

# Flibanserin som farmakologisk behandling af nedsat lyst hos kvinder

Anne Sofie Eldon<sup>1</sup> & Annamaria Giraldo<sup>2,3</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet  
 2) Sexologisk Klinik, Psykiatrisk Center København  
 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
 2017;179:V03160209

Der har været gjort mange forsøg på at beskrive det fysiologiske respons i forbindelse med seksuel aktivitet. *Masters & Johnson* beskrev det seksuelle respons i fire faser, hvor den første fase er ophidselsesfasen, et autonomt respons, der bevirker, at puls, respirationsfrekvens og blodtryk stiger, mens den perifere blodgennemstrømning til huden øges, det erektile væv i genitalierne fyldes med blod, og lubrikationen af vagina øges. I næste fase, plateaufasen, er ophidselsen stabil og efterfølges af orgasmefasen og sluttelig af resolutionsfasen, hvor kroppen finder tilbage til sit udgangspunkt [1].

I 1970'erne tilføjede *Kaplan* seksuel lyst som et essentielt stadie før ophidselsesfasen, idet hun fremførte, at seksuel lyst på linje med andre grundlæggende drifter som sult og tørst sikrer individets og artens overlevelse ved at motivere det seksuelle respons [1, 2].

*Basson* udfordrede i 1990'erne disse modeller ved at lancere en model for kvinders seksuelle lyst, hvor hun sondrede mellem en spontan lyst og en receptiv lyst. I denne model beskrev hun, hvordan kvinders incitament for sex kan opstå fra spontan lyst, som en indre medieret drift, eller som led i en proces, hvor kvinden er modtagelig for seksuelle stimuli, drevet af tidligere gode erfaringer [1, 2].

Seksuel lyst er således svær at definere, men kan beskrives som den subjektive oplevelse af villighed til at agere eller fantasere seksuelt [2]. Seksuallysten er for de fleste en integreret del af personligheden, og psykologiske, biologiske, kulturelle og interpersonelle fakto-

rer er af betydning for en persons seksualitet og seksuelle lyst. Af samme grund kan nedsat seksuel lyst være forårsaget af en interaktion mellem bio-psyko-sociale faktorer, hvor den seksuelle lyst ændrer sig med alder, livsomstændigheder, parforhold, livsfaser samt somatisk og psykisk sygdom [3]. Nedsat eller manglende seksuel lyst er i sig selv ikke en sygdom, men defineres som dysfunktionen *hypoactive sexual desire disorder* (HSDD), hvis den ledsages af, at kvinden er generet af tilstanden (**Tabel 1**) [2, 4]. Trods vanskeligheden ved at kvantificere den subjektive oplevelse viser flere studier, at prævalensen af HSDD blandt kvinder er ca. 10% [2].

I denne artikel fokuseres der på de neurobiologiske faktorer, der er af betydning for seksuel lyst, som lægemidlet flibanserin påvirker hos kvinder med HSDD, og på flibanserins kliniske effekt på seksuallysten. Dette fokus reflekterer dels, at den amerikanske lægemiddelstyrelse (FDA)'s godkendelse af Flibanserin er begrænset til kvinder, dels det forhold, at størstedelen af forskning i den seksuelle lyst, grundet historiske forskelle i tilgangen til køn og den seksuelle lyst, er foretaget med kvinder.

## NEDSAT SEKSUEL LYST SOM NEUROBIOLOGISK DYSFUNKTION

### Den præfrontale cortex og opmærksomhed

Vores nuværende forståelse af, hvilke strukturer i centralnervesystemet der er af betydning for den seksuelle lyst, er primært baseret på dyrestudier og kliniske erfaringer. Blandt disse strukturer er den præfrontale cortex af betydning for evnen til at planlægge, målrette og styre vores adfærd. Pyramidale neuroner i den præfrontale cortex sorterer input fra andre neurale kredsløb og bestemmer, hvilke input der skal prioriteres, og hvilke der skal sorteres fra [5].

