

Academiejaar 2010 - 2011

SEKSUELE BIJWERKINGEN VAN ANTIDEPRESSIVA

Veronique GOOSSENS

Promotor: Prof. Dr. G. T'Sjoen
Co-promotor: Dr. G. De Cuyper

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot
MASTER IN DE GENEESKUNDE

Academiejaar 2010 - 2011

SEKSUELE BIJWERKINGEN VAN ANTIDEPRESSIVA

Veronique GOOSSENS

Promotor: Prof. Dr. G. T'Sjoen
Co-promotor: Dr. G. De Cuyper

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot
MASTER IN DE GENEESKUNDE

“De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.”

6 mei 2011

Veronique Goossens

Prof. Dr. G. T’Sjoen

VOORWOORD

Ik zou in dit voorwoord graag een aantal personen willen bedanken die me geholpen hebben deze thesis te realiseren.

Eerst en vooral een hartelijk woord van dank voor mijn promotor, Prof. Dr. G. T'Sjoen en mijn co-promotor, Dr. G. De Cuypere, om tijd te maken voor feedback en begeleiding. Tijdens onze veelvuldige afspraken hebben ze me geholpen nieuwe invalshoeken te zoeken om op dit boeiende onderwerp in te gaan. Door hun eerlijke commentaren en vele verbeteringen hebben ze me uitgedaagd om dit werk te verfijnen tot wat het nu geworden is.

Mijn ouders verdienen een algemene bedanking voor hun grote steun tijdens mijn opleiding. Ze maakten de met thesis gevulde weekends meer draaglijk door te zorgen voor leuke ontspanningsmomenten.

Bedankt Patrick, om een luisterend oor te zijn wanneer ik het nodig had en om er altijd te zijn voor mij.

Ik wil ook mijn vrienden bedanken voor de welkome ontspanning en amusement. In het bijzonder nog een bedanking voor Lise, om me in te wijden in het programma 'Endnote' en voor Julie, die de taak op zich heeft genomen deze thesis grondig na te lezen.

INHOUDSTAFEL

ABSTRACT	1
INLEIDING	2
1. Seksuele stoornissen.....	2
1.1. Definitie seksuele disfunctie	2
1.2. Seksuele disfunctie door een middel	3
2. Seksuele fysiologie.....	3
3. Depressie	6
3.1. Definitie.....	6
3.2. Neurobiologische factoren bij depressie	7
3.3. Aanpak van depressie bij volwassenen en indicatie van antidepressiva	8
3.4. Andere indicaties voor antidepressiva.....	10
3.5. Klassen van antidepressiva.....	11
METHODOLOGIE	15
RESULTATEN	16
1. Single klasse studies	16
1.1. SSRI's.....	16
1.2. SNRI's.....	18
1.3. Tricyclische antidepressiva	19
1.4. Andere	19
2. Vergelijkende studies	20
DISCUSSIE.....	26
1. Seksuele disfunctie in de algemene populatie en bij depressieve patiënten	26

2. Overzicht bijwerkingen	26
3. Rapportage van seksuele bijwerkingen	30
4. Behandeling van antidepressivum geïnduceerde seksuele disfunctie	32
4.1. Afwachten	33
4.2. Dosis verlagen	33
4.3. Wisselen van antidepressivum	33
4.4. Periodiek stoppen	34
4.5. Medicamenteuze beïnvloeding.....	34
5. Ideeën voor nieuwe studies	35
6. Conclusie	36
REFERENTIELIJST	37

Lijst met afkortingen

5-HT	Serotonine
AISD	Antidepressant induced sexual dysfunction
ASEX	Arizona sexual experience scale
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
cAMP	Cyclisch adenosine monofosfaat
cGMP	Cyclisch guanosine monofosfaat
CREB	cAMP responsive element binding protein
CSFQ	Changes in sexual functioning questionnaire
DSM-IV-TR	Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition, text revision
GMP	Guanosine monofosfaat
GTP	Guanosine trifosfaat
ICD-10	International classification of diseases, tenth revision
IRSD-F	Investigator-rated sexual desire and functioning scale
MAO	Monoamine oxidase
MAOI	Monoamine oxidase inhibitor
NaSSA	Noradrenerg en specifiek serotonerg antidepressivum
NDRI	Noradrenaline en dopamine heropname inhibitor
NET	Noradrenaline transporter
NICE	National institute for health and clinical excellence
NO	Stikstofmonoxide
NRI	Noradrenaline heropname inhibitor
PDE5	Fosfodiësterase type 5
PGI-SF	Patient global impression of sexual function scale
PrSexDQ	Psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire

PTSS	Posttraumatische stresstoornis
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SARI	Serotonine antagonist heropname inhibitor
SD	Seksuele disfunctie
SERT	Serotonine transporter
Sex FX	Sex effects scale
SNRI	Selectieve noradrenaline heropname inhibitor
SR	Sustained release
SSRI	Selectieve serotonine heropname inhibitor
TCA	Tricyclisch antidepressivum
UKU	Utvalg for kliniske undersogelser
UZ Gent	Universitair ziekenhuis Gent
XR/XL	Extended release

ABSTRACT

Achtergrond: Depressieve stoornissen vormen een aanzienlijk gezondheidsprobleem, waarbij antidepressiva een belangrijke rol spelen bij de behandeling. Seksuele disfunctie is een vaak voorkomende, maar te weinig erkende bijwerking van antidepressiva. Omdat er weinig betrouwbare informatie over deze seksuele bijwerkingen bestaat, wil dit literatuuronderzoek de beschikbare studies evalueren om meer inzicht te krijgen in de problematiek van seksuele bijwerkingen. Er wordt ook ingegaan op de implicaties voor behandeling van seksuele disfuncties geïnduceerd door antidepressiva.

Methode: Dit is een gedetailleerd literatuuroverzicht van de voornaamste studies, gevonden in de laatste twintig jaar, die de seksuele disfuncties onderzochten bij patiënten die antidepressiva gebruiken. Deze werden gevonden op PubMed en via referentielijsten van andere artikels. Voor de inleiding en discussie werden via PubMed studies en reviews opgezocht.

Resultaten: De gevonden studies worden voorgesteld in samenvattende tabellen met bespreking van het design, het aantal onderzochten, de duur van de studie, het soort antidepressivum, de resultaten met betrekking tot seksuele disfuncties en hoe de bijwerkingen werden gerapporteerd.

Discussie: Door de methodologische verschillen en de variabiliteit van rapportage in de studies is het moeilijk om conclusies te trekken. Daarom moeten alle resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Bupropion komt naar voor als het antidepressivum met het meest gunstige seksueel bijwerkingenprofiel. Hoewel mirtazapine en reboxetine minder onderzocht werden, kan verondersteld worden dat door hun niet-serotonerge werking bij hen ook minder seksuele bijwerkingen voorkomen. De SSRI's en de SNRI's tonen consequent een significante vermindering van het seksueel functioneren in de verschillende studies. De vragenlijsten om seksuele bijwerkingen te rapporteren worden toegelicht, waarbij geen enkele methode reeds superioriteit heeft getoond t.o.v. de anderen.

INLEIDING

Depressieve stoornissen zijn een belangrijk gezondheidsprobleem en vormen wereldwijd de voornaamste oorzaak van suïcide. Door de beschikbaarheid van verscheidene farmacotherapeutica wordt een grote groep depressieve patiënten in eerste lijn behandeld met antidepressiva (1). Seksuele disfunctie is een zeer vaak voorkomende, maar te weinig erkende bijwerking van antidepressiva (2). Verminderd seksueel functioneren reduceert de kwaliteit van het leven (QOL, quality of life) en tast het sociaal functioneren, dat al verminderd was door de eigenschappen van een depressie, mogelijks verder aan: een beroerde gemoedstoestand, te weinig energie, verminderd vermogen om plezier te maken (3). Seksuele disfunctie veroorzaakt door antidepressiva lijkt niet belangrijk tijdens de acute behandeling van depressie, maar is een grotere zorg bij langdurige behandeling, omdat dit kan leiden tot verminderde therapietrouw. Er is dus sprake van gevaar voor recidief van de depressie (4). Omdat seksuele bijwerkingen van antidepressiva te weinig gekend zijn bij artsen, wil dit literatuuronderzoek een overzicht geven van een aantal beschikbare studies omtrent dit onderwerp. Op die manier kan een beter inzicht gecreëerd worden, zodat er in de toekomst rekening gehouden wordt met deze onaangename bijwerkingen bij het opstarten van en tijdens antidepressivumtherapie.

1. Seksuele stoornissen

1.1. Definitie seksuele disfunctie

Seksuele disfunctie wordt gedefinieerd als een verstoring van de normale fysiologische en psychologische processen betrokken bij het seksuele functioneren. Het is een complex concept dat verschillende aandoeningen omvat (5).

Meestal worden seksuele stoornissen in vier categorieën onderverdeeld: (i) problemen met seksueel verlangen: het individu heeft weinig of geen interesse in een seksuele relatie of in seksuele activiteit, er is een gedeeltelijk of volledig gebrek aan libido; (ii) problemen met seksuele opwinding: het individu heeft seksuele belangstelling of drang maar wordt niet opgewonden; (iii) orgasmestoornissen; (iv) seksuele pijnstoornissen. Deze kunnen allen primaire stoornissen zijn, waarbij het individu nooit een bevredigende seksuele relatie heeft gehad. Een secundaire stoornis is vaker voorkomend en volgt op een periode met normaal functioneren (2). Seksuele opwinding bij vrouwen resulteert in pelvische vasocongestie, zwelling van de externe genitaliën en vaginale lubricatie. Bij mannen staat seksuele opwinding synoniem aan erectie van de penis (6). Problemen met seksuele opwinding zijn dus erectiestoornissen of gebrek aan vaginale lubricatie. Deze kunnen veroorzaakt worden door

antidepressiva of door andere fysische of psychologische oorzaken (2). Orgasmestoornissen impliceren een aanhoudende vertraging of afwezigheid van het orgasme, na een normale seksuele opwindingsfase, dit zowel bij vrouwen als mannen. Seksuele pijnstoornissen komen bijna uitsluitend voor bij vrouwen en zijn bekend als dyspareunie (pijnlijke betrekkingen) en vaginisme (een onbewust spasme van de spieren in de vaginawand). Dyspareunie kan veroorzaakt worden door gebrek aan opwinding of door vaginale droogheid bij vrouwen (6).

1.2. Seksuele disfunctie door een middel

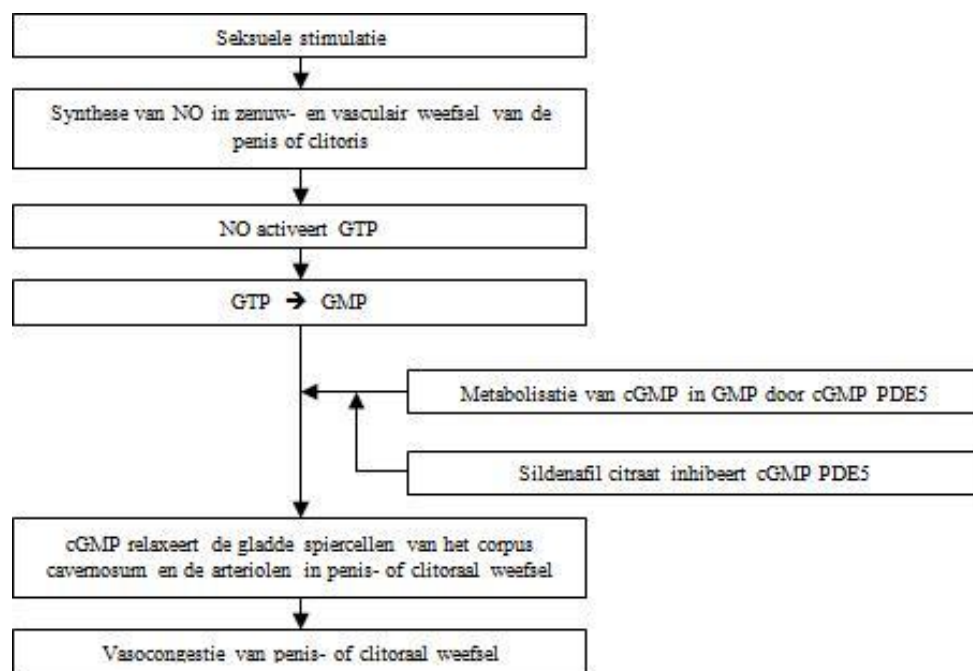
De ‘Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision’ (DSM-IV-TR) definieert seksuele disfunctie geïnduceerd door een middel (‘substance-induced sexual dysfunction’) als “een significante seksuele stoornis, die duidelijk lijden of relatieproblemen veroorzaakt. Er zijn aanwijzingen uit anamnese, lichamelijk onderzoek of laboratoriumuitslagen dat de seksuele disfunctie eerder toe te schrijven is aan het gebruik van een geneesmiddel. De symptomen ontstaan tijdens of binnen een maand na gebruik van het middel. Het geneesmiddel kan ook een oorzakelijk verband hebben met de stoornis. Bovendien is de stoornis niet toe te schrijven aan een seksuele disfunctie die niet door een middel is veroorzaakt. Dit impliceert dat de symptomen niet vooraf gaan aan het gebruik of de afhankelijkheid van het geneesmiddel; of er zijn geen andere aanwijzingen die het bestaan van een onafhankelijke (niet door het middel teweeggebrachte seksuele disfunctie) aannemelijk maken” (7). Wanneer de seksuele disfunctie volledig verklaard kan worden door een antidepressivum spreekt men van een “syndrome of Antidepressant Induced Sexual Dysfunction” (AISD) (6). Bij de meeste patiënten hebben seksuele stoornissen een multifactoriële oorzaak, daarom moeten verschillende zaken achterhaald worden: de juiste aard, oorzaak en ontwikkeling van het probleem; de kwaliteit van mogelijke relaties met andere individuen; een medische en psychiatrische voorgeschiedenis; een overzicht van onlangs gebruikte medicatie, voorgeschreven of niet; en eventueel een analyse van fysische en mentale toestand en een laboratoriumonderzoek (8).

