

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie mit
Methadon und Levomethadon

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Timm Hendrik Häbel

aus Frankfurt a. M.

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Abstract	1
1.1 Abstract Deutsch	1
1.2 Abstract English.....	3
2 Einleitung und Fragestellung	5
2.1 Schlafmohn, Opiate, Opioide: Begriffsklärung.....	5
2.2 Opioidabhängigkeit und deren Behandlung	6
2.3 Methadon und Levomethadon	9
2.3.1 Pharmakologisches Wirkprinzip und Dosierung	9
2.3.2 Unterschiede und Gemeinsamkeiten im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Methadon und Levomethadon.....	11
2.4 Sexuelle Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon.....	13
2.4.1 Biologische und psychosoziale Ursachen sexueller Funktionsstörungen bei Opioidabhängigkeit und anderen Abhängigkeitserkrankungen	15
2.4.2 Auswirkungen sexueller Funktionsstörungen auf Behandlungszufriedenheit und Beratungswunsch	17
2.4.3 Zusammenhang von Dosierung und sexuellen Funktionsstörungen.....	18
2.4.4 Substanzunterschiede von Methadon und Levomethadon bei sexuellen Funktionsstörungen	19
2.5 Zusammenfassung des Hintergrundes.....	21
2.6 Fragestellung.....	22
3 Methodik	25
3.1 Fragebogen	25
3.1.1 Demografische Daten und Angaben zu Gesundheitsstatus und Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung	26
3.1.2 Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen, Bewertung der Therapie und Beratungswunsch	26
3.1.3 International Index of Erectile Function	27
3.1.4 Female Sexual Function Index	28
3.2 Statistische Auswertung	29
3.3 Zusammensetzung von Substitutions- und Vergleichsgruppe	30
4 Ergebnisse.....	32
4.1 Beschreibung der Stichprobe	32

4.1.1	Vergleichende Beschreibung von Substitutions- und Vergleichsgruppe	34
4.1.2	Vergleichende Beschreibung von Methadon- und Levomethadongruppe.....	38
4.2	Sexuelle Funktionsstörungen im Vergleich von Substitutions- und Vergleichsgruppe..	41
4.2.1	Selbsteinschätzung und Beratungswunsch.....	41
4.2.2	International Index of Erectile Function	42
4.2.3	Female Sexual Function Index	44
4.3	Dosiszusammenhang sexueller Funktionsstörungen	45
4.3.1	Dosiszusammenhang und Selbsteinschätzung.....	45
4.3.2	Dosiszusammenhang und International Index of Erectile Function und Female Sexual Function Index	46
4.4	Substanzunterschiede bei sexuellen Funktionsstörungen, Bewertung der Therapie und Beratungswunsch	47
4.4.1	Substanzunterschiede bei Selbsteinschätzung, Beratungswunsch und Auswirkungen der Substitutionstherapie	47
4.4.2	Substanzunterschiede und International Index of Erectile Function.....	48
4.4.3	Substanzunterschiede und Female Sexual Function Index	50
5	Diskussion.....	52
5.1	Sexuelle Funktionsstörungen	52
5.1.1	Prävalenz sexueller Funktionsstörungen.....	52
5.1.2	Bewertung der Auswirkungen der Substitutionstherapie	54
5.1.3	Beratungsbedarf	54
5.1.4	Dosiszusammenhang	55
5.1.5	Substanzzusammenhang	57
5.2	Limitationen und Stärken.....	58
5.2.1	Untersuchte Stichprobe und Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen	58
5.2.2	Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen	60
5.2.3	Verwendete Methodik.....	63
5.3	Hinweise für die klinische Praxis und Perspektive für die Forschung	66
5.3.1	Vorschläge zur Berücksichtigung sexueller Funktionsstörungen in der Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon	66
5.3.2	Kernaussagen der vorliegenden Arbeit für die klinische Praxis anhand der Fragestellungen.....	68
5.3.3	Perspektive für die Forschung	69
6	Literaturverzeichnis.....	71
7	Eidesstattliche Versicherung	78

8 Lebenslauf	80
9 Publikationsliste	82
10 Danksagung	83

1 Abstract

1.1 Abstract Deutsch

Hintergrund Die Substitutionstherapie gilt als wirkungsvolle Standardtherapie der chronischen Opioidabhängigkeit. Opioidabhängigkeit und Substitutionstherapie sind häufig mit sexuellen Funktionsstörungen assoziiert. Deren Prävalenzen sind auch bei anderen Abhängigkeitserkrankungen hoch. Ob eine besondere Relevanz von sexuellen Funktionsstörungen für die Substitutionstherapie besteht, wurde bisher nach Wissen des Autors nicht im direkten Vergleich zu anderen Abhängigkeitserkrankungen untersucht.

Zur Auswirkung sexueller Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie auf Patientenbewertung und Behandlungszufriedenheit liegen kaum Daten vor. Die Datenlage zu einer Dosisabhängigkeit von sexuellen Funktionsstörungen unter Methadonsubstitution ist uneindeutig. Neben Methadon ist Levomethadon derzeit die in Deutschland am häufigsten eingesetzte Substitutionssubstanz. Unterschiede zwischen diesen Substanzen bezüglich assoziierter sexueller Funktionsstörungen wurden bisher kaum untersucht.

Anliegen Erhebung sexueller Funktionsstörungen bei mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten. Vergleich mit anderen Abhängigkeitserkrankungen.

Erhebung von Patientenbewertung, Behandlungszufriedenheit und Beratungsbedarf. Untersuchung von Dosis- und Substanzeffekten.

Methode Befragung mit Methadon (n=41) und Levomethadon (n=54) substituierter Patienten und einer Vergleichsgruppe mit anderen Abhängigkeitserkrankungen (n=90). Erfassung der sexuellen Funktion mittels allgemeiner Selbsteinschätzung, *International Index of Erectile Function* und *Female Sexual Function Index*.

Ergebnisse 69,1 % der substituierten Patienten und 18,2 % der Patienten in der Vergleichsgruppe gaben sexuelle Funktionsstörungen an ($p < 0,001$). Die Vergleichsgruppe war zufriedener mit ihrem Sexualleben ($p = 0,023$). 62,4 % gaben eine Verschlechterung des Sexuallebens durch die Substitutionstherapie an. Am häufigsten wurden sexuelle Funktionsstörungen auf das Substitutionsopioide zurückgeführt. 55,6 % äußerten einen Entgiftungswunsch auf Grund sexueller Funktionsstörungen.

51,4 % der substituierten Patienten wünschten eine ärztliche Beratung wegen sexueller Funktionsstörungen, nur 15,6 % hatten schon eine solche erhalten. Patienten mit Selbstangabe von sexuellen Funktionsstörungen hatten eine im Durchschnitt um 30,3 mg höhere Dosis Methadonäquivalent ($p=0,001$). Vermehrte sexuelle Funktionsstörungen fanden sich insbesondere bei Dosierungen oberhalb von 120 mg. Mit Methadon substituierte Patienten zeigten im Vergleich zu mit Levomethadon substituierten eine schlechtere erektile Funktion ($p= 0,032$).

Schlussfolgerung Die vorliegende Untersuchung weist auf eine im Vergleich zu anderen Abhängigkeitserkrankungen hohe Relevanz von sexuellen Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon hin.

Es fanden sich Hinweise auf einen hohen Beratungsbedarf substituierter Patienten bezüglich sexueller Funktionsstörungen.

Ausgehend von den Hinweisen auf einen Dosiszusammenhang könnte vermutet werden, dass bei Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen, insbesondere im oberen Dosisbereich, eine Dosisreduktion hilfreich sein könnte. Die Daten weisen zudem auf Vorteile von Levomethadon gegenüber Methadon bezüglich der erektilen Funktion hin. Auch fanden sich Hinweise, dass sexuelle Funktionsstörungen ein Motivationsgrund für eine langfristige Opioidabstinenz sein könnten.

