

Antidepressivi e disfunzione sessuale: epidemiologia, meccanismi e strategie di trattamento

Antidepressants and sexual dysfunction: epidemiology, mechanisms and management

Summary

Objective

The first choice treatment for the management of major depression (MD) consists in the use of antidepressant drugs. Early reports about such drugs, including mainly tricyclic antidepressants and mono-amino oxidase inhibitors mainly focused on their potential lethal effects. However, with the increasing use of drugs with a safer profile such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (NSRIs) and other classes, attention shifted to side effects that could undermine compliance to treatment, such as sexual side effects. The aim of the present paper is to review current evidence about sexual dysfunction related to antidepressants and its epidemiology, to prompt targeted investigation by the clinician and to provide available information about the biological mechanisms of antidepressant-related sexual dysfunction as well as the main strategies to manage this side effect.

Methods

Medline, ISI web of science, the Cochrane collaboration database and references of retrieved articles were searched for original studies and review articles focusing on the epidemiology, measurement instruments, biological informations and management strategies of antidepressant-related sexual dysfunction. Search strategy included the following terms: "antidepressants", names of every single antidepressant drug each in turn, "epidemiology", "biology", "scales" and "management" along with "sexual dysfunction" or "sexual side effects". When a review or a meta-analysis addressing a specific topic of investigation was available, we focused on such review and not on single published studies. Studies written in English published up to November 2009 were considered.

Results

Current studies suggest that antidepressant-induced sexual dysfunction should be always distinguished from sexual dysfunction related to other causes such as MD or other psychiatric disorders, medical conditions and psychological problems. Clinicians should use specific scales designed to investigate sexual dysfunction including the ASEX, CSFQ, PRESexDQ and RSI (Table I) or at least ask directly about sexual dysfunction because, otherwise, patients tend to scarcely report such side effect. Major evidence suggests that most common drugs associated with sexual dysfunction are SSRIs, clomipramine and venlafaxine. Further studies suggest that imipramine, duloxetine and phenelzine could be associated to sexual dysfunction as well, even though to a lesser extent in comparison to the drugs mentioned above. On the other hand, bupropion and, though less extensively studied, mirtazapine, moclobemide, amineptine, agomelatine, nefazodone and transdermal selegiline do not seem to be associated to sexual dysfunction (Table II). Biological studies showed that the incidence of sexual dysfunction could be directly related to the ability of a drug to enhance serotonergic transmission. Main strategies for the management of antidepressants induced sexual dysfunction include switching or adding drugs that do not cause sexual dysfunction such as bupropion or adding sildenafil or tadalafil for erectile dysfunction.

Conclusion

Sexual dysfunction is a considerable issue that should be carefully considered when an antidepressant is given. Clinicians should purposely investigate such side effects both before and after the prescription of a given antidepressant and should be aware of strategies to manage sexual dysfunction.

A. Chiesa, A. Serretti

Istituto di Psichiatria,
Università di Bologna

Key words

Antidepressants • Desire • Arousal
• Orgasm • Sexual dysfunction •
Management

Corrispondenza:

A. Chiesa, A. Serretti, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna, viale Carlo Pepoli 5, 40123 Bologna, Italia • Tel. +39 051 6584233 • Fax +39 051 521030 • E-mail: albertopnl@yahoo.it • alessandro.serretti@unibo.it

Introduzione

Il trattamento di scelta per la depressione maggiore (DM) è costituito dai farmaci antidepressivi (AD) che hanno ridotto la morbilità e la mortalità ad essa legate, favorendo una considerevole riduzione dei costi diretti e indiretti dovuti a tale disturbo¹. Mentre i primi studi sui farmaci triciclici e inibitori delle monoamino-ossidasi erano principalmente focalizzati sugli effetti potenzialmente letali ad essi correlati², a seguito dell'introduzione di farmaci più sicuri quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e altri discussi in seguito, una maggiore attenzione è stata posta su quegli effetti collaterali che, pur non essendo letali, potevano influire in maniera significativa sulla compliance al trattamento, quali la disfunzione sessuale^{3,4}.

Il crescente interesse verso questo tipo di effetti collaterali è risultato negli ultimi due decenni in un numero crescente di pubblicazioni scientifiche sull'argomento che hanno utilizzato metodologie sempre più rigorose e hanno investigato numerose questioni critiche quali la distinzione tra la disfunzione sessuale correlata al disturbo depressivo maggiore e quella legata ai farmaci utilizzati per curarlo, le metodologie più appropriate per misurare la disfunzione sessuale indotta da AD, il fornire stime realistiche riguardo alla prevalenza della disfunzione sessuale indotta da AD, i meccanismi che soggiacciono a tale disfunzione e le strategie più adatte per affrontarli.

Scopo del presente lavoro è quello di revisionare le evidenze disponibili concernenti il rapporto tra DM e disfunzione sessuale, gli strumenti utili per misurare la disfunzione sessuale, l'epidemiologia della disfunzione sessuale legata a farmaci antidepressivi, le basi biologiche di tale disfunzione e le possibili strategie di trattamento.