2. Seksuele fysiologie

De fysiologische mechanismes van een normale seksuele respons omvatten een combinatie van neurogene, psychogene, vasculaire en endocriene factoren die gecoördineerd worden door de hypothalamus, het limbisch systeem en centra in de cerebrale cortex (9). Menselijk seksueel functioneren wordt beïnvloed door vele neurotransmitters zoals dopamine, serotonine, noradrenaline, acetylcholine, γ -aminoboterzuur, oxytocine, arginine-vasopressine, angiotensine II, substance P,

neuropeptide Y en vele andere (10). Om seksuele disfuncties door antidepressiva beter te begrijpen wordt hier de werking van de voornaamste neurotransmitters toegelicht die betrokken zijn bij de farmacologie van antidepressiva.

Stikstofmonoxide (NO) is een essentiële component bij peniele en eventueel clitorale vasocongestie en tumescentie. Seksuele stimulatie leidt tot NO-productie, dat de loslating van guanylaat cyclase medieert. Guanylaat cyclase zet guanosine trifosfaat om in cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). CGMP veroorzaakt relaxatie van de gladde spiercellen van de peniele arteriën en het corpus cavernosum, resulterend in een verhoogde bloedstroom naar de penis. In sommige studies wordt gesuggereerd dat dit ook in de clitoris gebeurt. Normaal wordt cGMP gemetaboliseerd door cyclische nucleotide fosfodiësterase iso-enzymes in guanosine-5'-monofosfaat. Zolang er seksuele stimulatie is, blijft cGMP productie, metabolisme en dus tumescentie behouden. Als dit proces niet volledig normaal functioneert kan erectiele disfunctie optreden (11). NO is dus betrokken bij het opwindingsproces van beide geslachten (2).



Figuur 1. Stimulatie leidt tot de productie van NO, dat een cascade activeert, leidend tot tumescentie van penis en clitoris. NO: stikstofmonoxide; GTP: guanosine trifosfaat; GMP: guanosine monofosfaat; cGMP: cyclisch guanosine monofosfaat; PDE5: fosfodiësterase type 5 (11)

Serotonine heeft primair een inhiberend effect op het seksueel functioneren doordat de activatie van serotonine (5-HT) 1B, 1C, 2A en 2B receptoren het seksueel gedrag onderdrukt. Desondanks het algemeen inhiberend effect, zou activatie van andere serotonine receptor subtypes seksueel

functioneren stimuleren: activatie van de serotonine 1A receptor verlaagt de drempel voor ejaculatie en agonisten van de serotonine 2C receptor faciliteren seksueel gedrag (11-12). Serotonine heeft een effect zowel op het centraal zenuwstelsel als perifeer. 95% van de serotonine receptoren zijn perifeer gelegen; serotonine werkt daar in op de gladde spiercellen van het vasculair systeem om vasodilatatie en vasoconstrictie teweeg te brengen. Serotonine is ook actief in perifere zenuwen, inclusief in de seksuele organen (11). Serotonine kan dus inwerken op de drie fases van het seksueel functioneren (verlangen, opwindingsfase en orgasme) (6).

Dopamine-agonisten zouden seksueel verlangen versterken, copulatiegedrag verhogen en erectie veroorzaken. Geneesmiddelen die dopamine-activiteit reduceren kunnen verzwakte of verlengde erectie (priapisme) veroorzaken, afhankelijk van de gebruikte dosis. Kleine dosissen van dopamine-antagonisten kunnen ejaculatie reeds uitstellen. Bij de vrouw is het effect van dopamine minder bestudeerd; er zou een vertraagd of geïnhibeerd orgasme optreden bij gebruik van dopamine-antagonisten (11).

Adrenaline (epinefrine) speelt bij de seksueel actieve man een rol in het behoud van de slappe toestand van de penis en bij detumescentie. In het weefsel van de penis zijn α 1-adrenerge receptoren gevonden, blokkade van deze receptoren veroorzaakt een erectie. Tijdens emissie controleert α -adrenerge stimulatie voortstuwing van sperma in de bulbair urethra. Ejaculatie impliceert sluiting van de interne sfincter door α -adrenerge werking. Bij vrouwen vergemakkelijkt adrenerge activiteit vasocongestie terwijl suppressie van adrenaline seksueel verlangen en orgasme verhindert (11). Het sympathisch (adrenerg) systeem is verantwoordelijk voor contractie van de vagina, urethra en uterus tijdens het vrouwelijke orgasme (2).

Het plasmaniveau van noradrenaline bij mannen is positief gecorreleerd met opwindingsfase, erectie en orgasme (11). Seksueel verlangen lijkt mede gemoduleerd te worden door noradrenerge invloeden uit het centraal zenuwstelsel (6). Noradrenaline is ook actief in de volledige seksuele cyclus van vrouwen (11).

Acetylcholine bevordert erectie van de penis via relaxatie van gladde spiercellen van het corpus cavernosum (11). Tijdens het mannelijk orgasme zorgt de cholinerge invloed voor emissie van prostaatvocht, voor relaxatie van de externe sfincter en voor klonische contractie van de gestreepte spieren van de penis tijdens ejaculatie (6). Vergroting van de clitoris en vaginale lubricatie zijn het resultaat van parasympathische stimulatie (via acetylcholine), dat de bloedsomloop naar het genitale weefsel verhoogt (2).

Het effect van deze neurotransmitters wordt in tabel 1 samengevat.

Tabel 1. Algemeen effect van verschillende neurotransmitters op seksueel verlangen, opwinding en orgasme. ↑: positief effect; ↓: negatief effect

Neurotransmitter	Verlangen	Opwinding	Orgasme
NO		↑	
Serotonine	↓	↓	↓
Dopamine	↑	↑	↑
Adrenaline	↑	↑	↑
Noradrenaline	↑	↑	↑
Acetylcholine		↑	↑

3. Depressie

3.1. Definitie

Een depressieve stoornis ('major depressive disorder') behoort tot de stemmingsstoornissen (7). De criteria van de DSM-IV-TR worden gebruikt om tot een diagnose te komen en om de ernst te definiëren (13). Volgens de DSM-IV-TR moet voor de diagnose van een stoornis de aanwezigheid van één of meerdere depressieve episodes vastgesteld worden. "Om een depressieve episode te diagnosticeren moeten er vijf (of meer) van de volgende symptomen aanwezig geweest zijn binnen dezelfde periode van twee weken die wijzen op een verandering ten opzichte van het eerdere functioneren: depressieve stemming gedurende het grootste gedeelte van de dag, bijna elke dag, zoals blijkt uit ofwel subjectieve mededelingen ofwel observatie door anderen; duidelijke vermindering van interesse of plezier in alle of bijna alle activiteiten gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag; duidelijke gewichtsvermindering zonder dieet of gewichtstoename, of bijna elke dag afgenomen eetlust; insomnia of hypersomnia, bijna elke dag; psychomotorische agitatie of remming, waarneembaar door anderen, bijna elke dag; moeheid of verlies van energie, bijna elke dag; gevoelens

(die waanachtig kunnen zijn) van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens, bijna elke dag; verminderd vermogen tot nadenken of concentratie of besluiteloosheid, bijna elke dag; terugkerende gedachten aan de dood, terugkerende suïcidegedachten zonder dat er specifieke plannen gemaakt zijn, of een suïdepoging of een specifiek plan om suïcide te plegen. Ten minste één van de symptomen is ofwel depressieve stemming, ofwel verlies van interesse of plezier. Symptomen die duidelijk het gevolg zijn van een somatische aandoening, middelengebruik of rouwreactie, moeten uitgesloten worden. Bovendien mag de depressieve episode niet toe te schrijven zijn aan een psychotische stoornis” (7).

Tabel 2. Criteria van een depressieve episode

A. Tenminste 5 symptomen (met 1 of 2), bijna elke dag gedurende twee weken met verandering ten opzichte van vroeger functioneren 1. Depressieve stemming of irritabiliteit 2. Interesseverlies 3. Gewichtsverlies of gewichtstoename 4. Insomnia of hypersomnia 5. Psychomotore agitatie of retardatie 6. Energieverlies 7. Gevoelens van waardeloosheid of schuld 8. Concentratieverlies of besluiteloosheid 9. Gedachten aan de dood
B. Niet ten gevolge van een somatische aandoening, door een middel of rouwreactie
C. Niet toe te schrijven aan een psychotische stoornis

In functie van het aantal symptomen, wordt een onderscheid gemaakt tussen een subklinische, milde, matige en ernstige depressie. Minder dan vijf symptomen is een subklinische depressie; vijf of zes symptomen met milde beperking is een milde depressie; een matige depressie betekent zes of meer symptomen en matige beperking; een ernstige depressie omvat de meeste symptomen en heeft een waarneembare invaliditeit (13).

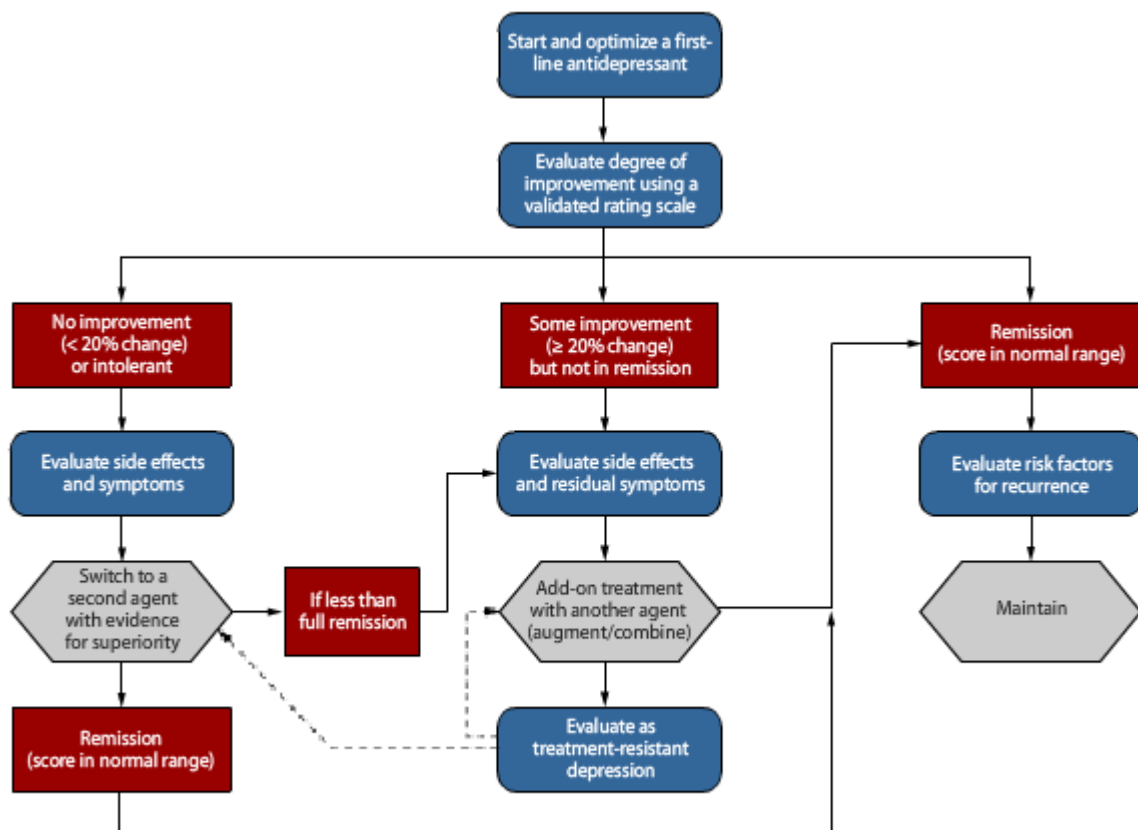
3.2. Neurobiologische factoren bij depressie

Depressieve stoornissen hebben significante neurobiologische consequenties met structurele, functionele en moleculaire wijzigingen in verscheidene gebieden van de hersenen. Een aantal gebieden in de prefrontale en limbische structuren en hun onderling verbonden circuits zijn betrokken bij affectieve regulatie. Abnormaliteiten worden gezien in verschillende neuroanatomische gebieden, zoals de ventromediale prefrontale cortex, die belangrijk is bij seksueel functioneren. De monoamine

theorie, relevant om de werking van antidepressiva te begrijpen, postuleert dat depressie geassocieerd is met lage niveaus van monoamines, vooral serotonine en noradrenaline. Receptoren voor monoamine oxidase A (MAO-A), die deze neurotransmitters specifiek metaboliseren, zijn denser op beeldvorming van patiënten met onbehandelde depressie. Door deze MAO-A overactiviteit is er globaal verlies van monoamines. Dit interageert met de densiteit van specifieke transporters voor serotonine (5-HT) en noradrenaline (14). Monoamines zoals dopamine, serotonine en noradrenaline oefenen hun effect uit door complexe biochemische veranderingen in postsynaptische receptoren in het centraal zenuwstelsel. Deze reacties worden gemedieerd door signaaleiwitten, meer bepaald G-proteïnen die, gestimuleerd door monoamines, een verandering teweeg brengen in hoe de postsynaptische neuronen reageren op de conventionele neurotransmitters (glutamaat en c-aminoboterzuur). Deze modulerende neurotransmitters zijn daarom het doelwit in de farmacotherapeutische behandeling van mentale ziektes, zoals depressie (15). Het serotoninesysteem zou een veranderde activiteit van serotonineuronen hebben; verhoogde affiniteit of upregulatie van postsynaptische 5-HT₂-receptoren en presynaptische 5-HT_{1a}-receptoren (16). De ascenderende vezels van zowel serotonine als noradrenaline ontstaan in nuclei van de hersenstam en innervieren het limbisch systeem, de prefrontale cortex en geassocieerde structuren betrokken bij de regulatie van het gemoed (14).

