

Seksuel dysfunktion i menopausen

Status over forekomst, farmakologiske behandlingsmuligheder og risici

Turnusreservelæge Nina Gregersen,
turnusreservelæge Christine Bjerre Hilmand,
kursusreservelæge Pernille Tine Jensen &
1. reservelæge Annamaria G. Elena Giraldi

H:S Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling og
Sexologisk Klinik,
Amtssygehuset i Herlev, Gynækologisk Obstetriske Afdeling, og
H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Farmakologisk Enhed

Resume

Hyppigheden af kvindelig seksuel dysfunktion stiger med alderen, og menopausen indvirker negativt på seksuallivet. Farmakologisk behandling af seksuel dysfunktion i menopausen kan dels være hormonal, dels i form af sildenafil. Der er udført få randomiserede, blinde placebo-kontrollerede undersøgelser, og der findes nogen evidens for, at systemisk hormonbehandling med østrogen, østrogen/progesteron, østrogen/testosteron og tibolon kan have en positiv effekt på seksuel dysfunktion i menopausen. Ligeledes er der evidens for, at lokal østrogenbehandling har effekt på vaginal tørhed og dyspareuni. Den nyligt fremkomne viden om bivirkninger i forbindelse med hormonal behandling gør, at behovet for behandling nøje skal overvejes hos den enkelte kvinde, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig. Langtids-bivirkninger i forbindelse med testosteron er endnu ikke undersøgt. Sildenafil har kun vist effekt på en begrænset gruppe kvinder, nemlig kvinder med ophidselsesproblemer uden lystproblemer. Disse resultater nødvendiggør fokusering på nye områder, og for tiden undersøges effekten af testosteronbehandling og selektive østrogenreceptormodulatorer på kvindelig seksuel dysfunktion.

Seksuel dysfunktion hos kvinder (*female sexual dysfunction* (FSD)) er et multifaktorielt problem, der påvirkes af både fysiologiske, psykologiske, sociale og emotionelle faktorer. FSD inddeles i fire diagnostiske grupper: lyst-, ophidselses-, orgasme- og smerteproblemer. En ny faktor i diagnosen er, at FSD skal opfattes som et problem for kvinden selv [1]. Der findes kun få velgennemførte befolkningsundersøgelser af forekomsten af FSD. Ligeledes findes der relativt få randomiserede, kontrollerede undersøgelser af farmakologisk behandling af FSD.

Metode

En computerbaseret søgning i PubMed udførtes med følgende søgeord: *Sexual function, female sexual dysfunction, sexual dysfunction, sexuality, postmenopausal [women], androgen deficiency syndrome, menopause, dyspareunia, vaginal atrophy, vaginal dryness, hormone replacement therapy (HRT), estrogen, tibolon, sil-*

denafil, Viagra, testosterone og *androgen*. Artikler til og med 2004 blev udtrukket og gennemgået for design og indhold, og deres referencer blev anvendt til at finde yderligere relevante artikler. Forud for søgningen var det besluttet, at der skulle fokuseres på randomiserede, kontrollerede studier med hensyn til effekt af farmakologiske midler på seksualiteten i menopausen.

Forekomst af seksuelle dysfunktioner i menopausen

Fra litteraturen tegner der sig et klart billede af, at seksuelle problemer forekommer hyppigt hos kvinder, at hyppigheden stiger med alderen, og at menopausen har en negativ indflydelse på seksuallivet [2-7]. I flere af de citerede undersøgelser kan prævalensen af de enkelte seksuelle dysfunktioner være underestimerede, idet kun resultater for de seksuelt aktive kvinder er medtaget. De hyppigst rapporterede seksuelle problemer hos kvinder er lystproblemer: hos præmenopausale kvinder drejer det sig om 15-25% stigende til 40-55% hos postmenopausale kvinder. Lubrikationsproblemer rapporteres hos 10-15% af de præmenopausale kvinder stigende til 25-30% af de postmenopausale kvinder. Orgasme-problemer forekommer hos omkring 20% i alle aldersgrupper med en tendens til øget hyppighed hos helt unge kvinder. Dyspareuni ses sjældent hos yngre kvinder (ca. 5%), hyppigheden tiltager med alderen, men angives med meget stor variation hos de postmenopausale. I sidstnævnte gruppe varierer den rapporterede prævalens af dyspareuni 12-45% [3-6].