Metodi

Una ricerca della letteratura scientifica volta ad investigare l'epidemiologia, l'entità, le scale di misurazione, i possibili meccanismi biologici e le strategie di trattamento della disfunzione sessuale legati ai farmaci antidepressivi è stata condotta dagli autori attraverso l'utilizzo dei seguenti motori di ricerca: Pubmed/Medline, Isi Web of Science e il database della Cochrane, così come attraverso la revisione della bibliografia degli articoli trovati. La

ricerca ha incluso lavori sperimentali, *review* della letteratura e metanalisi scritti in lingua inglese pubblicati fino a novembre 2009. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state "antidepressants", il nome inglese del principio attivo di ogni singola molecola antidepressiva attualmente in commercio (ad esempio "fluoxetine") ognuna considerata individualmente, "epidemiology", "biology", "scale" e "management" in combinazione con "sexual dysfunction" e "sexual side effects". Al fine di revisionare le maggiori evidenze in maniera concisa in conformità con lo spazio disponibile, quando è stata reperita una *review* o una metanalisi della letteratura su uno specifico argomento di indagine, solo tale *review* o metanalisi è stata riportata in maniera sostitutiva rispetto ai singoli articoli. In caso contrario, nella selezione degli articoli è stata posta particolare enfasi sugli studi epidemiologici di alta numerosità campionaria e, limitatamente alla sezione "strategie di trattamento della disfunzione sessuale", sugli studi controllati randomizzati.

Risultati

Depressione maggiore e disfunzione sessuale

Prima di approfondire l'epidemiologia della disfunzione sessuale correlata agli AD, è necessario sottolineare che la DM può associarsi a disfunzione sessuale anche quando non è ancora trattata^{5,6}. Per quanto i dati sul tema siano piuttosto scarsi, un largo studio epidemiologico ha suggerito che nei soggetti affetti da DM non trattati si possa raggiungere una prevalenza del 31% di diminuzione della libido, e che, limitatamente ai pazienti di sesso maschile, si possa osservare una percentuale di disturbi dell'erezione e di eiaculazione ritardata del 35 e 47% rispettivamente, percentuali nettamente superiori rispetto ai valori osservati nella popolazione sana di controllo (6, 0 e 6% rispettivamente)⁶.

La DM, inoltre, può non essere l'unica causa di disfunzione sessuale preesistente al trattamento ma può manifestarsi in concomitanza di o peggiorare un problema di disfunzione sessuale già presente⁵. Clayton et al. hanno identificato un elevato numero di possibili cause di disfunzione sessuale che dovrebbero essere investigate prima dell'introduzione del trattamento antidepressivo e che includono altri disturbi psichiatrici, malattie medi-

che o neurologiche, abuso di sostanze, farmaci di pertinenza non psichiatrica e problemi psicologici derivanti, ad esempio, da traumi sessuali⁵. È degno di nota inoltre il fatto che la DM pare essere associata di per sé a malattie fisiche che possono portare nel tempo a disfunzione sessuale, in particolare modo le malattie cardiache⁷, a loro volta associate a molti dei fattori di rischio per disfunzione sessuale quali l'età, l'ipertensione, il diabete, le dislipidemie, l'obesità, lo stile di vita sedentario e l'abitudine al fumo⁸. Tuttavia il fatto che la DM, associata o meno ad altri disturbi, possa essere causa, conseguenza o fattore concomitante di disfunzione sessuale e i meccanismi che sottendono tale relazione appaiono ancora non del tutto chiariti⁸.

L'investigazione diretta della disfunzione sessuale attraverso l'ASEX, la CSFQ, il PRSexDQ e la RSI

Fino ad alcuni anni fa, la disfunzione sessuale legata agli AD era un effetto collaterale largamente sottostimato e scarsamente indagato. Tali questioni sono strettamente intercorrelate, come mostrano studi recenti che hanno paragonato la percentuale di disfunzione sessuale riportata spontaneamente dai soggetti rispetto alla percentuale ottenuta attraverso domande dirette o tramite la somministrazione di specifici questionari⁵. Uno studio condotto su un campione di 1022 soggetti trattati prevalentemente con SSRI⁹, ad esempio, ha mostrato come solo il 14,2% dei pazienti trattati riportava spontaneamente di soffrire di disfunzione sessuale a seguito del trattamento. Tuttavia, quando la disfunzione sessuale era indagata attraverso l'utilizzo di un questionario specificatamente designato per la sua valutazione, lo *Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire* (PRSexDQ)¹⁰, la prevalenza di disfunzione sessuale legata ad AD risultava del 58,1%. In maniera simile, i dati riportati da Hirschfeld¹¹ riguardo l'incidenza di disfunzione sessuale legata al trattamento con fluoxetina hanno mostrato come questi siano incrementati dal 2,7-7,8% nei primi studi che si basavano su quanto riportato spontaneamente dai pazienti ad una percentuale che variava tra il 34 e il 75% in studi successivi che utilizzavano domande dirette.

