

Schmerz  
<https://doi.org/10.1007/s00482-022-00655-9>  
Eingegangen: 30. März 2022  
Überarbeitet: 8. Mai 2022  
Angenommen: 9. Mai 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

**Wissenschaftliche Leitung**  
Stefanie Förderreuther, München  
Rainer Sabatowski, Dresden



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

# Unerwünschte Wirkungen von Opioiden, Antidepressiva und Antikonvulsiva auf Sexualhormone

Häufig unbeachtet, aber klinisch relevant

Stefan Wirz<sup>1</sup> · Michael Schenk<sup>2</sup> · Kristin Kieselbach<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin – Zentrum für Schmerzmedizin, Weaningzentrum, Cura Krankenhaus – eine Betriebsstätte der GFO Kliniken Bonn, Bad Honnef, Deutschland

<sup>2</sup> Zentrum für Integrative Schmerzmedizin, Franziskus-Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> Interdisziplinäres Schmerzzentrum ISZ, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

### Zusammenfassung

Eine Androgeninsuffizienz unter Therapie mit Opioiden, Antidepressiva und Antikonvulsiva bei chronischer Schmerzkrankung ist eine Nebenwirkung mit hoher Prävalenz. Sie kann zu klinisch-metabolischen Veränderungen, Adynamie, Stressintoleranz, Anämie oder Osteoporose führen und hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität. Opiode, Antidepressiva und Antikonvulsiva beeinträchtigen die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse von Sexualhormonen. Frühzeitig ist eine Urolog\*in, Androlog\*in bzw. Endokrinolog\*in in die Behandlung zu involvieren. Die Empfehlung einer differenzialtherapeutischen Auswahl bestimmter Substanzen hat lediglich Hinweischarakter und entspricht nicht Evidenzkriterien. Die Indikation einer Androgensubstitution erfolgt individuell und in Abwägung von Nutzen und Risiken. Die Aufmerksamkeit für diese Nebenwirkung bei ansonsten lege artis durchgeführter medikamentöser Schmerztherapie muss geschärft werden und zwingend in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden.

### Schlüsselwörter

Chronischer Nichttumorschmerz · Chronischer Tumorschmerz · Opioidinduzierter Hypogonadismus · Opioidinduzierte Androgeninsuffizienz · Testosteronersatztherapie

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

**Kontakt**  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

**Informationen**  
zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Michael Schenk ist Professor an der Kharkiv National Medical University (KNMU)/Ukraine.

Dieser Artikel basiert auf einer Publikation von S. Wirz in *Schmerzmedizin* [1] und stellt eine in weiten Teilen überarbeitete, aktualisierte und ergänzte Version dar. So wurden neben weiterer Literatur auch zusätzliche Themenkomplexe wie der Einfluss von Koanalgetika aufgenommen, was in der Basispublikation nicht im Fokus stand.

## Lernziele

### Nach Lektüre dieses Beitrags

- wissen Sie um die häufig unerkannten Einflüsse von Opioiden und Koanalgetika auf den Hormonhaushalt.
- können Sie Symptome einer Androgeninsuffizienz und eines Hypokortisolismus identifizieren.
- wählen Sie bei der medikamentösen Therapie mit Opioiden bzw. Koanalgetika Substanzen unter Berücksichtigung der potenziellen Einflüsse auf den Hormonhaushalt aus.
- kennen Sie Therapiestrategien bei opioid- bzw. koanalgetikainduzierten Störungen der Sexualhormone.

## Hintergrund

Opioide und Koanalgetika führen potenziell zu **endokrinologischen Veränderungen**. So kann etwa bei der Therapie mit Opioiden eine opioidinduzierte Androgendefizienz (OPIAD) auftreten, aber auch ein Kortisolmangel im Sinne einer opioidinduzierten Endokrinopathie (OIE; [2, 3]). Das Zustandekommen einer solchen endokrinologischen Störung kann die an sich positiven Effekte einer analgetischen Therapie mit Pharmaka dieser Substanzgruppen konterkarieren.

Der vorliegende Beitrag soll eine Übersicht zu diesem Thema geben. Die Textabschnitte mit Bezug auf die endokrinologischen Effekte von Opioiden entsprechen in Teilen denen eines Beitrags aus dem Jahr 2021, der für diesen CME-Beitrag aktualisiert wurde [1].

## Gonadotrope und kortikotrope Achse

Die Steuerung der Produktion und Sekretion der Sexualhormone erfolgt über die **Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden(HHG)-Achse**, die auch als gonadotrope Achse bezeichnet wird. In den neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus wird das **Gonadotropin-Releasing-Hormon** (GnRH) freigesetzt, das im Hypophysenvorderlappen die Sekretion der Gonadotropine, also des luteinierenden (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH), stimuliert. In den Testikeln und Ovarien stimuliert LH die **Leydig-Zellen** zur Produktion von Testosteron und Östrogenen. FSH wiederum stimuliert in den **Sertoli-Zellen** die Produktion von androgenbindendem Globulin und Inhibin. Mit steigenden Spiegel der Sexualhormone kommt es im Sinne eines **negativen Feedback-Mechanismus** zu einer Sekretionshemmung des GnRH im Hypothalamus. Diese Hemmung von GnRH führt konsekutiv in der HHG-Achse zu einer Reduktion der Hormone LH und FSH sowie auch von Testosteron, Östrogenen, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS).

Neben der HHG-Achse bestehen weitere endokrinologische Regulationsmechanismen im Bereich der **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse** bzw. kortikotropen Achse mit indirekten Auswirkungen auf den Androgenmetabolismus: Nach Stimulation durch das **Kortikotropin-Releasing-Hormon** (CRH) aus dem Hypothalamus wird im Hypophysenvorderlappen die Sekretion des **adrenokortikotropen Hormons** (ACTH) angeregt, das in der Nebennierenrinde die Produktion von Aldosteron, Kortisol

## Adverse effects of opioids, antidepressants and anticonvulsants on sex hormones. Often unnoticed but clinically relevant

Androgen insufficiency under treatment with opioids, antidepressants and anticonvulsants in chronic pain diseases is a side effect with a high prevalence. It can lead to clinical metabolic alterations, adynamia, stress intolerance, anemia or osteoporosis and has a significant impact on the quality of life. Opioids, antidepressants and anticonvulsants affect the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of sex hormones. A urologist, andrologist or endocrinologist should be involved in the treatment at an early stage. The recommendation of a differential therapeutic selection of certain substances is only indicative and does not meet evidential criteria. The indications for androgen substitution must be individualized and in consideration of the risk-benefit profile. Awareness of this side effect of an otherwise lege artis medicinal pain therapy must be sharpened and compulsory included in the differential diagnostic considerations.

### Keywords

Non-cancer pain, chronic · Cancer pain, chronic · Hypogonadism, opioid-induced · Androgen deficiency, opioid-induced · Testosterone replacement therapy

und der Androgene DHEA und DHEAS induziert. DHEA und DHEAS werden hepatisch wiederum zu Testosteron metabolisiert.

### ► Merke

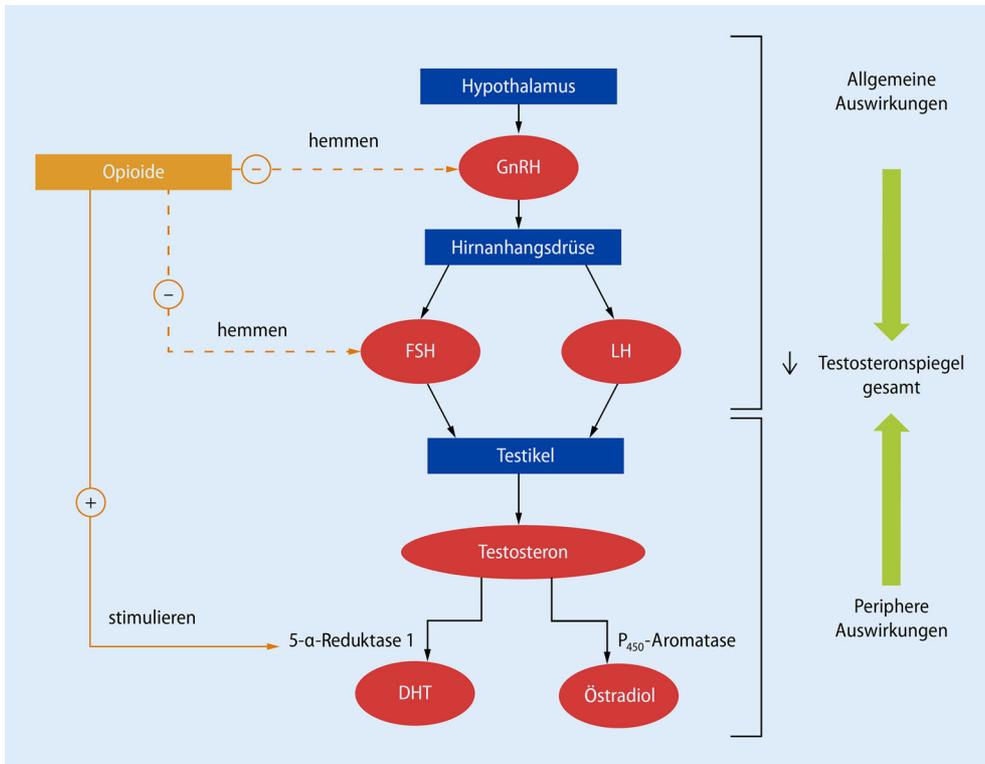
- Die Steuerung der Sexualhormone oder Nebennierenrindenhormone durch die HHG- und kortikotrope Achse vollzieht sich in einem Regelkreis:
  - Der Hypothalamus bewirkt als übergeordnetes neuroendokrines Zentrum mittels Releasing-Hormonen (beispielsweise GnRH, CRH) die Freisetzung glandotroper Hormone (beispielsweise Gonadotropine, ACTH) im Hypophysenvorderlappen.
  - Glandotrope Hormone (beispielsweise Gonadotropine, ACTH) induzieren die Ausschüttung glandulärer Effektorhormone (beispielsweise Sexualhormone, Nebennierenrindenhormone).
- Sowohl Effektorhormone als auch glandotrope Hormone führen über einen negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer Hemmung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene.