Der ses således en sammenhæng mellem menopause, alder og stigende forekomst af FSD. Det er imidlertid ikke klart, hvilke faktorer omkring menopausen, der er de væsentligste for denne stigning. Man har i adskillige undersøgelser belyst dette og vist, at multiple faktorer har indflydelse: kvindens generelle helbred, hormonelle ændringer hos kvinden, kvindens tidligere seksuelle funktion, erektil dysfunktion hos partneren, ændrede livs- og parforhold, kvindens forventning til seksuallivet i klimakteriet og accept af fysiologiske og psykologiske ændringer [2, 6, 8-10].

Ved menopausen sker der et brat fald i det endogene østrogenniveau, hvorimod der forekommer et gradvist fald i androgenniveauet fra omkring 25-års-alderen resulterende i et lavt niveau omkring menopausen. Det er velkendt, at det lave østrogenniveau postmenopausalt forårsager vaginal slimhindetrofi, hvilket disponerer til lubrikationsproblemer. Hormoners betydning for andre ændringer i seksualiteten omkring menopausen er ikke videre velbelyst i litteraturen. I flere studier ses effekten af hormonal substitutionsbehandling som

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over randomiserede, kontrollerede studier med farmakologisk behandling af seksuel dysfunktion hos postmenopausale kvinder.

Reference	Design	Præparat	n	Resultater				
				lyst	lubri- kation	orgasme	dyspa- reuni	andet
<i>Dennerstein L et al</i> , 1980 [15]	RCT, DB, PK, OK	Østrogen vs. placebo	36	↑	↑	↑	NA	Seksuel nydelse ↑
<i>Nathorst-Böös J et al</i> , 1993 [16]	RCT, DB, PK	Østrogen vs. placebo	239	↑	↑	→	↓	Seksuel nydelse og aktivitet ↑
<i>Nathorst-Böös J et al</i> , 1997 [17]	RCT, DB	Tibolon vs. Ø+P	315	→ ^a	→ ^a	→ ^a	→ ^a	Seksuel aktivitet, nydelse og tilfredsstillelse ↑
<i>Kökcü A</i> , 2000 [18]	RCT, EB	Tibolon vs. Ø+P	24	↑	NA	↑	↓	Seksuel aktivitet ↑
<i>Wu M-W et al</i> , 2003 [19]	RCT, EB	Tibolon vs. Ø+P	43	↑	↑	↑	↓	Seksuel tilfredshed ↑
<i>Suckling J et al</i> , 2003 [20]	RCT, DB Cochrane-review	Lokal østrogen vs. placebo	2.129	→	(↑)	NA	↓	Lubrikation ikke direkte målt men vaginal tørhed mindsket
<i>Sarral P et al</i> , 1998 [21]	RCT, DB	Østrogen vs. Ø+T	20	↑	→	NA	→	Seksuel aktivitet →
<i>Lobo RA et al</i> , 2003 [22]	RCT, DB	Østrogen vs. Ø+T	218	↑	NA	NA	NA	Seksuel responsivitet ↑
<i>Flöter A et al</i> , 2002 [23]	RCT, DB, OK	Østrogen vs. Ø+T	44	↑	→	→	→	Seksuel nydelse ↑
<i>Shifren JL et al</i> , 2000 [24]	RCT, DB	Østrogen vs. Ø+T	65	→	→	↑	NA	Seksuel aktivitet ↑
<i>Laan E et al</i> , 2001 [25]	RCT, DB, PK, OK	Tibolon vs. placebo	38	↑	↑	→	↓	-
<i>Palacios S et al</i> , 1995 [26]	RCT, EB, PK	Tibolon vs. placebo	24	↑	↑	↑	→	Seksuel aktivitet ↑
<i>Basson R et al</i> , 2002 [27]	RCT, DB, PK	Sildenafil vs. placebo	204	NA	→	NA	NA	Seksuel nydelse og tilfredshed →, genital følsomhed →
<i>Berman J et al</i> , 2003 [28]	RCT, DB, PK	Sildenafil vs. placebo	192	→	↑	↑	→	Genital følsomhed og seksuel tilfredshed ↑, overvejende effekt hos kvinder der ikke har lystproblem
<i>Basson R et al</i> , 2003 [29]	RCT, DB, PK, OK	Sildenafil vs. placebo	34	NA	→	→	NA	-

