

Sexuelle Funktionsstörungen unter antidepressiver Pharmakotherapie

Katharina Wenzel-Seifert, Regensburg, Claus-Peter Ostermaier, Werneck, Andreas Conca, Bolzano, und Ekkehard Haen, Regensburg

Einleitung: Obwohl sexuelle Dysfunktionen (SD) unter antidepressiver Pharmakotherapie sehr häufig auftreten, werden sie nur selten spontan von den Patienten berichtet oder vom behandelnden Arzt erfragt. In dieser Übersichtsarbeit soll das Risiko von Antidepressiva für das Auftreten von SD sowie deren Prophylaxe und Therapie bewertet werden.

Methode: Für die Zusammenstellung der Wirkstoff-spezifischen Risiken von Antidepressiva für das Auftreten von SD sowie deren Therapie wurde eine PubMed-Recherche durchgeführt und die Literatur nach den Kriterien evidenzbasierter Medizin bewertet.

Ergebnisse: Vor allem serotonerg wirkende Antidepressiva, wie die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Venlafaxin und die trizyklischen Antidepressiva (TZA) Clomipramin, Amitriptylin, Doxepin und Imipramin weisen mit Inzidenzen bis zu 80 % ein hohes Potenzial für SD auf. Im Gegensatz dazu sind Bupropion, Agomelatin, Trazodon, Moclobemid und auch Mirtazapin als günstig zu bewerten. Für die Behandlung Antidepressiva-assoziiertes SD liegen lediglich für die Augmentation mit Bupropion oder dem Phosphodiesteraseinhibitor Sildenafil evidenzbasierte Wirkungsnachweise vor. Alternativ kommt die Umstellung auf ein Antidepressivum mit niedrigerem Risiko für SD infrage.

Diskussion: Da sexuelle Funktionsstörungen nicht nur die Lebensqualität, das Selbstwertgefühl, die Partnerbeziehung und das Allgemeinbefinden beeinträchtigen, sondern auch zu einer hohen Abbruchrate und damit auch Rezidivrate führen, sollten sie vor und unter Therapie mit Antidepressiva systematisch erfragt werden.

Schlüsselwörter: Sexuelle Dysfunktion, Sexuelle Funktionsstörungen, Antidepressiva, SSRI, Bupropion

Psychopharmakotherapie 2015;22:205–11.

Einleitung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) sind nicht nur bei der Behandlung depressiver Störungen die am häufigsten verordneten Arzneistoffe, sondern finden auch bei der Therapie von Angst- und Zwangsstörungen, prämenstruell-dysphorischen Störungen, klimakterischen Beschwerden und chronischen Schmerzkrankungen Anwendung. Im Vergleich zu den älteren Antidepressiva weisen sie ein günstigeres Sicherheitsprofil auf, da sie nicht sedierend und allenfalls schwach anticholinerg wirken. Zu Beginn der Therapie treten bei 25 bis 40% der Patienten

Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Unruhe und Schlaflosigkeit auf [1]. Während sich diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter fortgesetzter Therapie nach ein bis zwei Wochen meist wieder zurückbilden, ist dies bei der sexuellen Dysfunktion (SD) kaum der Fall. In einer Studie von Montejo-Gonzalez und Mitarbeitern verschwanden diese Störungen nach sechs Monaten nur bei 5,8% der Patienten, während sie bei 81,4% unverändert weiterbestanden [37]. In Einzelfällen blieben sie sogar nach Absetzen der SSRI oder SNRI weiter bestehen [17, 18].

Der normale sexuelle Reaktionszyklus umfasst vier Phasen – Verlangen (Libi-

do), Erregung (Schwellung von Klitoris und Vagina und vaginale Lubrikation bei Frauen, Erektion bei Männern), Orgasmus und Rückbildung. Auch wenn Erektionsstörungen bzw. eine verzögerte oder sogar ganz ausbleibende sexuelle Erregungsbildung für die Thera-

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg, E-Mail: Katharina.Wenzel-Seifert@klinik.uni-regensburg.de

Claus-Peter Ostermaier, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, D-97440 Werneck

Prof. Dr. Andreas Conca, Servizio Psichiatrico del Comprensorio di Bolzano, Via Böhler 5, 39100 Bolzano, Italien

pie mit SSRI und SNRI charakteristisch sind, kann – meist infolge – auch ein vermindertes Interesse an als unbefriedigend empfundenen sexuellen Handlungen auftreten [28].