## Opioidinduzierte Androgendefizienz und opioidinduzierte Endokrinopathie – physiologische Aspekte

Der „zentrale“ hypogonadotrope oder **sekundäre Hypogonadismus** ist ätiopathogenetisch auf Störungen des Hypothalamus oder der Hypophyse zurückzuführen, etwa bei Vorliegen eines Prolaktinoms oder Schädigung durch Schädel-Hirn-Verletzungen. Hierbei liegt keine primäre Störung der Gonadenfunktion vor. Unterscheiden davon wird der hypergonadotrope oder **primäre Hypogonadismus**, wie im Falle von chromosomalen oder genetisch bedingten Störungen der Hormonbiosynthese, wobei eine Störung der Gonadenfunktion besteht [4].

## Einflüsse von Opioiden auf die gonadotrope Achse

Opioidagonisten können über **μ-Rezeptoren** die pulsatile Freisetzung von GnRH im Hypothalamus supprimieren oder stimulieren



**Abb. 1** ◀ Einfluss von Opioiden auf Regelkreisläufe der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Opioiden hemmen die Achse direkt auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene und indirekt über die Reduktion der Sexualhormone auf gonadaler Ebene. *DHT* Dihydrotestosteron, *FSH* follikelstimulierendes Hormon, *GnRH* Gonadotropin-Releasing-Hormon, *LH* luteinisierendes Hormon. (Modifiziert nach [7])

[5] und damit die HHG-Achse bzw. gonadotrope Achse beeinträchtigen. Darüber hinaus stimulieren sie über  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren die **Prolaktinsekretion** [4, 6]. Prolaktin supprimiert wiederum die Sekretion von GnRH mit dem Resultat erniedrigter LH-Spiegel [7, 8, 9].

In **Abb. 1** ist der Einfluss der Opioiden auf die HHG-Achse dargestellt [7].

### Einflüsse von Opioiden auf die kortikotrope Achse mit antiandrogener Wirkung

Opioiden können  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren der kortikotropen, also der die Nebennierenrinde modulierenden Achse und analog  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren an der **somatotropen Achse** mit Auswirkungen auf unterschiedliche Organsysteme modulieren. Sie können die hypothalamische Sekretion von CRH und Vasopressin hemmen. Die Folge der **erniedrigten CRH-Sekretion** ist eine Reduktion der Freisetzung von ACTH. Dies hat potenziell Auswirkungen auf **ACTH-stimulierte Hormone** wie Mineralo- und Glukokortikoide, Wachstumshormon und Somatotropin. In diesem Zusammenhang spricht man von einer OIE.

Für das Thema der Androgeninsuffizienz ist bedeutsam, dass es dabei zu einer Verminderung von **DHEA** und **DHEAS** in der Zona reticularis der Nebennierenrinde kommt, wodurch auch die Metabolisierung von DHEA und DHEAS zu Testosteron vermindert wird. Andererseits weisen Opioiden stimulierende Effekte auf die **5 $\alpha$ -Reduktase** auf, die Testosteron zu **Dihydrotestosteron** metabolisiert [10, 11, 12].

### ► Merke

- Opioiden haben vom Opioidrezeptor abhängige Wirkungen auf die Steuerung der Sexualhormone.
- Opioiden wirken direkt hemmend auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene (sekundärer hypogonadotroper Hypogonadismus) und indirekt hemmend über eine Reduktion von Androgenen bzw. deren Wirkung  $\rightarrow$  OPIAD und OIE.

### Spezifische Wirkungen verschiedener Opioidzubereitungen – pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte

Die opioidspezifischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Begünstigungsfaktoren der OPIAD sind nicht vollständig geklärt. Der Effekt retardierter bzw. lang wirksamer **Opioidzubereitungen** lässt sich teilweise durch die Unterdrückung der pulsatischen Funktion erklären [10, 13]. Die Wahrscheinlichkeit, einen Hypogonadismus zu entwickeln, scheint zuzunehmen, wenn retardierte bzw. lang wirksame Opioiden eine Unterdrückung der **zirkadianen Pulsatilität** bewirken. Analog wurde dies auch für **höhere Opioiddosierungen** gezeigt [11].

Höhere morphinäquivalente Dosen fördern das Auftreten einer OPIAD, wobei je nach Publikation tägliche Schwellendosen von mehr als 100 [10] bzw. 200 mg/Tag genannt werden [10, 14]. Bei einer Fallgruppe mit etwa 100 Patient\*innen fanden sich Hinweise, dass morphinäquivalente Dosen um 60 mg/h und das Erreichen einer nicht näher bestimmten kumulativen Dosis Prädiktoren für die Entwicklung einer OIE sind. Andererseits wurde in dieser Publikation auch bei einer wesentlich niedrigeren Dosis von 20 mg Morphinäquivalent (MEQ) die Auslösung einer OPIAD beschrieben

[2]. Eine andere Publikation wiederum erachtet den Einfluss der Tagesdosis auf die OPIAD als irrelevant [15]. Eine neuere, allerdings retrospektive Untersuchung weist auf eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung hin [16].

Hinsichtlich der **Opioidexpositionsdauer** scheint bereits eine kurze Anwendungsdauer von 30 Tagen das Auftreten einer OPIAD zu begünstigen [2]. Hinsichtlich des transdermalen oder peroralen Applikationsmodus scheint offenbar kein Unterschied in der Ausprägung einer OPIAD zu bestehen. Bei der **intrathekalen Applikation** treten endokrinologische Nebenwirkungen allerdings deutlich häufiger auf [17, 18, 19].

#### ► Cave

Verstärkung der Wahrscheinlichkeit einer OPIAD durch

- retardierte/lang wirksame Opioide,
- höher dosierte Opioide ( $\geq 100\text{--}200$  mg MEQ/Tag) und
- intrathekal verabreichte Opioide, insbesondere über längere Zeit.

Hinsichtlich einer möglichen **Differenzialindikation** der Anwendung bestimmter Opioide in Bezug auf eine antiandrogene Wirkung besteht noch keine ausreichende Evidenz. Eine Korrelation zwischen Lipophilie, chemischer Struktur und Androgeninsuffizienz scheint nicht zu bestehen [20].

Die Publikation von Coluzzi et al. [7] beschreibt allerdings, dass das Ausmaß der Unterdrückung der Testosteronproduktion in Abhängigkeit von der Affinität des Opioids zum  $\mu$ -Opioidrezeptor variiert und Opioide mit hoher  **$\mu$ -Affinität**, wie Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Methadon, eine stärkere Suppression verursachen als Opioide mit mittlerer  $\mu$ -Affinität, wie Oxycodon oder Buprenorphin, oder mit niedriger  $\mu$ -Affinität, wie Tapentadol und Tramadol, so wie es im Leitlinienreport der Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) angemerkt wird [21]. Die endokrinologischen Auswirkungen der in Deutschland häufig eingesetzten Opioide Hydromorphon und Tilidin/Naloxon wurden dabei nicht explizit aufgeführt, was von Interesse gewesen wäre [7, 21]. Auch andere Publikationen führen teilweise fast gleichlautend das Opioid **Fentanyl** gefolgt von **Methadon** als stark supprimierend auf, beschreiben aber ebenso Oxycodon als stark supprimierend [6, 20].