RCT = Randomiseret, kontrolleret undersøgelse. DB = Dobbeltblindet. EB = Enkeltblindet. PK = Placebokontrolleret. OK = Overkrydsning. Ø+T = Østrogen + testosteron. Ø+P = Østrogen-progesteron. NA = Ikke angivet. ↑: Øgning/forbedring. ↓: Formindsket. →: Ingen ændring.

a) Der fandtes positiv effekt af tibolon på alle effektmål, men sammenlignet med østrogen-progesteron-behandling kun yderligere effekt på seksuel aktivitet, nydelse og tilfredshed.

indikator for hormoners betydning for seksualiteten, men få studier har belyst den prognostiske betydning af fald i det endogene hormonniveau for forekomsten af FSD i menopause. *Dennerstein et al* har i deres prospektive observationelle befolkningsundersøgelse vist, at fald i serumøstradiol var korreleret med nedsat seksuel lyst og seksuel responsivitet, defineret som ophidselse, orgasme og seksuel nydelse [2, 9]. I samme studie fandtes ingen sammenhæng mellem serumandrogen-niveau og FSD. I mindre studier med såvel præ- som postmenopausale kvinder og kvinder med induceret menopause har man dog fundet en sammenhæng mellem nedsat seksuel lyst og lavt androgenniveau [11-14].

Farmakologiske behandlingsmuligheder

Traditionel behandling af FSD består af sexologisk rådgivning og/eller hormonel behandling. Inden for de senere år er der kommet større fokus på udviklingen af nye farmakologiske behandlingsmetoder til kvinder, siden man til manden har haft succes med udvikling af flere præparater, der effektivt kan afhjælpe erektil dysfunktion. Farmakologisk behandling af FSD hos postmenopausale kvinder kan dels være hormonel

med østrogen, østrogen/progesteron, østrogen/testosteron og tibolon og dels med sildenafil. Der er udført mange ukontrollerede undersøgelser af disse præparaters effekt på FSD hos postmenopausale kvinder, men vi har som nævnt valgt at fokusere på de få randomiserede, blinde placebo-kontrollerede undersøgelser, der er udført (Tabel 1).

Systemisk østrogen

Østrogen er fedtopløseligt og udøver sin virkning via intracellulære receptorer. Østrogen-receptorkomplekset trænger ind i cellekernen, hvor det bindes reversibelt til DNA, hvilket inducerer dannelse af mRNA og deraf følgende proteinsyntese og mitoseaktivitet. Dette leder til østrogens effekt, blandt andet proliferation af slimhinden i vagina. Derudover findes der østrogenreceptorer i mange væv, bl.a. i centralnervesystemet (CNS), for eksempel i hypofysen og hypothalamus.

Hvorvidt substitutionsbehandling med østrogen/østrogen i kombination med progesteron kan afhjælpe FSD har været diskuteret i mange år og er fortsat et kontroversielt emne. Klinisk erfaring og resultaterne af flere studier har vist, at urogenitale gener, der opstår i forbindelse med menopause, kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