### En balance af inhiberende og exciterende faktorer

Den præfrontale cortex' dirigering af opmærksomheden formidles gennem neurotransmittere. Forsimpelt kan man sige, at dopamin medierer opmærksomheden, noradrenalin virker som alarmerings- og ophidselsesstof [5], mens serotonin (5-hydroxytryptamin (5-HT)) regulerer dopaminudskillelsen og således kan indvirke på den adfærdsmæssige inhibering. I den præfrontale

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Flibanserin er det første præparat, som er blevet godkendt i USA til behandling af nedsat seksuel lyst hos præmenopausale kvinder.
- ▶ Flibanserin udviser postsynaptisk agonisme på 5-hydroxytryptamin (5-HT)1A-receptoren samt antagonisme på 5-HT2A-receptoren.
- ▶ Flibanserin hæmmer den præfrontale cortex' inhibering af områder af betydning for den seksuelle lyst, hvilket justerer balancen mellem de exciterende og inhiberende signalstoffer dopamin, noradrenalin og serotonin. Denne balance er forskudt hos kvinder, der lider af nedsat lyst til sex.
- ▶ Flibanserin øger i beskeden grad den seksuelle lyst, nedsætter lidelse forbundet med nedsat lyst og øger antallet af tilfredsstillende seksuelle oplevelser.

cortex har serotoninreceptorerne 5 HT1A og 5 HT2A indbyrdes modsatrettede effekter, og serotoninbinding kan derfor medføre enten sænket eller øget aktivering af det pyramidale neuron, afhængigt af receptoren [6].

Denne balance af neurotransmittere er hos de fleste en hensigtsmæssig tilpasning, der opvejer interessen for seksuelle handlinger mod andre hensyn, såsom at fremme overlevelse ved at holde individet væk fra farefulde situationer eller at undgå upassende adfærd, jf. **Figur 1** med inhiberende og exciterende faktorer for den seksuelle lyst [7]. Det er en hypotese, at for patienter med HSDD kan den præfrontale cortex have en overaktiv hæmmende virkning, der »ignorerer« de processer, der normalt ville have forårsaget seksuel interesse. Flibanserin menes at påvirke dette forhold, idet dets virkningsmekanisme primært består i en hæmning af den præfrontale cortex' inhibering af områder af betydning for den seksuelle lyst [6].

### FLIBANSERIN TIL BEHANDLING AF HYPOACTIVE SEXUAL DESIRE DISORDER

Flibanserin blev initialt afprøvet som et antidepressivum, men uden overbevisende effekt. Derimod fandt man i de kliniske afprøvninger en positiv effekt på seksuallysten [8], og stoffet blev efterfølgende undersøgt til behandling af kvinder med HSDD, hvor ætiologien ikke kunne identificeres som psykosocialt betinget. Flibanserin blev i august 2015 godkendt af FDA som det første præparat til behandling af præmenopausale kvinder med sekundær HSDD [9], mens det endnu ikke vides, om det vil blive tilgængeligt i Europa.

I Europa har der tidligere været godkendt et testosteronpræparat, Intrinsa, til behandling af HSDD hos kirurgisk induceret menopausale kvinder. Det blev taget af markedet igen pga. den forholdsvis snævre målgruppe og manglende efterspørgsel [10].

### Flibanserins virkningsmekanisme

Flibanserin virker vha. signalering gennem 5-HT1A- og 5-HT2A-receptorerne og disinhibering som farmakologisk metode.

Flibanserins effekt på seksuallysten menes at være medieret af en indbyrdes forstærkende postsynaptisk agonisme på 5-HT1A-receptoren og antagonisme på 5HT2A-receptoren [6, 11-13]. Derigennem menes stoffet at justere en ubalance mellem inhiberende og exciterende faktorer, idet frigivelsen af de exciterende signalstoffer dopamin og noradrenalin øges, mens frigivelsen af det inhiberende signalstof serotonin sænkes, jf. **Figur 2** [6, 14-17].

Flibanserin har udvist selektivitet for pyramidalneuroner, der har glutaminerg forbindelse til hæmmende gammaaminosmørsyre (GABA)-interneuroner, frem for de neuroner, der har direkte glutaminerge projekti-

**TABEL 1**

Diagnoser for nedsat seksuel lyst.