Gemäß weiteren Publikationen weist **Tapentadol** im Einklang mit der Publikation von Coluzzi et al. [7] wahrscheinlich einen geringeren antiandrogenen Einfluss auf [22, 23], ebenso auch **Buprenorphin**. Die Studien zum Partialagonisten Buprenorphin beziehen sich allerdings zumeist auf die Substitutionstherapie [24, 25]. Aufgrund dieser Publikationen und damit verbundener pharmakodynamischer Überlegungen könnte eine spezifische Empfehlung der Opioide Tapentadol und Buprenorphin naheliegen, aber generell ist eine evidenzbasierte Aussage hinsichtlich der Präferenz bestimmter Opioide und ihrer Formulierungen derzeit nicht möglich, denn es ist nicht hinreichend bewiesen, welche Präparate und welche Formulierungen einen tatsächlichen Einfluss auf die klinische Symptomatik einer OPIAD haben.

#### ► Cave

Variables substanzabhängiges Risiko einer antiandrogenen Wirkung, möglicherweise abhängig von der  $\mu$ -Rezeptor-Affinität:

- Vermutlich hohes Risiko bei Morphin, Fentanyl und Methadon (hohe  $\mu$ -Affinität)
- Vermutlich mittleres bis geringeres Risiko bei Oxycodon, Buprenorphin, Tapentadol und Tramadol (niedrigere  $\mu$ -Affinität).

In **Tab. 1** und **2** sind Verteilungsmuster und Ligandenbindung der Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem dargestellt.

## Endokrinologische Nebenwirkungen von Antidepressiva – physiologische und pharmakologische Aspekte

In der Schmerzmedizin kommen vorwiegend **trizyklische Antidepressiva** (TZA) und selektive Serotonin- (**SSRI**) und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (**SNRI**) zum Einsatz. SSRI, SNRI und TZA bewirken eine erhöhte Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt, während TZA darüber hinaus inhibitorisch am Natrium- und Kalziumkanal wirken [26, 27, 28]. Substanzabhängig und in unterschiedlicher Ausprägung tritt eine **sexuelle Dysfunktion** mit Reduktion der Erregbarkeit, Libido und Orgasmusfähigkeit als endokrinologische Nebenwirkungen von Antidepressiva auf [29, 30].

#### ► Merke

In der Schmerzmedizin koanalgetisch und symptombegleitend verwendete Antidepressiva (SSRI, SNRI und TZA) führen substanzabhängig zu sexueller Dysfunktion.

Bei SSRI und SNRI treten besonders häufig sexuelle Dysfunktionen auf. Paroxetin, Sertralin und Citalopram zeigen offenbar eine höhere Wahrscheinlichkeit und auch eine Dosisabhängigkeit für Sexualfunktionsstörungen. Ursächlich scheint dies über den 5-Hydroxytryptamin-Typ-2C(5-HT<sub>2C</sub>)-Rezeptor vermittelt zu werden [30, 31]. Aber auch der SNRI Venlafaxin zeigte in einer großen Vergleichsstudie gegenüber Bupropion, einem Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, ein deutlich häufigeres Auftreten sexueller Funktionsstörungen [32].

Darüber hinaus wird in aktuellen Studien ein Zusammenhang zwischen SSRI und **erhöhtem Frakturrisiko** aufgrund eines potenziellen Negativeffekts auf den Knochenstoffwechsel vermutet [33].

#### ► Cave

- SSRI und SNRI führen dosisabhängig und serotoninvermittelt zu Sexualfunktionsstörungen.
- SSRI haben möglicherweise einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel.

## Antiepileptika – physiologische und pharmakologische Aspekte

Die genaue Wirkung von Antiepileptika auf das endokrine System ist bisher kaum untersucht, aber Studien beschreiben Hormonveränderungen und klinische Sexualfunktionsstörungen.

Die Gabapentinoide Gabapentin und Pregabalin sind sogenannte **Kalziumkanalmodulatoren** und Liganden an der  $\alpha 2\text{-}\delta$ -

**Tab. 1** Verteilungsmuster von Rezeptoren im Gewebe des zentralen Nervensystems. (Modifiziert nach [1])

Hirnregion	Opioidrezeptoren		
	μ	δ	κ
Kortex			
Zingulärer Kortex	+ /++++	+ /++++	+ /++
Frontoparietaler Kortex	++ /+++	++ /+++	- /++
Temporaler Kortex	++ /+++	+ /+++	- /+
Hippocampus			
Pyramidenzellschichten	+++	++	+
Gyrus dentatus (dorsal)	-	-	-
Gyrus dentatus (ventral)	+++ /++++	+	+
Nucleus caudatus und Putamen	++++	++++	+++
Nucleus accumbens	++++	++++	+++
Amygdala			
Medialer Nukleus	+++	++	++
Zentraler Nukleus	-	-	++
Lateral	++++	+++	+++
Basolateral	++++	++++	+++
Thalamus			
Laterodorsaler Nukleus	++	-	-
Zentraler medialer Nukleus	++++	+	++
Medialer genikulärer Nukleus	++++	-	+
Zona incerta	-	-	++
Hypothalamus			
Lateral	+	-	++
Paraventriculärer Nukleus	-	-	++
Supraoptischer Nukleus	-	-	++
Mediane Eminenz	-	-	++
Nucleus arcuatus	-	-	+++
Ventraler tegmentaler Bereich	++	-	
Raphekerne	+++	-	++
Hypophyse (Ratte)	+ /-	+ /-	++
Hypophyse (Mensch)	+++	+ /-	++

+ , ++ , +++ und ++++ zeigen das Expressionsniveau des Rezeptors. - bedeutet keine nachweisbare Dichte, Angaben wie +/- und +/++ zeigen die Dichte in verschiedenen Schichten oder Nuklei

**Tab. 2** Opioidrezeptoren und eine Auswahl von Liganden. (Ergänzt und modifiziert nach [1])

	Rezeptorsubtyp		
	MOP (μ)	KOP (κ)	DOP (δ)
Präkursor	Proopiomelanokortin	Prodynorphin	Proenkephalin
Peptide	β-Endorphin	Dynorphin A, Dynorphin B	Met-Enkephalin, Leu-Enkephalin
<i>Agonisten</i>			
Buprenorphin	++	+	-
Codein	++	++	++
Fentanyl	+++	+	-
Hydromorphon	+++	-	+
Pethidin	++	+	+
Methadon	++	-	+
Morphin	+++	+	+
Oxycodon	+++	+++	-
Tapentadol	+	+	-
Tilidin	++	n.e.	n.e.
Tramadol	+	-	-
<i>Antagonisten</i>			
Naloxon	+++	++	++

Tilidin/Naloxon und Hydromorphon wurden in der zitierten Publikation nicht aufgeführt  
 - keine Affinität, + niedrige Affinität, ++ mittlere Affinität, +++ hohe Affinität, *Leu* Leucin, *Met* Methionin, *n.e.* nicht erfasst

Untereinheit des Kalziumkanals und hemmen die glutamaterge Erregungsübertragung. Sie sind in Deutschland zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und der Epilepsie zugelassen, **Pregabalin** zusätzlich zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Pregabalin verursacht dosisunabhängig Sexualfunktionsstörungen wie eine erektile Dysfunktion, Anorgasmie und Libidoverlust [34, 35, 36].

**Carbamazepin** und **Oxcarbazepin** blockieren spannungsabhängige Natriumkanäle an den Nervenzellen und reduzieren ektope Aktionspotenziale über einen membranstabilisierenden Effekt. Carbamazepin ist ein Induktor des hepatischen **Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzymsystems** und kann so den Stoffwechsel und den Abbau anderer Arzneimittel und auch den von Hormonen beschleunigen [37].

Oxcarbazepin kann ebenso wie Carbamazepin das P<sub>450</sub>-Enzymsystem der Leber induzieren, allerdings nur bei hohen Dosen.

Der übliche Dosierungsbereich pro Tag von Oxcarbazepin liegt zwischen 600 und maximal 2400 mg. Dies wird auf einen von Carbamazepin abweichenden **Metabolisierungsweg** zurückgeführt. Im Gegensatz zu Carbamazepin wird es nicht oxidiert, sondern zu seinem aktiven Metaboliten, 10,11-Dihydro-10-Hydroxy-Carbamazepin, reduziert [37].

Die Induktion hepatischer mikrosomaler Enzyme beschleunigt Abbau und Produktion des **sexualhormonbindenden Globulins** (SHBG). Die Erhöhung der SHBG-Konzentrationen verringert die Konzentrationen freier, zirkulierender Androgene und Östrogene, was zu verminderten Spiegeln biologisch aktiver Sexualhormone führt [38].