Die Ergebnisse dieser explorativen Beobachtungsstudie sollten an größeren Fallzahlen und in interventionellen Studien überprüft werden.

1.2 Abstract English

Background Opioid Maintenance Treatment (OMT) is an effective standard therapy for chronic opioid dependence. Opioid dependence and OMT are associated with a high prevalence of sexual dysfunction (SD), just like other substance dependencies. To the author's knowledge, the importance of SD for OMT has never been investigated in direct comparison to other substance dependencies.

Little is known about patients' appraisal of OMT regarding SD. Data on the correlation between methadone dose and SD is unclear. Apart from methadone, levomethadone is the most often prescribed substance for OMT in Germany. Investigations on differences between methadone and levomethadone regarding SD are scarce.

Aim Investigation of SD in patients on methadone (MMT) and levomethadone (LMT) maintenance treatment compared to patients with other substance dependencies (POD). Assessment of patients' appraisal, treatment satisfaction and need for advice. Investigation of the correlation between SD and opioid dose as well as substance differences.

Methods Survey of male and female patients on MMT (n=41), LMT (n=54) and POD (n=90). Sexual function was assessed using a questionnaire including patients' general self-rating, International Index of Erectile Function and Female Sexual Function Index.

Results 69.1 % of patients on OMT and 18.2 % of POD reported sexual dysfunction ($p < 0.001$). POD were more satisfied with their sexual life ($p = 0.023$). 62.4 % reported deterioration of sexual function due to OMT. 55.6 % liked to end OMT because of SD. 51.4 % expressed the wish for medical advice because of SD, which only 15.6 % had already received. A positive correlation between general self-rated SD and methadone equivalent dose was found ($p = 0.001$), in particular in doses above 120 mg. Patients on MMT reported more erectile dysfunction than patients on LMT ($p = 0.032$).

Conclusion The study hints at a high relevance of SD in OMT compared to other substance dependencies. It also indicates that many patients on OMT wish for more medical advice on SD.

The findings suggest that SD could be associated with higher doses of methadone and levomethadone. It could be assumed that especially in patients receiving high doses and suffering from SD a dose reduction could be useful. Furthermore, the data hints at benefits of LMT compared to MMT regarding erectile function. It also suggests that SD could be an incentive to achieve opioid abstinence.

The findings of this study should be confirmed by conducting studies with a greater number of cases and studies with interventional design.

2 Einleitung und Fragestellung

Wie im Folgenden gezeigt wird, hat sich die substitutionsgestützte Therapie als wirksame Standardtherapie der Opioidabhängigkeit erwiesen. Viele Patienten erreichen eine dauerhafte Stabilisierung, jedoch oft unter langjähriger Einnahme eines Substitutionsmittels, welche auch mit Nebenwirkungen verbunden sein kann. Neben bekannten Nebenwirkungen wie Obstipation und Schwitzen können sexuelle Funktionsstörungen eine meist unbeachtete, jedoch die Lebensqualität stark einschränkende, unerwünschte Wirkung darstellen. Die vorliegende Arbeit möchte versuchen, für die in Deutschland am häufigsten verwendeten Substitutionsmittel Methadon und Levomethadon aus einer patientenzentrierten Sicht die Relevanz sexueller Funktionsstörungen einzuordnen sowie Hinweise auf Möglichkeiten im Umgang mit solchen Störungen im Rahmen der Substitutionstherapie zu erhalten.

Bevor der Hintergrund dieses Anliegens näher dargestellt wird, erfolgt zunächst eine einführende Begriffsklärung der in der Literatur nicht immer eindeutig verwendeten Begriffe Opiate und Opioide sowie ein Überblick zur Opioidabhängigkeit und deren Behandlungsmöglichkeiten.

Am Ende jedes Unterkapitels findet sich eine Zusammenfassung der Kernaussagen.

2.1 Schlafmohn, Opiate, Opioide: Begriffsklärung

Das am häufigsten als Droge verwendete Opioid in Europa ist nach wie vor das halbsynthetische Diacetylmorphin („Heroin“) – allerdings gibt es eine steigende Zahl von Konsumenten, die zusätzlich oder ausschließlich synthetische Opioide wie z.B. Fentanyl verwenden (1). Diesem Phänomen scheint die Nomenklatur vor allem in der deutschsprachigen Literatur noch nicht vollständig gefolgt zu sein, die Begriffe „Opiate“ und „Opioide“ werden oftmals, zumindest auf davon abgeleiteten Ebenen wie der Bezeichnung der Konsumenten oder deren Erkrankung, unscharf bzw. synonym verwendet. So beziehen sich die „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger“ etwa auf die ICD-10 Diagnose F11.2 „Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide, Abhängigkeitsyndrom“. Es soll daher zunächst für diese Arbeit eine Begriffsklärung vorgenommen werden.

Aufzeichnungen über die Verwendung des Saftes des Schlafmohns reichen bis in die Antike zurück, der Begriff Opium leitete sich vom altgriechischen Wort für Saft „οπιο“ ab. Es zeigte sich später, dass ähnlich wirkende Substanzen auch körpereigen von Säugetieren produziert werden und sich auch synthetisch herstellen lassen. Dafür wurde der Überbegriff Opioid geprägt. Bei diesen handelt es sich um eine chemisch heterogene Gruppe natürlicher und synthetischer Substanzen, welche an den Opioidrezeptoren wirken. Natürliche Opioiden sind zum einen körpereigene Peptide (z.B. Endorphine und Enkephaline), zum anderen Alkaloide, die im Opium vorkommen und als Opiate bezeichnet werden (z.B. Morphin und Codein). Zur Gruppe der Opiate kann auch das 1898 gefundene halbsynthetische Morphin-Derivat Diamorphin („Heroin“) gerechnet werden. Später wurden weitere vollständig synthetische Opioiden entwickelt (z.B. Methadon, Fentanyl) (2).

In der vorliegenden Arbeit wird davon ausgegangen, dass der Begriff Opiatabhängigkeit, sofern er in neuerer Literatur Verwendung findet, historisch geprägt ist und auch die Abhängigkeit von synthetischen Opioiden miteinschließt, sofern es keine Hinweise darauf gibt, dass diese explizit ausgeschlossen wird.

Zusammenfassung Im Sinne einer aktuellen Nomenklatur wird in der vorliegenden Arbeit der Begriff Opioidabhängigkeit verwendet.

2.2 Opioidabhängigkeit und deren Behandlung

Epidemiologie Laut Schätzungen des *United Nations Office on Drug and Crime* gab es 2011 weltweit etwa 31,9 Millionen Opioidkonsumenten (Konsum von Heroin, Opium sowie nicht medizinischer Opioidgebrauch bei der Bevölkerung zwischen 15 und 64 Jahren, Einjahresprävalenz 0,7 %), in Europa etwa 4,04 Millionen (Einjahresprävalenz ebenfalls 0,7 %) (3).

Nach Schätzung des *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* lag die Prävalenz problematischen Opioidkonsums in Deutschland 2011 bei 3,2 – 3,8 Fällen pro 1000 Einwohnern (4).

Klinische Bedeutung der Abhängigkeit Die Opioidabhängigkeit ist eine meist chronisch verlaufende Erkrankung, die eine hohe Rate an Komorbiditäten aufweist, weitreichende psychosoziale und somatische Folgen hat und mit einer erhöhten

Mortalität einhergeht (5). Zu den komorbiden psychischen Störungen, deren Prävalenz mit fast 50 % beschrieben wurde und die mit der Schwere der Abhängigkeitserkrankung assoziiert sind, zählen insbesondere weitere substanzbezogene Störungen, affektive Störungen und Persönlichkeitsstörungen (6).