afhjælpes med østrogen. Kvinder, der behandles med østrogen i menopausen, rapporterer om mindre irritation i vagina, mindre vaginal tørhed og smerter i forbindelse med samleje, men få studier har undersøgt dette i et randomiseret design. I en undersøgelse fra 1980 på 36 kirurgisk postmenopausale kvinder blev det vist, at ren østrogenbehandling, sammenlignet med placebo eller levonorgestrel, signifikant forbedrede kvindernes seksuelle lyst, lubrikation, orgasmefrekvens og overordnede seksuelle nydelse [15]. I et større studie fra 1993 med 239 naturligt postmenopausale kvinder viste *Nathorst-Böös et al.*, at ren østrogenbehandling signifikant forøgede frekvensen af seksuel aktivitet og seksuelle fantasier, forbedrede graden af seksuel nydelse og vaginal lubrikation samt mindskede dyspareuni sammenlignet med placebo [16]. Det er således i få randomiserede studier, man har afprøvet effekten af østrogenbehandling i forhold til placebo på seksualfunktionen, men begge studier viser en positiv effekt. Den positive effekt af østrogen på FSD understøttes endvidere af studier, hvor effekten af østrogen er afprøvet i forhold til andre former for hormontilskud [17-19].

Lokal østrogen

Østrogen kan administreres vaginalt i form af creme, tablet eller vaginalt indlæg. Ved den lokale administrationsform opnås der betydelig lokal effekt, men minimal systemisk effekt.

I et Cochrane-review fra 2003 om lokal østrogenbehandling af vaginal atrofi analyserede man 16 studier med i alt 2.129 kvinder, der var kirurgisk eller naturligt postmenopausale. Der fandtes evidens for, at lokal østrogenbehandling har en positiv effekt på vaginal tørhed og dyspareuni uafhængig af applikationsmåde. Dog ses en signifikant bedre effekt ved brug af tabletter frem for creme eller vaginalt indlæg. Ingen af behandlingsformerne ændrede på den seksuelle lyst [20].

Systemisk østrogen og androgen

Testosteron er lige som østrogen et steroid, der kan passere cellemembranen og bindes til intracellulære receptorer efter omdannelse til dihydrotestosteron. Receptorhormonkomplekset trænger derefter ind i cellekernen og medfører proteinsyntese. Ligesom for østrogenreceptorer findes testosteronreceptorer såvel i perifert væv som i CNS.

Resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at testosteron kan have en positiv effekt på FSD i menopausen. I Danmark findes der ingen registrerede hormonsubstitutionspræparater, der indeholder en kombination af østrogen og testosteron eller testosteron alene til behandling af postmenopausale gener. I Storbritannien, USA og Australien har kombinationspræparater med kombineret østrogen/testosteron været anvendt i mange år til behandling af postmenopausale symptomer. Internationalt, især i USA, diskuteres forekomsten af et egentlig »androgenmangelsyndrom« især hos kvinder, hos hvem menopause induceres ved operation, strålebehandling eller kemoterapi. Ud fra kliniske observationer er det blevet fore-

slået, at den initiale positive effekt af østrogenbehandling på FSD aftager over tid hos en del kvinder. Dette har været nogle af baggrundene for at gennemføre studier med substitution af kombinationspræparater, der indeholder østrogen/testosteron, eller at give testosteron transdermalt i kombination med oralt østrogen.

Sarrel udførte i 1998 et studie med 20 kirurgisk eller naturligt postmenopausale kvinder, der alle var i østrogen/østrogen-progesteron-behandling, men som stadig havde klimakterielle gener, lubrikationsproblemer, dyspareuni og nedsat seksuel lyst [21]. Efter en to ugers *wash-out*-periode med placebo undersøgtes effekten af rent østrogen versus østrogen+testosteron. I gruppen, der fik testosteron i kombination med østrogen, sås der en signifikant forbedring af kvindernes seksuelle lyst i forhold til hos de kvinder, der kun var i østrogenbehandling. Der var ingen effekt på lubrikation og dyspareuni, hvilket kan skyldes, at disse primært er under indflydelse af østrogenbehandlingen [21]. I et nyere dobbeltblindet, randomiseret studie med 218 kirurgisk eller naturligt postmenopausale kvinder med hypoaktiv seksuel lyst fandt man, at kombinationsbehandling med østrogen og methyltestosteron signifikant øgede både grad og frekvens af kvindernes seksuelle lyst i forhold til kvinder, der modtog ren østrogenbehandling. Dette taler for en positiv effekt af androgenkomponenten i kombinationsbehandlingen [22]. En randomiseret overkrydsningsundersøgelse af 44 kirurgisk menopausale kvinder viste, at behandling med østrogen+testosteron signifikant forbedrede den seksuelle lyst og nydelse sammenlignet med østrogenbehandling alene [23]. Endelig viste en randomiseret overkrydsningsundersøgelse med 65 kirurgisk menopausale kvinder, der var i kontinuerlig østrogenbehandling, at behandling med transdermal testosteron bedre den seksuelle funktion signifikant, både hvad angik seksuel aktivitet og nydelse/orgasme, mens lyst og ophidselse ikke blev signifikant forbedret [24].