Der Einfluss einer Antiepileptikatherapie bei Epilepsie auf die Spiegel von Sexualhormonen wurde in einigen Studien laborchemisch untersucht, wobei aber nicht immer mögliche klinische Effekte auf Libido und Sexualverhalten mit erhoben wurden. Unter einer Carbamazepintherapie kam es klinisch zu geschlechtsunabhängigen **libidinösen Einschränkungen**. Laborchemisch führte diese Therapie zu veränderten Hormonspiegeln von LH, Prolaktin, Gesamttestosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA; [39, 40]). Unter Therapie mit Carbamazepin und Oxcarbazepin kam es bei Männern und Frauen zu erniedrigten **Serum-DHEAS-Konzentrationen**. Die klinische Relevanz niedriger DHEAS-Spiegel ist bisher allerdings ungeklärt [38, 41, 42]. Eine Langzeitbehandlung mit Carbamazepin oder Phenytoin führte bei Männern zu **niedrigen Testosteronspiegeln** [43] und zu **erhöhten Östradiolspiegeln** [41, 44]. Oxcarbazepin kann – in hoher

Dosierung – den Serumtestosteronspiegel erniedrigen [39, 45]. Im Vergleich zu Valproat zeigte Oxcarbazepin einen weniger negativen Effekt auf die sexuelle Funktion und die Spermienqualität [46]. Unter der Einnahme von Phenytoin kam es bei Männern zu sexueller Dysfunktion, was im Zusammenhang mit hohen Östradiolspiegeln gesehen wurde [44]. Unter einer Lamotrigintherapie wurden bisher noch keine Hormondysfunktionen beschrieben [37]. Veränderungen der Spermienqualität wurden sowohl mit einer Carbamazepin- als auch mit einer Phenytointherapie in Verbindung gebracht [47]. Trotzdem ist keine signifikante Verringerung der Fertilität unter enzyminduzierenden Antiepileptika bekannt [48].

#### ► Cave

Der Kalziumkanalmodulator Pregabalin kann dosisunabhängig zu Sexualfunktionsstörungen führen. Die Natriumkanalinhibitoren Carbamazepin und Oxcarbazepin (in höheren Dosen, siehe oben) vermindern enzymatisch induziert die Sexualhormonspiegel und können zu Störungen der Libido führen.

Die Ergebnisse laborchemischer Hormonveränderungen sollten in weiteren Studien bestätigt werden. Dann sollten auch Korrelationen mit klinischen Befunden untersucht werden, um deren Relevanz besser verstehen zu können.

## Klinik

Eine opioid- bzw. koanalgetikabedingte Endokrinopathie chronisch schmerzkranker Patient\*innen führt zu schwer interpretierbaren Symptomen, die irrtümlich auf die Schmerzerkrankung selbst zurückgeführt werden können [6]: Niedrige Testosteronspiegel können über eine reduzierte endogene Schmerzinhibition eine **Hyperalgesie** fördern [7] und eine **depressive Affektlage** oder **Angststörungen** bewirken. Neben der sexuellen Dysfunktion treten unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Erschöpfung und Schwächegefühl auf und es kommt zu Gewichtszunahme, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und einer verminderten Gewebeheilung bei Verletzungen.

Ein **Hypogonadismus** geht mit einer Reduktion der Muskelmasse einher und kann den ossären Metabolismus über eine Störung der Osteoblastenfunktion beeinträchtigen, was das Auftreten einer **Osteoporose** bis hin zu osteoporotischen Frakturen fördert [18].

Bei Männern führt ein Androgenmangel neben der erektilen Dysfunktion bzw. Impotenz zu einer reduzierten Produktion von Spermien und interstitieller Hodenflüssigkeit, Gynäkomastie, Hitze-wallungen und Nachtschweiß. **Hohe Prolaktinspiegel** bei Frauen sind mit dem Auftreten einer **Galaktorrhö** assoziiert. Die reduzierte Sekretion von FSH und LH führt zu Störungen des Menstruationszyklus, wie Oligomenorrhö, Amenorrhö und Anovulation, und somit zur **Infertilität**.

Ein zusätzlich durch Opioid- und Koanalgetika induzierter **Hypokortisolismus** bewirkt ebenso eine unspezifische heterogene Symptomatik mit Unwohlsein, Schlafstörungen, abdominellen Beschwerden, Appetitlosigkeit, Anorexie und orthostatischer Hypotonie [9, 49].

#### ► Merke

**Eine durch Opioid- und Koanalgetika induzierte Endokrinopathie kann zu Symptomen führen,**

- **die einer chronischen Schmerzerkrankung ähneln,**
- **die zu Osteoporose führen und mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind,**
- **die mit einem Hypokortisolismus einhergehen.**

## Epidemiologie

Bei etwa 63 % der männlichen Patienten mit einer Dauergabe von Opioiden soll eine Androgeninsuffizienz vorliegen. Bei 15–24 % der Patient\*innen beiderlei Geschlechts liege außerdem ein Hypokortisolismus vor. Eine Hyperprolaktinämie stellte sich in einzelnen Studien bei bis zu 40 % der mit Opioiden behandelten Patienten dar [11]. Die Prävalenz einer OPIAD sei bei Frauen geringer [50]. Für die OIE beschreibt eine Publikation eine Prävalenz von 9 % der 102 untersuchten Patient\*innen mit einer medianen morphin-äquivalenten Dosis von etwa 60 mg/Tag [51].

Eine sexuelle Dysfunktion, insbesondere eine reduzierte Libido, konnte bei behandelten und unbehandelten **depressiv Erkrankten** (etwa 50 %), aber auch in nicht unbeträchtlichem Ausmaß in der Normalbevölkerung nachgewiesen werden (etwa 24 %, in neueren Untersuchungen etwa 5–11 % [52, 53]). Sexualfunktionsstörungen wurden vor allem bei mit SSRI und SNRI behandelten depressiven Patient\*innen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (62–63 %) bzw. Placebo (bis zu maximal 80 %) beobachtet [30, 53].

Unter einer Pregabalintherapie traten in einer Fallserie von 75 Patienten sexuelle Dysfunktionen mit einer Häufigkeit von 40 bis 50 % auf [36]. Für Gabapentin, Carbamazepin und Oxcarbazepin existieren keine Daten zur Prävalenz endokrinologischer Störungen.

#### ► Merke

- **Die vorliegenden epidemiologischen Daten basieren auf nur wenigen Studien, die keine ausreichende Aussage zur zeitlichen Dynamik und den altersbezogenen Auswirkungen zulassen.**
- **Bis zu zwei Drittel der langfristig mit Opioiden behandelten Männer können Sexualfunktionsstörungen aufweisen, 25 % der Patient\*innen entwickeln möglicherweise einen Kortisolmangel.**
- **Bei antidepressiver Therapie, insbesondere mit SSRI und SNRI, kann eine sexuelle Dysfunktion im Vergleich zu Gesunden bzw. Placebo in bis zu 60–80 % der Fälle beobachtet werden.**
- **In etwa 40–50 % der Fälle kann eine Therapie mit Pregabalin zu einer sexuellen Dysfunktion führen.**

## Risikofaktoren

Neben medikamentösen Ursachen [29, 54] besteht ein erhöhtes Risiko für eine OPIAD bei einem **Alter** von über 50 Jahren in Verbindung mit zwei der drei **Komorbiditäten** Diabetes, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie [20]. Ein Anteil von 50 % der Männer, die älter als 60 Jahre sind und mit einer morphin-äquivalenten Tagesdosis von mehr als 50 mg behandelt wurden, wies eine Osteopenie mit einem verdoppelten Frakturrisiko auf [7, 55].

<b>Tab. 3</b> Häufige Symptome und Folgen einer Androgeninsuffizienz. (Modifiziert nach [ 1 ])
Stimmungsschwankungen, depressive Stimmungen, Antriebsverlust, Angst
Kognitive Störungen
Reduktion der Muskulatur
Osteoporose
Anämie
Gewichtszunahme, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie, Zunahme des Bauchfetts
Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Hodenverkleinerung
Gynäkomastie
Oligomenorrhö, Amenorrhö, Anovulation, Infertilität, Galaktorrhö
Hitzewallungen, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Anorexie, orthostatische Hypotonie

► **Cave**

Höheres Lebensalter und spezifische internistische Vorerkrankungen sind Risikofaktoren für eine OPIAD.

## Diagnostik

Aufgrund ihres unspezifischen **klinischen Erscheinungsbilds** wird eine Androgeninsuffizienz unter der Gabe von Opioiden und/oder Koanalgetika vom Typ Antidepressiva und Antikonvulsiva oft nicht erkannt und nicht der Einnahme dieser Substanzen zugeordnet, sondern eher der **chronifizierten Schmerzerkrankung** selbst [6, 56]. Daran zu denken und eine **detaillierte Medikamentenanamnese** zu erheben, ist daher unabdingbar. In den LONTS-Empfehlungen wird die Aufklärung hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen im Rahmen der Risikoauflärung empfohlen [21]. In **Tab. 3** sind die unspezifischen Symptome einer Androgeninsuffizienz aufgeführt.

Differenzialdiagnostisch sind eine Nebennierenrindeninsuffizienz, Abusus illegaler Drogen, chronischer Alkoholkonsum, eine Depressionserkrankung, Angststörungen, Hypothyreose und Malnutrition als mögliche Ursachen einer Anämie oder Osteoporose einzubeziehen [57].