Behandlungsansätze Mögliche Behandlungsansätze der Opioidabhängigkeit mit den Zielen der Schadensminimierung und der Suchtmittelfreiheit sind primär abstinenzorientierte oder substitions-gestützte Therapien, wobei beide Verfahren psychosoziale Behandlung sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen einschließen sollten. Bezüglich der leitliniengerechten Therapie der Opioidabhängigkeit existieren bisher in Deutschland die „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger“ sowie eine AWMF-Leitlinie der Stufe 2 von 2004 (7, 8). In der AWMF-Leitlinie wurden Kriterien formuliert, die Patienten identifizieren, die von einer primär abstinenzorientierten Behandlung profitieren könnten. Als Kriterien für die Wahl einer primär abstinenzorientierten Therapie wurden eine hohe Motivation für eine solche Abstinenztherapie (als Dauer wird ca. 1 Jahr angegeben), eine kürzer als 2 Jahre dauernde Opioidabhängigkeit und ein Alter unter 18 Jahren identifiziert, wobei letztere Faktoren auch als Kontraindikationen für eine Substitutionstherapie gelten (8).

Bei sehr abstinenzorientierten Patienten könnte eine ambulante, mit Naltrexon unterstützte Behandlung eine wirksame Alternative zur substitions-gestützten Therapie sein. Die primär abstinenzorientierte Therapie wird meist eher im stationären Rahmen durchgeführt, die substitions-gestützte Behandlung in der Regel ambulant (8).

Vor Beginn einer substitions-gestützten Behandlung sollte somit die Indikation zu einer primär abstinenzorientierten Behandlung geprüft werden. Dies erscheint von großer Wichtigkeit, da eine substitions-gestützte Therapie mit lebensqualitätseinschränkenden Nebenwirkungen verbunden sein kann und zudem oft langjährig durchgeführt wird, wie in den nächsten Kapiteln gezeigt wird.

Die substitions-gestützte Therapie Die substitions-gestützte Therapie ist die am weitesten verbreitete Therapie, deren Vorteile in vielen Bereichen gegenüber einer nicht-substitions-gestützten vielfach berichtet wurden. Ein Meta-Analyse der *Cochrane Collaboration* aus dem Jahre 2009 von elf randomisierten kontrollierten klinischen

Studien ergab, dass eine Substitutionstherapie mit Methadon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Substitution die Patienten besser im Behandlungsprogramm halten und ihren Heroinkonsum senken kann. Auch wurde dort ein größerer Rückgang von Kriminalität und Mortalität bei den Patienten im Methadonprogramm gefunden, jedoch ohne statistische Signifikanz (9). Es gibt zudem etliche Hinweise aus Beobachtungsstudien, dass eine Substitutionstherapie auch Mortalität und Kriminalität effizient senken kann (10, 11). Auch wurde eine insgesamt hohe Patientenzufriedenheit mit der Substitutionstherapie gezeigt (12).

In Deutschland wurde die Substitutionstherapie erstmals 1988 in Nordrhein-Westfalen eingeführt (13). 2013 nahmen laut dem vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geführten Substitutionsregister in Deutschland 77.300 Patienten am Substitutionsprogramm teil. Die meisten erhielten Methadon (49,3 %), gefolgt von Levomethadon (28,6 %), Buprenorphin (21,3 %) sowie Diamorphin, Dihydrocodein und Codein. In Berlin waren 2013 5034 Substitutionspatienten gemeldet (14). Seit Anfang 2015 ist zudem retardiertes Morphin erstmals in Deutschland zur Substitutionstherapie zugelassen (15).

Die Ziele der Substitutionsbehandlung lassen sich gliedern in die basalen Ziele der Sicherung des Überlebens, der Reduktion des Heroinkonsums, der Stabilisierung der körperlichen Gesundheit und der Reduktion der kriminellen Aktivität, die mittelgradigen Ziele der Konsumreduktion, der psychischen Stabilisierung und der Reintegration sowie das hochgradige Ziel der anhaltenden Opioidabstinenz (16). Nach den „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger“ beinhaltet diese neben der reinen Substitutionsbehandlung auch die Behandlung von Begleit- und Folgeerkrankungen bzw. schafft durch die medizinische Anbindung der Patienten überhaupt erst die Voraussetzungen dafür.

Neben den genannten Vorzügen der substitutionsgestützten Therapie ist zu beachten, dass bei den Patienten im Substitutionsprogramm weiterhin eine schwere Opioidabhängigkeit besteht. Eine Befragung von 986 substituierten Berliner Patienten ergab deren häufigen Wunsch, auf lange Sicht die Substitution zu beenden, wobei eine Entgiftung von Methadon als schwieriger als die von Heroin eingeschätzt wurde. Die durchschnittliche Substitutionsdauer der befragten Patienten betrug 7,3 Jahre. Bisher gibt es kein sicheres Standardvorgehen zur Opioidentwöhnung, weshalb die opioidgestützte Therapie vermutlich für viele Patienten eine lebenslange Behandlung darstellt (12).

Da es sich also in vielen Fällen nicht um eine vorübergehende, sondern oft mindestens jahrelange Therapie handelt, ist die Berücksichtigung von anhaltenden Nebenwirkungen, welche, wie etwa sexuelle Funktionsstörungen, die Lebensqualität stark einschränken können, von großer Relevanz.

Zusammenfassung Die substitutionsgestützte Therapie ist, sollte eine primär abstinenzenorientierte Therapie nicht indiziert sein, eine wirkungsvolle Standardtherapie der Opioidabhängigkeit und wird in Deutschland meist mit Methadon oder Levomethadon durchgeführt. Oft verbleiben Patienten viele Jahre im Substitutionsprogramm, was die Berücksichtigung von lebensqualitätseinschränkenden Nebenwirkungen besonders relevant macht.

2.3 Methadon und Levomethadon

Im Folgenden finden sich nähere Angaben zu den am häufigsten eingesetzten und in der vorliegenden Arbeit untersuchten Substitutionsmitteln Methadon und Levomethadon, wobei ein besonderes Augenmerk auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil gelegt wird.

Das racemische (Dextro-, Levo-) D,L-Methadon, meist als Methadon bezeichnet, ist das hierzulande am häufigsten verwendete Substitutionsmittel (14). In Deutschland wurde 1988 zuerst ausschließlich das L-Enantiomer Levomethadon (L-Methadon, L-Polamidon®) für diesen Zweck zugelassen, Methadon erst 1994. Die Behandlungskosten mit dem Racemat sind geringer als die mit dem reinen L-Enantiomer, was zu dessen häufigerer Verwendung beitrug (13).

2.3.1 Pharmakologisches Wirkprinzip und Dosierung

Wirkprinzip Für die vor allem über den μ -Rezeptor vermittelte analgetische Wirkung von Methadon ist auf Grund der Stereoselektivität des Rezeptors der L-Anteil des Racemats verantwortlich, der D-Anteil hat dort in üblicher Dosierung vermutlich keine relevante Wirkung (17). Zudem wirken sowohl L- als auch D-Methadon schwach am κ - und δ -Rezeptor, wobei die L-Methadon-Wirkung an letzterem stärker ist (18).

Neben der Wirkung an Opioidrezeptoren wirken Methadon und Levomethadon über weitere Mechanismen. Beide Enantiomere haben eine antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor. NMDA-Rezeptoren sind in die Verarbeitung nozizeptiver Reize involviert. NMDA-Antagonisten können die Toleranzentwicklung gegenüber einer Wirkung von Opioiden am μ -Rezeptor abschwächen. Dies könnte für eine Verstärkung der Wirkung des L-Enantiomers bei Gabe des Razemats sprechen (17).

Des Weiteren ist eine Hemmung auf die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin beider Enantiomere des Methadons bekannt, was eine Verstärkung der analgetischen Wirkung auch durch das D-Enantiomer bewirken bzw. Auswirkungen auf das Nebenwirkungsprofil haben könnte (19). Auch wurde eine alpha-adrenerge Blockierung durch Methadon beschrieben und vermutet, dass sich diese auf den Ejakulationsprozess auswirken könnte (20).