Diagnostisk system	Diagnose	Kriterier
ICD-10 [4]	F52.0 Nedsat eller manglende seksuallyst	Nedsat eller manglende lyst til seksuel aktivitet er hovedproblemet Forekommer ikke som følge af andre seksuelle vanskeligheder såsom erektil dysfunktion eller dyspareuni
DSM-IV [2]	<i>Hypoactive sexual desire disorder</i>	Persisterende eller tilbagevendende fravær eller reduktion af seksuelle fantasier og/eller lyst til seksuel aktivitet Lidelsen er forbundet med <i>distress</i> eller interpersonelle konflikter Ikke primært forårsaget af anden psykisk sygdom eller som følge af medicinbivirkninger eller fysisk sygdom

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD = International Classification of Diseases.

ner. Dette menes at betvirke, at kun de neuroner i den præfrontale cortex, der ville hæmme den seksuelle lyst gennem projektioner til andre hjerneområder, vil blive inhiberet af flibanserin [6, 18] og dermed give den kliniske effekt.

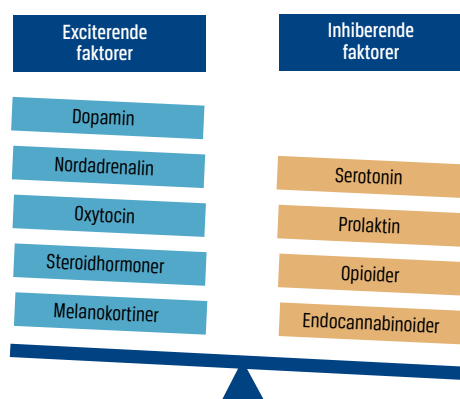
Denne hypotese for neurobiologien bag flibanserins virkningsmekanisme er på nuværende tidspunkt primært understøttet af prækliniske data. Funktionelle MR-skanningsstudier af kvinder med HSDD understøtter dog hypotesen, idet kvinder, som har HSDD og eksponeres for visuelle seksuelle stimuli, ikke blot udviser nedsat aktivering i bl.a. det entorinale cortex, der har betydning for både indarbejdelsen og genkaldelsen af især emotionelle minder, men også øget aktivering i bl.a. den præfrontale cortex [19].

### Klinisk anvendelse og effekt

I en række kliniske studier har man ved ensartede metoder kunnet påvise sammenlignelige resultater af 24

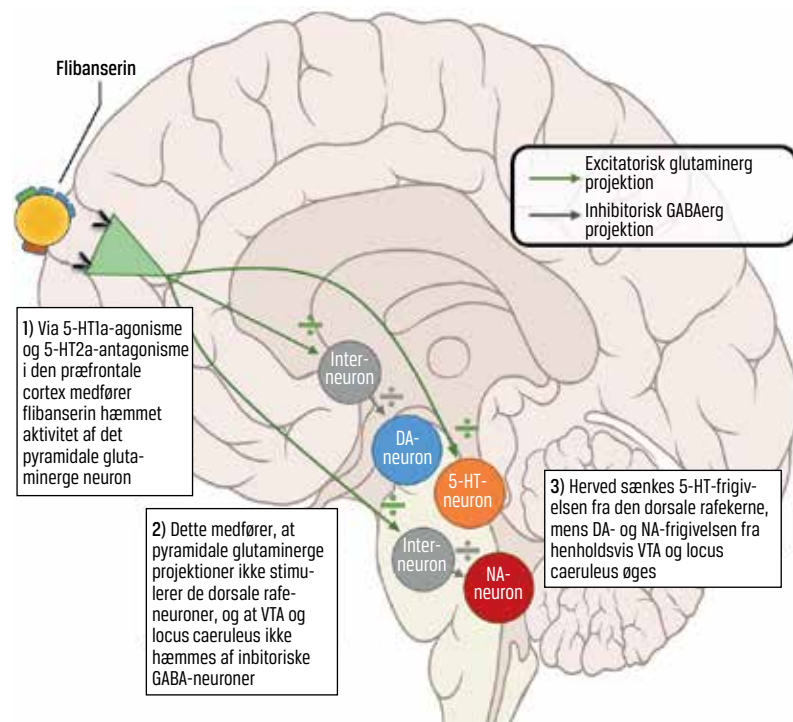
**FIGUR 1**

Signalstoffer af betydning for den seksuelle lyst [5, 7].



FIGUR 2

Illustration af flibanserin's virkningsmekanisme [6, 14-17].