Obwohl die Pathophysiologie von SD nicht vollständig geklärt ist, ist es sehr wahrscheinlich, dass eine Erhöhung der serotonergen Aktivität eine wichtige Rolle spielt, da SD vor allem unter Therapie mit SSRI und SNRI [12] aber deutlich seltener unter nicht serotonerg wirkenden Antidepressiva beobachtet werden [9]. Das dopaminerge mesolimbische System spielt eine wichtige Rolle bei der Ausbildung und Aufrechterhaltung sexueller Erregung [52, 53]. Mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie ließ sich zeigen, dass bei gesunden jungen Männern nach sieben-tägiger Einnahme von Paroxetin im Vergleich zu Placebo vor allem das mesolimbische System durch sexuelle Reize weniger stark erregbar war [15, 54]. Dabei wirkt die Aktivierung postsynaptischer Serotoninrezeptoren (5-HT₂ und 5-HT₃) hemmend auf die dopaminerge Neurotransmission [41]. Darüber hinaus könnten auch Erhöhungen des Prolactinwerts, die auch unter Therapie mit SSRI und SNRI beobachtet werden, eine Rolle spielen, da Antipsychotika, die seltener eine Hyperprolaktinämie bewirken (Quetiapin, Ziprasidon, Perphenazin, Aripiprazol), auch weniger ausgeprägte SD verursachen [15, 54]. Peripher spielt bei Männern und Frauen eine vor allem durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte endotheliale Vasodilatation und Relaxation der glatten Muskulatur und dadurch bewirkte verstärkte Durchblutung und Anschwellung des Gewebes in Vulva und Vagina und des Penis eine wichtige Rolle [28, 41]. Des Weiteren wirken Acetylcholin, Noradrenalin und die Sexualhormone Testosteron und Estrogen positiv auf die sexuelle Reaktion (Tab. 1).

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass auch Benzodiazepine, Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin und Phenytoin), den Blutdruck senkende Wirkstoffe, wie Beta₁-Rezeptorenblocker, zentral wirkende Sympathikolytika (Alpha-Methylidopa, Clonidin), Thiazid-

Tab. 1. Effekte von Neurotransmittern und Hormonen auf sexuelle Funktionen [nach 33]

Neurotransmitter/ Hormon	Libido	Erregung	Orgasmus
Dopamin	+	+	±
Acetylcholin	∅	+	∅
Testosteron bzw. Estrogen	+	+	∅
Noradrenalin	∅	+	+
Stickstoffmonoxid (NO)	∅	+	±
Prolactin	-	∅	∅
Serotonin	-	-	-

Effekte auf die sexuellen Funktionen: Steigerung (+); Abnahme (-); kein Effekt (∅)

diuretika, Spironolacton und viele andere vor allem antiandrogen wirkende Arzneistoffe zu SD führen können (Tab. 2, [14, 64]). Auch Diabetes mellitus und eine damit einhergehende Polyneuropathie, chronische Lebererkrankungen mit oder ohne Alkoholabhängigkeit, Herzinsuffizienz und arteriosklerotische Gefäßveränderungen müssen differenzialdiagnostisch als Ursache von SD beachtet werden [64].

Wenn die Patienten nicht direkt oder mittels eines speziellen Fragebogens befragt werden, ist von einem hohen Underreporting auszugehen, da sie abhängig vom Geschlecht und kulturellen Hintergrund aus Schamgefühl seltener spontan über sexuelle Schwierigkeiten als über andere Nebenwirkungen berichten und zudem von den behandelnden Ärzten nur sporadisch danach gefragt wird. Daher werden die Inzidenzen unter Therapie mit SSRI oder SNRI in der älteren Literatur aber auch in den aktuellen Fachinformationen mit 10–15% stark unterschätzt [32, 59]. In einer Beobachtungsstudie mit 1022 Patienten stieg die Spontanberichtsrate von SSRI-assoziierten SD von 14,2% nach Befragung mithilfe eines speziellen Fragebogens auf 58,1% [53]. Auf der Basis systematischer Erhebungen scheinen SD unter Therapie mit SSRI und SNRI eher die Regel als die Ausnahme zu sein, auch wenn die in der Literatur angegebenen Inzidenzen einer Spannweite von 25,8% bis 80,3% unterliegen [33, 52].