Dosierung Eine ausreichende Dosierung ist für eine wirksame Substitutionstherapie essentiell (21). Es wird eine Tagesdosis von 80-120 mg Methadonäquivalent empfohlen (8). Als Standardverfahren der Dosisfindung kann eine Titration unter Beobachtung klinischer Parameter angesehen werden. Auf Grund großer interindividueller Unterschiede in Pharmakokinetik und vermutlich auch –dynamik können bei Non-Response auf Standarddosen individuelle Dosisanpassungen, auch unter Bestimmung des Plasmaspiegels, nötig sein (21).

Für die Umstellung vom Razemat auf Levomethadon wird das Verhältnis 2:1 empfohlen (z.B. 100 mg Methadon auf 50 mg Levomethadon) (16). Auch dieses Verhältnis scheint jedoch auf Grund interindividueller Unterschiede teils angepasst werden zu müssen. Bezüglich der Plasmaspiegel wurden Konzentrationen von 400 $\mu\text{g/L}$ von Methadon und 250 $\mu\text{g/L}$ von Levomethadon vorgeschlagen (22). Ob höhere Methadonäquivalentdosen unter D,L-Methadon oder L-Methadon nötig sind, ist unklar. Teils zeigte sich ein Absinken des L-Anteils bei Umstellung auf Razemat, was in einer Enzyminduktion durch den D-Anteil begründet sein könnte (23). In-vitro- und in-vivo-Studien zeigten vor allem einen Einfluss von CYP3A4 und CYP2D6 auf die Metabolisierung von Methadon, deren Variabilität könnte für einen Großteil interindividueller pharmakokinetischer Differenzen verantwortlich sein (21).

In einer großen Beobachtungsstudie zeigte sich eine höhere Dosierung bei Patienten, welche Levomethadon erhielten. Als mögliche Erklärung wurde die antagonistische

Wirkung am NMDA-Rezeptor und die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmung beider Enantiomere diskutiert (24).

Eine Untersuchung von 60 mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten ergab, dass Patienten mit komorbiden Achse-I Störungen geringere Dosierungen erhielten. Die Autoren stellten die Überlegung an, ob dies mit einer eventuell höheren Prävalenz an Achse-II-Störungen und einem damit verbundenen eine hohe Dosierung fordernden Verhalten zusammenhängen könne (25).

Zusammenfassung Die Wirkung am μ -Rezeptor erfolgt durch den L-Anteil des Razemats. Der D-Anteil wirkt jedoch gleichermaßen über andere Mechanismen, was ein Erklärungsansatz für stärkere Nebenwirkung bei Razematgabe sein könnte. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 80-120 mg Methadonäquivalent. Bei einer Umstellung von Methadon auf Levomethadon scheint eine vom Verhältnis 2:1 abweichende Dosisanpassung bei manchen Individuen nötig zu sein.

2.3.2 Unterschiede und Gemeinsamkeiten im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Methadon und Levomethadon

Die vielfach nachgewiesene Wirksamkeit einer Substitutionstherapie wurde in Kapitel 2.2 dargestellt. Allerdings kann eine Behandlung mit Methadon bzw. Levomethadon vielfältige Nebenwirkungen haben. Bekannte Nebenwirkungen sind Obstipation, Schwitzen und QT-Zeit-Verlängerung (26). Es wurde früh vermutet, dass das D-Enantiomer für einen Teil der Nebenwirkungen verantwortlich und gleichzeitig auf Grund seiner kaum vorhandenen Wirkung am μ -Rezeptor für eine Substitutionstherapie entbehrlich sein könnte (siehe Kapitel 2.3.1) (27).

Unterschiede bezüglich sexueller Funktionsstörungen zwischen den Substanzen wurden bisher kaum untersucht, wie in Kapitel 2.4.4 dargestellt wird. Daher folgt zunächst eine Darstellung von wichtigen Gemeinsamkeiten und Unterschieden im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Methadon und Levomethadon, welche besser untersucht wurden als die sexuelle Funktion.

Es liegen etliche Hinweise auf Unterschiede im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Methadon und Levomethadon vor. Von besonderer Relevanz sind die kardialen Nebenwirkungen der Opioide, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit und damit zu

lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen können. Hinweise auf eine geringere QT-Verlängerung liefern u.a. die stärkere Blockierung von hERG-Kaliumkanälen durch D-Methadon sowie die QT-Zeit-Verkürzungen bei Umstellung von Langsammetabolisierern von D,L-Methadon auf L-Methadon (28-30). Allerdings liegen auch widersprüchliche Daten vor, Unterschiede in der QT-Zeit-Beeinflussung wurden bisher nicht in randomisierten Studiendesigns untersucht (31).

Die nicht-interventionelle STABIL-Studie untersuchte bei unbefriedigendem Verlauf der Substitutionsbehandlung mit Methadon (definiert u.a. durch deutliche Nebenwirkungen wie übermäßiges Schwitzen, starken Beikonsum oder psychische Symptome) die Umstellung auf Levomethadon und fand eine signifikante Verbesserung von Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie Verringerung des Suchtdrucks und des Beigebrauchs (32).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine von Soyka et al. durchgeführte offene Studie zur Umstellung auf Levomethadon bei 1552 nicht befriedigend mit Methadon eingestellten Patienten (Unzufriedenheit von Patient oder Behandler mit Nebenwirkungen, Entzugerscheinungen, Craving oder Beikonsum), welche einen signifikanten Rückgang von Entzugerscheinungen, Craving und eine Verbesserung der Compliance nach Umstellung beobachtete (33).

Schoofs et al. stellten in einer Querschnittuntersuchung zu Nebenwirkungen bei mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten eine signifikant höhere Prävalenz von Reizbarkeit/Nervosität sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Levomethadon fest. Ob dies im pharmakologischen Wirkprofil begründet ist oder in der Versorgungspraxis ließ sich durch das Studiendesign jedoch nicht feststellen (24).

Andere Autoren fanden keine Unterschiede zwischen den Substanzen. Eine 2005 publizierte randomisierte doppelblinde Umstellungsstudie fand keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und im Nebenwirkungsprofil zwischen D,L-Methadon und L-Methadon. Die dort beobachteten Entzugerscheinungen und Nebenwirkungen bei der Umstellung vom Razemat auf Levomethadon waren nur vorübergehend (34). Auch eine weitere doppelblind randomisierte Cross-Over-Studie von Verthein et al. mit dem Ziel der Untersuchung der psychischen Befindlichkeit fand nur vorübergehende Schwankungen (35).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren doppelblinden Umstellungsstudien, welche keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit bezüglich Entzugs-

erscheinungen (27, 36, 37), vermehrten Heroinbegebrauchs oder im Nebenwirkungsprofil fanden.

Aus den „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger“ geht hervor, dass das geeignete Substitutionsmittel anhand des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils aus den zur Verfügung stehenden ausgewählt werden soll, weitere Hinweise zur Indikation von Methadon oder Levomethadon werden nicht gegeben (7). Auch in den AWMF-Leitlinien von 2004 findet sich keine diesbezügliche Empfehlung (8). Die Schweizer Gesellschaft für Suchtmedizin empfahl für den Fall, dass Levomethadon in der Schweiz zur Substitutionsbehandlung zugelassen werden sollte, dessen Einsatz bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für durch QT-Verlängerung verursachte Herzrhythmusstörungen, bei Hochdosierung von Methadon durch die geringere Substanzbelastung sowie bei starken Nebenwirkungen unter Behandlung mit dem Razemat (38).

