten och för doktors del.



Självskattningsformulären SF-M/K kan rekvireras från Organon AB.

Till SF-M/K finns en rättningsmall. Frågorna är viktade utifrån en frisk kontrollgrupp vilket leder till att ett ja-svar på en specifik fråga kan betyda fler poäng än ett ja-svar på en annan fråga beroende på hur vanlig problematiken är i en frisk normalbefolkning. Behandlande läkare summerar det poängtal som framgår av rättningsmallen och jämför summan med normalvärdet.

Exempel: I svarsmodellen för män är upp till 2 poäng på de fem första frågorna normalt, en poängsumma >2 antyder ett sexuellt problem. Mer än 1 poäng för erektions- resp ejakulationsstörning indikerar problematik.

Observera att fråga 4 förutsätts att patienten har varit sexuellt aktiv de senaste två veckorna. Om patienten inte varit sexuellt aktiv skall således inte efterföljande frågor besvaras.

Om man som behandlande läkare har valt att förskriva ett läkemedel som man vet ger sexuella biverkningar (exempelvis SSRI-preparat) bör man informera patienten om att dessa biverkningar kan uppstå och lämpligen be patienten fylla i SF-M/K enligt följande:

- före insättning av läkemedlet
- efter två veckor
- ytterligare någon gång under behandlingstiden
- efter avslutad farmakabehandling

Man kan då diskutera de eventuellt uppkomna biverkningarna med patienten och ta ställning till olika alternativa åtgärder för att motverka dessa. Om man väljer att inte lämna ut SF-M/K till patienten kan frågorna i formuläret vara ett stöd för den behandlande läkaren i den muntliga diskussion som man då i stället bör ha med patienten.

Sammanfattningsvis är det normalt att enligt SF-M/K ha upp till 2 poäng totalt, förutsatt att man är sexuellt aktiv och har en partner. Vid depression och inte sällan också vid ångest och smärtproblematik, har patienterna ofta betydligt högre värden, varför det är viktigt att följa förloppet över tid. Detta för att försäkra sig om att även den sexuella funktionen förbättras till följd av (eller trots) behandlingen.

Behandlingsstrategier



Vad gör man för att motverka uppkomna sexuella biverkningar under pågående SSRI-behandling?

- Avvaktar och/eller minskar dosen?
- Prövar "drug holiday", dvs patienten sätter ut preparatet ett dygn före förväntad sex.
- Byte till annat SSRI?
- Byte till Remeron, Nefadar, Edronax eller Aurorix.
- Tillägg av Buspar, Tolvon, Viagra, Yohimbine eller Ginkgo Biloba.

Åtgärder som är understruken har ett visst vetenskapligt belägg i kontrollerade studier medan tillägg av Viagra, Yohimbine och Ginkgo Biloba är teoretiskt spekulativt men ändå intressant. Det finns öppna studier och fallbeskrivningar som talar för god effekt. Än så länge saknas dock en stabil vetenskaplig dokumentation för flera av ovan beskrivna åtgärder. Byte till Remeron eller Nefadar är teoretiskt logiskt och kan minska och så småningom upphäva de SSRI-utlösta sexuella biverkningarna. Att byta till annat SSRI, sänka dosen respektive avvakta toleransutveckling, finns det inga vetenskapliga belägg för, men däremot enskilda fallbeskrivningar som talar i den riktningen.

Vad gör man för att undvika att sexuella biverkningar uppstår vid initiering av depressionsbehandling?

I takt med att dessa vanliga biverkningar blivit allmänt kända kommer frågan allt oftare upp i valet av den initiala behandlingen. Patienten är medveten om de sexuella biverkningarna och tvekar kanske redan i förväg inför en behandling som innebär nedsatt sexuell förmåga. I det läget är det rimligt och medicinskt motiverat att välja ett antidepressivt medel utan sexuella biverkningar, speciellt när det rör sig om sexuellt aktiva patienter och där annat inte talar för valet av just SSRI. Man bör då utifrån vetenskaplig dokumentation välja ovan nämnda antidepressiva, nämligen Remeron, Nefadar eller möjligen Aurorix. Författarens egen erfarenhet är att de två förstnämnda fungerar som goda alternativ emedan Aurorix är förknippad med en del andra biverkningar som inte sällan försvårar behandlingen.