I primi studi che hanno investigato intenzionalmente la disfunzione sessuale legati a farmaci AD tra la metà degli anni '80 e la metà degli an-

ni '90 hanno per lo più utilizzato domande dirette o interviste semistrutturate¹²⁻¹⁶. Per quanto tali metodi forniscano risultati generalmente superiori rispetto alle segnalazioni riferite dai pazienti spontaneamente, un'analisi condotta per valutare se la diversità nella percentuale di effetti collaterali sessuali riportata nei diversi studi potesse essere correlata ad una diversità degli strumenti impiegati per valutarla, ha mostrato come essa sembri essere dipendente dallo specifico strumento utilizzato e che il semplice interrogare i pazienti potrebbe fornire una stima inferiore rispetto all'uso di specifici questionari¹⁷.

Le principali scale designate per investigare la disfunzione sessuale maggiormente utilizzate e le loro principali caratteristiche sono riportati nella Tabella I. Esse includono l'*Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX)¹⁸, il *Changes in Sexual Function Questionnaire* (CSFQ)¹⁹, la già citata PRSexDQ¹⁰ e la *Rush Sexual Inventory* (RSI)²⁰.

La ASEX¹⁸ è un breve questionario di 5 item designato per valutare gli elementi più comunemente influenzati negativamente dagli antidepressivi: desiderio, eccitazione, erezione e lubrificazione vaginale, capacità di raggiungere l'orgasmo e soddisfazione legata all'orgasmo. Il questionario maschile e quello femminile differiscono nell'item che investiga la presenza di problemi di erezione piuttosto che di lubrificazione vaginale. Ognuno degli item è valutato su una scala di Likert di 6 punti, con punteggi più alti che indicano più alti livelli di disfunzione sessuale.

La CSFQ¹⁹ è un'intervista strutturata di 35 item (36 per i maschi) designata per valutare i cambiamenti nella funzionalità sessuale legata alla malattia e al trattamento con antidepressivi. Si possono ottenere da essa un punteggio totale e dei sotto-punteggi in cinque differenti domini. I 5 domini includono: frequenza del desiderio sessuale (2 item), interesse verso il desiderio sessuale (3 item), piacere sessuale (1 item), eccitazione sessuale (3 item) e orgasmo (3 item). Ulteriori domande valutano il grado con cui il funzionamento sessuale è cambiato nel tempo, quanto è esteso il cambiamento, la natura e le probabili cause di cambiamento.

La PRSexDQ¹⁰ è una scala di 7 item. Il primo item è una sorta di screening volto ad investigare se il paziente ha una qualunque forma di disfunzione sessuale (sì/no). Il secondo item chiede se il paziente ha riportato tale disfunzione sessuale al proprio medico. I successivi 5 item investigano

TABELLA I.

Caratteristiche delle principali scale di valutazione della disfunzione sessuale. *Characteristics of the main scales designed to assess sexual dysfunction.*

Scala	Principali caratteristiche	Criteri per la diagnosi di disfunzione sessuale globale
ASEX	Scala di 5 item compilata dal paziente. I domini investigati sono: desiderio sessuale, eccitazione, erezione e lubrificazione vaginale, capacità di raggiungere l'orgasmo e soddisfazione legata all'orgasmo	≥ 19 o un qualunque item con un punteggio di 5 o di 6 o 3 item con un punteggio ≥ 4
CSFQ	Intervista strutturata di 35 item (36 per i maschi). Investiga 5 domini: frequenza del desiderio sessuale (2 item), interesse verso il desiderio sessuale (3 item), piacere sessuale (1 item), eccitazione sessuale (3 item) e orgasmo (3 item). Ulteriori domande valutano il grado con cui il funzionamento sessuale è cambiato nel tempo, quanto è esteso il cambiamento, la natura e le probabili cause di cambiamento	< 41 per le donne, < 47 per gli uomini
PRESex DQ	Scala di 7 item. Il primo investiga la presenza di una qualunque forma di disfunzione sessuale. Il secondo valuta se il paziente ne ha discusso col proprio medico. I successivi 5 item investigano le seguenti 5 dimensioni della disfunzione sessuale e la loro severità o frequenza: la perdita del desiderio, il ritardo nell'orgasmo o nell'eiaculazione, l'assenza di orgasmo o eiaculazione, la disfunzione erettile nell'uomo e l'assenza o la riduzione di lubrificazione vaginale nella donna e la tolleranza del paziente verso la disfunzione sessuale	Risposta affermativa alla prima domanda
RSI	Strumento di autovalutazione che investiga il desiderio, la soddisfazione e l'attività sessuale nel tempo. La scala consiste di 23 domande a risposta dicotomica per gli uomini e 16 per le donne. 5 ulteriori domande sono compilate sia dalle donne che dagli uomini su una scala visuale analogica	Non riportati

5 dimensioni della disfunzione sessuale e la loro severità o frequenza. Essi includono la perdita del desiderio, il ritardo nell'orgasmo o nell'eiaculazione, l'assenza di orgasmo o eiaculazione, la disfunzione erettile nell'uomo e l'assenza o la riduzione di lubrificazione vaginale nella donna (con punteggi che variano da 0 = nullo a 3 = grave), e la tolleranza del paziente verso la disfunzione sessuale (1 = buona, 2 = moderata, 3 = scarsa).