Zusammenfassung Etliche Studien untersuchten ohne gesonderte Betrachtung von sexuellen Funktionsstörungen Unterschiede im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Methadon und Levomethadon. Insbesondere offene Beobachtungsstudien fanden dabei Hinweise auf Vorteile von Levomethadon, andere Studiendesigns konnten diese nicht bestätigen, die Datenlage ist insgesamt uneindeutig. Es existieren keine klaren evidenzbasierten Richtlinien für die Auswahl von Methadon oder Levomethadon.

2.4 Sexuelle Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon

Im Folgenden wird, nach einem ersten Überblick, in den Unterkapiteln die Relevanz sexueller Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon dargestellt sowie der Stand der Forschung bezüglich der Unterscheidung von biologischen und psychosozialen Faktoren, von Patientenzufriedenheit, Dosiszusammenhang und möglichen Substanzunterschieden. Dabei wird, insbesondere in den Zusammenfassungen am Ende der Unterkapitel, auf bisher unzureichend erforschte Bereiche hingewiesen.

Die sexuelle Funktion ist ein komplexer biopsychosozialer Prozess, an dem psychische, neurologische, vaskuläre und endokrine Faktoren beteiligt sind (39, 40). Sexuelle Funktionsstörungen (klassifiziert als F52.- wenn nicht verursacht durch eine organische Ursache) "verhindern", laut der ICD-10-GM Version 2015 "die von der betroffenen Person gewünschte sexuelle Beziehung. Die sexuellen Reaktionen sind psychosomatische Prozesse, d.h. bei der Entstehung von sexuellen Funktionsstörungen sind gewöhnlich sowohl psychologische als auch somatische Prozesse beteiligt". Die am häufigsten untersuchte sexuelle Funktionsstörung ist die erektile Dysfunktion. In einer großen epidemiologischen Studie an Flughafenpersonal (*Study of Health Outcomes in Aircraft Maintenance Personnel* (SHOAMP)) wurden für die Normalbevölkerung mit dem *International Index of Erectile Function* Prävalenzen der ED von ca. 20 % ermittelt (41). Als Prädiktoren für eine erektile Dysfunktion wurden unter anderem höheres Alter sowie etliche veränderbare Faktoren wie geringeres Einkommen, Übergewicht, Depression und Diabetes ermittelt (42).

In den vorhergehenden Kapiteln wurde gezeigt, dass die Opioidabhängigkeit eine hohe Rate an Komorbiditäten aufweist, weitreichende psychosoziale und somatische Folgen hat und die Substitutionstherapie zudem mit etlichen Nebenwirkungen einhergeht. Auch die komplexe sexuelle Funktion bleibt von Auswirkungen auf diesen Ebenen nicht unberührt: Sexuelle Funktionsstörungen sind sowohl bei der nicht-substituierten Opioidabhängigkeit wie auch bei Substitutionstherapie häufig. Eine Literaturübersichtsstudie fand für die nicht-substituierte Opioidabhängigkeit Prävalenzen von 34-85 % und für die methadonsubstituierte Opioidabhängigkeit Prävalenzen von 14-81 %, die Studien untersuchten verschiedene Formen sexueller Funktionsstörungen (43). Für mit Methadon substituierte männliche Patienten wurde in einer Metaanalyse von 16 Studien mit insgesamt 1570 Patienten die Prävalenz von sexuellen Funktionsstörungen mit 52 % angegeben, wobei in den eingeschlossenen Studien bis auf die erektile Dysfunktion sexuelle Funktionsstörungen meist ungenau definiert wurden (44).

Es fanden sich Hinweise auf eine Zunahme von sexuellen Funktionsstörungen durch die Substitutionstherapie. Eine retrospektive Befragung zur Veränderung der sexuellen Funktion ergab eine Zunahme von Libidostörungen und erektiler Dysfunktion nach Beginn einer Methadonsubstitution (45). Als Prädiktoren der erektilen Dysfunktion bei methadonsubstituierten Patienten fanden Nik Jaafar et al. jedoch als entscheidenden

Hauptrisikofaktor das höhere Alter: die Dosis und Dauer der Substitution hatten in der Analyse keinen Einfluss (46).

Zusammenfassung Die sexuelle Funktion ist ein komplexer biopsychosozialer Vorgang. Die Opioidabhängigkeit hat weitreichende psychosoziale wie somatische Folgen, die Substitutionstherapie zahlreiche Nebenwirkungen. Sowohl für die nicht-substituierte als auch die substituierte Opioidabhängigkeit wurden hohe Prävalenzen an sexuellen Funktionsstörungen beschrieben.

2.4.1 Biologische und psychosoziale Ursachen sexueller Funktionsstörungen bei Opioidabhängigkeit und anderen Abhängigkeits-erkrankungen

Nicht nur für die Opioidabhängigkeit, sondern auch für andere Abhängigkeits-erkrankungen wurden hohe Prävalenzen an sexuellen Funktionsstörungen beschrieben. Ein Review zu sexuellen Funktionsstörungen fand bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit Prävalenzen von 40-95,2 % und bei Patienten mit Opioidabhängigkeit Prävalenzen von 34-85 % (43). Dieser Vergleich legt nahe, dass ein großer Teil der sexuellen Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie nicht nur als eine direkte Substanznebenwirkung, sondern auch in psychosozialen Begleitumständen der Abhängigkeit begründet ist. Bei einer komplexen und chronischen Erkrankung wie der Opioidabhängigkeit ist bei sexuellen Funktionsstörungen von biologischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren auszugehen. Für die Auswahl des Substitutionsmittels und dessen Dosierung ist jedoch die Identifikation der biologischen Komponente, d.h. der direkten Substanzwirkung, entscheidend. Daher sollen im Folgenden exemplarisch Untersuchungsansätze berichtet werden, die geeignet erscheinen, konfundierende psychosoziale Ursachen der sexuellen Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie zu minimieren.

Mögliche Ansätze bieten die Betrachtung von Patienten, welche Opioide im Rahmen einer Schmerztherapie einnehmen sowie der Vergleich von Patienten mit Opioidabhängigkeit mit anderen Patientengruppen.

Sexuelle Funktionsstörungen in der Schmerztherapie Sexuelle Funktionsstörungen wurden nicht nur in der Suchtmedizin, sondern auch beim Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie untersucht. Für den Gebrauch langwirksamer Opioide in der Behandlung chronischer Schmerzen wurde ein opioidinduzierter Androgenmangel beschrieben. Daniell et al. zeigten, dass dieser durch Testosteronsubstitution ausgeglichen werden konnte und dabei sexuelle Funktionsstörungen signifikant abnahmen (47). Auch wurde ein Zusammenhang zwischen Hochdosisopioidthherapie und Libidostörungen sowie einem zentralen Hypogonadismus gezeigt (48). Andere Autoren hingegen fanden zwar erniedrigte Testosteronspiegel unter Schmerztherapie mit Opioiden, jedoch keinen Zusammenhang mit sexuellen Funktionsstörungen (49).

Vergleichsgruppen Nur wenige Studien, welche sexuelle Funktionsstörungen bei Patienten im Substitutionsprogramm untersuchten, verwendeten Vergleichsgruppen (44). Teusch et al. fanden für methadonsubstituierte Patienten und Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie deutlich höhere Prävalenzen an sexuellen Funktionsstörungen als bei Patienten mit Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollen (50). Bliesener et al. verwendeten für die Hormonanalysen bei mit Methadon und Buprenorphin substituierten Patienten gesunde Blutspender als Vergleichsgruppe (51). Cicero et al. rekrutierten als Vergleichsgruppe 43 Studenten und nicht-konsumierende Menschen aus dem Umfeld der Patienten in Methadonsubstitution (20). Al-Gommer et al. untersuchten Unterschiede der sexuellen Funktion zwischen nichtsubstituierten Heroinkonsumenten sowie mit Methadon und mit Buprenorphin substituierten opioid-abhängigen Patienten (52). Ob es sich bei den ermittelten meist hohen Prävalenzen an sexuellen Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie um ein speziell für diese wichtiges Problem handelt oder ob allgemein Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen betroffen sind, lässt sich durch diese Vergleichsgruppen schwer einschätzen. Die Ergebnisse der Studien werden in Kapitel 2.4.4 beschrieben.