Zudem muss beachtet werden, dass die basalen Raten sexueller Dysfunktionen in der Bevölkerung bereits sehr hoch sein können. In einer US-amerikanischen epidemiologischen Stu-

Tab. 2. Arzneimittel-induzierte sexuelle Funktionsstörungen [14, 64]

Antihypertensiva
Beta ₁ -adrenerge Rezeptorenblocker
Alpha-Methylidopa
Clonidin
Thiaziddiuretika
Spironolacton
Psychopharmaka (außer Antidepressiva)
Benzodiazepine
Risperidon, Paliperidon
Amisulprid
Sedierende niederpotente Antipsychotika
Andere
Opioide
Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
Digoxin
Prednison
Sirolimus, Everolimus
GnRH-Agonisten (Goserelin, Leuprolid)
Cyproteronacetat
Finasterid
Alkohol
Anabole Steroide

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone

die betrug die Prävalenz geschlechts- und altersabhängig bereits 31 bis 43% [41]. Hinzu kommt, dass affektive Erkrankungen per se sehr häufig vor allem mit Libidostörungen assoziiert sind und umgekehrt sexuelle Funktionsstörungen eine hohe Komorbidität mit depressiven Erkrankungen aufweisen [27, 41]. Ungefähr ein Drittel der medikamentös unbehandelten depressiven Patienten berichtet über SD [27]. Eine in Kanada durchgeführte Querschnittstudie mit 3717 depressiven Patienten fand für das Auftreten sexueller Dysfunktion folgende Prädiktoren: Leben in einer Partnerschaft (adjustiertes

Odds-Ratio [aOR] 3,00 im Vergleich zu Singles), höherer Schweregrad der Depression (aOR 1,56), Vorgeschichte sexuellen Missbrauchs (aOR 1,61), kardiovaskuläre Erkrankungen (aOR 1,35) und Behandlung mit Antidepressiva (aOR 1,94) [46].

Sexuelle Funktionsstörungen beeinträchtigen die Lebensqualität und das Selbstwertgefühl, die Stimmungslage und die Partnerbeziehung. Das Auftreten von SD unter Therapie mit SSRI erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit für einen Abbruch der Pharmakotherapie um den Faktor drei. 68% der mit SSRI behandelten Patienten brechen ihre Behandlung bereits innerhalb der ersten drei Monate ab. Insgesamt beenden bis zu 90% der Patienten mit SD ihre Pharmakotherapie vorzeitig. Diese Patienten haben im Vergleich zu Patienten, die ihre Medikation fortsetzten, ein signifikant höheres Risiko, innerhalb von zwei bis zwölf Monaten eine erneute depressive Episode zu erleiden [41]. Daher sind die Erkennung und das Management sexueller Nebenwirkungen von großer Bedeutung für die individuelle Prognose eines Patienten.

In dieser Arbeit soll zusammengestellt werden, welche Antidepressiva ein besonders hohes Risiko für das Auftreten von SD aufweisen. Des Weiteren sollen prophylaktische Strategien und Behandlungsmöglichkeiten von Antidepressiva-assoziierten SD diskutiert werden.

Methode

Für die Zusammenstellung der wirkstoff-spezifischen Risiken von Antidepressiva für das Auftreten von SD (**Tab. 3**) und der medikamentösen und nicht-medikamentösen Gegenmaßnahmen wurde eine PubMed-Recherche nach bis zum April 2014 publizierten englisch- und deutschsprachigen klinischen oder epidemiologischen Studien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien), Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: sexual dysfunction, sexual function, anorgasmia, depression, serotonin reuptake inhibitor,

noradrenalin reuptake inhibitor, sex, gender und den generischen Namen aller auf dem deutschen Markt verfügbaren Antidepressiva. Es wurden nur Studien berücksichtigt, bei denen SD mithilfe von Fragebögen systematisch erfasst worden waren. Der Evidenzgrad der gefundenen Publikationen wurde nach den Richtlinien evidenzbasierter Medizin für therapeutische Prinzipien klassifiziert [43]. Basierend auf den Ergebnissen und dem Evidenzgrad wurde ein Score für das Risikopotenzial des Auftretens von SD festgelegt.

