

# Længerevarende opioidbehandling kan påvirke den endokrine funktion

Jörgen Lindholm<sup>1</sup> & Per Sjøgren<sup>2</sup>

Der findes ingen kontrollerede studier til vurdering af langtidseffekt og konsekvenser af opioidbehandling. Opioider har indbyggede ikke bare korttids-, men i høj grad også langtidsrisici, der senere kan medføre alvorlige behandlingsproblemer og komplikationer. De væsentlige i denne henseende er relateret til fysisk og psykisk afhængighed, toleransudvikling, opioid-induceret hyperalgesi og kognitive forstyrrelser, som i et langtidsperspektiv kan være helt eller delvist årsag til vedligeholdelse og måske endda forværring af smertetilstanden [1].

Opioider synes endvidere at kunne have negativ indflydelse på immunsystemet [2]. I de senere år er det blevet klarlagt, at opioider har en betydelig indflydelse på den endokrine funktion – bedst belyst er påvirkningen af gonadefunktionen.

4-5% af den danske befolkning bruger opioider regelmæssigt og i længere tid [3]. Derfor er det væsentligt at kende de langtidseffekter, som beskrives i nyere forskning. Formålet med denne statusartikel er kort at gennemgå litteraturen om opioiders indflydelse på den endokrine funktion.

## OPIOIDERS EFFEKT PÅ GONADERNE

Det er en gammel, klinisk erfaring, at opioider påvirker gonadefunktionen hos både mænd og kvinder. Allerede i 1839 bemærkede man i et skrift om Indien, at »[opium] has kept, and does now keep down the population: the women have fewer children than those of other countries, the feeble opium-smokers of Assam are more effeminate than women« [4].

De første systematiske undersøgelser blev publiceret efter 1970. De to første gav diametralt modsatte resultater. I den ene konkluderede man, at P-testosteronkoncentrationen hos heroinmisbrugere, metadon-behandlede og abstinente mænd var normal [5]. I den anden fandt man nedsat P-testosteronkoncentration hos både heroinmisbrugere og mænd, der var på afvænningsmedikation med metadon [6]. Senere undersøgelser bekræftede, at opioid (mis)brugere har signifikant lavere mængde cirkulerende testosteron end andre [7-11]. Det er også konklusionen i den største og mest omfattende undersøgelse, der er blevet publiceret om opioiders indvirkning på den endokrine homøostase [12]. Flere af undersøgelserne har vist en sammen-

hæng mellem dosis og testosteronniveauet i plasma. Effekten af opioider på gonadefunktionen synes at indtræde i løbet af dage eller uger.

*Cicero et al* beskrev ud over subnormal P-testosteronkoncentration, at de sekundære kønsorganers funktion var kendeligt nedsat hos mænd på metadon. Sekretionen fra vesiculæ seminales og prostata var nedsat, og sæd kvaliteten var reduceret [13].

Tilsvarende er også ovariefunktionen kompromitteret hos kvindelige patienter, der er i behandling med opioider, og der er fundet lave P-værdier for østradiol hos præmenopausale kvinder [12, 14, 15].

Der er blevet publiceret en række oversigtsartikler i de seneste år [16-20]. En betydelig del af de undersøgelser, der indgår i oversigtsartiklerne, er foretaget med smertepatienter, der var i intratekal behandling med opioider. I de fleste undersøgelser beskrives samstemmende, at såvel langtidsintratekal som peroral opioidbehandling medfører hypogonadisme [10]. I nogle studier har man vurderet, med hvilken hyppigheden gonadeinsufficiens udvikles. Der er enighed om, at det sker hos hovedparten (ca. to tredjedele) af de behandlede.

Den endokrine funktion, der forekommer at være af størst praktisk betydning, er den hypotalamisk-pituitære-adrenokortikale funktion – bl.a. fordi den er af central betydning for overlevelse. Normalt indtræder der en kraftig stigning i P-niveauet af kortisol i tilslutning til f.eks. kirurgiske indgreb. Men allerede i 1973 blev det påvist, at morfin indgivet intravenøst

## STATUSARTIKEL

1) Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital  
2) Onkologisk Klinik, Palliativt Afsnit, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130134



Opiumvalmue.



#### FAKTABOKS

Gonadeinsufficiens udvikles ikke sjældent hos patienter, der er i længere tids smertebehandling med opioider (og hos misbrugere af opioider).

Binyrebarkinsufficiens forekommer, om end tilsyneladende noget mindre hyppigt, men kan til gengæld være livstruende og akut behandlingskrævende.