La RSI²⁰, infine, è uno strumento di auto-valutazione che investiga il desiderio, la soddisfazione e l'attività sessuale nel tempo. La scala consiste di 23 domande a risposta dicotomica (sì/no) per gli uomini e 16 per le donne. Inoltre, 5 ulteriori domande sono compilate sia dalle donne che dagli uomini su una scala visuale analogica (VAS). Il contenuto delle domande inerenti la VAS è parzialmente sovrapposto a quello delle precedenti domande dicotomiche. Ulteriori tre domande, in

fine, utilizzano una scala di Likert su cui segnare la frequenza di specifici comportamenti sessuali che includono la masturbazione, i rapporti e il sesso orale con punteggi che variano tra 0 = mai fino a 4 = più di 10 volte a settimana.

Epidemiologia della disfunzione sessuale legata a farmaci antidepressivi

La maggior parte degli studi che ha impiegato domande dirette o questionari specificatamente designati per investigare la disfunzione sessuale si è focalizzata sulla disfunzione sessuale che emergeva a seguito del trattamento in pazienti senza precedente disfunzione sessuale. Tali studi si sono in particolar modo focalizzati sugli SSRI, SNRI e sull'antagonista della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina (NDRI) bupropione. Per quanto riguarda gli studi che includevano pazienti affetti da DM che avevano già una disfunzione

sessuale all'inizio del trattamento, la maggior parte di essi ha fornito dati che suggerivano un moderato miglioramento della funzionalità sessuale dall'inizio al termine dello studio^{5,21}. Tuttavia va sottolineato che tali studi non permettono di distinguere i soggetti che vanno incontro a miglioramento della funzionalità sessuale dai soggetti che mostrano invece un peggioramento e di comprendere quindi se i soggetti che al termine dello studio presentano ancora una disfunzione sessuale sono o meno gli stessi che la riportavano già all'inizio dello studio.

Gli studi che si sono focalizzati sugli SSRI hanno mostrato come tali farmaci siano legati ad alte percentuali di disfunzione sessuale in maniera che non differisce significativamente tra le singole molecole^{9,22} (Tab. II). Negli studi che hanno investigato la disfunzione sessuale legata a fluoxetina, le percentuali di disfunzione sessuale legata al trattamento variavano tra il 14% nello studio di Dannon e colleghi che avevano utilizzato come strumento di indagine le domande dirette²³ fino al 93% nello studio di Clayton et al.²² in cui era stata somministrata la CSFQ¹⁹. Risultati simili sono stati ottenuti per la paroxetina (20-95%), l'escitalopram (35-48%), il citalopram (14-92%), la fluvoxamina (11-63%) e la sertralina (35-94%)¹⁷.

Per quanto concerne gli SNRI, i dati disponibili mostrano una percentuale di disfunzione sessuale sostanzialmente simile a quella osservata negli SSRI per la venlafaxina (10-93%) mentre una percentuale inferiore, anche se significativamente superiore rispetto a quella del placebo (si veda in seguito), è stata osservata per la duloxetina (28-46%). In maniera simile, i dati disponibili, anche se meno estensivamente studiati, riguardanti l'antidepressivo triciclico imipramina e l'inibitore delle monoamino ossidasi fenelzina hanno mostrato una percentuale di disfunzione sessuale del 32-55 e del 41% rispettivamente¹⁷.

Al contrario dei precedenti farmaci, il bupropione parrebbe non essere associato a disfunzione sessuale. I dati derivanti da diversi studi indipendenti hanno infatti mostrato come la disfunzione sessuale legata all'utilizzo di bupropione variasse tra il 5 e il 19%, un'incidenza non significativamente differente rispetto a quella osservata col placebo. In maniera simile, anche se sono stati meno estensivamente studiati, una bassa incidenza di disfunzione sessuale indotta dal trattamento è stata osservata per i seguenti farmaci: mirtaza-

pina, moclobemide, agomelatina, nefazodone e amineptina¹⁷.

Una recente metanalisi che ha aggregato i dati degli studi che investigavano la disfunzione sessuale correlata al trattamento antidepressivo attraverso domande dirette o specifici questionari¹⁷ ha mostrato un'incidenza assoluta di disfunzione sessuale indotta da tali farmaci che variava, in ordine crescente, dal 4% per la moclobemide e l'agomelatina al 7% per l'amineptina, 8% per il nefazodone, 10% per il bupropione, 24% per la mirtazapina, 26% per la fluvoxamina, 37% per l'escitalopram, 42% per la duloxetina e per la fenelzina, 44% per l'imipramina, 70% per la fluoxetina, 71% per la paroxetina, 79% per il citalopram e 80% per la venlafaxina e la sertralina, anche se ha sottolineato il fatto che alcuni di tali dati, come quelli legati alla più bassa disfunzione sessuale legata ad alcuni SSRI come la fluvoxamina e l'escitalopram rispetto ad altri, potrebbero essere dovuti all'utilizzo di scale che sono meno sensibili rispetto ad altre nel valutare l'incidenza di disfunzione sessuale. La stessa metanalisi ha anche calcolato un'incidenza dell'11,4% di disfunzione sessuale a seguito della somministrazione di placebo, mostrando come moclobemide, agomelatina, amineptina, nefazodone, bupropione e mirtazapina non differiscano in maniera significativa dal placebo, anche se solo per il bupropione sono disponibili dati consistentemente replicati¹⁷.