Ergebnisse

Wirkstoffabhängigkeit Antidepressiva-assoziiertes sexueller Dysfunktion

Es gibt nur wenige Studien, in denen die Abhängigkeit der Inzidenz von SD von der depressiven Symptomatik bzw. dem antidepressiven Behandlungserfolg untersucht wird, sodass dieser Aspekt in der Zusammenstellung der Wirkstoffabhängigkeit von SD nicht berücksichtigt werden konnte. Wie eine umfangreiche Metanalyse von Studien, in denen die sexuelle Symptomatik systematisch mit speziellen Fragebögen erhoben worden war, zeigt, spielt der spezifische Wirkungsmechanismus der Antidepressiva eine substanzielle Rolle für ihr Profil sexueller Nebenwirkungen.

Mit SSRI bzw. Venlafaxin behandelte Patienten haben im Vergleich zu Placebo ein bis zu 27-fach höheres Risiko, SD zu entwickeln (**Tab. 3**, [52]). Es ist unklar, ob die im Vergleich zu Sertralin (Odds-Ratio [OR] 27), Venlafaxin (OR 25), Citalopram (OR 20), Paroxetin (OR 17) und Fluoxetin (OR 16) niedrigeren Odds-Ratios für Escitalopram (OR 3), Fluvoxamin (OR 3) und Duloxetin (OR 4) tatsächlich substanzspezifisch sind oder lediglich auf methodischen Unterschieden der in die Metanalyse einbezogenen Studien beruhen [33]. Insgesamt wird von diversen Autoren angeführt, dass keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von SD zwischen den verschiedenen SSRI und Venlafaxin bestehen [33]. Für Duloxetin, bei dem in höheren Do-

sierungen die noradrenerge Wiederaufnahmemhemmung überwiegt, wurde in klinischen Studien gefunden, dass es im Vergleich zu Paroxetin seltener zu SD führt [20, 40].

Auch der selektive MAO-A-Inhibitor Moclobemid, der nicht nur den serotonergen, sondern auch den noradrenergen Tonus erhöht, weist im Vergleich zu den SSRI und Venlafaxin ein geringeres Risiko und im Vergleich zu Placebo gar kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von SD auf [52].

Substanzen, die gar nicht serotonerg wirken, haben im Vergleich zu Placebo ebenfalls kein erhöhtes Risiko für SD. Das betrifft Bupropion, das selektiv die präsynaptische Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt. Es schneidet im direkten Vergleich zu Paroxetin, Venlafaxin, Escitalopram und Sertralin günstiger ab [31, 52, 53]. In diese Kategorie fallen auch die den 5-HT₂-Rezeptor hemmenden Substanzen Amineptin [52], Agomelatin [30, 38, 52] und Nefazodon [52]. Nefazodon wurde wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen. Möglicherweise hat aber Trazodon, das ein ähnliches Rezeptorbindungsprofil aufweist, ebenfalls ein günstiges Risikoprofil für SD. Aufgrund fehlender publizierter klinischer Studien zu den sexuellen Wirkungen von Trazodon liegt für diese Annahme jedoch bislang nur eine geringe klinische Evidenz vor [6].

Mirtazapin, das neben Alpha₂-adrenergen Rezeptoren auch 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren hemmt, weist im Vergleich zu Placebo zwar ein OR von 2, im Vergleich zu den SSRI und Venlafaxin jedoch ein niedrigeres Risiko für SD auf (relatives Risiko [RR] 0,34 [63]) und hatte in weiteren kleinen, zumeist offenen Studien im Vergleich zu Paroxetin und Fluoxetin ein günstigeres Profil [24, 60, 61].

Auch für den Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer Bupropion wurde in mehreren Studien im Vergleich zu SSRI und Venlafaxin ein günstigeres Profil für sexuelle Nebenwirkungen gefunden [11, 13, 16, 21, 22].