3.3. Aanpak van depressie bij volwassenen en indicatie van antidepressiva

Er zijn verschillende Amerikaanse en Europese richtlijnen beschikbaar om depressieve stoornissen te behandelen. In deze richtlijnen, gepubliceerd vanaf 2000, zijn de aanbevelingen voor therapie gelijkaardig en stellen ze dezelfde adviezen op om remissie te bereiken. Tijdens de laatste tien jaar hebben zich geen grote doorbraken voorgedaan op het vlak van therapie (13, 17). De basisprincipes om depressie te behandelen omvatten een volledige diagnostische evaluatie van de patiënt, toelichten dat depressie een chronische of recurrenente ziekte is, en de behandeling individualiseren naar de noden van de patiënt. Als medicatie wordt opgestart, moet er een adequate dosis en duur opgesteld worden. Dit is acht tot twaalf weken met ten minste vier weken aan een gepaste dosis. De behandeling moet voortgezet worden tot de patiënt niet alleen reageert, maar ook tot remissie bereikt wordt. Alle richtlijnen komen overeen dat antidepressivumtherapie moet aangehouden worden gedurende ten minste zes tot negen maanden, aan de dosis om genezing te bereiken. Als antidepressivumtherapie wordt opgestart, kan onderstaand schema gevolgd worden om de respons te meten en te interveniëren indien nodig (13).



'Reprinted with permission from the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT).⁵

Figuur 2. Acute behandeling met antidepressiva: meten van de respons en interveniëren als er geen of partiële respons is (13)

De Westerse richtlijnen baseren hun beslissing tot therapie op de ernst van de depressie. Naast de criteria van de DSM-IV-TR die hierboven beschreven werden, kunnen ook de “International Classification of Diseases, Tenth Revision” (ICD-10) gebruikt worden. De aanpak in eerste lijn voor matige en ernstige depressie is gelijkaardig; voor milde depressie is er een grotere variatie.

Subklinische depressie

Het voordeel van medicatie is hier onzeker. Hoe groter de ernst en de duur van de symptomen, hoe meer uitgesproken het voordeel is van antidepressiva. Als geen antidepressivum wordt gestart, impliceert de minimale behandeling follow-up en monitoring van de symptomen.

Milde depressie

De behandelingen vooropgesteld in de verschillende richtlijnen zijn: behoedzaam wachten; psychotherapie; psychosociale interventies; cognitieve gedragstherapie; monotherapie met een antidepressivum; combinatietherapie als er een voorgeschiedenis is van gebrekkige respons op

monotherapie. Het opstarten van een antidepressivum kan ofwel de voorkeur van de patiënt zijn, ofwel kan het gebruikt worden als de andere procedures tekortschieten.

Matige depressie

Alle richtlijnen stemmen in dat een antidepressivum hier een gerechtvaardigde keuze is voor de behandeling in eerste lijn. Behalve de “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) richtlijnen, adviseren ze allemaal evidence-based psychotherapie als andere optie. De NICE richtlijnen erkennen dat antidepressiva meer kosteneffectief zijn dan psychotherapie. Er wordt de keuze gegeven tussen SSRI's, SNRI's, bupropion en mirtazapine. De NICE richtlijnen zijn geneigd generische SSRI's te prefereren.

Ernstige depressie

Hier wordt de combinatie van een antidepressivum en psychotherapie vooropgesteld, elektroconvulsietherapie behoort ook tot de mogelijkheden (13).

3.4. Andere indicaties voor antidepressiva

Door de verschillende werkingsmechanismes van antidepressiva kunnen ze uiteenlopende effecten uitlokken. In het algemeen wordt aangenomen dat antidepressiva met een serotonerge werking een antidepressief, maar ook een uitgesproken anxiolytisch en antiobsessieve compulsieve werking hebben. Ze kunnen eveneens remmend werken bij stoornissen in de impulsregulatie. Stoffen met een noradrenerge werking zijn voornamelijk antidepressief en activerend.

Meer specifiek worden SSRI's voorgeschreven als een persoon met een depressieve episode bij de bipolaire stemmingsstoornis onvoldoende reageert op stemmingsstabilisatoren (bv. lithium). Omdat dit antidepressivum stemmingsinstabiliteit kan uitlokken, wordt deze behandeling gestopt bij remissie en wordt een onderhoudsbehandeling opgestart met een ander middel (bv. lithium of valproaat). De SSRI's zijn geïndiceerd als eerste stap bij de behandeling van een angststoornis. Bij non-respons kan overgeschakeld worden naar een sterk serotonerg tricyclisch antidepressivum, zoals clomipramine of imipramine. Omdat angst een gekende bijwerking is van SSRI's moet er met een lagere dosering gestart worden dan bij de depressieve stoornis om toename van angst in de eerste weken te vermijden. Er kan vervolgens opgetitreerd worden naar vergelijkbare dosissen als bij de depressieve stoornissen. Als serotonerg werkende antidepressiva ineffectief blijken bij een paniekstoornis of een sociale fobie, kan eventueel een MAO-inhibitor opgestart worden.

Stoffen die werken op het serotonerg systeem worden als monotherapie in zeer hoge dosissen gebruikt bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen. De SSRI's hebben wegens hun gunstiger bijwerkingenprofiel de voorkeur boven het tricyclische antidepressivum clomipramide.

Bij de posttraumatische stressstoornis (PTSS) is psychotherapie de eerste keuze. Als hierdoor onvoldoende effect bereikt wordt, kan een SSRI geassocieerd worden, voornamelijk als er naast de PTSS ook een depressieve stoornis aanwezig is.

Antidepressiva hebben een plaats in de behandeling van somatoforme stoornissen. In combinatie met cognitieve gedragstherapie hebben vooral TCA's een gunstig effect op chronische pijn. Zowel TCA's als SSRI's geven goede resultaten bij hypochondrie, terwijl bij morfodysforie enkel SSRI's effectief zijn.

Gekoppeld aan psychotherapie kunnen SSRI's (vnl. fluoxetine) een vermindering van het aantal eetbuien uitlokken bij een subgroep van patiënten met boulemia nervosa, onafhankelijk van de stemming van de patiënt.

Persoonlijkheidsstoornissen worden voornamelijk behandeld met psychotherapie, hoewel dit kan ondersteund worden door farmacotherapie. SSRI's hebben een positief effect op dysforie, somberheid of angst, en verminderen de neiging tot impulsief reageren (16).

Premature ejaculatie is de meest voorkomende seksuele disfunctie bij mannen. De factoren betrokken bij premature ejaculatie zijn niet goed begrepen, maar de concentratie van serotonine in het centraal zenuwstelsel zou een belangrijke rol spelen. Als farmacologische behandeling kan een chronische dagelijkse dosis van een SSRI (paroxetine, fluoxetine en sertraline) of het tricyclische antidepressivum clomipramine gebruikt worden om de tijd tot ejaculatie te vertragen en de controle hierover te verhogen (18). De storende seksuele bijwerking (vertraging van ejaculatie) van antidepressiva wordt hier dus gebruikt als behandeling (*zie verder*).

3.5. Klassen van antidepressiva

Hieronder worden verschillende klassen van antidepressiva beschreven, ingedeeld volgens hun intrinsieke werking. Er is onvoldoende evidentie dat de werkingsmechanismes van de verschillende klassen leiden tot klinisch relevante verschillen in doeltreffendheid, evenmin is er bewijs dat er verschillen zijn binnen eenzelfde groep. De keuze zal individueel bepaald worden door eerdere behandelingen met antidepressiva, contra-indicaties, ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen, kostprijs en de voorkeur van de patiënt. De drie moderne klassen van antidepressiva omvatten de selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI's), de serotonine en noradrenaline heropname inhibitoren (SNRI's) en de noradrenaline-dopamine heropname inhibitor (NDRI) bupropion. Bij de oudere standaardmedicatie van de eerste generatie horen tricyclische antidepressiva (TCA's) en monoamine oxidase inhibitoren (MAOI's). De modernere antidepressiva bieden een superieure tolerantie en veiligheid vergeleken met de oudere medicatie. Die oudere medicatie wordt

voorbehouden voor patiënten die geen voordeel hebben bij de nieuwere antidepressiva (1). Alle antidepressiva hier beschreven oefenen hun werking uit via versterking van de monoaminerge neurotransmissie. Dit gebeurt door heropnameremming van deze stoffen of vermindering van de uitstoot, maar ook door beïnvloeding van het aantal en/of de functie van de receptoren (16). In figuur 2 wordt de werking van antidepressiva op serotonerge en noradrenerge zenuwuiteinden toegelicht.

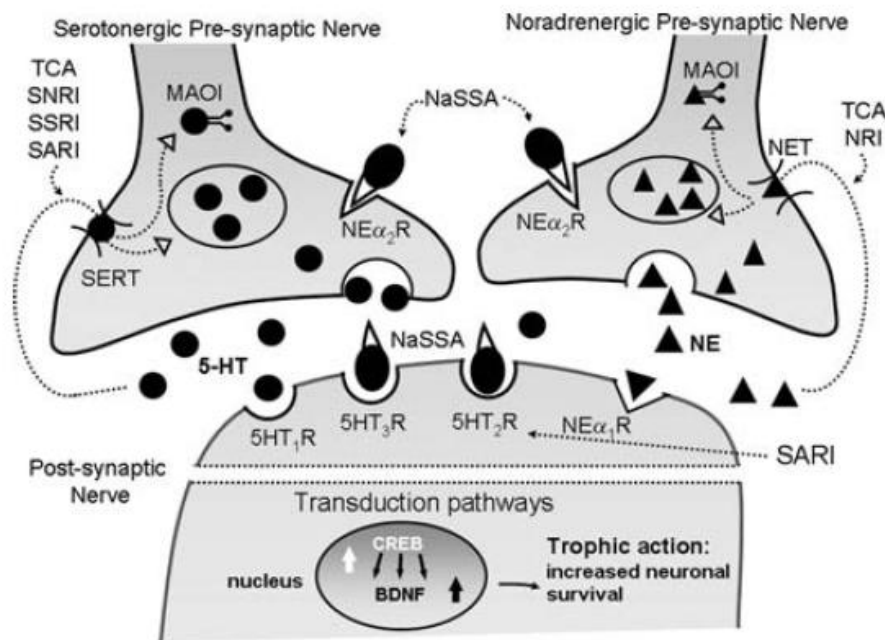


Fig. 3: De werking van antidepressiva op noradrenerge en serotonerge zenuwuiteinden. Het acuut effect op noradrenerge (NE) en serotonerge (5-HT) zenuwuiteinden wordt getoond. TCA's, NRI's, SSRI's, SNRI's en SARI's moduleren de heropname van monoamines. NaSSA's zijn antagonisten van bepaalde 5-HT receptor subtypes en werken ook als adrenerge α₂ receptor-antagonist, dus controleren ze de monoaminerge loslating. Door deze farmacologische actie op 5-HT₂ en 5-HT₃ receptoren, samen met het effect op heropname, stimuleren ze het effect van 5-HT op andere receptor subtypes, voornamelijk 5-HT_{1A}, betrokken bij depressie. De chronische effecten van antidepressiva impliceren verdere mechanismes op signaaltransductie, secundaire boodschappers en controle op transcriptie van bepaalde genen, zoals BDNF. De dopaminerge zenuwuiteinden worden niet getoond op de figuur, deze worden ook door bepaalde antidepressiva beïnvloed. Afkortingen: TCA: tricyclic antidepressant; NRI: noradrenaline reuptake inhibitor; SNRI: serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SARI: serotonin antagonist reuptake inhibitor; NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; MAOI: monoamine oxidase inhibitor; NET: noradrenaline transporter; SERT: serotonin transporter; CREB: cAMP responsive element binding protein; BDNF: brain-derived neurotrophic factor (19).