Man bør være opmærksom på relevante kliniske symptomer hos personer, der indtager opioider i længere tid, og i påkommende tilfælde udføre relevant testning og evt. substitution.

som led i generel anæstesi medførte, at denne stigning af P-kortisolkoncentrationen udeblev eller var nedsat hos opioidbrugere [21]. Kun i få arbejder har man siden undersøgt relationen mellem binyrebarkfunktion og opioidbehandling [22-26]. Der kan gøres indvending mod nogle af de anvendte metoder.

Imidlertid har den mest udførlige undersøgelse bekræftet, at nedsat binyrebarkfunktion ikke er sjælden i tilslutning til behandling med opioider [12]. Der blev fundet et tydeligt nedsat respons på insulininduceret hypoglykæmi af både adrenokortikotrop hormon og kortisol-P-koncentrationen. 15% af de undersøgte havde efter konventionel (men næppe korrekt) vurdering binyreinsufficiens. Der er publiceret flere artikler om tilfælde af akut, livstruende binyresvigt (Addisonkrise) hos patienter, der var i morfinbehandling [12, 22, 23, 27]. Hypofyse-binyrebark-insufficiensen er reversibel, men i den akutte fase er prompte tilførsel af hydrokortison nødvendig og kan være livreddende.

Thyroideafunktionen synes ikke at være påvirket af opioider [12].

Mere usikkert er forholdene vedrørende væksthormonsekretionen, men dette problem er af mindre klinisk relevans, hvis man ser bort fra pædiatriske patienter.

#### MEKANISMER

Mekanismen for den nedsatte gonadefunktion er ikke endeligt klarlagt. Der er enighed om, at gonadeinsufficiensen repræsenterer hypogonadotrop hypogonadisme, dvs. at den er betinget af nedsat hypotalamisk-pituitær stimulation af testis respektive ovarium.

Der er også holdepunkter for den teori, at opioider indvirker direkte på gonaden, i hvert fald på testis [28]. Endelig er spørgsmålet ikke endeligt afklaret om, hvorvidt hyperprolaktinæmi, som med sikkerhed vides at medføre nedsat gonadefunktion, kan spille en rolle. Morfin stimulerer prolaktinkoncentrationen i plasma [19], men kronisk tilførsel af opioider medfører, at denne stimulering ophører; hos patienter,

der var i længere tids behandling med opioider, har man fundet normal P-prolaktinkoncentration [8].

Tilsvarende gælder, at en nedsat binyrebarkfunktion også er en følge af nedsat hypotalamisk-pituitær stimulation.

#### POTENTIELLE EFFEKTER AF LANGTIDSBEHANDLING MED OPIOIDER

Hypogonadisme medfører hos mænd nedsat libido og erektil dysfunktion og hos kvinder oligomenoré eller amenoré og på længere sigt infertilitet hos begge køn [20]. Hypogonadisme er forbundet med øget træthedsfølelse, nedsat muskelkraft, osteopeni med øget frakturrisiko og tendens til sænket stemningsleje faldende til depression. I en grundig undersøgelse fra Danmark fandt man, at der blandt personer, som var i behandling med opioider, forekom frakturer med en signifikant højere incidens end hos baggrundsbefolkningen [29]. Forfatterne mente, at dette kunne reflektere en øget faldtendens på grund af medicinpåvirkning og overvejede ikke, om morfinbehandling kunne være af kausal betydning via hypogonadisme. Det forekommer at være en nærliggende mulighed. Følgerne af binyresvigt er velkendte og undertiden alvorlige. Opioider kan endvidere påvirke fødeindtag og kan afhængigt af opioidtype, behandlingsvarighed og individ medføre såvel adipositas som afmagring [20]. Endelig kan opioider via påvirkning af det sympatiske nervesystem udløse nedsat insulinsekretion og hyperglykæmi [20].

#### KONKLUSION

I adskillige arbejder tilrådes det, at gonadefunktionen monitoreres under behandlingen med opioider, hvilket i dag næppe er rutine de fleste steder. Det anbefales også, såfremt hypogonadisme påvises, at behandling med testosteron (mænd) eller østrogen-gestagen (præmenopausale kvinder) indledes, da længere tids hypogonadisme regelmæssigt følges af nedsat livskvalitet og metaboliske forstyrrelser. Til substitutionsbehandling ved hypogonadisme knytter sig en række problemer, som man må have in mente. Et væsentligt punkt er selvsagt at sikre, at der ikke foreligger en hormonsensitiv neoplasme (f.eks. cancer prostatae). Binyreinsufficiens er måske mindre hyppigt forekommende, men er i klinisk praksis af umiddelbar væsentlig betydning, idet den kan præcipitere akutte og livstruende symptomer. Det er i denne forbindelse af essentiel betydning at være opmærksom på, at det inden for de seneste år er det blevet klarlagt, at den nødvendige hydrokortisonbehandling er tydeligt mindre, end hvad man tidligere antog, og at den er lavere hos kvinder end hos mænd.