Aufgrund der vorwiegenden Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, eines

Tab. 3. Antidepressiva-induzierte sexuelle Dysfunktion

Wirkstoff	Risiko- potenzial	Sexuelle Dysfunktion (SD)		Evidenzgrad	Referenzen
		Inzidenz [%] (n)	Odds-Ratio [#] (95%-KI)		
SSRI					
Citalopram	2	72,7–78,6 (654)	20,27 (14,64–29,85)***	1	[39, 52]
Escitalopram	2	37,0 (305)	3,44 (2,31–5,13)***	1	[52]
Fluoxetin	2	57,7–70,6 (1718)	15,59 (12,96–18,77)***	1	[39, 52]
Fluvoxamin	2	25,8–62,3 (244)	3,27 (1,97–5,45)***	1	[39, 52]
Paroxetin	2	70,7–71,5 (1261)	16,86 (13,49–9,76)***	1	[39, 52]
Sertralin	2	62,9–80,3 (970)	27,43 (19,36–38,87)***	1	[39, 52]
SNRI					
Duloxetin	1	33,0–41,6 (274)	4,26 (2,76–6,58)***	1	[8, 52]
Venlafaxin	2	30,0–79,8 (559)	24,82 (19,36–32,38)***	1	[12, 40, 52]
TZA					
Doxepin	2	nb		2	[47]
Clomipramin	2	41–96		1	[33, 64]
Amitriptylin	2	nb		2	[64]
Trimipramin	2	nb		2	[64]
Imipramin	2	44,4 (54)	7,24 (2,62–20,08)***	1	[52]
Nortriptylin	1	19,7 (247)		2	[55]
Andere Antidepressiva					
Agomelatin	0	3,9 (228)	0,25 (0,12–0,54)***	1	[52]
Bupropion	0	10,4 (645)	0,75 (0,54–1,06) ^{ns}	1	[52]
Mirtazapin	1	24,5 (49)	2,32 (0,79–6,80) ^{ns}	1	[39, 52, 63]
Moclobemid	0	3,8 (26)	0,22 (0,02–2,12) ^{ns}	1	[52]
Nefazodon	0	8,0 (50)	0,46 (0,13–1,63) ^{ns}	1	[52]
Reboxetin	0	6,9 (122)		2	[34]
Tianeptin	0	nb		4	[2, 4]
Tranylcypromin	2	20–40		4	[6, 64]
Trazodon	0	nb		5	[5, 23]
Mood Stabilizer und Antiepileptika					
Carbamazepin	2	nb		3	[57, 64]
Oxcarbazepin	0	nb		3	[64]
Lamotrigin	0	nb		4	[3, 26]
Lithium	1	14,0		4	[25, 64]
Pregabalin	1	nb		4	[29, 43]
Valproinsäure	0	nb		5	[26, 64]

Signifikanzniveau: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$; ns: nicht signifikant; nb: nicht bestimmt

KI: Konfidenzintervall; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva
#: in Bezug auf Placebo

Evidenzgrade [44]:

- 1: Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (RCT; evtl. mit Metaanalyse) oder mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie mit engen 95%-Konfidenzintervallen;
- 2: Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit von Kohortenstudien oder mindestens einer gut angelegten Kohortenstudie oder einer RCT niedrigerer Qualität bzw. einer ökologischen Studie;
- 3: Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit basierend auf Fall-Kontroll-Studien oder mindestens einer gut angelegten Fall-Kontroll-Studie;
- 4: Evidenz aufgrund einer Fallberichtserie oder einer Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie niedrigerer Qualität;
- 5: Meinungen von Expertenkreisen oder basierend auf physiologischen bzw. experimentell erworbenen Kenntnissen („bench research“)

Risikopotenzial für sexuelle Dysfunktion (SD):

- 2: im Vergleich zu Kontrollgruppen (Placebo oder unbehandelt) signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von SD;
- 1: im Vergleich zu Score 2 niedrigeres Risiko für das Auftreten von SD;
- 0: im Vergleich zu Kontrollgruppen (Placebo oder unbehandelt) kein signifikant erhöhtes Risiko für SD

Alpha₁-adrenergen Antagonismus sowie anticholinergere Wirkungen haben unter den trizyklischen Antidepressiva (TZA) bereits niedere Dosen von Clomipramin sowie dosisabhängig Amitriptylin, Doxepin und Imipramin ein deutlich höheres Potenzial für SD als die stärker auf die Noradrenalin-Wiederaufnahme wirkenden TZA Desipramin, Nortriptylin und Protriptylin [33, 64].