Disfunzione sessuale fase specifica legata agli antidepressivi

Secondo la classificazione attuale i disturbi della funzionalità sessuale sono solitamente catalogati in 4 categorie distinte. Esse includono: 1) i disturbi del desiderio sessuale, 2) i disturbi dell'eccitazione, 3) i disturbi dell'orgasmo e 4) i disturbi da dolore sessuale²⁴. Gli AD possono portare principalmente a disfunzioni delle prime tre categorie, mentre la quarta è raramente collegata all'uso di tali farmaci e pertanto non sarà qui considerata.

In base alle evidenze disponibili in letteratura, vi è generale consenso sul fatto che gli AD associati a disfunzione sessuale in generale sono gli stessi che perturbano in maniera consistente una o più delle tre fasi della disfunzione sessuale enunciate in precedenza (Tab. II). Secondo una recente metanalisi della letteratura scientifica sull'argomento¹⁷, infatti, gli AD che non erano legati a disfunzione sessuale globale nell'analisi primaria, non colpivano in maniera significativamente differente dal place-

TABELLA II
 Percentuale di disfunzione sessuale totale, del desiderio, dell'eccitazione e dell'orgasmo e relativi riferimenti bibliografici associate a farmaci antidepressivi. *Percentage of global sexual dysfunction, desire, arousal and orgasm dysfunction (and related references) associated to antidepressants drugs.*

Molecola*	Percentuale di pazienti con disfunzione sessuale totale	Percentuale di pazienti con disfunzione del desiderio	Percentuale di pazienti con disfunzione dell'eccitazione	Percentuale di pazienti con disfunzione dell'orgasmo
SSRI				
Citalopram	14-92% ^{9 22 23 44}	40-81% ^{9 22 44}	35-80% ^{9 22}	30-53% ^{9 22 23 44}
Escitalopram	35-48% ^{22 45}	3% ⁴⁶	2% ⁴⁶	30% ⁴⁶
Fluoxetina	14-93% ^{9 12-15 20 22 23 44 47 48}	8-82% ^{9 12 13 14 15 20 22}	8-80% ^{9 12-14 20 22 47 48}	20-52% ^{9 13-15 22 47 48}
Fluvoxamina	11-63% ^{9 23 49}	11-48% ^{9 49}	1-21% ^{9 49}	16-45% ^{9 49}
Paroxetina	20-95% ^{9 12-15 20 22 23 44 47 50-54}	16-84% ^{9 14 15 20 22 44 52 54}	5-80% ^{9 13 14 22 47 52 54}	11-63% ^{9 14 15 22 44 47 52 54}
Sertralina	35-94% ^{9 14 15 20 22 47 52 54-57}	16-83% ^{9 14 15 22 26 47 54 55 57 58}	9-80% ^{9 14 20 22 47 52 54-57}	13-57% ^{9 14 15 22 47 52 54-57}
SNRI				
Duloxetina	28-46% ^{22 51 53}	17% ⁴⁵	17% ⁴⁵	
Venlafaxina	10-93% ^{9 22 47 52 54 59}	16-80% ^{9 22 47 52 54 59}	20-80% ^{9 22 47 52 54}	25-58% ^{9 22 47 52 54 59}
TCA				
Amineptine	7% ⁹			
Clomipramina				50-92% ^{13 16}
Imipramina	32-55% ^{13 60}	20-27% ^{13 60}	24-31% ^{13 60}	24-31% ^{13 60}
MAOI e RIMA				
Moclobemide	4% ^{9 52 54}	12-26% ^{52 54}	0-26% ^{52 54}	0-7% ^{52 54}
Fenelzina	41% ⁶⁰	29% ⁶⁰	29% ⁶⁰	46% ⁶⁰
Selegilina transdermica		1% ⁶¹	1% ⁶¹	1% ⁶¹
ALTRI				
Agomelatina	3-4% ^{59 62}	6% ⁵⁹		9% ⁵⁹
Bupropione	5-19% ^{46 54-57 63}	4-6% ^{46 54 57}	0-11% ^{46 54 55 57 63}	0-14% ^{46 54-57 63}
Mirtazapina	24% ⁹	20% ⁹	14% ⁹	22% ⁹
Nefazodone	8% ⁹	6% ⁹	0% ⁹	2% ⁹

SSRI: inibitori specifici della ricaptazione della serotonina; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; TCA: antidepressivi triciclici; MAOI: inibitori delle mono-amino ossidasi; RIMA: inibitori reversibili delle mono-amino ossidasi.
 * Solo le molecole per quali sono disponibili dati derivati da studi dove la disfunzione sessuale è stata investigata attraverso domande dirette o specifici questionari sono state menzionate nella presente Tabella.

bo nessuna delle 3 fasi specifiche di disfunzione sessuale (desiderio, eccitazione ed orgasmo). Al-l'opposto i farmaci associati a disfunzione sessuale globale, colpivano in maniera solitamente generalizzata tutte e tre le fasi della funzionalità sessuale, con una percentuale che variava tra l'11 e il 90% e con solo piccole differenze tra uomini e donne.