**Fragebogenuntersuchungen** unterstützen als Screeninginstrument die Diagnosestellung und können die Indikation zu einer Messung des Testosteronspiegels stützen. Eingesetzt werden kann beispielsweise der Aging-Males'-Symptoms(AMS)-Fragebogen zum Diagnose- und Therapiekompass Männergesundheit [58, 59].

► **Merke**

Diagnostisch grundlegend sind eine detaillierte (Medikamenten-)Anamnese unter Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen und gegebenenfalls die Verwendung eines speziellen Fragebogens, wie des AMS-Fragenbogens.

Sobald eine Androgeninsuffizienz vermutet wird, sollte wegen der Komplexität der Diagnostik und Behandlung eine **Urolog\*inUrolog\*in** bzw. eine **Endokrinolog\*inEndokrinolog\*in** in die Behandlung einbezogen werden. Ungeachtet dessen sollten

Gesamttestosteron, freies Testosteron, Östradiol, LH, FSH, SHBG und DHEAS bestimmt werden – als Minimalvorgehen zumindest das gesamte und das freie Testosteron. Ein **Gesamttestosteron** < 8 nmol/l ist erniedrigt. Bei einem Gesamttestosteron zwischen 8 und 12 nmol/l sollten Kontrollen stattfinden. Auch eine Bestimmung der Nebennierenfunktion sollte erfolgen [60].

► **Merke**

Bei der Androgeninsuffizienz des Mannes sollten

- eine laborparametrische Überprüfung der wichtigsten Sexualhormone und
- eine urologische bzw. endokrinologische Mitbeurteilung erfolgen.

Es existieren keine spezifischen Leitlinien oder Empfehlungen zur Diagnostik eines Hypogonadismus bei Frauen, außer in Bezug auf die Messung von Östradiol, LH, FSH und DHEAS sowie der Knochendichte [3, 61].

► **Merke**

Die Diagnostik bei einer OPIAD kann als Dreischritt aus Anamnese/Untersuchung, Hormonbestimmung und weiterer Abklärung beschrieben werden [60].

In **Abb. 2** werden Diagnostik und Therapie des Hypogonadismus dargestellt, allerdings beschränkt auf den Mann.

## Therapiestrategien bei OPIAD sowie antidepressiva- und antiepileptikainduzierter Androgeninsuffizienz

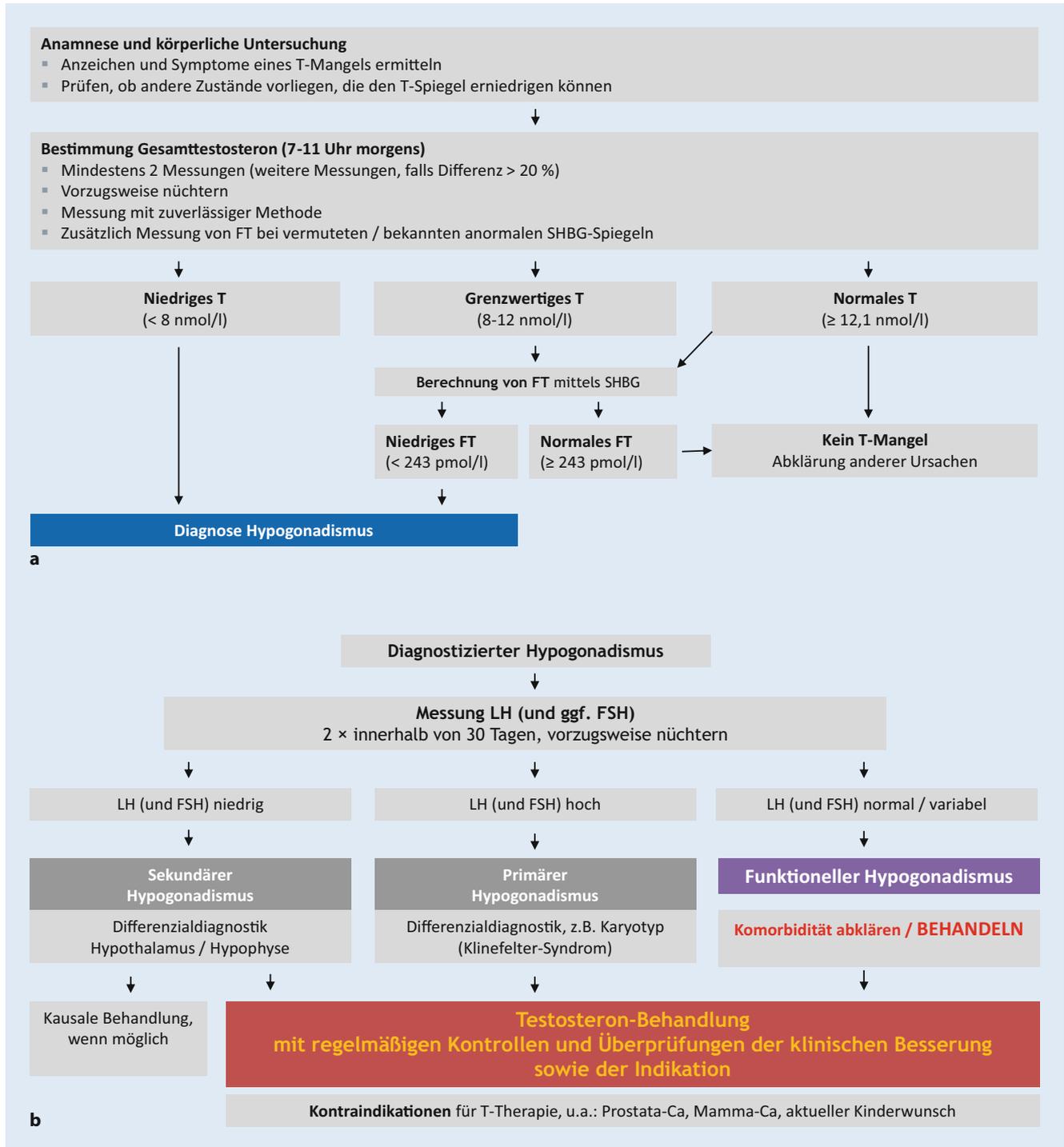
Unklar ist, ob ein niedriger Testosteronspiegel bei Männern nur im Falle einer gleichzeitig bestehenden klinischen Symptomatik behandelt werden sollte [62]. Noch unklarer ist die Indikation einer **Androgenbehandlung** bei Frauen [63, 64]. Die oben genannten komorbiden Gründe für eine sexuelle Dysfunktion müssen berücksichtigt und spezifisch therapiert werden.

### Substanzgruppenspezifische Aspekte

Insgesamt ist die Evidenz- bzw. Studienlage für die Empfehlung einer Differenzialtherapie nicht ausreichend, was bei den untenstehenden Aussagen zu berücksichtigen ist.

### OPIAD

Die Reduktion der **Opioidtagesdosis** als Therapieoption wurde als effektiv beschrieben, was aber bei den meisten Patient\*innen, die unter chronischen Schmerzen leiden, so nicht anwendbar sein mag. Das Auftreten einer OPIAD wie auch die Rückbildungsdauer variieren stark [65, 66]. Der Ansatz der **Opioidrotation** beruht auf der Annahme, dass der Wechsel zu einem Opioid mit einer anderen differentiellen Bindung an die verschiedenen Opioidrezeptorsubtypen die Effekte des zuvor eingesetzten Opioids auf die HHG-Achse abschwächen würde [21].



**Abb. 2** ▲ Diagnostische Wege und Therapiepfade beim Hypogonadismus des Mannes. **a** Diagnostik des Hypogonadismus. **b** Formen des Hypogonadismus und Behandlungsoptionen. Für das weibliche Geschlecht sind den Autoren keine gleichwertigen und entsprechend validierten Empfehlungen entsprechender Fachgesellschaften bekannt. *Ca* Karzinom, *FSH* follikelstimulierendes Hormon, *FT* freies Testosteron, *LH* luteinisierendes Hormon, *SHBG* sexualhormonbindendes Globulin, *T* Testosteron. (Aus [60])

► **Merke**

Eine OPIAD sollte, falls möglich, durch eine Dosisreduktion behandelt werden. Alternativ sollte eine Rotation zu Opioiden mit geringerem Risiko antiandrogener Nebenwirkungen erfolgen.

## Antidepressiva

In der Behandlung antidepressivainduzierter Sexualfunktionsstörungen können **individualisierte Behandlungsmöglichkeiten** mit Dosisreduktion oder Substanzwechsel zu nichtserotonergen Antidepressiva, mit sogenanntem „weekend drug holiday“ oder einer Verordnung von Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitoren wie Sildenafil im Sinne eines Off-label-Vorgehens sowie Psychoedukation in Erwägung gezogen werden [29, 67, 68]. In der Literatur findet sich eine nur geringe Evidenz zu den genannten Verfahren.