Zusammenfassung Die Prävalenzen von sexuellen Funktionsstörungen sind sowohl bei Opioidabhängigkeit als auch bei anderen Abhängigkeitserkrankungen erhöht. Sexuelle Funktionsstörungen bei Schmerztherapie mit Opioiden legen eine bedeutende direkte Substanznebenwirkung nahe. Ob jedoch speziell Patienten im Substitutionsprogramm von sexuellen Funktionsstörungen betroffen sind oder ob sexuelle Funktionsstörungen ein allgemeines, eher psychosoziales Problem von Abhängigkeits-

erkrankungen darstellen, wurde nach Wissen des Autors bisher nicht im direkten Vergleich untersucht.

2.4.2 Auswirkungen sexueller Funktionsstörungen auf Behandlungszufriedenheit und Beratungswunsch

Von etlichen Psychopharmaka sind sexuelle Funktionsstörungen als bedeutende Nebenwirkung für die Behandlungszufriedenheit und -adhärenz bekannt, insbesondere von Antipsychotika und Antidepressiva (53, 54). Für Methadon liegen hierzu nur wenige vergleichbare Daten vor. Zhang et al. stellten bei einer Untersuchung von 612 mit Methadon substituierten Patienten fest, dass diese eine subjektiv erlebte Verschlechterung der sexuellen Funktion durch die Substitutionstherapie angaben. 88,6 % der Patienten gaben an, unzufrieden mit ihrer momentanen sexuellen Funktion zu sein. 90,7 % jedoch sahen keine Auswirkungen der momentanen sexuellen Funktion auf ihren Wunsch, weiter im Substitutionsprogramm mit Methadon zu bleiben. Die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt, da die eingeschlossenen Patienten erst über einen relativ kurzen Zeitraum, meist nur wenige Monate, eine Substitution mit Methadon erhielten (45).

In einer Befragung von 27 männlichen und weiblichen Menschen mit Opioidabhängigkeit gab etwa ein Drittel nach Beginn einer Methadonsubstitution zunächst eine Verbesserung der sexuellen Funktion, nach etwa einem halben bis einem Jahr jedoch vermehrte sexuelle Funktionsstörungen, insbesondere Libidoverlust und Orgasmusstörungen, an. Zudem beobachteten die Autoren, dass in keiner der teilnehmenden Kliniken Strategien zur Beratung bezüglich sexueller Funktionsstörungen bestanden hatten (55). Sexuelle Funktionsstörungen werden trotz häufigen Beratungswunsches in der klinischen Routine kaum von Behandlern oder Patienten angesprochen, bei einer Untersuchung von Patientinnen in gynäkologischer Behandlung konnte als Grund hierfür auf Patientenseite Schamgefühl identifiziert werden (56).

Sowohl in den Richtlinien der Bundesärztekammer als auch den AWMF-Leitlinien wird eine umfassende somatische und psychiatrische Anamnese sowie klinische, Labor- und apparative Diagnostik als Voraussetzung für den Beginn einer Substitutionstherapie genannt, die Diagnostik sexueller Funktionsstörungen wird jedoch nicht explizit gefordert (7, 8).

Zusammenfassung Die Auswirkungen von sexuellen Funktionsstörungen im Rahmen einer Substitutionstherapie und deren Relevanz für Behandlungszufriedenheit und -adhärenz wurden bisher kaum untersucht, insbesondere nicht der diesbezügliche Beratungsbedarf. Für andere Patientenkollektive wurde gezeigt, dass dem Wunsch der Patienten nach Beratung in der klinischen Praxis selten nachgekommen wird. Wie groß diese Divergenz in der Substitutionstherapie ist, wurde bisher der Kenntnis des Autors nach für Deutschland nicht untersucht.

2.4.3 Zusammenhang von Dosierung und sexuellen Funktionsstörungen

Wie vorangehend gezeigt wurde, ist die Substitutionstherapie mit Methadon mit einer hohen Rate an sexuellen Funktionsstörungen verbunden, die sowohl in Begleitumständen der Abhängigkeitserkrankung als auch in einer direkten Substanznebenwirkung begründet sein könnte. Ein Zusammenhang von Dosierung und sexuellen Funktionsstörungen könnte Hinweise auf eine solche direkte Substanznebenwirkung liefern als auch von großer Relevanz für das therapeutische Vorgehen sein.

Zhang et al. stellten bei der Untersuchung von 612 mit Methadon substituierten Männern fest, dass diejenigen Befragten, welche angaben, sexuell unzufrieden zu sein, und diejenigen, welche eine Verschlechterung der Sexualfunktion durch die Substitutionstherapie angaben, eine signifikant höhere Substitutsdosis hatten. Auch fanden sie eine negative Korrelation zwischen dem IIEF-5 Score und der Dosis. Die Autoren vermuteten, dass die Dosis ein wichtiger Faktor für sexuelle Funktionsstörungen sein könnte (45). Bawor et. al. fanden niedrigere Testosteronspiegel bei substituierten Männern im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie eine inverse Korrelation von Dosis des Substituts (Methadon) und Höhe der Testosteronspiegel (57). Andere Autoren hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen sexuellen Funktionsstörungen und der Dosis des Substitutionsmittels feststellen (50, 58, 59).

Zusammenfassung Die Angaben in der Literatur über einen Zusammenhang der Dosis des Substitutionsmittels und sexueller Funktionsstörungen sind uneindeutig: dieser

könnte jedoch Hinweise auf eine Substanznebenwirkung liefern und von hoher therapeutischer Relevanz sein.

2.4.4 Substanzunterschiede von Methadon und Levomethadon bei sexuellen Funktionsstörungen

Wie gezeigt wurde, geht die Substitutionstherapie häufig mit sexuellen Funktionsstörungen einher, was vor allem für Methadon untersucht wurde. Daher ist nicht nur die Frage nach einem Dosiszusammenhang wichtig, sondern auch die Frage, ob andere Substitutionsmittel diesbezüglich Vorteile bieten.

Zur Prävalenz von sexuellen Funktionsstörungen im Vergleich zwischen Methadon und dem in Deutschland am dritthäufigsten verwendeten Buprenorphin liegt eine Metaanalyse von Yee et al. aus dem Jahr 2014 vor. Das kombinierte Odds-Ratio von vier Studien, welche sexuelle Funktionsstörungen zwischen Methadon und Buprenorphin verglichen, war in der Methadongruppe signifikant höher (OR=4.01, 95 % CI, 1,52-10,55, p=0,0049) (44). Buprenorphin ist ein partieller μ -Agonist und ein reiner κ -Antagonist, letzterer Mechanismus könnte eine über den μ -Rezeptor vermittelte GnRH-Produktionsminderung und direkte Testosteronreduktion ausgleichen (51).

Für das in Deutschland am zweithäufigsten verwendete Levomethadon liegen bezüglich sexueller Funktionsstörungen jedoch nur wenige Daten vor (wie in Kapitel 2.3.2 gezeigt wurde, ist auch die Datenlage zu sonstigen Unterschieden von Methadon und Levomethadon im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil uneindeutig).

Präklinisch legt die kaum vorhandene Wirkung des D-Enantiomers an Opioidrezeptoren bei dessen jedoch nachgewiesener Wirkung über andere mit sexuellen Funktionsstörungen in Verbindung gebrachte Mechanismen die Vermutung vermehrter sexueller Funktionsstörungen unter Methadonrazemat nahe. So könnte etwa die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmung durch beide Enantiomere verstärkte sexuelle Funktionsstörungen bei Razematgabe erklären, wie diese von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern bekannt sind (siehe auch Kapitel 2.3.1) (19, 60).