3.5.1. Selectieve serotonine heropname inhibitoren

Zes SSRI's zijn beschikbaar in de behandeling van depressie : fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram en escitalopram. Ze inhiberen allen selectief de neuronale heropname van serotonine, maar verschillen in kracht. Sertraline en paroxetine zijn de sterkste en citalopram de meest selectieve, waar fluoxetine de minst selectieve heropname inhibitor is (20). Ze hebben, in tegenstelling tot TCA's, geen effect op acetylcholine, histamine, of op α - en β -adrenerge receptoren. De verschillende SSRI's hebben een andere chemische structuur en dus belangrijke farmacologische verschillen; daarom mogen ze niet onderling gewisseld worden tijdens de behandeling (1).

3.5.2. Serotonine en noradrenaline heropname inhibitoren

De SNRI's hebben een effect op zowel serotonerge als noradrenerge neurotransmissie en omvatten venlafaxine en duloxetine. Ondanks de "dubbele heropname hypothese", die stelt dat deze groep een groter antidepressief effect zou hebben, is dit nog niet bewezen. Ze remmen de heropname meer selectief dan de TCA's, zodat er minder bijwerkingen optreden (1).

3.5.3. Bupropion

Bupropion is een noradrenaline en dopamine heropname inhibitor en heeft geen directe effecten op de serotonerge neurotransmissie (1, 21).

3.5.4. Tricyclische antidepressiva

Deze groep kreeg hun naam door hun tricyclische chemische structuur (1). Ze inhiberen noradrenaline en/of serotonine transporters, afhankelijk van hun specifieke componenten (22). TCA's blokkeren ook histaminerge, cholinerge en α 1-adrenerge receptoren, zodat er allerlei ongewenste effecten en toxiciteit in overdosis kunnen optreden (23). TCA's zijn gecontra-indiceerd bij een recent myocardinfarct (16).

3.5.5. Monoamine oxidase inhibitoren

Deze groep is een uitzondering qua werkingsmechanisme: ze beïnvloeden de neurotransmissie niet door binding met receptoren of transportereiwitten op het neuron, maar blokkeren het enzym monoamineoxidase, dat de afbraak van monoamines regelt. Er bestaan twee subtypes: MAO-A en MAO-B; het A type metaboliseert vooral serotonine en noradrenaline, betrokken bij depressie (16). Ze kunnen interageren met tyramine, waardoor ze een potentieel letale hypertensie veroorzaken en verschillende gevaarlijke interacties hebben met courant voorgeschreven medicatie (23). Daarom wordt deze groep, met als voorbeeld moclobemide, enkel nog bij therapieresistente depressie voorgeschreven (16).

3.5.6. Andere

Er zijn een aantal antidepressiva die weinig of geen effect hebben op monoamine heropname en die het MAO-enzym niet inhiberen. Hiertoe behoren trazodone, nefazodone, mirtazapine, reboxetine en tianeptine. Ze beïnvloeden de neurotransmissie in het centraal zenuwstelsel door verschillende pre- en postsynaptische noradrenaline en serotonine receptoren te inhiberen (1). Mirtazapine verbetert noradrenerge neurotransmissie door blokkade van alfa2-adrenerge receptoren, en bovendien blokkeert hij 5-HT2 en 5-HT3 receptoren, zodat de postsynaptische 5-HT1 receptor gestimuleerd wordt (24). Dit is dus een noradrenerg en specifiek serotonerg antidepressivum (NaSSA) (19). Reboxetine blokkeert selectief noradrenaline heropname en heeft geen serotonerge effecten (25). Trazodone stimuleert ook selectief de postsynaptische 5-HT1 receptor door de andere serotoninereceptoren te blokkeren (16).

3.5.7. Sint-Janskruid en agomelatine

Ter volledigheid worden deze twee behandelingen beschreven, hoewel ze niet opgenomen zijn in de richtlijnen voor behandeling van depressie en er geen studies gevonden werden m.b.t. seksuele bijwerkingen.

Het exacte mechanisme van Sint-Janskruid is niet bekend. De werking zou berusten op verminderde degradatie en niet selectieve heropname van serotonine, dopamine en noradrenaline, modulatie van neurotransmitter transport systemen en eventueel andere neuro-endocrinologische effecten (26). Omdat kruiden zonder voorschrift kunnen gebruikt worden en ze verwacht worden veilig te zijn, worden ze vaak verkozen boven farmaceutische medicatie. Sint-Janskruid is één van de meest verkochte alternatieve therapieën voor depressie. Zijn werking zou superieur zijn t.o.v. placebo en er zouden minder bijwerkingen zijn dan bij conventionele antidepressiva. Er moet echter nog verder onderzoek plaatsvinden om dit te kunnen bevestigen. Hoewel Sint-Janskruid goed zou getolereerd worden, kunnen er verschillende belangrijke interacties optreden met andere medicatie (27).

Agomelatine is een melatonerge agonist (op melatonine 1 en 2 receptoren) en een 5-HT2c receptor antagonist. Het zou een excellente tolerantie hebben en een goede effectiviteit voor matige en ernstige depressie, hoewel dit in de toekomst nog verder onderzocht moet worden (28).

METHODOLOGIE

Voor de **inleiding** werden via PubMed studies en reviews opgezocht via de termen: ‘sexual dysfunction’, ‘sexual physiology’, ‘sexual neurotransmitters’, ‘sexual neurobiology’, ‘neurobiology depression’, ‘depressive disorder classification’, ‘antidepressants’ en ‘guidelines therapy depressive disorder’. De zoekopdracht werd beperkt tot Engelstalige of Nederlandstalige artikels verschenen in de laatste twintig jaar en gekozen op basis van het abstract. Voor informatie over depressie en de verschillende antidepressiva werden ook tekstboeken geraadpleegd. De definitie van depressie werd gevonden in ‘Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV-TR’. Hoofdstukken over depressie en de behandeling van psychiatrische aandoeningen werden gevonden in het tekstboek ‘Leerboek psychiatrie’.

Voor de **resultaten** werden er Engelstalige studies gezocht op PubMed en via referenties van reviews. De nuttige zoektermen waren ‘sexual dysfunction’, ‘sexual adverse effects’, ‘tricyclics’, ‘all SSRIs’, ‘all SNRIs’, ‘desire’, ‘arousal’ en ‘orgasm’. Voor de selectie van de studies moest er voldaan zijn aan enkele inclusiecriteria. De studies moesten (i) seksuele disfunctie (SD) onderzoeken bij patiënten (dus geen gezonde vrijwilligers) die antidepressiva gebruiken (in gelijk welke dosis, voor gelijk welke indicatie); (ii) specifiek vermelden dat SD onderzocht werd door een rechtstreeks interview of via een specifieke seksuele vragenlijst; (iii) enkel antidepressiva in monotherapie toelaten; (iv) minstens tien patiënten onderzoeken; (v) handelen over een antidepressivum dat in België kan worden voorgeschreven; (vi) geen antidepressiva beschrijven die in de studie gebruikt werden als behandeling van antidepressiva geïnduceerde seksuele disfunctie. Prospectieve, retrospectieve, open-label, cross-sectionele en dubbel blinde studies werden allemaal weerhouden. Er werd geen tijdslimiet gebruikt omdat de studies naar bijwerkingen vooral dateren uit de periode dat de antidepressiva op de markt kwamen en deze dus even relevant zijn als de latere studies.

Voor de **discussie** werden er nog specifieke artikels gezocht op PubMed over de behandeling van seksuele disfunctie door antidepressiva via de zoekterm ‘treatment antidepressant induced sexual dysfunction’. De zoekopdracht werd beperkt tot Engelstalige of Nederlandstalige artikels verschenen in de laatste twintig jaar en gekozen op basis van het abstract. Verder werden artikels gevonden in referentielijsten van de gevonden studies voor de resultaten.

Alle studies werden verwerkt met het referentieprogramma “Endnote X3”.

RESULTATEN

Hieronder worden samenvattende tabellen van de gevonden studies gepresenteerd die voldeden aan de inclusiecriteria (*zie methodologie*). Sommige klassen zijn niet vertegenwoordigd omdat er geen studies gevonden werden die specifiek tot doel hadden seksuele bijwerkingen te onderzoeken.

1. Single klasse studies

1.1. SSRI's

Tabel 3. Resultaten van de studies over selectieve serotonine heropname inhibitoren

Studie	Design onderzoek	Aantal onderzochten	Duur studie	Antidepressivum	Resultaten m.b.t. seksuele disfuncties (SD)	Rapportage bijwerkingen
Jacobsen 1992 (29)	Prospectieve studie	160	2 jaar	Fluoxetine	Algemene seksuele bijwerkingen: 34% ▪ Verminderd verlangen: 10% ▪ Verminderde seksuele respons: 13% ▪ Problemen op beide domeinen: 11%	Specifieke zelfrapportage van SD
Zajecka 1997 (30)	Prospectieve studie	42	8 weken	Sertraline Paroxetine Fluoxetine	SD bij ♂ : 57% SD bij ♀ : 60% Meest frequent gerapporteerde veranderingen in seksueel functioneren bij ♂ : ▪ anorgasmie (30%) ▪ verminderd intensiteit van	Gestructureerd interview

					orgasme (25%) ▪ meer stimuli nodig om een erectie te krijgen (30%) bij ♀ : ▪ niet meer komen tot meerdere orgasmes (32%) ▪ anorgasmie (23%) ▪ verminderde gevoeligheid van de genitaliën (28%)	
Montejo-Gonzalez 1997 (31)	Prospectieve multicentrum studie	344	Niet duidelijk	Fluoxetine Paroxetine Fluvoxamine Sertraline	SD: 58% (♂ > ♀) ▪ Vertraging in orgasme en ejaculatie: paroxetine > fluoxetine, fluvoxamine, sertraline (significant) ▪ Erectiestoornissen: paroxetine > fluoxetine, fluvoxamine, sertraline SD was positief gecorreleerd met de dosis	Gestructureerd interview
Ekselius 2001 (32)	Gerandomiseerde, dubbel blinde, gecontroleerde studie	308	6 maanden	Sertraline Citalopram	SD bij een subgroep zonder SD in het begin van de studie: ▪ verminderd verlangen: 11,8% ♀ en 16,7% ♂ ▪ orgasmestoornissen: 14,3% ♀ en 18,9% ♂ ▪ ejaculatieproblemen: 25% ♂ Ernst en frequentie van SD: geen significant verschil tussen citalopram en sertraline	Uitval for Kliniske Undersogelser (UKU) side effect scale

Dannon 2004 (33)	Open label follow-up studie	143	24 maanden	Paroxetine	SD: 30,1% Verschil voor geslacht, leeftijd, drug en/of alcoholgebruik: niet significant	Niet gestructureerd klinisch interview over SD
Dannon 2007 (34)	Lange termijn gerandomiseerde, niet-blinde, vergelijkende studie	200	12 maanden	Citalopram Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine	Voorkomen van SD: - citalopram = fluoxetine = paroxetine - Fluvoxamine < citalopram, fluoxetine, paroxetine	Niet gestructureerd klinisch interview over SD

1.2. SNRI's

Tabel 4. Resultaten van de studies over serotonine en noradrenaline heropname inhibitoren

Studie	Design onderzoek	Aantal onderzochten	Duur studie	Antidepressivum	Resultaten m.b.t. seksuele disfuncties	Rapportage bijwerkingen
Hudson 2007 (35)	Open label studie	533	12 weken	Duloxetine	Gemiddelde verandering op alle domeinen van de PGI-SF: seksueel functioneren ↑ - Verbetering ♀ > ♂ (significant) voor: - Domein 2 (erectie/vaginale lubricatie) - Domein 3 (mogelijkheid om tot een orgasme te komen) - Domein 4 (algemeen seksueel functioneren) - Verbetering ♂ > ♀ voor domein 1 (seksueel verlangen)	Patient Global Impression of Sexual Function (PGI-SF) scale

1.3. Tricyclische antidepressiva

Tabel 5. Resultaten van de studie over tricyclische antidepressiva

Studie	Design onderzoek	Aantal onderzochten	Duur studie	Antidepressivum	Resultaten m.b.t. seksuele disfuncties	Rapportage bijwerkingen
Harrison 1986 (36)	Dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie	Niet vermeld in het abstract	6 weken	Imipramine	Incidentie SD imipramine > placebo (significant) Orgasme- en ejaculatiestoornissen > erectiestoornissen Incidentie SD ♂ > ♀	Gestructureerd interview

1.4. Andere

Tabel 6. Resultaten van de studie over mirtazapine

Studie	Design onderzoek	Aantal onderzochten	Duur studie	Antidepressivum	Resultaten m.b.t. seksuele disfuncties	Rapportage bijwerkingen
Boyarsky 1999 (37)	Flexibele dosis, open label, piloot studie	25	12 weken	Mirtazapine	Tijdens de behandeling verbetering van het seksueel functioneren op het domein van ▪ Verlangen: ♀ 41%, ♂ 10%	Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)