5-HT = serotonin (5-hydroxytryptamin); DA = dopamin; GABA = gamma-aminosmørsyre; NA = noradrenalin; VTA = ventralt tegmentalt område.

ugers behandling med flibanserin af kvinder med HSDD og en placebobehandlet kontrolgruppe, hvor en række spørgeskemabaserede effektmål blev signifikant, men beskedent forbedret. En dosering på 100 mg flibanserin dagligt øgede frekvensen af tilfredsstillende seksuelle oplevelser med gennemsnitlig 0,8-1 gang månedligt mere end øgningen ved placebobehandling. Desuden sås en øgning af kvindernes seksuelle lyst målt ved *female sexual function index desire domain score* og en reduktion i, hvor plagede kvinderne var af deres nedsatte lyst målt ved en kvantitativ scoring af *distress* forbundet med lidelsen, *the female sexual distress scale-revised* [20-24]. Disse studier har givet baggrundsdata for de dosisbefalinger, som ses i **Tabel 2** over flibanserin's farmakologi [6, 9, 20, 23, 25-27].

Lignede effekt er set hos postmenopausale kvinder med HSDD [27]. Der er indtil videre kun sparsomme undersøgelser af flibanserin's effekt hos mænd, og man har i disse som udgangspunkt ikke fokuseret på dets effekt på nedsat seksuel lyst [8].

## DISKUSSION

Flibanserin er det første præparat, som er godkendt til behandling af nedsat seksuel lyst hos præmenopausale kvinder i USA. I sammenligning med placebo har stu-

TABEL 2

Flibanserin's farmakologi.

Godkendt til præmenopausale kvinder med sekundær <i>hypoactive sexual desire disorder</i> i USA
Anbefalet daglig dosis er 100 mg inden sengetid [23, 26]
Maks. plasmakoncentration ca. 45 min efter oral administration [25]
Biologisk halveringstid på omtrent 11 t. [26]
Passerer blod-hjerne-barrieren ved almindelig diffusion [6]
Bivirkninger: træthed, svimmelhed, kvalme, hovedpine og hypotension [27]
Interaktion med alkohol øger den sederende effekt - USA's Food and Drug Administration tilråder, at flibanserin ikke tages sammen med alkohol [9]
Ingen abstinens- eller tilbagetræknings symptomer ved pludselig behandlingstop uden nedtrapning efter hverken 24 eller 48 ugers behandling med flibanserin [20]

dier vist, at flibanserin signifikant, om end beskedent, øger den seksuelle lyst, nedsætter lidelse forbundet med nedsat lyst og øger antallet af tilfredsstillende seksuelle oplevelser [21-23]. Disse effekter på seksuallysten er forenelige med flibanserin's påvirkning af præfrontale 5-HT<sub>1A</sub>- og 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer, der resulterer i en stigning i de excitatoriske neurotransmittere dopamin og noradrenalin samt et fald i den inhibitoriske neurotransmitter serotonin [6].

Godkendelsen af præparatet har været omdiskuteret og længe undervejs. Kritikere er blandt andet bekymrede for, om det vil sygeliggøre naturlige svingninger i kvinders lyst [28], og at man negligerer andre grunde til nedsat seksuel lyst, f.eks. et dysfunktionelt parforhold eller kulturelle faktorer. Fortalere ser det som et vigtigt ekstra redskab i behandlingen af kvinder med nedsat lyst, der menes at skyldes en primært neurobiologisk ætiologi. For klinikere, der behandler kvinder med nedsat lyst, bliver det hermed vigtigt at identificere det primære problem ved HSDD, så man f.eks. ikke behandler patienter med flibanserin, hvis deres primære problem er et dysfunktionelt parforhold. Således er det formentlig kun en mindre del af de 10% af kvinder, der opfylder kriterierne for HSDD, der har behov for medicin, især givet den signifikante, men beskedne effekt af flibanserin i de kliniske afprøvningsstudier. Eksempelvis følte kun 52% af kvinderne med HSDD i ét af de randomiserede, placebokontrollerede studier, at deres tilstand/sygdom var forbedret målt ved *patient global impression of improvement*, og 45% havde følt det meningsfuldt at få medicin efter et halvt års behandling, målt ved *patient benefit evaluation*, mod respektivt 38% og 35% i placebogruppen [21].