Es liegen jedoch nur wenige klinische Daten vor. In der Fachinformation zu L-Polamidon heißt es zur Reproduktionstoxizität: „Levomethadon ist nicht ausreichend

untersucht. Zur Bewertung können Erkenntnisse zu D,L-Methadon herangezogen werden (26)“. Es wird auf Erkenntnisse zur Verringerung des Ejakulatvolumens verwiesen. Die Angaben zu Häufigkeiten sexueller Funktionsstörungen in den Fachinformationen gehen jedoch auseinander. Für Eptadone[®] (Methadon) werden eingeschränkte Libido und/oder Potenz als häufige bis sehr häufige Nebenwirkung ($\geq 1/100$ bis $\geq 1/10$) angegeben (61). Für L-Polamidon[®] hingegen werden diese Nebenwirkungen nur als gelegentlich bis häufig ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/10$) angegeben (26). Am 05.08.2014 wurde vom Autor bei den Herstellern der oben genannten Präparate per E-Mail angefragt, ob sie detailliertere Informationen zur Grundlage der Angabe der unerwünschten Arzneimittelwirkung eingeschränkte Libido/Potenz, insbesondere zu den Häufigkeitsangaben, zur Verfügung stellen könnten. Diese Anfrage wurde nicht beantwortet. Es bleibt unklar, auf welche Studienergebnisse sich die Angabe von geringeren Libido- und Potenzstörungen unter Levomethadon stützt.

Im Folgenden werden einige Studien genannt, welche unter verschiedenen Nebenwirkungen auch sexuelle Funktionsstörungen untersuchten (sonstige Inhalte dieser Studien siehe Kapitel 2.3.2).

Judson et al. fanden in einer 1976 publizierten doppelblinden Umstellungsstudie bei 88 Probanden keinen Unterschied im Nebenwirkungsprofil von Levomethadon über Methadon, auch nicht beim Item „sexuelle Probleme“, einer globalen Selbsteinschätzung der sexuellen Funktion, welches als eines von 20 möglichen Symptomen auf einer Skala von eins bis fünf abgefragt wurde (27).

Verthein et al. fragten in einer 2005 publizierten randomisierten kontrollierten Cross-Over-Umstellungsstudie (N=862) Störungen von Potenz und sexueller Erregung zwar ab, in der Untersuchung gingen diese in der Gesamtgruppe der Nebenwirkungen auf, in welcher ein dauerhafter Unterschied zwischen Methadon und Levomethadon nicht gefunden wurde (34).

Cimander et al. publizierten 2010 die Ergebnisse der nicht-interventionellen STABIL-Umstellungsstudie von Methadon auf Levomethadon bei instabilem Behandlungsverlauf. Libidostörungen wurden als eine Unverträglichkeitsreaktion abgefragt. Vor Beginn der Umstellung waren 36,4 % der Patienten frei von Libidostörungen, nach Umstellung vergrößerte sich dieser Anteil auf 59,4 % (32).

Soyka et al. untersuchten die Umstellung von Patienten mit unbefriedigendem Therapieverlauf von Methadon auf Levomethadon. Sie erfragten Unverträglichkeits-

symptome, darunter auch Libidostörungen, welche vier Wochen nach Umstellung signifikant abnahmen (33).

Schoofs et al. schlüsselten sexuelle Funktionsstörungen in einer großangelegten Querschnittstudie als erektile Dysfunktion und Libidoverlust gesondert auf, in einer offenen Frage nach Nebenwirkungen gaben allerdings in beiden Gruppen nur wenige Patienten Beschwerden in diesem Bereich an, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden (24).

Zusammenfassung Die Datenlage zu Unterschieden bezüglich der sexuellen Funktion zwischen Methadon und Levomethadon ist unklar. Sexuelle Funktionsstörungen wurden meist nicht gezielt untersucht, sondern als eines von mehreren Symptomen erfragt, eine Untersuchung unter Verwendung validierter Fragebögen wurde der Kenntnis des Autors nach bisher nicht vorgenommen. Die Untersuchung eines möglichen Substanzunterschiedes zwischen den beiden in Deutschland am häufigsten verwendeten Substanzen hat jedoch klinische Relevanz, da bei sexuellen Funktionsstörungen ein Umstellungsversuch unternommen werden könnte.

2.5 Zusammenfassung des Hintergrundes

Die Opioidabhängigkeit ist eine meist chronisch verlaufende Erkrankung, die eine hohe Rate an Komorbiditäten aufweist, weitreichende psychosoziale und somatische Folgen hat und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Die größere Wirksamkeit der substitutionsgestützten Therapie im Vergleich zu einer nicht-substitutionsgestützten Behandlung wurde vielfach belegt. In Deutschland finden hierbei hauptsächlich die langwirksamen Opioidagonisten Methadon und Levomethadon Verwendung.

Für die Substitutionstherapie sind zahlreiche Nebenwirkungen und Komorbiditäten bekannt. Die Datenlage zu Unterschieden von Methadon und Levomethadon im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ist uneindeutig, wobei sich präklinische und klinische Hinweise auf Vorteile von Levomethadon finden.

Auch die Prävalenz von sexuellen Funktionsstörungen bei opioidabhängigen Patienten im Substitutionsprogramm ist hoch, was jedoch auch von anderen Abhängigkeitserkrankungen bekannt ist. Ob sexuelle Funktionsstörungen eher ein allgemeines, in psychosozialen Begleitfaktoren begründetes Problem von Abhängigkeitserkrankungen

darstellen oder insbesondere die Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit betreffen, wurde bisher nicht im direkten Vergleich untersucht. Das Alter wurde als entscheidender Hauptrisikofaktor für die erektile Dysfunktion auch bei Substitutionstherapie beschrieben.

Von anderen Psychopharmaka wie z.B. Antipsychotika sind sexuelle Funktionsstörungen als bedeutender Faktor für Behandlungszufriedenheit und -adhärenz bekannt. Wie stark die Patienten solche Einschränkungen im Sexualleben mit der Substitutionstherapie in Zusammenhang bringen und wie sich dies auf Behandlungszufriedenheit und -adhärenz auswirkt, wurde bisher kaum untersucht. Auch ist unklar, wie groß die Diskrepanz zwischen Beratung und Beratungsbedarf bezüglich dieses oftmals im Therapeutenkontakt ausgeklammerten Funktionsbereiches aus Patientensicht ist.

Die Datenlage zu einem Zusammenhang von sexuellen Funktionsstörungen mit der Dosis des Substitutionsmittels ist unklar. Unterschiede zwischen den beiden aktuell in Deutschland am häufigsten verwendeten Substitutionsmitteln Methadon und Levomethadon bezüglich sexueller Funktionsstörungen wurden bisher kaum untersucht.

2.6 Fragestellung

Abgeleitet aus dem vorangehend dargestellten Hintergrund wurden für die vorliegende Arbeit folgende Zielsetzungen und daraus zwei Fragestellungen formuliert.

Wo dies nicht explizit erwähnt wird oder sich aus dem Kontext eine geschlechtsspezifische Betrachtung ergibt, schließt die Verwendung des Begriffes „Patienten“ in diesem und den folgenden Kapiteln sowohl die befragten Männer als auch die befragten Frauen ein.

Zielsetzung 1 Es sollen in einem explorativen Ansatz Erkenntnisse über die spezifische Relevanz sexueller Funktionsstörungen für die Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon im Kontext anderer Abhängigkeitserkrankungen gewonnen werden.

Fragestellung 1a Wie sehr sind Patienten in Substitutionstherapie in ihrer sexuellen Funktion beeinträchtigt und unterscheiden sie sich hierbei von Patienten mit anderen Abhängigkeitserkrankungen?