Facevano eccezione la mirtazapina che era legata ad una significativa, anche se modesta, maggiore incidenza di disfunzione del desiderio sessuale rispetto al placebo, e l'escitalopram che non sembrava colpire la fase del desiderio e dell'eccitazione. In aggiunta ai dati riportati in precedenza, inoltre, vi sono evidenze^{13 16} che suggeriscono come la

clomipramina possa essere associata ad una significativa disfunzione dell'orgasmo pari all'88,4% dei soggetti trattati e che la selegilina transdermica non sia associata a disfunzione del desiderio sessuale e dell'orgasmo²⁵. Tuttavia, a causa della sequenzialità delle 3 diverse fasi della funzionalità sessuale, il peso specifico che la perturbazione di una di esse può avere sulle altre rimane ad oggi non chiaro, limitando quindi l'interpretazione dei dati disponibili.

Biologia della disfunzione sessuale legata agli antidepressivi

I dati disponibili mostrano chiaramente che la percentuale di disfunzione sessuale varia in maniera specifica da farmaco a farmaco. Tale risultato è facilmente spiegabile se si considera che farmaci diversi agiscono su differenti sistemi neurotrasmettitoriali, la cui sovra o sottostimolazione si riversa poi su specifiche vie implicate nelle varie fasi della funzionalità sessuale²⁶. Essi includono principalmente la dopamina, legata ad un aumento dei livelli di desiderio e che facilita l'erezione, la serotonina che inibisce l'eiaculazione e l'orgasmo, e la noradrenalina che a seconda dei casi può favorire l'erezione, laddove siano stimolati i recettori β , o ridurla qualora siano stimolati i recettori α ²⁷.

Gli effetti causati da diversi AD sulla disfunzione del desiderio sessuale possono essere legati a differenti fattori ognuno dei quali può avere un impatto su quelle aree del sistema nervoso che hanno la funzione di mantenere il desiderio sessuale stesso. Le evidenze attuali mostrano come il sistema mesolimbico giochi un ruolo fondamentale nel mantenimento del desiderio sessuale e come la dopamina sia il più importante neurotrasmettitore implicato nel suo mantenimento in quest'area²⁸⁻³⁰. Diversi studi hanno mostrato come un potente blocco della ricaptazione della serotonina come quello causato dagli SSRI o dalla venlafaxina sia in grado di ridurre la trasmissione dopaminergica nel sistema mesolimbico attraverso l'azione sui recettori della serotonina, in particolar modo la famiglia dei recettori di tipo 2 (5HTR2)^{30 31}.

In maniera simile, un effetto sul sistema dopaminergico potrebbe essere alla base dei disturbi dell'eccitazione sessuale. I farmaci serotoninergici, infatti, sembrano sia ridurre la dopamina a livello del sistema mesolimbico sia inibire i riflessi spinali periferici del sistema simpatico e parasimpatico che

mediano l'erezione e il rigonfiamento clitorideo che sono sotto il controllo di differenti trasmettitori tra cui, in particolare, quello serotoninergico^{28 29 32}. Inoltre, alcuni SSRI potrebbero ridurre l'ossido nitrico, un mediatore dei cambiamenti che avvengono a livello della parete vascolare, come mostrato da uno studio che aveva osservato una sua riduzione dopo la somministrazione di paroxetina ma non di nortriptilina, un farmaco che agisce principalmente sul sistema noradrenergico³³.

Anche la disfunzione dell'orgasmo potrebbe essere correlata ad una riduzione dei livelli di dopamina e di noradrenalina indotti dall'aumentata attivazione serotoninergica^{32 34 35} che, in più, indurrebbe un'alterazione del sistema simpatico e parasimpatico, il cui equilibrio è di capitale importanza per permettere l'eiaculazione e l'orgasmo^{29 32}. A sostegno di tale ipotesi, va sottolineato il fatto che farmaci come la mirtazapina e il nefazodone che includono un'azione di antagonismo anziché di agonismo del 5HTR2 non mostrano significative differenze rispetto al placebo²⁶. In aggiunta a questi dati, inoltre, il fatto che farmaci come il bupropione, che favorisce un aumento della trasmissione dopaminergica³⁶, e la moclobemide, che non ha significativi effetti anticolinergici, (anch'essi in grado di causare disfunzione sessuale)³⁷, non siano associati a significativi livelli di disfunzione sessuale, sottolinea quanto il meccanismo d'azione del farmaco sia direttamente implicato nel perturbare la funzionalità sessuale del soggetto trattato.

Ulteriori studi, inoltre, hanno recentemente mostrato che specifici polimorfismi dei geni che codificano per il glutammato³⁸ così come variazioni nella funzionalità metabolica dovuta a varianti dell'enzima CYP2D6^{39 40} potrebbero spiegare parte della varianza nell'incidenza di disfunzione sessuale tra diversi soggetti, suggerendo quindi nuove direzioni di indagine.