- Opwindings/lubrificatie: ♀ 52%, ♂ 23%
- Orgasme: ♀ 48%, ♂ 14%

2. Vergelijkende studies

Tabel 7. Resultaten van de vergelijkende studies

Studie	Design onderzoek	Aantal onderzochten	Duur studie	Antidepressivum	Resultaten m.b.t. seksuele disfuncties	Rapportage bijwerkingen
Kavoussi 1997 (38)	Gerandomiseerde, dubbel blinde, parallelle groep studie	248	16 weken	Bupropion SR Sertraline	Orgasmestoornissen: sertraline > bupropion (significant)	Specifieke vragen over orgasme
Coleman 1999 (39)	Gerandomiseerde, dubbel blinde, multicentrum studie	364	8 weken	Bupropion SR Sertraline	▪ Orgasmestoornissen: sertraline (35%) > bupropion SR (10%), placebo (14%) (significant) ▪ Vermindering seksueel genoeg: sertraline > bupropion SR, placebo (significant)	Gestructureerd interview
Croft 1999 (40)	Multicentrum, gerandomiseerde, dubbel blinde, dubbel dummy, parallelle groep studie	360	8 weken	Bupropion SR Sertraline	▪ Orgasmestoornissen: sertraline (40%) > bupropion SR (12%), placebo (8%) (significant) ▪ Seksueel genoeg: S 65%, B 75%, P 77% ▪ Seksuele opwindingsstoornissen: S 12%, B 6%, P 2%	Gestructureerd interview
Kennedy 2000 (41)	Prospectief onderzoek	107	14 weken	Moclobemide Paroxetine Sertraline	▪ Stoornis in het verlangen: ♂ (38 tot 50%) > ♀ (26 tot 32%) (significant)	Sexual Function Questionnaire (versie 1)

				Venlafaxine	▪ Stoornis in opwinden en orgasme: ♂ = ♀ ▪ Incidentie SD : - ♂ : geen significant verschil tussen de 4 antidepressiva - ♀ : sertraline en paroxetine > moclobemide (significant) - moclobemide < venlafaxine < sertraline en paroxetine (30 à 70%)	
					gunstige therapierespons → medicatie geïnduceerde SD ↓	
Segraves 2000 (42)	Gerandomiseerde, dubbel blinde, multicentrum studie	248	16 weken	Bupropion SR Sertraline	SD: sertraline (63% ♂ en 41% ♀) > bupropion SR (15% ♂ en 7% ♀) (significant) vier patiënten, allen behandeld met sertraline, stopten vroegtijdig met de studie wegens SD	Gestructureerd interview
Coleman 2001 (43)	Multicentrum, gerandomiseerde, dubbel blinde, dubbel dummy, parallelle groep studie	456	8 weken	Bupropion SR Fluoxetine	▪ Orgasmestoornissen: fluoxetine > bupropion SR, placebo (significant vanaf week 2) ▪ Slechter seksueel functioneren, verminderd seksueel verlangen en opwindingsstoornissen: fluoxetine > bupropion SR,	Gestructureerd interview

					placebo (gedurende heel de studie)	
Montejo 2001 (10)	Multicentrum, prospectieve, open-label studie	1022	April 1995-februari 2000	Fluoxetine Fluvoxamine Sertraline Paroxetine Citalopram Mirtazapine Moclobemide Venlafaxine	Incidentie SD: ▪ SSRI's - fluoxetine: 57,7% - sertraline: 62,9% - fluvoxamine: 62,3% - paroxetine: 70,7% (erectiele disfunctie↑ bij ♂ (significant) en vaginale lubricatie↓ bij ♀ (significant)) - citalopram: 72,7% - algemeen : - verminderd verlangen en vertraagd orgasme meest frequent; - erectiestoornissen < orgasmeproblemen (significant) ▪ mirtazapine (24,4%) < SSRI's (significant) ▪ moclobemide: 3,9% ▪ venlafaxine: 67,3% (verminderd verlangen en vertraagd orgasme meest frequent; orgasmeproblemen > erectieproblemen (significant))	Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ)
Clayton 2002 (44)	Cross-sectionele, observationele studie	6297	Niet duidelijk	Bupropion Bupropion SR	Prevalentie SD bij een subpopulatie patiënten zonder andere mogelijke	Changes in Sexual Functioning

				Citalopram Fluoxetine Mirtazapine Paroxetine Sertraline Venlafaxine Venlafaxine XR	oorzaken van SD: bupropion SR < citalopram, paroxetine, sertraline, venlafaxine XR (significant) De kans om SD te ontwikkelen t.o.v. bupropion SR (7%): ▪ x6 voor citalopram en venlafaxine XR (30%) ▪ x5 voor paroxetine en sertraline ▪ x4 voor fluoxetine	Questionnaire (CSFQ)
Detke 2004 (45)	Gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie	367	6 maanden	Duloxetine Paroxetine	Incidentie SD duloxetine 46,5% < paroxetine 62,8% Geen significant verschil tussen duloxetine, paroxetine en placebo	ASEX
Goldstein 2004 (46)	Gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie	353	8 weken	Duloxetine Paroxetine	Orgasmeproblemen: paroxetine (34,4%) > duloxetine (28,6%) > placebo (16,7%) (verschil niet significant)	ASEX
Delgado 2005 (47)	Dubbel blinde, placebo- en paroxetine gecontroleerde studie	1466	8 weken	Duloxetine Paroxetine	Incidentie acute SD: ▪ duloxetine, paroxetine > placebo (significant) ▪ duloxetine < paroxetine (significant) Verschil tussen ♂ en ♀ niet significant	ASEX
Clayton 2006 (48)	2 identieke gerandomiseerde, dubbel blinde, parallelle groep studies	830	8 weken	Bupropion XR Escitalopram	Orgasmeproblemen en verminderd seksueel functioneren: ▪ Bupropion XL < escitalopram (significant) ▪ Verschil bupropion XL en placebo niet significant ▪ Escitalopram > placebo (significant)	Specifieke vragen of orgasme CSFQ

					Gemiddelde verandering in CSFQ score voor alle domeinen: escitalopram < bupropion XL (slechter seksueel functioneren bij escitalopram) (significant)	
Kennedy 2006 (49)	Gerandomiseerde, dubbel blinde studie	141	8 weken	Bupropion SR Paroxetine	SD bij ♀ : geen significant verschil SD bij ♂ : ▪ Paroxetine: seksueel functioneren ↓ ▪ Bupropion: geen significant verschil	Sex Effects Scale (Sex FX) en Investigator-Rated Sexual Desire and Functioning Scale (IRSDF)
Langworth 2006 (50)	Gerandomiseerde, dubbel blinde studie	357	24 weken	Reboxetine Citalopram	Meest voorkomende bijwerking bij escitalopram: SD Anorgasmie bij seksueel actieve ♀ : reboxetine (5,9%) < escitalopram (39%) Effect op depressie gelijk	Sexual Function scale
Thase 2006 (51)	Dubbel blinde, multicentrum studie	348	12 weken	Bupropion XL Venlafaxine XR	Verandering CSFQ score bij patiënten met normaal seksueel functioneren vóór de studie: ▪ Bupropion XL = ▪ Venlafaxine XR ↓ (significant) Vanaf week 2 was er een duidelijk verschil te zien tussen de gemiddelde scores	CSFQ
Clayton 2007 (52)	Dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie	114	8 maanden	Escitalopram Duloxetine	▪ SD na 8 weken therapie: escitalopram (48,7%) > duloxetine (33,3%), placebo (16,7%) (significant) ▪ SD na 12 weken therapie: geen	CSFQ

					significant verschil tussen escitalopram en duloxetine ▪ Gunstig effect van de behandeling (bij escitalopram en duloxetine): seksueel functioneren ↑ (significant) ▪ Geen remissie van depressie bij behandeling: seksueel functioneren ↓ (significant)	
Kennedy 2008 (53)	Dubbel blinde, multicentrum studie	276	12 weken	Agomelatine Venlafaxine XR	SD: agomelatine < venlafaxine XR (significant) Achteruitgang op de 'Sex Effects Scale' domeinen van verlangen en orgasme: venlafaxine XR > agomelatine (significant)	SexFX

DISCUSSIE

1. Seksuele disfunctie in de algemene populatie en bij depressieve patiënten

Vooraleer de percentages van seksuele bijwerkingen door antidepressiva kunnen geïnterpreteerd worden, is het noodzakelijk de incidentie van seksuele disfunctie te kennen in de algemene bevolking en bij patiënten met een depressie.

Het voorkomen van seksuele disfuncties in de algemene bevolking is weinig bestudeerd en betrouwbare informatie is schaars. Percentages variëren aanzienlijk tussen verschillende studies, waarschijnlijk door verschillen in de studiepopulatie en in het type seksuele disfunctie dat onderzocht werd. In het algemeen kan gesteld worden dat seksuele disfunctie meer voorkomt bij vrouwen (tot 48%) dan bij mannen (tot 36%). Vrouwen klagen meestal over moeilijkheden om opgewonden te raken en om een orgasme te bereiken, en/of over verminderd seksueel verlangen. Bij mannen kwam premature ejaculatie het meest frequent voor als seksuele disfunctie. Deze informatie toont aan dat seksuele disfuncties zeker niet zeldzaam zijn in de algemene populatie (5).

Omdat depressie geassocieerd is met verlies van interesse, energieverlies, verminderd zelfvertrouwen en het onvermogen om plezier te beleven, is het vanzelfsprekend dat het seksueel functioneren ook wordt aangetast. Bovendien kan het, door verhoogd gevoel van irritatie en sociale teruggetrokkenheid, moeilijker zijn om een intieme relatie te behouden (5). De prevalentie van seksuele disfunctie bij depressieve patiënten ligt dus hoger dan in de algemene populatie. Tot 70% van de depressieve patiënten ervaren problemen met seksueel functioneren, met verminderd libido als meest voorkomende klacht (5, 54). Erectiestoornissen zouden dubbel zoveel voorkomen bij depressieve mannen t.o.v. niet-depressieve controles (47).

2. Overzicht bijwerkingen

Door methodologische verschillen en variabiliteit van rapportage in de studies is het moeilijk om conclusies te trekken over de precieze prevalentie of incidentie van seksuele bijwerkingen. Bovendien bemoeilijkt de hoge prevalentie van seksuele disfunctie in de algemene en depressieve populatie onvermijdelijk het vaststellen van verdere seksuele problemen geassocieerd met het antidepressivumgebruik. Onderstaande conclusies dienen dus met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. De gerandomiseerde, dubbel blinde, gecontroleerde studies zijn hier de meest betrouwbare omdat het te beoordelen antidepressivum vergeleken wordt met een ander soort antidepressivum of met placebo. Dit bij een vergelijkbare groep patiënten met dezelfde klachten.

Omdat de soort therapie door randomisatie werd verdeeld, kunnen hieruit geldige conclusies getrokken worden.

In de tabel van de **SSRI's** worden de geobserveerde seksuele bijwerkingen getoond: verminderd verlangen, verminderde seksuele respons, vertraging in orgasme en ejaculatie, en erectiestoornissen (dit allen in vergelijking met het begin van de studies). Verminderd verlangen en vertraagd orgasme zouden het meest voorkomen, met orgasmeproblemen significant frequenter dan erectiestoornissen volgens de studie van Montejo (2001). Specifiek voor mannen wordt in de studie van Zajecka (1997) anorgasmie, verminderde intensiteit van het orgasme en meer stimuli nodig om een erectie te bekomen vermeldt; vrouwen tonen problemen met het bekomen van meerdere orgasmes, moeilijkheden om een orgasme te bereiken, verminderde gevoeligheid van de genitaliën en verminderde vaginale lubricatie. Het is niet mogelijk om een specifiek bijwerkingenpatroon te vinden voor elk individueel SSRI, waarschijnlijk doordat serotonine effect heeft op de drie fases van de seksuele respons (verlangen, opwinding en orgasme). Uitzondering hierop is paroxetine, dat in de studie van Montejo-Gonzalez (1997) significant meer vertraging in orgasme, ejaculatie en erectiestoornissen veroorzaakt. Ook de studie van Montejo (2001) toont een significant hogere incidentie van erectiestoornissen bij paroxetine. De erectiestoornissen kunnen verklaard worden door het feit dat paroxetine NO synthase inhibeert, waardoor de beschikbaarheid van NO daalt, met geassocieerde verminderde erectie (55). Er werd geen significant verschil aangetoond tussen de verschillende soorten SSRI's, tussen beide geslachten en tussen verschillende leeftijden. In de vergelijkende studie van Clayton (2002) komt seksuele disfunctie t.o.v. bupropion SR relatief zes keer meer voor bij citalopram, vijf keer meer bij paroxetine en sertraline, en vier keer meer bij fluoxetine. Dit verschil is waarschijnlijk het gevolg van hun verschil in kracht (*zie inleiding*). De algemene prevalentie van seksuele bijwerkingen door SSRI's varieert in de gevonden studies tussen 34 en 73%. Deze hoge prevalenties kunnen theoretisch verklaard worden doordat SSRI's de heropname van serotonine inhiberen, waardoor meer serotonine beschikbaar is op de postsynaptische receptoren. Door het algemeen inhiberend effect van serotonine worden deze seksuele bijwerkingen veroorzaakt (*zie inleiding*).