Tibolon

Tibolon er et syntetisk steroid, der både har østrogen- og gestageneffekt samt en svag androgen virkning, der også er afprøvet med hensyn til effekt på seksualfunktionen. I to mindre, randomiserede, placebokontrollerede studier er der påvist positiv effekt af tibolon både med hensyn til seksuel lyst, lubrikation og orgasme, hvorimod effekten på dyspareuni kun er positivt i det ene studie [25, 26]. For at undersøge om tibolons androgeneffekt har en bedre effekt på seksualfunktionen end østrogen/østrogen-progesteron-behandling, gennemførte *Nathorst-Böös & Hammar* et randomiseret kontrolleret studie med 315 naturligt postmenopausale kvinder [17]. I studiet fandtes signifikant forbedring ved tibolonbehandling af alle målte seksuelle endemål dækkende seksuel lyst, lubrikation, orgasme, smerter og generel seksuel tilfredshed. I forhold til østrogen-progesteron-behandling havde tibolon dog kun en bedre effekt på den overordnede seksuelle tilfredshed og nydelse [17]. I to mindre randomiserede arbejder er det

vist, at tibolon har en bedre effekt på seksuel lyst og dyspareuni end østrogen-progesteron-behandling [18, 19].

Sildenafil

Sildenafil er en fosfodiesterase 5-hæmmer, der virker ved at relaxere de glatte muskelceller via nitrogenoxid/cyklisk guanosin-monofosfat-systemet, hvorved stoffet fører til øget vaginal blodgennemstrømning og derved øget lubrikation. Sildenafil kan derfor teoretisk tænkes at bedre den seksuelle nydelse og tilfredshed hos de kvinder, der har lubrikationsproblemer.

En randomiseret undersøgelse med 204 naturligt postmenopausale kvinder, der havde seksuelle problemer og ikke tog hormontilskud, viste at sildenafilbehandling ikke medførte forbedringer af den seksuelle funktion i forhold til placebo vurderet på lubrikation, genital følsomhed, seksuel nydelse eller tilfredshed med seksuallivet [27]. Den manglende effekt af sildenafil i denne undersøgelse kan skyldes, at forsøgsgruppen var meget heterogen og inkluderede kvinder, der alle havde ophidselsesproblemer, men hvor dette kun var det primære problem hos ca. 50%. De næste undersøgelser med sildenafil blev foretaget med kvinder, der primært havde ophidselses- og orgasmeproblemer. *Berman et al* undersøgte sildenafls effekt på FSD hos 192 kirurgisk eller naturligt postmenopausale kvinder. Kvinderne var i behandling med hormontilskud i form af østrogen/østrogen-progesteron. Derudover fik de kvinder, der havde et lavt plasmatestosteronniveau, testosteronbehandling. Undersøgelsen viste, at hos kvinder, der havde ophidselsesproblemer og ikke samtidige lystproblemer, forbedrede sildenafil den genitale følsomhed, lubrikation, fornemmelse af ophidselse, orgasme og tilfredshed med samlejet, hvorimod der ingen effekt var hos kvinder, der også havde et lystproblem [28]. I samme studie fandt man ingen effekt på lyst og dyspareuni [28]. *Basson & Brotto* undersøgte 34 naturligt postmenopausale kvinder, der var i østrogen-progesteron-behandling for diagnosticeret ophidselses- og orgasmeproblemer. Studiet viste, at sildenafil ikke forbedrede orgasme og subjektiv seksuel ophidselse, selv om det objektivt var muligt at måle øget blodtilførsel til vagina ved seksuel stimulation efter sildenafilbehandling [29].