I nyere forskning har man undersøgt lægemidler, der i lighed med flibanserin påvirker balancen mellem

inhibierende og exciterende faktorer af betydning for den seksuelle lyst. Et eksempel er testosteron kombineret med enten en partiel 5-HT<sub>1A</sub>-agonist eller en perifert virkende PDE-5-hæmmer, afprøvet i to forskellige subgrupperinger af kvinder med HSDD [29]. Den ene subgruppe af kvinder med HSDD, hvis lidelse man mente skyldtes hyperaktive hæmmende mekanismer, havde bedst gavn af stoffet lybridos, som kombinerer testosteron med den partielle 5-HT<sub>1A</sub>-agonist buspiron, der ved dets delvise lighed med flibanserin's receptorprofil kunne tænkes ligeledes at hæmme inhiberende mekanismer for seksuel lyst. I den anden subgruppe, hvis lidelse mentes at skyldes en forringet sensitivitet for seksuelle stimuli, havde kvinderne bedre effekt af en kombination af testosteron og PDE-5-hæmmer, forenet i lybrido. Rationalet for dette er, at testosteron øger hjernens modtagelighed for seksuelle stimuli, mens PDE-5-hæmmer øger det genitale respons. Denne heterogenitet i behandlingseffekt hos kvinder med HSDD rejser spørgsmålet om, hvorvidt der er tale om forskellige dysfunktioner inden for HSDD med forskellig patogene.

Godkendelsen af flibanserin indikerer et skift i tilgangen til behandling af nedsat seksuel lyst hos kvinder. Traditionelt har man primært haft fokus på psykoterapeutiske tiltag og hormonel behandling hos postmenopausale kvinder. I få studier har man undersøgt effekten af psykoterapeutisk intervention hos kvinder, der lider af HSDD, og man har fundet modstridende resultater: Kun i nogle studier kunne der påvises signifikant bedre effekt i de behandlede grupper end i kontrolgrupperne [30].

Fremover kunne godkendelsen af flibanserin give anledning til at opsætte randomiserede kontrollerede studier, der sammenligner psykoterapibaserede metoder med behandling med flibanserin og evt. disse i kombination. Endvidere tydeliggør vores endnu ufuldstændige forståelse af neurobiologien bag den seksuelle lyst, at vi fortsat bør prioritere grundforskning i form af eksempelvis prækliniske og billeddannende studier af kvinder såvel som mænd.

## KONKLUSION

Balancen mellem inhibierende og exciterende signalstoffer er af betydning for den seksuelle lyst og kan udnyttes farmakologisk til mulige behandlinger af HSDD. Flibanserin menes at justere en ubalance mellem disse signalstoffer ved postsynaptisk agonisme på 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer og agonisme på 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer i den præfrontale cortex, hvilket nedsætter frigivelsen af serotonin og gennem hæmning af inhiberende projektioner øger frigivelsen af dopamin og nordadrenalin, hvilket øger den seksuelle lyst. Godkendelsen af flibanserin åbner mulighed for farmakologisk at behandle udvalgte kvinder med HSDD.

## SUMMARY

Anne Sofie Eldon & Annamaria Giraldi:

Flibanserin as pharmacological therapy of inhibited sexual desire in women

Ugeskr Læger 2017;179:V03160209

Flibanserin was approved by the Food and Drug Administration in the USA in August 2015 as the first drug for the treatment of American women with the dysfunction hypoactive sexual desire disorder (HSDD) and is a 5-HT<sub>1A</sub> agonist and 5-HT<sub>2A</sub> antagonist. The neurophysiological effects of flibanserin on these receptors are consistent with the clinical effects, i.e. significantly increasing sexual desire and frequency of satisfying sexual experiences. As such, shifting the balance between inhibitory and excitatory neurotransmitters of importance to sexual desire, flibanserin pharmacologically broaches a possible new approach to the treatment of HSDD.