In de groep van de **SNRI's** wordt een verschil opgemerkt tussen duloxetine en venlafaxine. In de twaalf weken durende open-label studie van Hudson (2007) was er op verschillende domeinen van het seksueel functioneren een verbetering te noteren. Omdat er echter niet vergeleken werd met placebo of een ander antidepressivum weten we niet of dit het gevolg was van andere factoren zoals remissie van de depressie. In de vergelijkende studies zien we dat duloxetine minder seksuele bijwerkingen veroorzaakt dan de SSRI's en meer dan placebo, hoewel deze aangetoonde verschillen niet altijd significant zijn. Venlafaxine toont meer consistent een significante vermindering van seksueel

functioneren in de vergelijkende studies. De studie van Montejo (2001) toont een incidentie van 67,3% patiënten met seksuele bijwerkingen, met verminderd verlangen en vertraagd orgasme als meest frequent gerapporteerde disfunctie. De studie van Clayton (2002) toont venlafaxine op gelijke hoogte met citalopram bij de kans om seksuele disfunctie te ontwikkelen relatief t.o.v. bupropion SR (maal zes). Het verschil tussen duloxetine en venlafaxine zou verklaard kunnen worden door het feit dat duloxetine een evenwicht veroorzaakt tussen serotonine en noradrenaline heropname, waar venlafaxine dosisafhankelijk meer serotonine of noradrenaline heropname inhibeert (54). Ook bij de SSRI's kan geen specifiek seksueel bijwerkingenprofiel afgeleid worden uit de studies. Een theoretische verklaring van deze seksuele bijwerkingen kan gevonden worden bij de inhibitie van heropname van serotonine en noradrenaline. Omdat serotonine primair een negatief en noradrenaline een positief stimulerend effect heeft op het seksueel functioneren, zou het negatieve effect van serotonine gecompenseerd kunnen worden door noradrenaline (*zie inleiding*). Dit verklaart waarom duloxetine qua prevalentie van seksuele bijwerkingen tussen placebo en de SSRI's zit in de vergelijkende studies. Doordat venlafaxine dosisafhankelijk meer inwerkt op serotonine of noradrenaline, kan zijn verwachte prevalentie theoretisch minder goed geschat worden.

Bupropion werd in verscheidene gerandomiseerde, dubbel blinde, gecontroleerde studies vergeleken met SSRI's of venlafaxine. Uit al deze studies kan geconcludeerd worden dat bupropion, dat geen effect heeft op de serotonerge neurotransmissie, een significant beter seksueel tolerantieprofiel heeft dan de SSRI's of dan venlafaxine. Er kon telkens geen significant verschil aangetoond worden tussen bupropion en placebo, wat wijst op een bijna afwezigheid van seksuele bijwerkingen bij bupropion. Naast zijn niet-serotonerge werking remt bupropion de heropname van noradrenaline en dopamine. Deze neurotransmitters hebben beiden een stimulerend effect op het seksueel functioneren, waardoor bupropion theoretisch zelfs een positief effect zou kunnen hebben op de seksuele status van de patiënt, hoewel dit niet specifiek tot uiting kwam in de resultaten van de studies (*zie inleiding*).

Weinig studies werden gevonden met betrekking tot seksuele bijwerkingen van **tricyclische antidepressiva en MAO-inhibitoren**, dit wellicht omdat ze andere ernstige bijwerkingen veroorzaken die prioritair zijn om te onderzoeken. Bovendien worden ze door de komst van nieuwere antidepressiva momenteel minder voorgeschreven. Tricyclische antidepressiva kunnen door modificatie van serotonine transporters seksuele bijwerkingen veroorzaken, hoewel hun specifieke werking op het seksueel functioneren niet voorspeld kan worden. Dit door de inwerking op vele andere neurotransmitters, die al dat niet een positief effect hebben op het seksueel functioneren. Er werd maar één studie gevonden die voldeed aan de inclusiecriteria; deze toonde inderdaad een significant verschil met placebo, waarbij imipramine meer seksuele disfunctie veroorzaakte. Twee

vergelijkende studies onderzochten de MAO-inhibitor moclobemide. Deze demonstreerden beiden dat moclobemide weinig seksuele bijwerkingen veroorzaakt vergeleken met SSRI's en venlafaxine, waarschijnlijk door zijn niet-serotonerg werkingsmechanisme. Dit gunstig gegeven weegt echter niet op tegen de andere, potentieel levensbedreigende bijwerkingen die MAO-inhibitoren kunnen veroorzaken.

Mirtazapine geeft in de studie van Boyarsky (1999) een verbetering in seksueel functioneren op verschillende domeinen. In de studie van Montejo (2001) geeft mirtazapine significant minder bijwerkingen dan de SSRI's. Omdat er nog geen gerandomiseerde, dubbel blinde, vergelijkende studies gevonden werden, moet de lage frequentie van seksuele bijwerkingen nog verder onderzocht worden. In theorie blokkeert mirtazapine de heropname van noradrenaline, wat dus een seksueel stimulerend effect geeft. Bovendien inhibeert het de postsynaptische 5-HT₂ en 5-HT₃ receptoren, zodat de postsynaptische werking van 5-HT₁ gestimuleerd wordt. Op die manier worden er minder postsynaptische serotonine receptoren gestimuleerd én is er het positief seksueel effect van de werking van serotonine op de 5-HT_{1A} receptor. Deze bevindingen zouden, samen met de positieve werking van noradrenaline, kunnen verklaren waarom mirtazapine minder seksuele bijwerkingen veroorzaakt t.o.v. andere antidepressiva.

Theoretisch zou **reboxetine**, één van de weinige antidepressiva zonder serotonerg effect, weinig tot geen seksuele bijwerkingen mogen veroorzaken. Door zijn inhibitie van noradrenaline heropname zou het zelfs een positief effect kunnen hebben op het seksueel functioneren. Enkel de studie van Langworth (2006) focust op reboxetine, waarbij in vergelijking met citalopram minder seksuele bijwerkingen voorkomen.

Algemeen komt in de meeste studies naar voor dat er geen significant verschil aangetoond kan worden tussen beide geslachten. De frequentie en de mate van ernst van seksuele bijwerkingen van antidepressiva zijn afhankelijk van het type antidepressivum en de gebruikte dosis. In de studie van Clayton (2007) verbetert het seksueel functioneren significant bij een gunstig effect van de antidepressieve behandeling. Bupropion komt naar voor als het antidepressivum met het meest gunstige seksuele bijwerkingenprofiel. Hoewel mirtazapine en reboxetine minder onderzocht werden, kan men veronderstellen dat door hun niet-serotonerge werking ook bij hen minder seksuele bijwerkingen voorkomen. In tabel 8 wordt een overzicht gegeven van het klinisch effect (zoals gevonden in de studies) van de verschillende antidepressiva op het seksueel functioneren. Omdat er te weinig gegevens zijn over de tricyclische antidepressiva en de MAO-inhibitoren zijn deze niet opgenomen in de tabel.

Tabel 8. Klinisch effect op het seksueel functioneren bij therapie met SSRI's, SNRI's, bupropion, mirtazapine en reboxetine. ↑ : positief effect; ↓ : negatief effect; = : geen effect

Antidepressivum	Verlangen	Opwinding	Orgasme
SSRI's	↓	↓	↓
SNRI's	↓	↓	↓
Bupropion	=	=	=
Mirtazapine	= of ↑	= of ↑	= of ↑
Reboxetine	=	=	=

3. Rapportage van seksuele bijwerkingen

Hoewel seksueel functioneren een belangrijke plaats inneemt in het leven van de patiënt, worden problemen door antidepressiva vaak niet herkend of aangepakt door de behandelende arts. Dit kan een gevolg zijn van sociale barrières, te weinig kennis over seksueel functioneren, onvoldoende vaardigheid om de seksuele voorgeschiedenis te bevragen, onvoldoende kennis over de behandeling van seksuele disfuncties of angst dat de vragen verkeerd geïnterpreteerd worden (44). Ondanks verhoogde openheid met betrekking tot seksualiteit in onze maatschappij bestaan er nog altijd taboes, waardoor vele patiënten beschaamd zijn om seksuele problemen te bespreken met hun arts. Dit is voornamelijk het geval als de arts van een ander geslacht is of een andere culturele achtergrond heeft (2).

In klinische studies die bijwerkingen van antidepressiva onderzochten, werd tot nu toe te veel gebruik gemaakt van spontane rapportage door de patiënt. Deze methode is niet betrouwbaar en leidt tot zeer lage of afwezige prevalenties van seksuele bijwerkingen; daarom was het gebruik van spontane rapportage een exclusie criterium voor de studies in de resultaten. Specifieke studies over seksuele bijwerkingen van antidepressiva tonen hogere incidenties, hoewel er nog steeds discrepanties voorkomen tussen de resultaten, waarschijnlijk door een verschil in sensitiviteit tussen de methodes om de seksuele bijwerkingen te rapporteren (56).

In de studies bij de resultaten hierboven werden diverse methodes gebruikt om seksuele bijwerkingen vast te stellen. Tien studies maakten gebruik van een **klinisch interview**, al dan niet gestructureerd. Deze interviews kunnen seksuele disfuncties detecteren d.m.v. meerkeuzevragen over de seksuele fases en veranderingen die opgetreden zijn. Omdat deze interviews niet gestandaardiseerd zijn, is het moeilijk hieruit conclusies te trekken. De “**Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Side Effect Scale**” werd gebruikt in één studie en is een semigestructureerd interview dat vijf aspecten van seksueel functioneren beschrijft (32).

Gestandaardiseerde vragenlijsten, specifiek voor seksuele disfunctie, werden gebruikt in vijftien studies.

De ‘**Changes in Sexual Functioning Questionnaire**’ (CSFQ) is een gevalideerd en betrouwbaar instrument dat seksueel functioneren voorstelt als een score op 36 items. Er bestaat ook een kortere versie met 14 items (de CSFQ-14), die even betrouwbaar is als de uitgebreide variant. Via zelfrapportage worden deze items zoals plezier, verlangen, opwinding en orgasme bevraagd. Lagere scores zijn geassocieerd met verminderd seksueel functioneren (48, 57).

De ‘**Arizona Sexual Experience Scale**’ (ASEX) is een meetschaal met vijf items, die huidig seksueel functioneren onderzoekt. Er wordt een score opgesteld o.b.v. vragen over seksueel verlangen, opwinding, vermogen om een orgasme te bereiken, vaginale lubricatie bij vrouwen en erectie bij mannen. De totale score varieert van 5 tot 30, waarbij een hogere score slechter seksueel functioneren inhoudt; de grens van seksuele disfunctie zou bereikt worden vanaf een score van 19 of meer (8). De ASEX is een gevalideerd instrument in vergelijkende studies (5).

Deze twee bovenstaande methodes werden het meest gebruikt in de gevonden studies, maar er werden nog andere methodes gehanteerd om systematisch seksueel functioneren te bevragen. De ‘**Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire**’ (PrSexDQ) bestaat uit zeven items refererend naar seksueel functioneren. Het eerste item screent of de patiënt enige seksuele disfunctie heeft. Het tweede item onderzoekt of de patiënt reeds een seksuele disfunctie gemeld heeft aan zijn/haar dokter. Item drie tot zeven scoort vijf dimensies van seksuele disfunctie volgens frequentie en ernst. De score voor en na behandeling kan eventueel een statistisch significant verschil tonen. Uit studies blijkt dat deze methode betrouwbaar, goed uitvoerbaar en sensitief voor veranderingen in seksueel functioneren is (10). De ‘**Sex Effects Scale**’ (Sex FX) is een kort interview met dertien items dat de ernst en frequentie van seksuele disfunctie onderzoekt op de domeinen van verlangen, opwinding, orgasme en algemene seksuele tevredenheid. Hogere scores zijn geassocieerd met een beter level van seksueel functioneren (49). De betrouwbaarheid en validiteit van de test is vergelijkbaar met die van de CSFQ (58). Seksueel functioneren kan ook onderzocht worden met de ‘**Investigator-Rated Sexual Desire and Functioning Scale**’(IRSD-F). Deze bevestigt de aan- of

afwezigheid van een seksuele stoornis in verlangen, een seksuele opwindingsstoornis of een orgasme probleem (volgens de DSM-IV-TR criteria). Het onderzoekt ook de algemene tevredenheid over het seksueel functioneren. Een verminderde kwaliteit van seksueel functioneren gaat gepaard met een hogere score (49). De ‘**Patient Global Impression of Sexual Function scale**’ (PGI-SF) is een onderzoeksmethode die via vier vragen seksueel verlangen, erectie of vaginale lubricatie, mogelijkheid om orgasme te bereiken en algemeen seksueel functioneren bevraagt. Elke vraag wordt gescoord van 1 (geen disfunctie) tot 5 (ernstige disfunctie) (35).

Deze specifieke vragenlijsten hebben meer kans om seksuele disfunctie op te merken, zeker als het probleem mild of matig is in ernst. Toch zijn er ook mogelijke nadelen verbonden: door suggestiviteit van de vragen kunnen te veel problemen worden gerapporteerd; beïnvloedbare patiënten kunnen symptomen melden wanneer ze gevraagd worden, hoewel ze niet objectief aanwezig zijn. Een ander nadeel is dat deze specifieke vragenlijsten meer tijd en inspanning vragen van de arts en de patiënt omdat ze bij elk bezoek moeten afgenomen worden.

De ideale beoordelingswijze moet duidelijk zijn, gevoelig genoeg zijn om kleine veranderingen in seksueel functioneren op te merken, differentiëren tussen seksuele disfunctie en variatie van het normale en moet toepasbaar zijn op specifieke doelgroepen (56). Geen van bovenstaande vragenlijsten heeft tot nu toe superioriteit getoond t.o.v. de andere, daarom is verder onderzoek nodig om de voor- en nadelen van elk beschikbaar instrument aan te tonen. Omdat uit dit onderzoek blijkt dat de CSFQ en de ASEX, beiden gevalideerde en betrouwbare methodes, de meest frequente rapportagemiddelen zijn, kunnen vooral deze verder onderzocht worden, om zo tot een universele methode te komen die in elke toekomstige studie kan toegepast worden. In België is de vertaalde versie van de CSFQ-14 beschikbaar om seksuele nevenwerkingen in kaart te brengen (*zie bijlagen*).