Remeron och Nefadar har en annan biverkningsprofil än SSRI, vilket i vissa fall kan vara besvärande. Exempelvis initial trötthet och möjlig viktuppgång vid behandling med Remeron respektive bristande effekt och risk för leverpåverkan vid behandling med Nefadar.

Jag föreslår således att man diskuterar risken för sexuella biverkningar innan man inleder depressionsbehandlingen och att man tar hänsyn till patientens önskemål och farhågor. Man försöker då hitta individuella strategier för att dels uppnå optimal antidepressiv effekt men samtidigt undgå alltför besvärande biverkningar. Inom primärvården prövar man redan idag ovanstående alternativa behandlingsstrategier, men där betraktar man än så länge de nyaste antidepressiva medlen som andrahandspreparat. Detta

ter sig inte helt adekvat då dessa antidepressiva medel med specifik receptorblockad visat sig ha minst lika bra antidepressiv effekt och en annan biverkningsprofil som kan vara gynnsam.

Att redan initialt kombinera ett antidepressivum med tillägg för att undgå sexuella biverkningar ter sig inte rimligt då en betydande andel faktiskt inte klagar på sexuella biverkningar. Antingen måste man hantera uppkomna biverkningar eller utifrån patientens önskemål undvika dem.

Detta resonemang är speciellt relevant då behandlingstiden blir lång, dvs vid upprepade depressioner när man vill förebygga nya skov och vid en rad ångesttillstånd (paniksyndrom, social fobi och tvångssyndrom) där behandlingen oftast blir flerårig. I dessa situationer kan de sexuella biverkningarna leda till ett stort complianceproblem och en vanlig anledning till att förebyggande behandling ej kommer till stånd. Jag är övertygad om att även Remeron kan användas vid ångest eftersom man i flera kliniska undersökningar visat en god ångestdämpande effekt och dessutom en snabbt insättande sådan. Detta alternativ blir då än mer intressant.

Sammanfattningsvis kan konstateras att när patienten efter några månaders behandling är återställd från sin depression eller sitt ångestlidande är det viktigt för patienten att även sexuallivet normaliseras. Då blir det också möjligt att motivera patienten till en förebyggande underhållsbehandling.

Fokus på Remeron

Remeron representerar en ny princip i den farmakologiska behandlingen av depressioner. Verkningsmekanismen är unik. Den kombinerar en ökad neurotransmission i både de noradrenerga och serotonerga systemen, sk dual action, med en specifik blockad av vissa typer av serotoninreceptorer. Därför klassificeras mirtazapin som Noradrenergiskt och Specifikt Serotonergt Antidepressivum (NaSSA).