Erkennen Antidepressiva-assoziiertes sexueller Dysfunktion

Aufgrund der großen Bedeutung sexueller Funktionsstörungen für das Wohlbefinden, die Compliance und letztendlich die Prognose der Patienten [7] empfiehlt sich, diese zuverlässig vor und während der Behandlung zu erfassen. Als Hilfsmittel für eine systematische Erfragung von SD eignen sich spezielle Fragebögen, wie die auch in einer deutschsprachigen Version verfügbare Arizona Sexual Experience Scale (ASEX [36]), mit der durch fünf Fragen Einschränkungen der 1) Libido, 2) sexuellen Erregungsfähigkeit, 3) Peniserektion bzw. vaginalen Lubrifikation, 4) Orgasmusfähigkeit und 5) sexuellen Befriedigung erfasst werden können und die aufgrund der Kürze nicht nur für klinische Studien, sondern auch für den klinischen Alltag gut geeignet ist. Da SD von stationären Patienten seltener wahrgenommen oder berichtet werden als von ambulant behandelten Patienten [46], ist es zudem sinnvoll, die Befragung zu diesen Störungen nach der Entlassung aus der Klinik zu wiederholen.

Therapie Antidepressiva-assoziiertes sexueller Dysfunktion

Augmentation

Für das Management Antidepressiva-assoziiertes SD gibt es sehr unterschiedliche Strategien. Evidenzbasierte Erkenntnisse liegen jedoch nur für die augmentativen Verfahren vor [58].

Für die augmentative Therapie mit Sildenafil liegt bei Männern auf der Basis eines gerade erst überarbeiteten systematischen Reviews der Cochrane Collaboration, der drei randomisierte, kon-

trollierte Studien mit insgesamt 255 Teilnehmern einschloss, Evidenz für eine Verbesserung der Antidepressiva-assoziierten erektilen Dysfunktion vor [41, 58]. Männern wird daher die Einnahme von 50 mg Sildenafil ungefähr eine Stunde vor Aufnahme sexueller Aktivitäten empfohlen [41]. Für Frauen mit SSRI-induzierten SD gibt es bislang nur eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit nicht ganz eindeutigen Ergebnissen. Während die Evaluation der sexuellen Zufriedenheit mit dem durch die behandelnden Ärzte ausgefüllten CGI-SF-Fragebogen (Clinical global impressions – sexual function) einen positiven Effekt von Sildenafil im Vergleich zu Placebo auf sexuelle Befriedigung und Funktionen zeigte, wurden diese Befunde durch die Befragung der Patientinnen selbst mit dem ASEX-Fragebogen nicht bestätigt [42, 58]. Unter Behandlung mit Phosphodiesteraseinhibitoren ist auf Sehstörungen, Priapismus, Palpitationen und Hypotension zu achten, die bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung zu myokardialen Ischämien führen kann.

Für die Beurteilung der augmentativen Behandlung von SD mit Bupropion lagen dem Review der Cochrane Collaboration drei Studien mit insgesamt 482 Männern und Frauen vor, in denen mit hohen Tagesdosen von 300 mg klinisch signifikante Effekte nachgewiesen wurden [10, 49, 50, 58], während sich in zwei kleineren klinischen Studien, in denen insgesamt 72 Patienten mit einer niedrigeren Tagesdosis von 150 mg Bupropion behandelt wurden, keine klinische Evidenz für die Wirksamkeit gegen SD zeigte [19, 35, 58]. Bupropion kann dosisabhängig zu Blutdruckanstiegen und zu Krampfanfällen führen und ist deshalb in Europa in Dosierungen über 300 mg nicht zugelassen.

Umstellung auf ein anderes Antidepressivum

Die eleganteste Behandlungsstrategie besteht in der Umstellung auf ein Antidepressivum mit einem niedrigeren Risiko für das Auftreten von SD. Dafür kommen in erster Linie Bupro-

pion [62], Agomelatin [51], Tianeptin [2, 4], Moclobemid [48], Trazodon [56] und Mirtazapin [45] infrage. Für diese Wirkstoffe wurde in kleineren, zumeist offenen klinischen Studien gezeigt, dass die Umstellung von einem SSRI zu einer signifikanten Verbesserung sexueller Funktionen geführt hat.