Antidepressiva werden in der Schmerzmedizin hauptsächlich koanalgetisch eingesetzt. Für die koanalgetische Therapie kommen vorwiegend TZA und SNRI zum Einsatz. Für das TZA **Amitriptylin** existieren nur wenige Studien zum Auftreten von Sexualfunktionsstörungen. In einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit zu Amitriptylin traten Sexualfunktionsstörungen unter Amitriptylin bei Männern 6-mal häufiger auf als bei Frauen und waren deutlich ausgeprägter bei depressiven Patient\*innen. Die Störungen nahmen allerdings nach etwa 8-wöchiger Behandlungsdauer langsam ab. Insgesamt konnte für Amitriptylin ein niedrigeres Risiko des Auftretens von Sexualfunktionsstörungen konstatiert werden als für neuere Generationen von Antidepressiva [69].

In der Gruppe der SNRI hat **Duloxetin** ein deutlich günstigeres Risikoprofil als Venlafaxin [30]. Duloxetin zeigte in zahlreichen Vergleichs- und Placebostudien ein vergleichsweise geringes Risiko und bei längerfristiger Gabe nach 8–12 Wochen deutlich rückläufige sexuelle Dysfunktionen [68]. Venlafaxin dagegen wies ein mit SSRI vergleichbar hohes Risiko der Entwicklung von Sexualfunktionsstörungen auf [30, 32, 68].

► **Merke**

Antidepressivainduzierte Sexualfunktionsstörungen können durch durchgehende oder kurzfristige Dosisreduktion, durch zusätzliche Off-label-Gabe von PDE-5-Inhibitoren oder durch Wechsel zu Substanzen mit günstigerem Nebenwirkungsprofil behandelt werden.

Amitriptylin und Duloxetin haben im Vergleich zu anderen TZA und SNRI ein vorteilhaftes Risikoprofil in Bezug auf Sexualfunktionsstörungen.

## Antiepileptika

► **Merke**

Patientinnen und Patienten sollten bei einer Antiepileptikatherapie unbedingt über das potenzielle Risiko von Sexualdysfunktion und Hormonstörungen aufgeklärt werden. Gegebenenfalls sollte gemeinsam mit endokrinologisch versierten Kolleginnen oder Kollegen eine Hormonsubstitution durchgeführt werden.

Eine Dosisreduktion bei **Pregabalin** ist nicht unbedingt hilfreich, da die Sexualstörungen als dosisunabhängig beschrieben wurden. Deren Ursachen wurden noch nicht untersucht. Für Gabapentin gibt es kaum Daten [34, 35, 36].

**Oxcarbazepin** sollte in möglichst geringer Dosis verabreicht werden (siehe oben) und dem Carbamazepin vorgezogen werden [37, 46].

## Androgensersatztherapie

Die Entscheidung zu einer Androgensersatztherapie sollte ausschließlich nach einer urologischen und gegebenenfalls endokrinologischen Vorstellung erfolgen. **Absolute Kontraindikationen** sind

- der Verdacht auf oder das Bestehen eines Prostatakarzinoms oder Mammakarzinoms,
- Kinderwunsch,
- kriminelles Sexualverhalten,
- eine unklare Polyzythämie,
- eine unbehandelte Schlafapnoe oder
- schwere Symptome einer Prostatahyperplasie.

**Relative Kontraindikationen** sind

- eine benigne Prostatahyperplasie,
- eine geringgradige Polyzythämie,
- Akne,
- eine unklare Gynäkomastie und
- die Teilnahme an Sportarten, die eine Dopingkontrolle beinhalten.

Vor Beginn und während einer Substitutionstherapie sollen Kontrollen des prostataspezifischen Antigens und eine urologische bzw. andrologische Kontrolle erfolgen.

Die Endocrine Task Force empfahl 2010 eine Substitutionstherapie bei Androgenmangel bei gleichzeitigem Vorliegen von Befunden, Anzeichen und Symptomen und einem niedrigen Serumtestosteronspiegel. Es existiert keine offizielle und spezielle Zulassung zur Indikation der Testosteronsupplementierung unter Analgetika. **Verschiedene Testosteronformulierungen** in unterschiedlichen Applikationsformen stehen für die Ersatztherapie zur Verfügung. Der **Plasmatestosteronspiegel** sollte dabei auf den mittleren Normbereich eingestellt werden. Die US Food and Drug Administration gab 2015 bekannt, dass verschreibungspflichtige Testosteronprodukte nur für Männer zugelassen sind, die aufgrund bestimmter Erkrankungen einen durch Labortests gesicherten Testosteronmangel aufweisen, beispielsweise bei einem Hypogonadismus aufgrund von Erkrankungen der Hoden, der Hypophyse oder des Gehirns. Dahingegen befürwortet die Endocrine Task Force eine ergänzende Testosterontherapie für Männer mit symptomatischem Androgenmangel.

Eine Testosteronersatztherapie ist nicht für die Anwendung bei weiblichen Patienten zugelassen. Es existieren keine Leitlinien zur Hormonersatztherapie mit Androgenen bei Frauen. Die DHEA-Supplementierung ist umstritten [60, 62, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78].

## ► Merke

Die Androgensersatztherapie unterliegt strengen Indikationskriterien und ist die Domäne der urologischen und gegebenenfalls endokrinologischen Fachexpert\*innen.

## Fazit für die Praxis

- Die opioidinduzierte Androgendefizienz (OPIAD) kann dosis- und zeitabhängig, möglicherweise auch substanz- und rezeptorabhängig auftreten. Da die Nebenwirkungen dem Bild einer „typischen chronischen Schmerzkrankung“ ähneln können, sollte eine gezielte Diagnostik erfolgen. Frühzeitig ist urologisch-andrologische, gynäkologische bzw. endokrinologische Fachkompetenz in die Behandlung zu involvieren. Die Indikation einer Androgensubstitution muss individuell und in Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles erfolgen.
- Koanalgetika wie Antidepressiva und Antikonvulsiva weisen häufig dosisabhängige und teils enzyminduzierte Sexualfunktionsstörungen auf. Therapeutisch sollten Präparate mit günstigerem Nebenwirkungsprofil oder eine Dosisanpassung favorisiert werden.
- Für alle Substanzen gilt neben der grundsätzlichen Wahrnehmung der Problematik der „diagnostische Dreischritt“ mit spezifischer Anamnese und Untersuchung, Hormonbestimmung sowie gegebenenfalls weiterer Abklärung.

## Korrespondenzadresse

## PD Dr. med. Stefan Wirz

Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin – Zentrum für Schmerzmedizin, Weaningzentrum, Cura Krankenhaus – eine Betriebsstätte der GFO Kliniken Bonn Schülgenstr. 15, 53604 Bad Honnef, Deutschland  
stefan.wirz@gfo-kliniken-bonn.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** S. Wirz: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Grünenthal, Mundipharma international, Dr. Pflieger, Cannaflos/Digitale Health Care, Kyowa Kirin, Besins, PACE. – Bezahlter Berater/interne Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: Mundipharma international, Dr. Pflieger, Cannaflos/Digitale Health Care, Kyowa Kirin, Stada, Hexal. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt GFO Kliniken Bonn; Betriebsstätte Cura Bad Honnef; Sprecher Arbeitskreis Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft; Past Chair Cancer Special Interest Group, International Association for the Study of Pain (IASP) | Mitgliedschaften: Deutsche Schmerzgesellschaft; IASP; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI); Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA); Berufsverband der Ärzte und Psychologischen Psychotherapeuten in der Schmerz- und Palliativmedizin in Deutschland (BVSD); Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS); Sertürner Gesellschaft. M. Schenk: A. Finanzielle Interessen: Seit 2017: Honorare für Vorträge, Firma Aristo: 2018, Firma Grünenthal: 2017–2020, 2022, Firma Hormosan: 2017, 2018, Firma Kyowa Kirin: 2018, Firma Novartis: 2018, Firma Indivior: 2017, 2018; Anmerkung: Es gibt keinen Interessenkonflikt mit meinem Thema „Antiepileptika“. Die Präparate der Fa. Pfizer sind inzwischen galenisch. – Honorare für Teilnahmen an Advisory Boards: Firma Pfizer, Honorare für Teilnahmen an Advisory Boards, seit 2017 bis 2022. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt des