Konklusionen på disse studier er derfor, at der kun kan påvises en positiv effekt af sildenafil-behandling hos en selekteret gruppe kvinder, nemlig kvinder, der har ophidselsesproblemer uden samtidige lystproblemer. Sildenafil er fra producentens side ikke længere i afprøvning til behandling af seksuelle problemer hos kvinder. Det er således uvist, om der eventuelt vil være en gavnlig effekt hos kvinder, der har seksuelle problemer på baggrund af f.eks. sygdomme som depression, diabetes eller bivirkninger i forbindelse med cancerbehandling.

Risici ved farmakologisk behandling

Bivirkninger i forbindelse med HRT er for nylig blevet belyst

i flere større undersøgelser [30-34]. HRT førte til øget risiko for iskæmisk hjertesygdom, brystkræft, apopleksi og lungeemboli. Varighed af behandlingen og faktorer som socioøkonomisk status og forekomst af diabetes havde betydning for udviklingen af komplikationerne. Behandling med tibolon er fundet at indebære en mindre risiko for udvikling af brystkræft i forhold til behandling med HRT-kombinationspræparater, men en øget risiko i forhold til ren østrogenbehandling [34]. På baggrund af disse studier er den officielle anbefaling i Danmark fra Lægemiddelstyrelsen, at: kortvarig hormonbehandling af væsentlige gener ved overgangsalderen fortsat er velbegrunderet. I kliniske rekommandationer fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi anføres det, at hormontilskud kan anvendes ved FSD efter menopause [35]. Behovet for hormonbehandling skal nøje overvejes hos den enkelte kvinde under hensyntagen til eventuelle risikofaktorer hos kvinden. Den mindst mulige dosis skal anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig [35, 36].

Bivirkninger ved lokalbehandling med østrogen er sjældne, men der mangler undersøgelser, der belyser behandlingsvarighed ud over seks måneder. I et studie er det påvist, at østrogencreme var korreleret med signifikant hyppigere vaginalblødning, brystspænding og perianal smerte end vaginal tabletbehandling med østradiol [20].

Princippet for testosteronbehandling er at behandle fra lavt til højt i normalområdet, hvorved man mener at kunne undgå de uønskede bivirkninger. Potentielle bivirkninger er akne, vægtøgning, maskulin hårvækst, stemmeforandringer og ændring i lipider. I de eksisterende kontrollerede undersøgelser har testosterons bivirkninger været sjældne, hvis testosteronniveauet holdes inden for normalfysiologisk niveau [37], men der mangler undersøgelser af eventuelle langtidsbivirkninger.

Sildenafilbehandling har hos kvinder en tilsvarende generel bivirkningsprofil som hos mænd: Hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, rinitis, øvre dyspepsi og synsforstyrrelser. I de rapporterede studier beskrives bivirkningerne som milde og forbigående [27-29].

Konklusion

Forekomsten af FSD stiger med alderen og menopause er en selvstændig faktor af betydning for udvikling af FSD. Årsagssammenhængene er ikke endeligt afklarede, men hormonelle faktorer som fald i østrogen- og androgenniveau antages at have betydning.

Behandling af FSD hos postmenopausale kvinder kan ikke generaliseres, men bør ske ud fra et individuelt skøn, afhængig af kvindens subjektive gener, risikofaktorer og tilgrundliggende årsager til problemet. Hvis farmakologisk behandling skønnes at være indiceret, er der i flere randomiserede studier fundet en positiv effekt af systemisk hormonbehandling med østrogen/østrogen-progesteron, kombineret østrogen og androgen samt tibolon. Endvidere har lokal østrogenbehandling

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

positiv effekt på vaginal tørhed og dyspareuni. I et enkelt studie har man påvist effekt af sildenafil på lubrikationsproblemer hos kvinder, der ikke samtidig har lystproblemer.