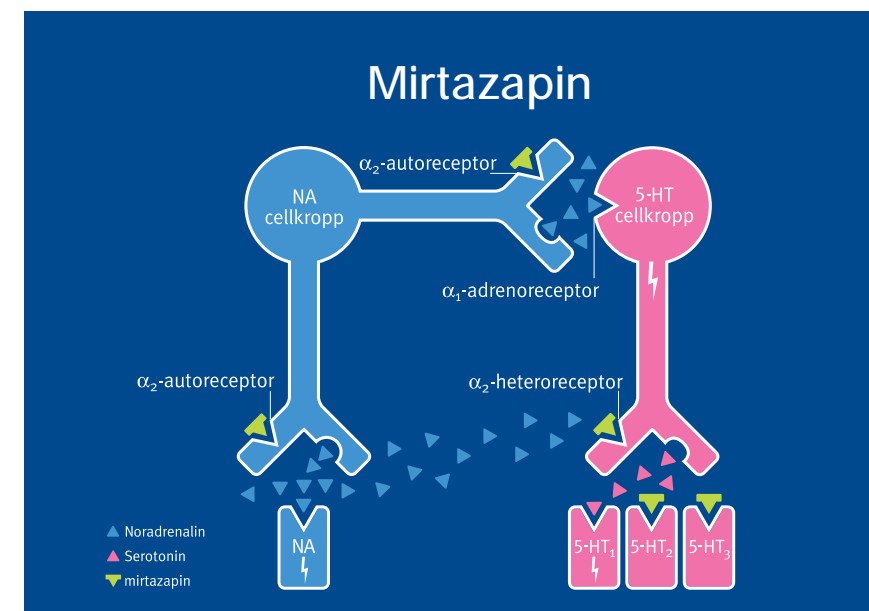


Bild 4. Verkningsmekanism för mirtazapin.

Speciellt intressanta observationer har under senare tid noterats vad beträffar sexuell dysfunktion. Flera kliniska studier och fallbeskrivningar visar att Remeron tycks ha lägre frekvens av sexuella biverkningar jämfört med t ex SSRI. Dessa presenteras nedan.

Några resultat från klinisk forskning...

■ I enskilda jämförande studier mellan Remeron, placebo och amitriptylin noterades inga statistiska skillnader beträffande sexuella biverkningar. Däremot i en samlad analys med flera hundra patienter var sexuella biverkningar statistiskt signifikant lägre med mirtazapin än med både amitriptylin och placebo. I denna analys ingick ökad eller minskad libido, försämrad erektion, ejakulations-störningar, impotens och kvinnligt anorgasmi.³

■ Remeron har hittills jämförts med SSRI-preparaten fluoxetin, citalopram och paroxetin. I dessa undersökningar fanns inga statistiska skillnader mellan preparaten utom i paroxetinstudien där det noterades en högre orgasmisk dysfunktion och en minskad sexuell lust i paroxetingruppen jämfört med mirtazapin.⁴

Sexuell dysfunktion vid depression

Prevalens av sexuell dysfunktion med antidepressiva läkemedel:

LM grupp	Läk ref* (%)	Klinik (%)
TCAs	NA**	2–95
SSRIs	2–16	4–75
venlafaxin	2–12	1–12
nefazodon	1	<1
mirtazapin	<1	<1

Bild 5. Från referens 10. *Läk ref: Data från registreringsfile till FDA. ** NA (Not Available).

■ I en öppen studie behandlades 18 kvinnor och 6 män för måttlig depression med Remeron under 12 veckor. Där kunde konstateras, speciellt bland kvinnorna, en påtaglig förbättring av den sexuella funktionen. Bland männen var de positiva effekterna på sexualiteten inte lika framträdande. Båda grupperna förbättrades avsevärt i sin depression – HAMD-poängen sjönk från ca 20 till drygt 5. Kvinnorna påverkades, i positiv riktning, i både lust- och orgasmfunktionen. För männen var förändringarna marginella, både vad avser lust, erektions- och orgasmförmågan.⁵