Zentrums für Integrative Schmerzmedizin am Franziskus-Krankenhaus Berlin, angestellter Arzt im medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) NOVOMED Praxis für Schmerzmedizin | Mitgliedschaften: Deutsche Schmerzgesellschaft, Berufsverband BVSD. K. Kieselbach: A. Finanzielle Interessen: K. Kieselbach gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Ärztliche Leiterin Interdisziplinäres Schmerzzentrum des Universitätsklinikums Freiburg, Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg; Fachärztin für Neurochirurgie, spezielle Schmerztherapie und spezielle neurochirurgische Intensivmedizin | Mitgliedschaften: Deutsche Schmerzgesellschaft e. V., IASP, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), BVSD, Sertürner Gesellschaft.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Wirz S (2021) Worauf bei einer Dauertherapie zu achten ist – Antiandrogene Wirkungen von Opioiden. *Schmerzmedizin* 37:26–34
2. Gudin JA, Laitman A, Nalamachu S (2015) Opioid related Endocrinopathy. *Pain Med* 16(Suppl 1):S9–S15
3. Smith HS, Elliott JA (2012) Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Physician* 15:ES145–ES156
4. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC (2010) The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 31:98–132
5. Medina WACT II (2021) Opioid-induced endocrinopathy. *StatPearls, Treasure Island (FL)*
6. Fountas A, Chai ST, Kourkouti C, Karavitaki N (2018) Mechanisms of endocrinology: endocrinology of opioids. *Eur J Endocrinol* 179:R183–R196
7. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G (2018) Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest* 41:1377–1388
8. Grattan DR (2015) 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* 226:T101–T122
9. Marudhai S, Patel M, Valaiyaduppu Subas S, Ghani MR, Busa V, Dardeir A, Cancarevic I (2020) Long-term opioids linked to hypogonadism and the role of testosterone supplementation therapy. *Cureus* 12:e10813
10. Daniell HW (2006) DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 7:901–907
11. de Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, Dekkers OM, Schoones JW, van Furth WR, Pereira AM, Karavitaki N, Biermasz NR, Zamanipoor Najafabadi AH (2020) Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz022>
12. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T (2010) Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 26:374–380
13. Daniell HW (2008) Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 9:28–36
14. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E (2003) Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 26:1055–1061
15. Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR (2013) Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *Clin J Pain* 29:840–845
16. Eshraghi Y, Hanks N, Rooney S, Ata FMY, Velasco C, Guirguis M, Uwaifo G (2021) Establishing a dose-response relationship between opioid use and hypogonadism: a retrospective case-control study. *Ochsner J* 21:249–253
17. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensens H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K (2000) Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2215–2222
18. Duarte RV, Raphael JH, Southall JL, Labib MH, Whallett AJ, Ashford RL (2013) Hypogonadism and low bone mineral density in patients on long-term intrathecal opioid delivery therapy. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002856>

19. Yee A, Loh HS, Hashim HHM, Ng CG (2014) Clinical factors associated with sexual dysfunction among men in methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment: a meta-analysis study. *Int J Impot Res* 26:161–166
20. Rubinstein AL, Carpenter DM (2017) Association between commonly prescribed opioids and androgen deficiency in men: a retrospective cohort analysis. *Pain Med* 18:637–644
21. Petzke F, Bock F, Huppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L, Schiltenwolf M, Schuler M, Tolle T, Viniol A, Hauser W (2020) Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines. *Pain Rep* 5:e840
22. Baron R, Jansen JP, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Muller M, Falke D, Steigerwald I (2016) Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Pract* 16:600–619
23. Eichenbaum G, Gohler K, Etropolski M, Steigerwald I, Pergolizzi J, Kim M, Vorsanger G (2015) Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency. *J Opioid Manag* 11:211–227
24. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, Paci V, Pari G, Passavanti G, Ravaioli L, Sindaco G, Vellucci R, Ceccarelli I (2009) Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology* 34(Suppl 1):S162–S168
25. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D (2005) Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 90:203–206
26. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, Dascal J, Marcia L, Gohar Y, Eskander L, Yadegar J, Hanna S, Sadek A, Aguilar-Hernandez L, Danovitch I, Louy C (2018) Pain and depression: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 26:352–363
27. Roughan WH, Campos AI, Garcia-Marin LM, Cuellar-Partida G, Lupton MK, Hickie IB, Medland SE, Wray NR, Byrne EM, Ngo TT, Martin NG, Renteria ME (2021) Comorbid chronic pain and depression: shared risk factors and differential antidepressant effectiveness. *Front Psychiatry* 12:643609
28. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, Wolf J, Patel R, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O (2019) Off-label antidepressant use for treatment and management of chronic pain: evolving understanding and comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep* 23:66
29. Schweitzer I, Maguire K, Ng C (2009) Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J Psychiatry* 43:795–808
30. Serretti A, Chiesa A (2011) Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. *Clin Pharmacol Ther* 89:142–147
31. Montejó-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousono M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, De la Daniel E, Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E (1997) SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 23:176–194
32. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA (2006) A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 26:482–488
33. Bruun SB, Petersen I, Kristensen NR, Cronin-Fenton D, Pedersen AB (2019) Selective serotonin reuptake inhibitor use in hip fracture patients: a Danish nationwide prevalence study. *Acta Orthop* 90:33–39
34. Bozkurt M, Gocmez C, Soylemez H, Daggulli M, Em S, Yildiz M, Atar M, Bozkurt Y, Ozbey I (2014) Association between neuropathic pain, pregabalin treatment, and erectile dysfunction. *J Sex Med* 11:1816–1822
35. Calabro RS, De Luca R, Pollicino P, Bramanti P (2013) Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. *Epileptic Disord* 15:358–361
36. Hamed SA (2018) Sexual dysfunctions induced by pregabalin. *Clin Neuropharmacol* 41:116–122
37. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Tauboll E (2015) Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 28:12–17
38. Macphee GJ, Larkin JG, Butler E, Beastall GH, Brodie MJ (1988) Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 29:468–475
39. Lofgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi JI (2006) Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 47:1441–1446
40. Reis RM, de Angelo AG, Sakamoto AC, Ferriani RA, Lara LA (2013) Altered sexual and reproductive functions in epileptic men taking carbamazepine. *J Sex Med* 10:493–499
41. Isojarvi JI (1990) Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 31:438–445
42. Levesque LA, Herzog AG, Seibel MM (1986) The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *J Clin Endocrinol Metab* 63:243–245
43. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA (2005) Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 65:1016–1020
44. Herzog AG (1991) Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for men with epilepsy. *Epilepsia* 32(Suppl 6):S34–S37
45. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JI (2001) Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 57:440–444
46. Guo Y, Chen L, Wu D, Yu L, Sun H, Zhu Q (2021) A comparative study of the effects of valproate and oxcarbazepine on sexual function, sperm quality, and sex hormones in males with epilepsy. *Biomed Res Int* 2021:6624101
47. Chen SS, Shen MR, Chen TJ, Lai SL (1992) Effects of antiepileptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia* 33:149–153
48. Artama M, Isojarvi JI, Auvinen A (2006) Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Hum Reprod* 21:2290–2295
49. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR (2001) Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 86:724–731
50. Katz N, Mazer NA (2009) The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 25:170–175
51. Li T, Cunningham JL, Gilliam WP, Loukianova L, Donegan DM, Bancos I (2020) Prevalence of opioid-induced adrenal insufficiency in patients taking chronic opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa499>
52. Briken P, Matthiesen S, Pietras L, Wiessner C, Klein V, Reed GM, Dekker A (2020) Estimating the prevalence of sexual dysfunction using the new ICD-11 guidelines. *Dtsch Arztebl Int* 117:653–658
53. Angst J (1998) Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol* 13(Suppl 6):S1–S4
54. Werneke U, Northey S, Bhugra D (2006) Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 114:384–397
55. Ramli FF, Syed Hashim SA, Mohd Effendy N (2021) Factors associated with low bone density in opioid substitution therapy patients: a systematic review. *Int J Med Sci* 18:575–581
56. Hochberg U, Ojeda A, Brill S, Perez J (2019) An internet-based survey to assess clinicians' knowledge and attitudes towards opioid-induced hypogonadism. *Pain Pract* 19:176–182
57. Brennan MJ (2013) The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 126:S12–S18
58. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, Potthoff P, T'Sjoen G, Pollanen P, Goncharov NP, Kim S, Giroulet C (2003) The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 1:15
59. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM (2004) The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 46:80–87
60. Zitzmann M (2020) Testosterontherapie im Alter bei Hypogonadismus und Komorbiditäten. *Internist* 61:549–557
61. Miller KK, Sesnilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A (2001) Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:561–567
62. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swardloff RS, Montori VM, Task Force ES (2010) Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2536–2559
63. De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Merigiola MC, Aloisi AM (2012) Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician* 15:ES111–ES118
64. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, Rees M, Rodenberg CA, Rymer J, Schwenkhaagen A, Sturdee DW (2010) Testosterone treatment of HSD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 13:121–131
65. Baillargeon J, Raji MA, Urban RJ, Lopez DS, Williams SB, Westra JR, Kuo YF (2019) Opioid-induced hypogonadism in the United States. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 3:276–284
66. Rajagopal A, Bruera ED (2003) Improvement in sexual function after reduction of chronic high-dose opioid medication in a cancer survivor. *Pain Med* 4:379–383
67. Montejó AL, Prieto N, de Alarcón R, Casado-España N, de la Iglesia J, Montejó L (2019) Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: a clinical approach. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm8101640>
68. Segraves RT, Balon R (2014) Antidepressant-induced sexual dysfunction in men. *Pharmacol Biochem Behav* 121:132–137