**KORRESPONDANCE:** Anne Sofie Eldon.

E-mail: annesofie.eldon@gmail.com

**ANTAGET:** 29. november 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. februar 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Wright JJ, O'Connor KM. Female sexual dysfunction. *Med Clin North Am* 2015;99:607-28.
2. Brotto LA. The DSM diagnostic criteria for hypoactive sexual desire disorder in women. *Arch Sex Behav* 2010;39:221-39.
3. Eplöv L, Giraldi A, Davidsen M et al. Sexual desire in a nationally representative Danish population. *J Sex Med* 2007;4:47-56.
4. Bertelsen A. WHO ICD-10: Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Munksgaard, 2012.
5. Videbech P, Rosenberg R. Klinisk neuropsykiatri. FADL's Forlag, 2013.
6. Stahl SM, Sommer B, Allers KA. Multifunctional pharmacology of flibanserin: possible mechanism of therapeutic action in hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2011;8:15-27.
7. Janssen E, Bancroft J. The dual control model: the role of sexual inhibition & excitation in sexual arousal and behavior. I: Janssen E, red. *The psychophysiology of sex*. Indiana University Press, 2006:197-222.
8. Kennedy S. Flibanserin: initial evidence of efficacy on sexual dysfunction, in patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2010;7:3449-59.
9. FDA approves first treatment for sexual desire disorder. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm458734.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm458734.htm) (18. aug 2015).
10. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-33.
11. Borsini F, Evans K, Jason K et al. Pharmacology of flibanserin. *CNS Drug Rev* 2002;8:117-42.
12. Borsini F, Ceci A, Bietti G et al. BIMT 17, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist/5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist, directly activates postsynaptic 5-HT inhibitory responses in the rat cerebral cortex. *Arch Pharmacol* 1995;352:283-90.
13. Borsini F, Giraldo E, Monferini E et al. BIMT 17, a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist and 5-HT<sub>1A</sub> receptor full agonist in rat cerebral cortex. *Arch Pharmacol* 1995;352:276-82.
14. Martín-Ruiz R, Puig MV, Celada P et al. Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *J Neurosci* 2001;21:9856-66.
15. Hajós M, Hajós-Korcsok É, Sharp T. Role of the medial prefrontal cortex in 5-HT<sub>1A</sub> receptor-induced inhibition of 5-HT neuronal activity in the rat. *Br J Pharmacol* 1999;126:1741-50.
16. Allers KA, Dremencov E, Ceci A et al. Acute and repeated flibanserin administration in female rats modulates monoamines differentially across brain areas: a microdialysis study. *J Sex Med* 2010;7:1757-67.
17. Gelez H, Clement P, Compagnie S et al. Brain neuronal activation induced by flibanserin treatment in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;230:639-52.
18. Pfau JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009;6:1506-33.
19. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2009;158:484-502.

20. Goldfischer ER, Breaux J, Katz M et al. Continued efficacy and safety of flibanserin in premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder (HSDD): results from a randomized withdrawal trial. *J Sex Med* 2011;8:3160-72.
21. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R et al. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med* 2013;10:1807-15.
22. Derogatis LR, Komer L, Katz M et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med* 2012;9:1074-85.
23. Thorp J, Simon J, Dattani D et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med* 2012;9:793-804.
24. Goldfischer ER, Breaux J, Katz M et al. Safety and tolerability of continued flibanserin treatment in premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results from the ROSE study. *J Sex Med* 2009;6(suppl 2):45, 114.
25. Troconiz IF, Boland K, Staab A. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the sedative effects of flibanserin in healthy volunteers. *Pharm Res* 2012;29:1518-29.
26. Sprout Pharmaceutical IR, NC 27609. ADDYI (flibanserin) tablets, for oral use. Full prescribing information, 2015. [www.addyirems.com/AddyiUI/remis/pdf/prescribingInformation.pdf](http://www.addyirems.com/AddyiUI/remis/pdf/prescribingInformation.pdf).
27. Simon JA, Kingsberg SA, Shumel B et al. Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial. *Menopause* 2014;21:633-40.
28. Tiefer L, Laan E, Basson R. Missed opportunities in the patient-focused drug development public meeting and scientific workshop on female sexual dysfunction held at the FDA, October 2014. *J Sex Res* 2015;52:601-3.
29. Kingsberg SA, Clayton AH, Pfaus JG. The female sexual response: current models, neurobiological underpinnings and agents currently approved or under investigation for the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *CNS Drugs* 2015;29:915-33.
30. Gunzler C, Berner MM. Efficacy of psychosocial interventions in men and women with sexual dysfunctions – a systematic review of controlled clinical trials: part 2 – the efficacy of psychosocial interventions for female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:3108-25.