**KORRESPONDANCE:** Per Sjøgren, Palliativt Afsnit, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: rh12244@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 10. april 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juli 2013

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

#### LITTERATUR

- Højsted J, Sjøgren P. An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:451-5.
- Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The  $\alpha$ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012;116:940-5.
- Kurita GP, Sjøgren P, Juel K et al. The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focusing on diseases, immigration, and opioid use. *Pain* 2012;153:2332-8.
- Bruce CA. Report on the manufacture of tea and on the extent and produce of the tea plantations in Assam. Calcutta, 1839. Cit. af Donohue K, Ahmed I, Miller J et al. Expert opinion: male opioid-induced hypogonadism in the management of chronic pain patients on long-term opioid therapy should be actively monitored for signs and symptoms consistent with hypogonadism. *Pract Neurol* 2012;12:24-6.
- Cushman P. Plasma testosterone in narcotic addiction. *Am J Med* 1973;55:452-8.
- Azizi F, Vagenakis AG, Longcope C et al. Decreased serum testosterone concentration in male heroin and methadone addicts. *Steroids* 1973;22:467-72.
- Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;192:211-7.
- Wang C, Chan V, Yeung RTT. The effect of heroin addiction on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol* 1978;9:455-61.
- Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT et al. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002;18:144-8.
- Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002;3:377-84.
- Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851-8.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-22.
- Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG et al. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975;292:882-7.
- Finch PM, Roberts LJ, Price L et al. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain* 2000;16:251-4.
- Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9:28-36.
- Morley JE. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 1981;30:195-209.
- Reddy RG, Aung T, Karavitaki N et al. Opioid induced hypogonadism. *BMJ* 2010;341:c4462.
- Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170-5.
- Elliott JA, Horton E, Fibuch EE. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag* 2011;7:145-54.
- Vuong C, van Uum SH, O'Dell LE et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 2010;31:98-132.
- Reier CE, George JM, Kliman JW. Cortisol and growth hormone response to surgical stress during morphine anesthesia. *Anesth Analg* 1973;52:1003-10.
- Dackis CA, Gurpegui M, Pottash ALC et al. Methadone induced hypoadrenalism. *Lancet* 1982;320:1167.
- Pullan PT, Watson FE, Seow SS et al. Methadone-induced hypoadrenalism. *Lancet* 1983;321:714.
- Facchinetti F, Volpe A, Farci G et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1985;15:361-6.
- Rittmaster RS, Cutler Jr GB, Sobel DO et al. Morphine inhibits the pituitary-adrenal response to ovine corticotropin-releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:891-5.
- Palm S, Moenig H, Maier C. Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19:269-73.
- Oltmanns KM, Fehm HL, Peters A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med* 2005;257:478-80.
- Adams ML, Sewing B, Forman JB et al. Opioid-induced suppression of rat testicular function. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:323-8.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006;260:76-87.

## Betydelige regionale forskelle i visitation og initial håndtering af akutte kardiologiske patienter

Gro Egholm Chisholm<sup>1</sup> & Julie Mackenhauer<sup>2</sup>

Akutområdet er i rivende udvikling med behandlingen af akutte patienter som fokus for en større organisatorisk ændring i Danmark. I denne brydningstid kan der være behov for at stoppe op og vurdere: Er akutområdet på vej i den rigtige retning, og harmonerer ændringerne med udviklingen inden for den akutte kardiologi?

Sundhedsstyrelsens (SST) rapport »Styrket akutberedskab« fra 2007 [1] anbefalede en samling af hospitalernes akutfunktion til en større fælles akutafdeling samt et øget fokus på præhospital visitation. Som opfølgning på denne rapport blev der i samarbejde mellem Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk

Selskab for Akutmedicin i 2011 udarbejdet et holdningspapir med titlen »Modtagelse og indlæggelse af akutte patienter med mistænkt hjertesygdom i fælles akut modtagelse (FAM) og på hjerteafdeling« [2].

DCS har i maj 2012 nedsat en arbejdsgruppe med ansvarsområdet akut kardiologi. Det overordnede formål er at sikre udbredelse af viden om alle aspekter af akut kardiologi.

Formålet med nærværende undersøgelse er at beskrive de aktuelle forhold vedrørende akutte kardiologiske patienters vej ind i det danske hospitalsvæsen, og den kan betragtes som en opfølgning på, om anbefalingerne i holdningspapiret [2] efterkommes.

#### UDVIKLINGS-ARTIKEL

- Hjertemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- Center for Akutforskning, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130110