69. Chen LW, Chen MY, Lian ZP, Lin HS, Chien CC, Yin HL, Chu YH, Chen KY (2018) Amitriptyline and sexual function: a systematic review updated for sexual health practice. *Am J Mens Health* 12:370–379
70. AminiLari M, Manjoo P, Craigie S, Couban R, Wang L, Busse JW (2019) Hormone replacement therapy and opioid tapering for opioid-induced hypogonadism among patients with chronic noncancer pain: a systematic review. *Pain Med* 20:301–313
71. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M (2016) Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 174:R99–R116
72. Dandona P, Rosenberger MT (2010) A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 64:682–696
73. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambrinoudaki I, Liu J, Parish SJ, Pinkerton J, Rymer J, Simon JA, Vignozzi L, Wierman ME (2019) Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab* 104:4660–4666
74. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, Santi D, Maggi M (2015) Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest* 38:103–112
75. Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McCullough A, Morgentaler A, Torres LO, Salonia A (2016) Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 13:1787–1804
76. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, Rosner W, Santoro N (2014) Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3489–3510
77. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, Stuckey BG, Lording DW, Allan CA, Zajac JD, Burger HG (2016) Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust* 205:173–178
78. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, Stuckey BG, Lording DW, Allan CA, Zajac JD, Burger HG (2016) Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust* 205:228–231



## Unerwünschte Wirkungen von Opioiden, Antidepressiva und Antikonvulsiva auf Sexualhormone

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-schmerz](http://www.springermedizin.de/kurse-der-schmerz)

### ? Welcher Zusammenhang besteht zwischen Opioiden und dem endokrinen System?

- Eine opioidinduzierte Androgendefizienz (OPIAD) und eine opioidinduzierte Endokrinopathie (OIE) können nicht gleichzeitig auftreten.
- $\mu$ -Rezeptor-Agonisten können die hormonelle Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse beeinflussen.
- Opiode können über  $\mu$ -Rezeptoren die pulsatile Freisetzung von Testosteron aus dem Hypothalamus supprimieren oder stimulieren.
- Eine Testosteronminderung durch Opiode kann bei Frauen nicht auftreten.
- Nur stark wirksame Opiode können das endokrine System beeinflussen.

### ? Welche pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Einflussfaktoren lassen sich bei einer opioidbedingten Androgeninsuffizienz nachweisen?

- Zu einer opioidinduzierten Androgendefizienz (OPIAD) kommt es in der Regel erst ab einer Schwellendosis von 500 mg/Tag Morphinäquivalent.
- Unter Tapentadol und Buprenorphin ist anscheinend der opioidvermittelte Testosteronmangel etwas seltener als unter Fentanyl und Methadon.
- Unter Opioiden, die neben dem  $\mu$ -Agonismus auch einen  $\kappa$ -Rezeptor-Agonismus aufweisen, tritt der opioidbedingte Testosteronmangel nicht auf.

- Anders als Opiode führen Koanalgetika in der Regel nicht zu einem Testosteronmangel.
- Bei einer OPIAD ist eine Testosteronsubstitution ohne das Hinzuziehen von Urolog:Innen, Androlog:Innen, Gynäkolog:Innen oder Endokrinolog:Innen empfohlen, um die Substitutionstherapie nicht zu verzögern.

### ? Wo können durch Opiode endokrinologische Regelkreisläufe beeinflusst werden?

- Opioidagonisten können über  $\kappa$ -Rezeptoren die pulsatile Freisetzung von GnRH aus der Nebennierenrinde inhibieren.
- Die Verminderung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) in der Zona reticularis der Nebennierenrinde erhöht die Metabolisierung von DHEA und DHEAS zu Testosteron.
- Opiode können die hypothalamische Sekretion von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin hemmen, was zu einer erhöhten Freisetzung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) führt.
- Der Hypothalamus bewirkt als übergeordnetes neuroendokrines Zentrum mittels Releasing-Hormonen (z. B. GnRH, CRH) die Freisetzung glandotroper Hormone (z. B. Gonadotropine, ACTH) im Hypophysenvorderlappen.
- Opiode reduzieren die Prolaktinsekretion in der Hypophyse.

### ? Welche Risikofaktoren für einen opioidinduzierten Hypogonadismus mit Einschränkungen der Sexualfunktion bei Männern gibt es neben den auslösenden Opioiden?

- Hypothyreose
- Alter unter 30 Jahren
- Eine vorbestehende Osteopenie
- Insbesondere die Anwendung kurz wirksamer Opiode in niedriger Dosierung
- Arterielle Hypertonie

### ? Was zählt zu kognitiven und psychovegetativen Symptomen eines Hypogonadismus?

- Hyperaktivität
- Heißhunger
- Arterielle Hypertonie
- Hypomanie
- Gynäkomastie

### ? Welche praktischen Gesichtspunkte sind bei der medikamentösen Auswahl mit Opioiden und/oder Koanalgetika zu beachten?

- Eine opioidinduzierte Androgendefizienz (OPIAD) sollte, falls durchführbar und möglich, durch eine Dosisreduktion behandelt werden.
- Beim Zustandekommen einer opioidinduzierten Androgendefizienz (OPIAD) ist der zusätzliche Einfluss von Antidepressiva wenig relevant.

## Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

- Buprenorphin und Tapentadol weisen im Gegensatz zu anderen Opioiden testostereinernde Effekte auf.
- Über eine opioidinduzierte Androgendefizienz (OPIAD) sollte vor Initiierung einer Opioidtherapie nicht aufgeklärt werden, da die Symptome einer OPIAD denen einer chronischen Schmerzerkrankung ähneln können.
- Es besteht eine ausreichende Studienlage zum Differenzialeinsatz der Opioiden mit einer Leitlinienempfehlung.

**? Welche endokrinologischen Veränderungen können unter einer koanalgetischen Therapie mit selektiven Serotonin-/Noradrenalinwiederaufnahmehemmern (SSRI/SNRI) auftreten?**

- SSRI führen zu einer Aktivierung des Knochenstoffwechsels.
- Der SNRI Duloxetin zeigt bei langfristiger Gabe ein sehr hohes Risikoprofil für Sexualfunktionsstörungen.
- SSRI können zu einer substanz- und dosisabhängigen Sexualfunktionsstörung führen, die serotoninvermittelt ist.
- SNRI zeigen eher selten endokrinologische Störungen.
- SSRI tragen zu einer Stabilisierung von Libido und Sexualfunktion bei.

**? Welche Risikofaktoren sollten bei der koanalgetischen Behandlung mit Antidepressiva beachtet werden?**

- Sexualfunktionsstörungen können unter Antidepressivatherapie im Vergleich zu Gesunden nahezu doppelt so häufig auftreten.
- Die Libido zeigt im Gegensatz zu Erregbarkeit und Orgasmusfähigkeit einen von Antidepressiva unabhängigen Verlauf.
- Die Sexualfunktion zeigt bei längerfristiger Einnahme von Amitriptylin und Duloxetin eine Verschlechterung.
- Amitriptylin hat ein mit SSRI vergleichbares Risikoprofil für Sexualfunktionsstörungen.
- Die Einnahme von Sildenafil reduziert den Effekt der Antidepressivatherapie.

**? Was sollten Sie einem jungen Patienten mit einer schmerzhaften postherpetischen Neuralgie im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs zu möglichen endokrinen Nebenwirkungen einer Therapie mit Gabapentinoide mitteilen?**

- Eine Libidoeinschränkung ist keine typische Nebenwirkung von Kalziumkanalmodulatoren wie Pregabalin.
- Mögliche durch Pregabalin verursachte Sexualfunktionsstörungen sind abhängig von der Dosierung.
- Die Behandlung mit Pregabalin kann zu einer Anorgasmie führen.
- Gabapentinoide (hier Pregabalin) können zwar die Libido negativ beeinflussen, führen jedoch zu keiner erektilen Dysfunktion.
- Gabapentinoide führen im Gegensatz zu Natriumkanalblockern zu keinen Störungen der Sexualität.

**? Sie haben einen 57-jährigen Patienten mit einer Trigeminusneuralgie, den Sie entweder mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin behandeln möchten. Was können Sie ihm im Rahmen einer detaillierten Aufklärung zu Wirkungen und endokrinologischen Nebenwirkungen unter dieser Therapie mitteilen?**

- Abbau und die Produktion des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) und somit auch die Konzentrationen von frei zirkulierenden Androgenen und Östrogenen erfolgen unabhängig von einer etwaigen Behandlung mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin.
- Über spannungsabhängige Natriumkanäle an den Nervenzellen kann Carbamazepin oder Oxcarbazepin die Freisetzung von Releasing-Hormonen blockieren.
- Hepatische mikrosomale Enzyme werden durch Carbamazepin nicht induziert.
- Unter einer Therapie mit Carbamazepin kann es zu Einschränkungen der Libido und der Spermienqualität kommen.
- Carbamazepin destabilisiert die Nervenzellmembran und kann so ektope Aktionspotenziale triggern.