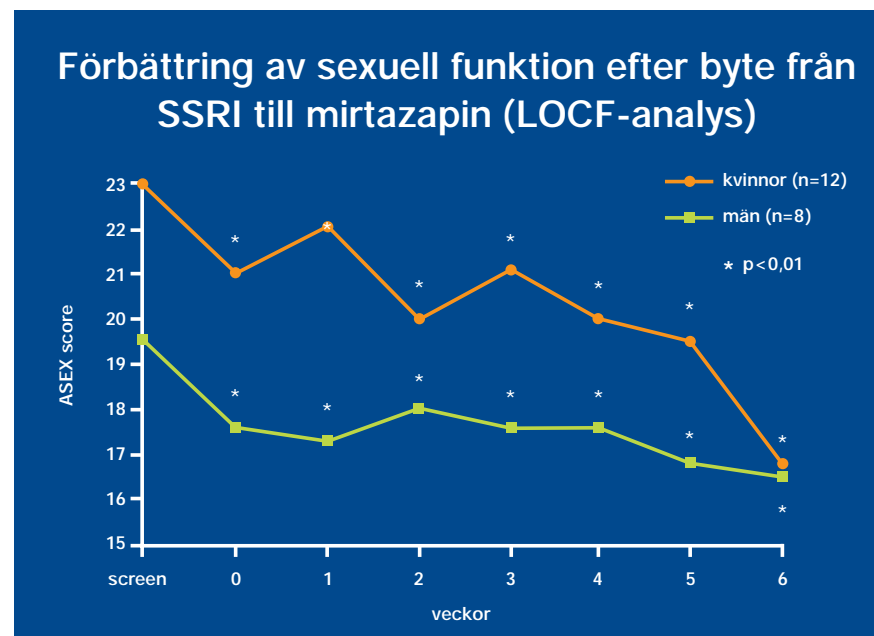


Bild 6. Från referens 6.

■ I ytterligare en pilotstudie, se bild 6, ingick 20 patienter, som utvecklat sexuell dysfunktion pga behandling med SSRI. Samtliga fick byta till Remeron varvid 75% av dessa inom 6 veckor återfick sin normala sexuella funktionsförmåga. Ytterligare 15% rapporterade signifikant förbättring av den sexuella funktionen efter bytet från SSRI till mirtazapin.⁶

... samt några fallbeskrivningar

■ 11 st patienter med depression (6 män och 5 kvinnor mellan 22 och 51 år), som alla upplevde sexuella biverkningar under behandlingen med SSRI i terapeutiska doser, avbröt behandlingen. Ingen av patienterna hade upplevt sexuell dysfunktion före den aktuella behandlingen med SSRI. Efter "wash-out" period om 4–14 dagar startade man behandling med mirtazapin (30–45 mg). Efter 6 veckor var samtliga förbättrade i sina depressiva symtom och alla återfick sin normala sexuella funktion. Inga sexuella biverkningar av mirtazapin rapporterades. Övriga biverkningar var milda och övergående. Den genomsnittliga dosen av Remeron var 37,5 mg/dygn. Författaren drar slutsatsen att Remeron är ett intressant alternativ till patienter som avbryter behandling med SSRI pga sexuell dysfunktion. Enligt författaren fordras dock större och kontrollerade studier för att bekräfta dessa preliminära resultat.⁷

■ Fyra kvinnor mellan 30–49 år, behandlades med olika SSRI i ca 6–8 veckor. Samtliga upplevde sexuella biverkningar i form av sänkt libido och anorgasmi. Vid tillägg av mirtazapin (15 mg till natten) till den pågående SSRI-behandlingen så återställdes den sexuella funktionen inom 1–6 veckor. Denna positiva effekt var bestående även vid fortsatt behandling (2–5 månaders uppföljning). En patient avbröt behandlingen pga viktuppgång förenad med ökad aptit.⁸

■ De senaste data kommer från en poster som presenterades på APA kongressen i Chicago i maj 2000. I en öppen naturalistisk uppföljningsstudie med mirtazapin inom den psykiatriska vården i Mexico behandlades 667 patienter med diagnosen depression med mirtazapin 30–60 mg/dag under 6 veckor. 85% av patienterna hade sömnstörningar och 69% rapporterade någon form av sexuell dysfunktion, beroende antingen på depressionen i

sig eller på tidigare antidepressiv medicinering med andra preparat. Den kliniska effekten skattades med hjälp av psykiatriska depressionsskalor samt en skala för sexuell funktion ASEX (Arizona Sexual Experiences Scale).