4. Behandeling van antidepressivum geïnduceerde seksuele disfunctie

Eerst dient vermeld te worden dat seksuele bijwerkingen te vermijden zijn door de keuze van het soort antidepressivum. Alvorens de behandelende arts een therapie opstart, moet het seksueel functioneren van de patiënt zo correct mogelijk bevraagd worden. Indien goed seksueel functioneren van belang is voor de patiënt, dient er gekozen te worden voor een middel met bewezen lage percentages van seksuele bijwerkingen: bupropion, mirtazapine of reboxetine.

De behandelingsstrategie moet afgestemd worden op de individuele patiënt en is afhankelijk van verschillende factoren zoals effectiviteit van de huidige behandeling, andere bijwerkingen, comorbiditeit en ernst van de seksuele bijwerkingen (59). Het is belangrijk etiologische factoren op te

helderen en bevorderende factoren zoals diabetes mellitus, schildklierdisfunctie en neurologische, urologische of gynaecologische afwijkingen uit te sluiten; daarom moet telkens een grondige anamnese gebeuren om het begin en de oorsprong van de symptomen op te sporen (54).

Er dient opgemerkt te worden dat onderstaande behandelingen nog onvoldoende onderzocht werden , daarom is de evidentie beperkt (60).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Start met antidepressivum met gunstig seksueel bijwerkingenprofiel- Wachten tot adaptatie optreedt- Dosis verlagen tot de minimaal effectieve dosis- Veranderen naar een ander antidepressivum met minder seksuele bijwerkingen- Periodiek stoppen- Medicamenteuze beïnvloeding met bv. fosfodiësterase-inhibitoren |
|--|

Tabel 8: Behandelingsmogelijkheden van antidepressivum geïnduceerde seksuele disfunctie

4.1. Afwachten

Seksuele bijwerkingen zouden verbeteren met de tijd, voornamelijk als de klachten mild zijn en meteen na het starten van de medicatie zijn ontstaan (59). Deze strategie is effectief bij de minderheid van de patiënten. Bij sommige patiënten kan voortzetting van de behandeling van een effectief antidepressivum leiden tot enige vermindering in seksuele disfunctie, vooral als de dosis reeds gereduceerd werd tot het minimale effectieve level (6).

4.2. Dosis verlagen

Omdat seksuele bijwerkingen dosisafhankelijk zouden zijn, kan graduele dosisreductie nuttig zijn. Deze strategie kan enkel gebruikt worden bij patiënten die een volledige antidepressieve respons bereikt hebben, en indien de effectiviteit van het antidepressivum niet in het gedrang komt. Als naast seksuele disfuncties ook andere bijwerkingen voorkomen, kan deze methode geprobeerd worden. Deze patiënten moeten opgevolgd worden voor eventuele opflakking van depressieve symptomen (59).

4.3. Wisselen van antidepressivum

Theoretisch zou overschakelen naar een antidepressivum met minder seksuele bijwerkingen

(bupropion, mirtazapine of reboxetine) een effectieve strategie zijn. In de praktijk moet echter ook rekening gehouden worden met de effectiviteit van het initiële antidepressivum. Indien het oorspronkelijk antidepressivum effectief was, kan relaps optreden als overgeschakeld wordt op een antidepressivum van een andere klasse. Daarom kan best gewisseld worden met een antidepressivum met gelijkaardig farmacologisch profiel. Voor patiënten met een partiële respons op het oorspronkelijk antidepressivum en met veel last van seksuele en andere bijwerkingen kan deze strategie geprobeerd worden (59).

4.4. Periodiek stoppen

Periodiek stoppen kan effectief zijn bij het gebruik van SSRI's met een korte halfwaardetijd (bv. sertraline en paroxetine) (59). In de studie van Rothschild (1995) werd vastgesteld dat periodiek stoppen van sertraline en paroxetine gedurende drie dagen een significante verbetering in seksueel functioneren gaf terwijl er geen recidief van depressieve symptomen optrad (61). Hierbij moet de patiënt voldoende geïnformeerd worden over de onttrekkingssymptomen die kunnen optreden. Het belang van therapietrouw moet benadrukt worden om te vermijden dat het periodiek stoppen te vaak wordt ingeroepen, met risico op recidief; daarom wordt deze methode niet gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van slechte compliantie (59).

4.5. Medicamenteuze beïnvloeding

4.5.1. Fosfodiësterase-inhibitoren

Het gebruik van selectieve fosfodiësterase type 5-inhibitoren zoals sildanefil (viagra®) heeft de grootste en meest consistente graad van evidentie bij mannelijke patiënten met antidepressivum geïnduceerde erectiele disfunctie (60, 62). Gelijktijdig gebruik van antidepressiva interfereert niet met de doeltreffendheid van fosfodiësterase-inhibitoren als behandeling van erectiestoornissen. Het effect op erectiestoornissen door gebruik van antidepressiva is gelijkaardig aan het resultaat dat verkregen wordt bij behandeling voor andere oorzaken (63). Hoewel de vrouwelijke fysiologie vergelijkbaar is met die van mannen, werd het gebruik van fosfodiësterase-inhibitoren bij vrouwen nog onvoldoende onderzocht. In één RCT wordt een significante reductie getoond van seksuele bijwerkingen bij het gebruik van sildanefil bij vrouwen (vooral vertraagd orgasme en onvoldoende lubricatie), terwijl de behandeling met antidepressiva kon voortgezet worden (62). Deze recente bevinding zou dus betekenen dat fosfodiësterase-inhibitoren bij beide geslachten kunnen gebruikt worden zonder discontinuatie van het effectieve antidepressivum. In de praktijk wordt deze techniek bij vrouwen echter nog niet toegepast.

4.5.2. Andere

Het is nog onduidelijk of de additie van bupropion voordelig is, hoewel er wel reeds aangetoond is dat bupropion in monotherapie geassocieerd is met minder seksuele bijwerkingen.

Er zijn geen studies die een significant voordeel of nadeel demonstreren bij additie van olanzapine, mirtazapine, yohimbine, granisetron, amantadine, G. Biloba of efedrine. Meer uitgebreide studies moeten uitgevoerd worden om kleine behandelingseffecten te kunnen opmerken (63).

5. Ideeën voor nieuwe studies

Meer prospectieve en observationele, voornamelijk adequaat gerandomiseerde, dubbel blinde studies die specifiek seksueel functioneren als eindpunt bestuderen, zijn nodig om zowel de ware prevalentie van seksuele bijwerkingen te onderzoeken, als om evidence-based behandelingen op te stellen van antidepressivum geïnduceerde seksuele disfuncties (64). Studies om seksuele disfuncties door antidepressiva te onderzoeken moeten sterk genoeg zijn om normale varianten in seksueel functioneren te differentiëren van seksuele disfunctie geassocieerd met depressie en/of angst, en van seksuele problemen door antidepressivumgebruik. De ideale studie is prospectief, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd en onderzoekt een gedefinieerd diagnostische, voldoende grote populatie. Vergelijkingen tussen verschillende antidepressiva kunnen enkel gevalideerd worden in direct vergelijkende onderzoeken, waarbij de dosis van elk antidepressivum equivalent effectief moet zijn (5). De ideale methode om seksueel functioneren te beoordelen moet duidelijk zijn, gevoelig genoeg zijn om kleine veranderingen in seksueel functioneren op te merken, moet kunnen differentiëren tussen seksuele disfunctie en variatie van het normale en moet toepasbaar zijn op specifieke doelgroepen (56). De gevalideerde vragenlijsten hierboven besproken kunnen gebruikt worden voor de beoordeling van seksueel functioneren (*zie rapportage van seksuele bijwerkingen*). Het seksueel functioneren moet bij het begin van de studie en op vaste tijdstippen gedurende het verloop van de studie bevraagd worden. Sponsoring door farmaceutische firma's moet vermeden worden om gunstige beïnvloeding van resultaten te vermijden of er moet streng gecontroleerd worden op het verloop van deze gesponsorde studies. Nieuwe studies zijn nodig zowel voor antidepressiva reeds op de markt als voor die nog in ontwikkeling, om artsen en patiënten adequaat te kunnen informeren zodat seksuele bijwerkingen in acht genomen worden bij de beslissing welk antidepressivum wordt opgestart (64).

6. Conclusie

Zowel depressieve stoornissen als seksuele disfuncties vormen belangrijke gezondheidsproblemen in de algemene bevolking. Depressieve stoornissen zijn in eerste lijn dikwijls een indicatie voor antidepressiva, waarbij seksuele disfunctie een vaak voorkomende, maar te weinig erkende bijwerking is. Omdat seksuele disfuncties zich ook voordoen in de algemene populatie en bij depressieve patiënten, is het moeilijk de ware prevalenties van seksuele bijwerkingen door therapie met antidepressiva te achterhalen. In dit literatuuronderzoek werd geprobeerd conclusies te trekken uit de beschikbare studies. Uit deze onderzoeken is gebleken dat een te grote variabiliteit bestaat tussen de verschillende studies en dat verder onderzoek nodig is om adequate richtlijnen op te stellen qua keuze van antidepressivum bij patiënten waar goed seksueel functioneren van belang is. Bupropion, mirtazapine en reboxetine zijn voorlopig, zowel in de studies als theoretisch, naar voor gekomen als voorkeursmedicatie bij deze indicatie. Als seksuele bijwerkingen toch optreden, zijn er meerdere behandelingsstrategieën beschikbaar, hoewel de evidentie tot nu toe beperkt is. Hoewel seksuele bijwerkingen belangrijk kunnen zijn voor de patiënt, mag niet uit het oog verloren worden dat inadequaat behandelde depressie fataal kan zijn, door het verhoogd risico op suïcide. Onderbehandeling van depressie kan veel grotere gevolgen hebben dan het voorkomen van mogelijke seksuele bijwerkingen (5).

REFERENTIELIJST

1. Koenig AM, Thase ME. First-line pharmacotherapies for depression-what is the best choice? *Pol Arch Med Wewn* 2009;119 (7-8):478-86.
2. Schweitzer I, Maguire K, NG C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust New Zeal J Psychiatr* 2009;43:795-808.
3. Baldwin D. Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. *Expert Opin Drug Safety* 2004;3:457-70.
4. Hirschfeld R. Care of the sexually active depressed patient. *J Clin Psychiatry* 1999;60:32-5.
5. Montgomery S, Baldwin D, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002;69:119-40.
6. Ellison J. Antidepressant-induced sexual dysfunction : review, classification, and suggestions for treatment. *Harvard Rev Psychiatry* 1998;6:177-89.
7. American Psychiatric Association. *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV-TR*. Harcourt, Amersfoort, 2007.
8. Williams V, Baldwin D, Hogue S, Fehnel S, Hollis K, Edin H. Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 European countries : a cross-sectional patient survey. *J Clin Psychiatry* 2006;62(2):204-10.
9. Baldwin D, Thomas S, Birtwistle J. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997;1:47-58.
10. Montejo A, Llorca G, Izquierdo J, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents : a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(3):10-21.
11. Meston C, Frohlich P. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1012-30.
12. Hull E, Muschamp J, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 2004;83:291-307.
13. Davidson J. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e04.
14. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball S, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61:2030-40.
15. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 2005;54 (Suppl 1):24-7.
16. Hengeveld M. *Leerboek Psychiatrie*. De Tijdstroom, Utrecht, 2009.

17. Gelenberg A. A review of the current guidelines for depression treatment. *J Clin Psychiatry* 2010;71(7):e15.
18. Giuliano F, Hellstrom W. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008;102(6):668-75.
19. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2985–3008.
20. Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467-89.
21. Thase ME, Clayton AH, Haight B, Thompson A, Modell J, Johnston J. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):329-33.
22. Stahl S, Grady M, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10(9):732-47.
23. Feighner J. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60:4-11.
24. Gelenberg A, Laukes C, McGahey C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000;61:356-60.
25. Kent J. SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-8.
26. Butterweck V. Mechanism of action of St. John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs* 2003;17:539-62.
27. Howland R. Update on St. John's Wort. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2010;48(11):20-4.
28. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):117-26.
29. Jacobsen F. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry* 1992;53(4):119-22.
30. 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(4):755-60.
31. Montejo-González A, Llorca G, Izquierdo J, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo 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(3):176-94.
32. Ekselius L, von Knorring L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(2):154-60.
 33. Dannon P, 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).
 34. Dannon P, 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(6):326-34.
 35. Hudson J, Perahia D, Gilaberte I, Wang F, Watkin J, Detke M. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open-label study. *BMC Psychiatry* 2007;28:7-42.
 36. Harrison W, Rabkin J, Ehrhardt A, Stewart J, McGrath P, Ross D, et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(3):144-9.
 37. Boyarsky B, Haque W, Rouleau M, Hirschfeld R. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999;9(4):175-9.
 38. Kavoussi R, Segraves R, Hughes A, Ascher J, Johnston J. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58(12):532-7.
 39. Coleman C, Cunningham L, Foster V, Batey S, Donahue R, Houser T, 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(4):205-15.
 40. Croft H, Settle EJ, Houser T, Batey S, Donahue R, Ascher J. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21(4):643-58.
 41. Kennedy S, Eisfeld B, Dickens S, Bacchiochi J, Bagby R. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4):276-81.
 42. Segraves R, Kavoussi R, Hughes A, Batey S, Johnston J, 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* 2000;20(2):122-8.