Warten auf eine spontane Remission oder Drug Holidays

Das Warten auf eine spontane Remission sexueller Funktionsstörungen mag zu Beginn einer Therapie sinnvoll sein, wenn die Rückbildung depressiver Symptome im Vordergrund steht und die Chance besteht, dass sich Funktionsstörungen, die durch die depressive Erkrankung per se verursacht wurden, bessern. Nach Erreichen einer Remission ist es jedoch eher unwahrscheinlich, dass sich weiter bestehende SD zurückbilden [37]. Insgesamt geben Nurnberg und Montejo die spontane Remissionsrate mit weniger als 10 bzw. 20% an [39, 41].

Dieselbe Einschränkung gilt für Drug Holidays, dem Weglassen der antidepressiven Medikation an Tagen, an denen sexuelle Aktivitäten geplant sind. Diese Strategie ist nicht zu empfehlen, da darunter mit einem erhöhten Rückfallrisiko zu rechnen ist.

Fazit

- Sexuelle Funktionsstörungen werden von den Patienten häufig nicht spontan angegeben und sollten daher vor und unter Therapie mit Antidepressiva systematisch erfragt werden.
- Für das Management unter antidepressiver Therapie auftretender SD liegen nur für die augmentative Therapie mit Sildenafil bei Männern sowie mit Bupropion mit 300 mg bei männlichen und weiblichen Patienten evidenzbasierte Erkenntnisse vor.
- Alternativ kommt für die Behandlung von SD eine Umstellung der antidepressiven Therapie auf Wirkstoffe, die nicht serotonerg wirken, infrage. Dazu zählen Bupropion, Agomelatin, Tianeptin, Moclobemid, Trazodon und Mirtazapin.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben folgende Interessenkonflikte an:

KW-S: keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel

CPO: Unterstützung für Kongressbesuch durch Janssen-Cilag

AC: Beraterhonorare von Janssen und Lilly; Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von DOC Generici s.r.l., Janssen, Lilly, Lundbeck, OCM Comunicazioni S.n.c. und T&C s.r.l.

EH: keine Interessenkonflikte

Antidepressant-induced sexual dysfunction

Introduction: Although antidepressant-induced sexual dysfunction is very common it is rarely reported spontaneously by the patients or enquired by the attending physicians. In this review the risk of antidepressants for causing sexual dysfunction (SD), the therapy and prophylaxis of this SD will be evaluated.

Method: For assembling the substance-specific risks of antidepressants for causing sexual dysfunction as well as its therapy, a PubMed search was performed. The publications were evaluated according to the standards of evidence-based medicine.

Results: Particularly, serotonergic acting antidepressants such as the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), venlafaxine, and among the tricyclic antidepressants (TCA) clomipramine, amitriptyline, doxepin and imipramine show a high potential for SD with incidences up to 80%. In contrast, bupropion, agomelatine, trazodone, moclobemide, tianeptine and also mirtazapine are evaluated as more favorable. For treatment of antidepressant-induced SD evidence based findings are only available for augmentation with bupropion or the phosphodiesterase inhibitor sildenafil. Alternatively, the conversion to an antidepressant with a lower risk for SD can be chosen.

Discussion: Since sexual dysfunction does not only affect quality of life, self-esteem, the partner relationship, and the general condition, but also leads to a high dropout rate and thus recurrence rate, it should be assessed systematically before and under treatment with antidepressants.