Strategie di trattamento di disfunzione sessuale in corso di terapia antidepressiva

Diverse strategie di trattamento della disfunzione sessuale sono state proposte, tuttavia solo poche fra esse sono state estensivamente studiate. Secondo le linee guida internazionali (quali, ad esempio, le *Maudsley Prescribing Guidelines*⁴¹), esse includono la riduzione della dose del farmaco corrente, la "vacanza terapeutica", cioè la sospensione del farmaco per uno o due giorni, che presentano

però lo svantaggio di poter portare ad una possibile ricaduta di depressione, lo *switch* o l'aggiunta di farmaci che non causano disfunzione sessuale quali il bupropione e il nefazodone, l'aggiunta di sildenafil o taladafil per la disfunzione erettile e l'attesa vigile. Per quanto riguarda l'ultima opzione, va però segnalato il fatto che, secondo un largo studio epidemiologico condotto su oltre 1022 pazienti, solo una percentuale compresa tra il 15 e il 30% dei pazienti andrebbe incontro a risoluzione spontanea della disfunzione sessuale indotta da farmaci antidepressivi nei 3-6 mesi successivi all'inizio della terapia, fornendo quindi prove non convincenti sull'impiego dell'attesa vigile come opzione terapeutica per pazienti con disfunzione sessuale emergente a seguito del trattamento⁹. All'opposto, prove più consistenti derivanti da una metanalisi di studi controllati randomizzati sui trattamenti per far fronte alla disfunzione sessuale indotta da AD⁴², hanno supportato la maggiore efficacia rispetto al placebo dello *switch* da sertralina a nefazodone, dell'aggiunta di bupropione al trattamento antidepressivo corrente e dell'aggiunta di sildenafil o taladafil per lo specifico trattamento della disfunzione erettile, mentre hanno sottolineato che altre strategie che includevano l'aggiunta di buspirone, granisetron, olanzapina, mirtazapina, yombina, ginkgo biloba ed efedrina non hanno dimostrato di fornire un miglioramento nella disfunzione sessuale significativamente superiore rispetto a quello indotto da placebo [si veda anche Bellantuono e Balestrieri, pp. 299-301]⁴³).

Conclusione

La disfunzione sessuale è una questione critica che può minare la *compliance* al trattamento farmacologico. Pur non esistendo al momento attuali dati precisi che informino sulla percentuale di pazienti che interrompe la terapia farmacologica specificatamente a causa della disfunzione sessuale emergente a seguito del trattamento con AD, tale disfunzione dovrebbe essere sempre attentamente indagata sia prima che dopo la somministrazione del trattamento farmacologico. Alla luce delle evidenze attuali che mostrano come farmaci differenti siano legati ad una diversa incidenza di disfunzione sessuale, particolare attenzione dovrebbe essere impiegata per i pazienti trattati con farmaci ad alto rischio di disfunzione sessuale. Gli SSRI e la venlafaxina sembrano essere in particolar modo

legati ad alte incidenze di disfunzione sessuale, mentre il bupropione non sembra essere associato a tale disfunzione. All'opposto può essere utilizzato come aggiunta alla terapia principale al fine di ridurre la disfunzione sessuale. Per quanto diversi rimedi per affrontare la disfunzione sessuale siano stati suggeriti fino ad oggi, i soli che hanno dimostrato efficacia in studi controllati randomizzati sono stati lo *switch* o l'aggiunta di farmaci che non inducono disfunzione sessuale come il bupropione o il nefazodone, e l'aggiunta di sildenafil o taladafil per la disfunzione erettile.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. Impact of disorders. <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index3.html> 2001.
- 2 Segraves RT, Balon R. *Sexual pharmacology: fast facts*. New York: WW Norton 2003.
- 3 Rosen RC, Lane RM, Menza M. *Effects of SSRIs on sexual function: a critical review*. J Clin Psychopharmacol 1999;19:67-85.
- 4 Rothschild AJ. *Sexual side effects of antidepressants*. J Clin Psychiatry 2000;61:28-36.
- 5 Clayton AH, Montejo AL. *Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction*. J Clin Psychopharmacol 2006;67:33-7.
- 6 Mathew R, Weinman M. *Sexual dysfunctions in depression*. Arch Sex Behav 1982;11:323-8.
- 7 Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. *The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-92.
- 8 Roose SP. *Depression: links with ischemic heart disease and erectile dysfunction*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 10):26-30.
- 9 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.
- 10 Montejo AL, Garcia M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. *Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire*. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions. Actas Esp Psiquiatr 2000;28:141-50.
- 11 Hirschfeld RM. *Care of the sexually active depressed patient*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 17):32-5.