Bivirkninger af hormonbehandling og den relativt sparsomme effekt af sildenafil nødvendiggør fokusering på nye områder inden for farmakologisk behandling af FSD. Internationalt fokuseres der for øjeblikket mest på testosteronbehandling, men risici for bivirkninger fordrer større langtidsstudier. Effekten af nyere selektive østrogenreceptormodulatorer er for tiden under afprøvning med hensyn til effekt på nedsat seksuel lyst og lubrikation i menopause.

Korrespondance: *Annamaria G. Elena Giraldi*, Sexologisk Klinik 7111, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: giraldi@rh.dk

Antaget: 2. maj 2005

Interessekonflikter: *Annamaria Giraldi* har været projektkoordinator og hovedansvarlig i medicinske afprøvninger af en ny SERM og Sildenafil's effekt på kvindelig seksuel dysfunktion på postmenopausale kvinder for Pfizer og modtaget konsulentonorar herfor. Hun har også udført undervisning af praktiserende læger arrangeret og betalt af Pfizer. *Pernille Jensen* har været konsulent i samme studier for Pfizer og ligeledes modtaget konsulentonorar herfor.

Litteratur

- Basson R, Berman J, Burnett A et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888-93.
- Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456-60.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
- Fugl-Meyer A, Fugl-Meyer KS. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old swedes. *Scand J Sexology* 1999;2:79-106.
- Castelo-Branco C, Blumel JE, Araya H et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:426-30.
- Koster A, Eplöv LF, Garde K. Anticipations and experiences of menopause in a Danish female general population cohort born in 1936. *Arch Womens Ment Health* 2002;5:9-13.
- Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004;11:120-30.
- Avis NE, Stellato R, Crawford S et al. Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause* 2000;7:297-309.
- Dennerstein L, Randolph J, Taffe J et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002;77(suppl 4):S42-S48.
- Dennerstein L, Leher P. Modeling mid-aged women's sexual functioning: a prospective, population-based study. *J Sex Marital Ther* 2004;30:173-83.
- Davis S. Testosterone deficiency in women. *J Reprod Med* 2001;46(suppl 3):291-6.
- Flöter A, Nathorst-Boos J, Carlström K et al. Androgen status and sexual life in perimenopausal women. *Menopause* 1997;4:95-100.
- Guay AT, Jacobson J. Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther* 2002;28(suppl 1):129-42.
- Guay AT, Jacobson J, Munarriz R et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2005 (i trykken).
- Dennerstein L, Burrows GD, Wood C et al. Hormones and sexuality: effect of Estrogen and Progesterone. *Obstet Gynecol* 1980;56:316-22.
- Nathorst-Boos J, Wiklund I, Mattsson LA et al. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:656-60.
- Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life - a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;26:15-20.
- Kokcu A, Cetinkaya MB, Yanik F et al. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;36:75-80.
- Wu MH, Pan HA, Wang ST et al. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001;4:314-9.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001500.
- Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy: sexual behavior and neuroendocrine responses. *J Reprod Med* 1998;43:847-55.
- Lobo RA, Rosen RC, Yang H-M et al. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 2003;79:1341-52.
- Flöter A, Nathorst-Boos J, Carlström K et al. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002;5:357-65.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682-8.
- Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4:28-41.
- Palacios S, Menendez C, Jurado AR et al. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995;22:155-61.
- Basson R, McInnes R, Smith MD et al. Efficacy and safety of Sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Women's Health Gender Med* 2002;11:367-77.
- Berman JR, Berman LA, Toler SM et al. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2003;170:2333-8.
- Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *BJOG* 2003;110:1014-24.
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann B et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone replacement therapy. *Arch Neurol* 2003;60:1379-84.
- Løkkegaard E, Pedersen A, Heitmann B et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: a prospective observational study. *BMJ* 2003;326:426-30.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- Andersen LF, Forman A, Glud, E et al. Guidelines vedrørende peri- og postmenopausal hormonterapi. København: Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2005.
- Lægemiddelstyrelsen. 2003. Alvorlige bivirkninger fører til ændrede retningslinier for brugen af hormonbehandling i EU. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=1826> /sept. 2004.
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.