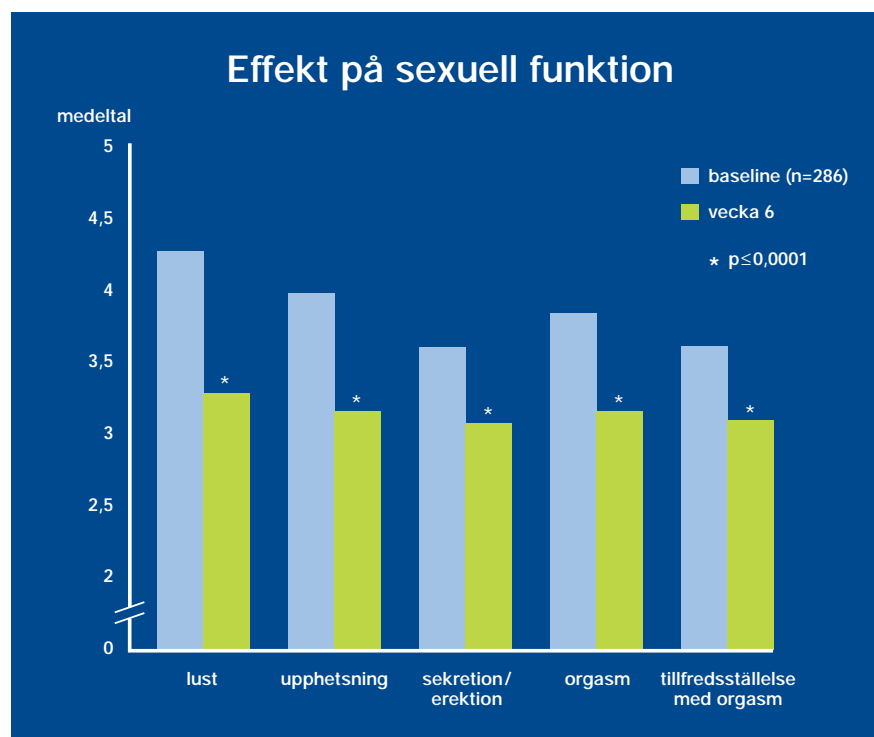


Bild 7. ASEX resultat enligt referens 9.

Efter sex veckors behandling med Remeron noterades en tydlig förbättring och hela 85% av patienterna svarade på behandlingen enligt CGI-skalan. Effekten på sömn var framträdande vid utvärdering vecka 6 jämfört med baseline. Effekten på sexuell funktion var också mycket positiv – två tredjedelar av de patienter som rapporterade sexuella störningar vid starten av behandlingen, blev förbättrade eller återfick sin normala sexuella förmåga efter sex veckor. I denna analys ingick 286 patienter. Signifikanta förbättringar från start till vecka 6 noterades hos både män och kvinnor i samtliga parametrar på ASEX-skalan – libido, lubrikation/erektion, orgasm och sexuell tillfredsställelse. Författarnas slutsats var att förutom god effekt på depression visade mirtazapin även positiva effekter på både sömnstörningar och sexuell funktion.⁹

■ Under hösten 2000 påbörjas en stor internationell klinisk studie med syfte att specifikt belysa sexuella problem under behandling med SSRI-preparat och mirtazapin. Ett 70-tal patienter från Sverige kommer att ingå i denna undersökning.

Remeron har goda teoretiska förutsättningar att skilja sig från SSRI och venlafaxin med avseende på sexuell dysfunktion. Det finns än så länge bara ett fåtal studier som specifikt undersökt de sexuella biverkningarna. Tillgängliga öppna studier, naturalistiska uppföljningar och fallbeskrivningar talar för att Remeron har lägre eller möjligen saknar sexuella biverkningar. Dessutom kan Remeron ha en positiv effekt på sexualiteten vid byte från, eller som tillägg till SSRI-preparat.

Referenslista

1. Bodlund O. Sexuell dysfunktion vanlig vid antidepressiv behandling. *Läkartidningen* 1998; volym 95, nr 26-7: 3061-3.
2. Montejo-Gonzalez AL et al. SSRI-induced sexual dysfunction: A prospective, multicenter and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
3. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (suppl 4): 37-45.
4. Thompson C. Mirtazapine versus SSRIs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 17): 18-22.
5. Boyarsky BK et al. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depression and anxiety* 1999; 9: 175-9.
6. Gelenberg AJ, Laukes C, McGahuey C, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction [poster]. Presented at the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1998 Toronto, Canada.
7. Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to SSRI treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 253-5.
8. Farah A. Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 4: 260-1.
9. Harmsen HJ, van Hensbeek I and Mexican Antidepressant Study Group. A naturalistic study of mirtazapine in Mexican psychiatric practice [poster]. Presented at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 Chicago, USA.
10. Hirschfeld RMA. Care of the sexually active depressed patient. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 17): 32-5.