Key words: Sexual dysfunction, sexual disorder, antidepressants, SSRI, bupropion

Literatur

- Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, et al. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther* 2012;34:113–23.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Buyukbayram A. Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:277–80.
- Bauer J, Klingmuller D. [Which antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological and andrological review]. *Nervenarzt* 2008;79:1407–15.
- Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003;19:114–24.
- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, et al. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1707–17.
- Boyarsky BK, Hirschfeld RM. The management of medication-induced sexual dysfunction. *Essent Psychopharmacol* 2000;3:39–58.
- Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, Rowland CR, et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002;36:578–84.
- Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007;4:917–29.
- Clayton AH, Zajacka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:151–6.
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, et al. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:62–7.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736–46.
- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:357–66.
- Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040–58.
- Conaglen HM. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. *Aust Prescr* 2013;36:42–5.
- Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:1485–93.
- Croft H, Settle E, Jr., Houser T, Batey SR, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643–58.
- Csoka AB, Shipko S. Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation. *Psychother Psychosom* 2006;75:187–8.
- Csoka AB, Bahrick A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 2008;5:227–33.
- DeBattista C, Solvason B, Poirier J, Kendrick E, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind study of adjunctive bupropion sustained release in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:844–8.
- Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:686–92.
- Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Spotlight on bupropion in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2008;22:613–7.
- Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68:653–89.
- Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012;26:1033–49.
- Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000;61:356–60.
- Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:801–5.
- Gil-Nagel A, Lopez-Munoz F, Serratos JM, Moncada I, et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 2006;15:142–9.
- Hartmann U, Ruffer-Hesse C. [Sexuality and pharmacotherapy. Medication-induced disorders of sexual response and pharmacotherapeutic options for the treatment of sexual dysfunctions]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:19–32.
- Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2:141–50.
- Hitiris N, Barrett JA, Brodie MJ. Erectile dysfunction associated with pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: five case reports. *Epilepsy Behav* 2006;8:418–21.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Jun;28(3):329–33.
- Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:234–42.
- Kikuchi T, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, et al. Patients' attitudes toward side effects of antidepressants: an Internet survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:103–9.
- La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review—part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:191–9.
- Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:121–7.
- Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual

- dysfunktion: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001;158:805–7.
36. McGahuey C, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000;26:25–40.
 37. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23:176–94.
 38. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:537–42.
 39. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 3):10–21.
 40. Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O, Yu JY, et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:212–9.
 41. Nurnberg HG. An evidence-based review updating the various treatment and management approaches to serotonin reuptake inhibitor-associated sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc)* 2008;44:147–68.
 42. Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman JR, Croft HA, et al. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:395–404.
 43. Oulis P, Kouzoupis AV, Koulouris G, Masdrakis VG, et al. Acute pregabalin reversal of citalopram-induced sexual dysfunction in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:362–63.
 44. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence 2009 [updated March 2009, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
 45. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S, et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:321–6.
 46. Perlman CM, Martin L, Hirdes JP, Curtin-Telegdi N, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in psychiatric inpatients. *Psychosomatics* 2007;48:309–18.
 47. Philipp M, Kohlen R, Benkert O. A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7:149–53.
 48. Ramasubbu R. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:45–50.
 49. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int* 2010;106:840–7.
 50. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol* 2011;25:370–8.
 51. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:795–808.
 52. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259–66.
 53. Serretti A, Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:142–7.
 54. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:130–40.
 55. Strohmaier J, Wust S, Uher R, Henigsberg N, et al. Sexual dysfunction during treatment with serotonergic and noradrenergic antidepressants: clinical description and the role of the 5-HTTLPR. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:528–38.
 56. Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:82–4.
 57. Svalheim S, Tauboll E, Luef G, Lossius A, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav* 2009;16:281–7.
 58. Taylor M, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. doi: 10.1002/14651858.CD003382.pub3. (Issue 5, Art. No. CD003382).
 59. Trenque T, Maura G, Herlem E, Vallet C, et al. Reports of sexual disorders related to serotonin reuptake inhibitors in the French pharmacovigilance database: an example of underreporting. *Drug Saf* 2013;36:515–9.
 60. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005;19:137–46.
 61. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, et al. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:133–41.
 62. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, Hughes AR, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993;54:459–65.
 63. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, et al. Safety reporting and adverse event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010;24:35–53.
 64. Yang BK, Donatucci CF. *Drugs and Male Sexual Function*. In: Mulcahy J [editor]. *Male Sexual Function: A Guide to Clinical Management*. 2nd ed. Totowa, New Jersey, USA: Humana Press; 2006.

? Fragen aus Klinik und Praxis ?

Sie haben ein pharmakotherapeutisches Problem, zu dem Sie gerne eine Fachmeinung hören möchten? Schreiben Sie uns. Wir leiten Ihre Frage an einen Experten weiter. Fragen und Antworten, die von breiterem Interesse sind, drucken wir auch im Heft ab.

Schicken Sie Ihre Frage formlos an:
 Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
 Fax: (07 11) 2582-283
 E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de