43. Coleman C, King B, Bolden-Watson C, Book M, Segraves R, Richard N, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23(7):1040-58.
44. Clayton AH. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4):357-66.
45. Detke M, Wiltse C, Mallinckrodt C, McNamara R, Demitrack M, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(6):457-70.
46. Goldstein D, Lu Y, Detke M, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack M. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):389-99.
47. Delgado L, Brannan S, Mallinckrodt C, Tran P, McNamara R, Wang F, 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.
48. Clayton A, Croft H, Horrigan J, Wightman D, Krishen A, Richard N, 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(5):736-46.
49. Kennedy S, Fulton K, Bagby R, Greene A, Cohen N, Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51(4):234-42.
50. 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(2):121-7.
51. Thase ME, Clayton AH, Haight B, Thompson A, Modell J, Johnston J. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(5):482-8.
52. 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.
53. Kennedy S, 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(3):329-33.

54. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-97.
55. Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer C. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *Br J Pharmacol* 2001;134:1190-4.
56. Haberfellner E. A review of the assessment of antidepressant-induced sexual dysfunction used in randomized, controlled clinical trials. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:173-82.
57. Keller A, McGarvey E, Clayton A. Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *J Sex Marital Ther* 2006 32(1):43-52.
58. Kennedy S, Rizvi S, Fulton K, Ellis J, Quilty L, Ravindran L. The sex effects scale: pilot validation in a healthy population. *Psychopharmacol Bull* 2010;43(3):15-25.
59. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62:35-43.
60. Taylor M. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8(6):431-6.
61. Rothschild A. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1514-6.
62. Numberg H, Hensley P, Heiman J, Croft H, Debattista C, Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(4):395-404.
63. Taylor M, Rudkin L, Hawton K. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2005;88:241-54.
64. Gregorian R, Golden K, Bahce A, Goodman C, Kwong W, Khan Z. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1577-89.

BIJLAGES

1. Toestemming voor bruikleen van figuur 1



Wednesday, February 23, 2011

Permission Granted Notification

Client Number: 17436
Request Number: 28004

Veronique Goossens

Pastoor Stepmanlaan 27
9100 Sint-Niklaas, BELGIUM

In response to your request to use:

Journal	Citation	Year	Specific Item
Archives of General Psychiatry	57 (11): 1012-1030	2000	Figure 1

PERMISSION has been GRANTED for the following use:

Reproduction for use in a thesis entitled: "Sexual Dysfunctions of Antidepressants" at Ghent University, Belgium.
For June 2011

Rights granted herein are non-exclusive for reproduction in print, online and electronic media as specified in this request. If the permission requested is for inclusion of AMA material in a book or CD-ROM, such permission is granted for the single edition only as specified in this request.

Your credit line must include the name of the publication, issue date, volume and page number, as well as "Copyright © (Year of Publication) American Medical Association. All rights reserved."

2. Toestemming tot bruikleen van figuur 3

SPRINGER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

This is a License Agreement between Veronique Goossens ("You") and Springer ("Springer") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Springer, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	2613121077585
License date	Feb 20, 2011
Licensed content publisher	Springer
Licensed content publication	Cellular and Molecular Life Sciences
Licensed content title	Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects
Licensed content author	Cristina Lanni
Licensed content date	Jan 1, 2009
Volume number	66
Issue number	18
Type of Use	Thesis/Dissertation
Portion	Figures
Author of this Springer article	No
Order reference number	
Title of your thesis / dissertation	Sexual dysfunctions of antidepressants
Expected completion date	May 2011
Estimated size(pages)	40
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Introduction

The publisher for this copyrighted material is Springer Science + Business Media. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Limited License

With reference to your request to reprint in your thesis material on which Springer Science and Business Media control the copyright, permission is granted, free of charge, for the use indicated in your enquiry. Licenses are for one-time use only with a maximum distribution equal to the number that you identified in the licensing process.

This License includes use in an electronic form, provided it is password protected or on the university's intranet, destined to microfilming by UMI and University repository. For any other electronic use, please contact Springer at (permissions.dordrecht@springer.com or permissions.heidelberg@springer.com)

The material can only be used for the purpose of defending your thesis, and with a maximum of 100 extra copies in paper.

Although Springer holds copyright to the material and is entitled to negotiate on rights, this license is only valid, provided permission is also obtained from the (co) author (address is given with the article/chapter) and provided it concerns original material which does not carry references to other sources (if material in question appears with credit to another source, authorization from that source is required as well). Permission free of charge on this occasion does not prejudice any rights we might have to charge for reproduction of our copyrighted material in the future.

Altering/Modifying Material: Not Permitted

However figures and illustrations may be altered minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of the author(s) and/or Springer Science + Business Media. (Please contact Springer at permissions.dordrecht@springer.com or permissions.heidelberg@springer.com)

Reservation of Rights

Springer Science + Business Media reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

Copyright Notice:

Please include the following copyright citation referencing the publication in which the material was originally published. Where wording is within brackets, please include verbatim.

"With kind permission from Springer Science+Business Media: <book/journal title, chapter/article title, volume, year of publication, page, name(s) of author(s), figure number(s), and any original (first) copyright notice displayed with material>."

Warranties: Springer Science + Business Media makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

Indemnity

You hereby indemnify and agree to hold harmless Springer Science + Business Media and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

No Transfer of License

This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without Springer Science + Business Media's written permission.

No Amendment Except in Writing

This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of Springer Science + Business Media, by CCC on Springer Science + Business Media's behalf).

Objection to Contrary Terms

Springer Science + Business Media hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and Springer Science + Business Media (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Jurisdiction

All disputes that may arise in connection with this present License, or the breach thereof, shall be settled exclusively by the country's law in which the work was originally published.

Other terms and conditions:

v1.2

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK10934733.

Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

Make Payment To:

Copyright Clearance Center

Dept 001

P.O. Box 843006

Boston, MA 02284-3006

For suggestions or comments regarding this order, contact Rightslink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

3. CSFQ-14 versie voor vrouwen

VRAGENLIJST OVER VERANDERINGEN IN SEKSUEEL FUNCTIONEREN

(Belgian Dutch version of CSFQ-F-C)

Naam _____

Datum _____

OPMERKING : Dit is een vragenlijst over seksuele activiteit en seksueel functioneren. Met seksuele activiteit bedoelen we geslachtsgemeenschap, masturbatie, seksuele fantasieën en andere activiteiten.

1. Vergeleken met de periode waarin u het meest genot ervaarde, hoeveel plezier of genot ondervindt u momenteel in uw seksleven?

- ☐ 1-Geen plezier of genot
- ☐ 2-Weinig plezier of genot
- ☐ 3-Een beetje plezier of genot
- ☐ 4-Veel plezier of genot
- ☐ 5-Heel veel plezier of genot

2. Hoe vaak bent u seksueel actief (geslachtsgemeenschap, masturbatie, enz.)?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

3. Hoe vaak verlangt u ernaar om seksueel actief te zijn?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

4. Hoe vaak heeft u seksuele gedachten (denken aan seks, seksuele fantasieën)?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

5. Geniet u van boeken, tijdschriften, films, muziek of kunst met een seksuele of erotische inhoud?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

6. Hoeveel plezier of genot beleeft u aan het fantaseren over en het denken aan seks?

- ☐ 1-Geen plezier of genot
- ☐ 2-Weinig plezier of genot
- ☐ 3-Een beetje plezier of genot
- ☐ 4-Veel plezier of genot
- ☐ 5-Heel veel plezier of genot

7. Hoe vaak raakt u seksueel opgewonden?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

8. Wanneer u opgewonden wordt, raakt u dan gemakkelijk opgewonden ?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
- ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
- ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
- ☐ 5-Altijd

9. Is uw vagina voldoende vochtig ('nat') tijdens seksuele activiteit?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
- ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
- ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
- ☐ 5-Altijd

10. Hoe vaak raakt u opgewonden maar verliest u dan uw interesse tijdens seksuele activiteit?
- ☐ 5-Nooit
 - ☐ 4-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
 - ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
 - ☐ 2-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
 - ☐ 1-Altijd

11. Hoe vaak heeft u een orgasme tijdens seksuele activiteit?
- ☐ 1-Nooit
 - ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
 - ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
 - ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
 - ☐ 5-Altijd

12. Kunt u een orgasme krijgen op het moment dat u dat wilt tijdens seksuele activiteit ?
- ☐ 1-Nooit
 - ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
 - ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
 - ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
 - ☐ 5-Altijd

13. Hoeveel plezier of genot beleeft u aan uw orgasme?
- ☐ 1-Geen plezier of genot
 - ☐ 2-Weinig plezier of genot
 - ☐ 3-Een beetje plezier of genot
 - ☐ 4-Veel plezier of genot
 - ☐ 5-Heel veel plezier of genot

14. Hoe vaak heeft u een pijnlijk orgasme?
- ☐ 5-Nooit
 - ☐ 4-Zelden (één keer per maand of minder)
 - ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
 - ☐ 2-Vaak (meer dan twee keer per week)
 - ☐ 1-Elke dag

_____ = Genot (Vraag 1)
_____ = Verlangen/Frequentie (Vraag 2 + Vraag 3)
_____ = Verlangen/Interesse (Vraag 4 + Vraag 5 + Vraag 6)
_____ = Opwinding (Vraag 7 + Vraag 8 + Vraag 9)
_____ = Orgasme/Klaarkomen (Vraag 11 + Vraag 12 + Vraag 13)
_____ = **Totale CSFQ Score** (Vragen 1 t.e.m. 14)

4. CSFQ-14 versie voor mannen

VRAGENLIJST OVER VERANDERINGEN IN SEKSUEEL FUNCTIONEREN

(Belgian Dutch version of CSFQ-M-C)

Naam _____

Datum _____

OPMERKING : Dit is een vragenlijst over seksuele activiteit en seksueel functioneren. Met seksuele activiteit bedoelen we geslachtsgemeenschap, masturbatie, seksuele fantasieën en andere activiteiten.

1. Vergeleken met de periode waarin u het meest genot ervaarde, hoeveel plezier of genot ondervindt u momenteel in uw seksleven ?

- ☐ 1-Geen plezier of genot
- ☐ 2-Weinig plezier of genot
- ☐ 3-Een beetje plezier of genot
- ☐ 4-Veel plezier of genot
- ☐ 5-Heel veel plezier of genot

2. Hoe vaak bent u seksueel actief (geslachtsgemeenschap, masturbatie, enz.)?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

3. Hoe vaak verlangt u ernaar om seksueel actief te zijn?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

4. Hoe vaak heeft u seksuele gedachten (denken aan seks, seksuele fantasieën)?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

5. Geniet u van boeken, tijdschriften, films, muziek of kunst met een seksuele of erotische inhoud?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

6. Hoeveel plezier of genot beleeft u aan het fantaseren over en het denken aan seks?

- ☐ 1-Geen plezier of genot
- ☐ 2-Weinig plezier of genot
- ☐ 3-Een beetje plezier of genot
- ☐ 4-Veel plezier of genot
- ☐ 5-Heel veel plezier of genot

7. Hoe vaak heeft u een erectie, of u nu seksueel actief bent of niet ?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

8. Krijgt u gemakkelijk een erectie?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
- ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
- ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
- ☐ 5-Altijd

9. Kunt u een erectie behouden tijdens seksuele activiteit?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
- ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
- ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
- ☐ 5-Altijd

10. Hoe vaak heeft u pijnlijke, langdurige erecties tijdens seksuele activiteit?

- ☐ 5-Nooit
- ☐ 4-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 2-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 1-Elke dag

11. Hoe vaak heeft u een zaadlozing tijdens seksuele activiteit?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 4-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 5-Elke dag

12. Kunt u een zaadlozing krijgen op het moment dat u dat wilt tijdens seksuele activiteit?

- ☐ 1-Nooit
- ☐ 2-Zelden (veel minder dan de helft van de keren)
- ☐ 3-Soms (ongeveer de helft van de keren)
- ☐ 4-Vaak (veel meer dan de helft van de keren)
- ☐ 5-Altijd

13. Hoeveel plezier of genot beleeft u aan uw orgasme?

- ☐ 1-Geen plezier of genot
- ☐ 2-Weinig plezier of genot
- ☐ 3-Een beetje plezier of genot
- ☐ 4-Veel plezier of genot
- ☐ 5-Heel veel plezier of genot

14. Hoe vaak heeft u een pijnlijk orgasme?

- ☐ 5-Nooit
- ☐ 4-Zelden (één keer per maand of minder)
- ☐ 3-Soms (meer dan één keer per maand, tot twee keer per week)
- ☐ 2-Vaak (meer dan twee keer per week)
- ☐ 1-Elke dag

_____ = Genot (Vraag 1)

_____ = Verlangen/Frequentie (Vraag 2 + Vraag 3)

_____ = Verlangen/Interesse (Vraag 4 + Vraag 5 + Vraag 6)

_____ = Opwinding/Erectie (Vraag 7 + Vraag 8 + Vraag 9)

_____ = Orgasme/Zaadlozing (Vraag 11 + Vraag 12 + Vraag 13)

_____ = **Totale CSFQ Score** (Vragen 1 t.e.m. 14)