- 12 Jacobsen FM. *Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine*. J Clin Psychiatry 1992;53:119-22.
- 13 Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. *Sexual dysfunction during antidepressant treatment*. J Clin Psychiatry 1993;54:209-12.
- 14 Hsu JH, Shen WW. *Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients*. Int J Psychiatry Med 1995;25:191-201.
- 15 Shen WW, Hsu JH. *Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients*. Int J Psychiatry Med 1995;25:239-48.
- 16 Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. *Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial*. Br J Psychiatry 1987;151:107-12.
- 17 Serretti A, Chiesa A. *Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis*. J Clin Psychopharmacol 2009;29:259-66.
- 18 McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, et al. *The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity*. J Sex Marital Ther 2000;26:25-40.
- 19 Clayton A, McGarvey EL, Clavet GJ. *The changes in sexual functioning questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity*. Psychopharmacol Bull 1997;33:731-45.
- 20 Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J. *Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory*. Psychopharmacol Bull 1997;33:755-60.
- 21 Schweitzer I, Maguire K, Ng C. *Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review*. Austr N Z J Psychiatry. 2009;43:795-808.
- 22 Clayton A, Keller A, McGarvey EL. *Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs*. J Affect Disord 2006;91:27-32.
- 23 Dannon PN, Iancu I, Lowengrub K, Gonopolsky Y, Musin E, Grunhaus L, et al. *A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder*. Clin Neuropharmacol 2007;30:326-34.
- 24 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- 25 Amsterdam JD, Bodkin JA. *Selegiline transdermal system in the prevention of relapse of major depressive disorder: a 52-week, double-blind, placebo-substitution, parallel-group clinical trial*. J Clin Psychopharmacol 2006;26:579-86.
- 26 Zajecka J. *Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction*. J Clin Psychopharmacol 2001;62(Suppl 3):35-43.
- 27 Saks B, Gillespie M. *Psychotropic medication and sexual function in women: an update*. Arch Womens Ment Health 2002;4:139-44.
- 28 Segraves RT. *Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:275-84.
- 29 Bitran D, Hull EM, Holmes GM, Lookingland KJ. *Regulation of male rat copulatory behavior by pre-optic incertohypothalamic dopamine neurons*. Brain Res Bull 1988;20:323-31.
- 30 Baldessarini RJ, Marsh E. *Fluoxetine and side effects*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:191-2.
- 31 Meltzer HY, Young M, Metz J, Fang VS, Schyve PM, Arora RC. *Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant*. J Neural Transm 1979;45:165-75.
- 32 Pollack MH, Reiter S, Hammerness P. *Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication*. Int J Psychiatry Med 1992;22:305-27.
- 33 Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. *Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor*. Psychopharmacol Bull 1996;32:653-8.
- 34 Zajecka J, Fawcett J, Schaff M, Jeffriess H, Guy C. *The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction*. J Clin Psychopharmacol 1991;52:66-8.
- 35 Crenshaw TL, Goldberg JP. *Sexual pharmacology: drugs that affect sexual functioning*. New York: WW Norton and Co. 1996.
- 36 Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM., Fibiger HC, et al. *Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity*. J Clin Psychopharmacol 1995;56:395-401.
- 37 Philipp M, Kohnen 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.
- 38 Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. *Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients*. Neuropsychopharm 2009;34:1819-28.
- 39 Zourkova A, Hadasova E. *Relationship between CYP 2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment. 2002*. J Sex Marital Ther 2002;28:451-61.
- 40 Zourkova A, Ceskova E, Hadasova E, Ravcukova B. *Links among paroxetine-induced sexual dysfunctions, gender, and CYP2D6 activity*. J Sex Marital Ther 2007;33:343-55.

- 41 Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley prescribing guidelines, 10th edition*. Andover, UK: Thompson Publishing Services 2009.
- 42 Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K. *Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials*. J Affect Disord 2002;88: 241-54.
- 43 Bellantuono C, Balestrieri M. *Antidepressivi e disfunzione sessuale*. In: *Trattato di psicofarmacologia clinica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2003.
- 44 Landen M, Hogberg P, Thase ME. *Incidence of sexual side effects in refractory depression during treatment with citalopram or paroxetine*. J Clin Psychopharmacol 2005;66:100-6.
- 45 Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M. *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.
- 46 Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, 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 Psychopharmacol 2006;67:736-46.
- 47 Ashton AK, Hamer R, Rosen RC. *Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment. A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients*. J Sex Mar Ther 1997;23:165-75.
- 48 Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, et al. *A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine*. Clin Ther 2001;23:1040-58.
- 49 Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, Stallings L, Barbato LM, van der Hoop RG, et al. *Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder*. J Clin Psychopharmacol 2004;24:118-25.
- 50 Dannon PN, Iancu I, Cohen A, Lowengrub K, Grunhaus L, Kotler M. *Three year naturalistic outcome study of panic disorder patients treated with paroxetine*. BMC Psychiatry 2004;4:16.
- 51 Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14:457-70.
- 52 Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. *Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine*. J Clin Psychopharmacol 2000;61:276-81.
- 53 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. *Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine*. J Clin Psychopharmacol 2004;24:389-99.
- 54 Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. *Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine*. Can J Psychiatry 2001;47:174-80.
- 55 Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. *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.
- 56 Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. *Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients*. J Clin Psychopharmacol 1997;58:532-7.
- 57 Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, Batey SR, Johnston JA, Donahue R, et al. *Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment*. J Clin Psychopharmacol 2002;20:122-28.
- 58 Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. *Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression*. Am J Psychiatry 2001;158:899-905.
- 59 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;28:329-33.
- 60 Harrison WM, Stewart J, Ehrhardt AA, Rabkin J, McGrath P, Liebowitz M, et al. *A controlled study of the effects of antidepressants on sexual function*. Psychopharmacol Bull 1985;21:85-8.
- 61 Amsterdam JD. *A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 2003;64:208-14.
- 62 Kennedy S. *Favorable sexual profile of agomelatine in depressed patients*. European Neuropsychopharmacology 2006;16:S319.
- 63 Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. *Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment*. Ann Clin Psychiatry 1999;11:205-15.