Vorgehen 1a Erhebung sexueller Funktionsstörungen in der Selbsteinschätzung sowie mittels *International Index of Erectile Function* und *Female Sexual Function Index* bei mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten und einer Vergleichsgruppe mit anderen Abhängigkeitserkrankungen außer Opioidabhängigkeit.

Fragestellung 1b Wie bringen mit Methadon und Levomethadon substituierte Patienten sexuelle Funktionsstörungen mit der Substitutionstherapie in Zusammenhang und wie wirkt sich dies auf die Behandlungszufriedenheit aus?

Vorgehen 1b Erhebung der Bewertung der Substitutionstherapie durch die mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten bezüglich sexueller Funktionsstörungen.

Zielsetzung 2 Es sollen in einem explorativen Ansatz Beratungsbedarf, Dosiszusammenhang und Substanzunterschiede sexueller Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon untersucht werden.

Fragestellung 2a Werden Patienten im Rahmen der Substitutionstherapie ausreichend hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen beraten? Gibt es hier Unterschiede zu anderen Abhängigkeitserkrankungen?

Vorgehen 2a Erhebung von Beratungswunsch und schon stattgefundenener Beratung bei mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten und einer Vergleichsgruppe mit anderen Abhängigkeitserkrankungen außer Opioidabhängigkeit.

Fragestellung 2b Gibt es für sexuelle Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon einen Dosiszusammenhang?

Vorgehen 2b Untersuchung des Zusammenhangs von Dosierung in Methadonäquivalent und sexuellen Funktionsstörungen in der Selbsteinschätzung sowie im *International Index of Erectile Function* und *Female Sexual Function Index*.

Fragestellung 2c Unterscheiden sich mit Methadon und Levomethadon substituierte Patienten hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen und der Bewertung von deren Auswirkungen auf die Substitutionstherapie?

Vorgehen 2c Vergleich sexueller Funktionsstörungen in der Selbsteinschätzung, im *International Index of Erectile Function* und *Female Sexual Function Index* sowie

Vergleich von Bewertung der Substitutionstherapie und Beratungswunsch zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten.

3 Methodik

Die Erhebung wurde von November 2013 bis September 2014 an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus in Berlin durchgeführt.

Einschlusskriterien der Gesamterhebung waren ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren sowie ausreichende Deutschkenntnisse und die gegebene Einwilligungsfähigkeit für die Studie. Insgesamt 220 Patienten, welche diese Kriterien erfüllten, nahmen an der Befragung teil, davon 154 männlichen und 66 weiblichen Geschlechts, 103 in der Substitutionsgruppe, 117 in der Vergleichsgruppe. Zudem wurden spezifische Einschlusskriterien für Substitutions- und Vergleichsgruppe angewandt (siehe Kapitel 3.3).

Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung in voll- oder teilstationärer qualifizierter Entzugsbehandlung (wobei diese nicht das Substitutionsopioide betraf).

Der Hinweis auf die Studie erfolgte durch Aushänge sowie mündlich, meist in der morgendlichen Patientenrunde. Die Studienaufklärung erfolgte in schriftlicher und zusätzlich in mündlicher Form, dabei wurde insbesondere auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Anonymisierung der Untersuchung hingewiesen. Die Patienten wurden gebeten, die Bögen an einem ungestörten Ort selbständig auszufüllen. Für das Ausfüllen der Fragebögen benötigten die Patienten etwa 15 bis 30 Minuten. Anschließend wurden die Bögen in einer verschlossenen Box gesammelt. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Patienten einen Betrag von 3 Euro. Die Erhebung wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Der gewählte Rekrutierungsmodus stellte die Freiwilligkeit der Teilnahme in den Vordergrund, er ließ jedoch keine Aussagen über die Gruppe der nicht-teilnehmenden Patienten zu.

3.1 Fragebogen

Der Fragebogen war gegliedert in einen allgemeinen und einen speziellen Teil. Der allgemeine Teil enthielt Fragen zu demografischen und klinischen Daten. Der spezielle Teil enthielt Fragen zu Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen, Bewertung der Therapie und Beratungswunsch sowie den *International Index of Erectile Function* oder den *Female Sexual Function Index*. Sofern die Fragebögen für die Substitutions- und Vergleichsgruppe bzw. für Männer oder Frauen Unterschiede aufwiesen, werden

diese in der folgenden Darstellung des Aufbaus der Fragebögen benannt. Es handelt sich bis auf die Variablen Geschlecht und die Zugehörigkeit zur Substitutions- bzw. Vergleichsgruppe, welche bei der Ausgabe der Fragebögen berücksichtigt wurde, bei allen angegebenen Daten um Eigenangaben der Patienten.

Zudem wurden mit dem Fragebogen in einem weiteren speziellen Teil Fragen zu Risikoverhalten bei sexuellen Aktivitäten und im Umgang mit Injektionsnadeln gestellt, deren Auswertung an anderer Stelle erfolgte (siehe Publikationsliste in Kapitel 9) (62).

3.1.1 Demografische Daten und Angaben zu Gesundheitsstatus und Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung

Die erhobenen demografischen Angaben können Tabelle 2 entnommen werden. Das Alter wurde aus Gründen des Datenschutzes in Altersgruppen erfasst. Für die Vergleichsgruppe wurde erhoben, welche Abhängigkeitserkrankungen diagnostiziert wurden und auf Grund welcher Substanzen aktuell eine stationäre Entzugstherapie durchgeführt wurde (siehe Tabelle 1). Angaben zum Gesundheitsstatus und zu Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung können Tabelle 3 entnommen werden. Für die substituierten Patienten wurden zudem Angaben zur Opioidabhängigkeit und zur Substitutionstherapie erfasst (siehe Tabelle 4).

3.1.2 Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen, Bewertung der Therapie und Beratungswunsch

Gefragt wurde nach einer allgemeinen und auch über den Zeitraum von vier Wochen hinausgehenden subjektiven Selbsteinschätzung bestehender sexueller Funktionsstörungen („Beobachten Sie bei sich sexuelle Funktionsstörungen?“, Definition siehe Tabelle 5). Bejahten die Patienten diese Frage, wurde nach vermuteten Gründen gefragt. Zudem wurde nach einem eventuellen Beratungs- und Entgiftungswunsch auf Grund sexueller Funktionsstörungen gefragt sowie nach schon erfolgter Thematisierung der sexuellen Funktion in der ärztlichen Beratung (siehe Tabelle 5).

3.1.3 International Index of Erectile Function

Zusätzlich zur allgemeinen Selbsteinschätzung der sexuellen Funktion wurde bei Männern die vom *MAPI Research Institute* linguistisch validierte deutsche Version des 1997 von Rosen et al. publizierten *International Index of Erectile Function* (IIEF) verwendet (Version 2.0, welche sich auch an homosexuelle Teilnehmer richtet) (63). Der IIEF bezieht sich auf die vergangenen vier Wochen. Er enthält 15 Fragen, welche fünf Bereiche abdecken: Erektile Funktion (EF), Orgasmusfunktion (OF), sexuelles Verlangen (SD), Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr (IS) sowie Gesamtzufriedenheit (OS). Der IIEF ist ein häufig verwendeter und vielfach validierter Fragebogen für die Erfassung der erektilen Dysfunktion in klinischen Studien sowie in der klinischen Praxis (64). Der Fragebogen wurde in erster Linie als Messinstrument für die erektile Dysfunktion erstellt. Die Bereiche OF, SD, IS und OS werden eher oberflächlich untersucht (63). Es existieren für diese Bereiche keine Untersuchungen zu Cutoff-Punkten wie für die Domäne EF (65). Dennoch wurde der IIEF auch für die Erfassung dieser Störungen in vielen Studien verwendet. Auch ist er das am häufigsten verwendete Instrument in Studien zu sexuellen Funktionsstörungen bei männlichen opioidabhängigen Patienten im Substitutionsprogramm (44-46, 58, 59, 66-68).

Die Ergebnisse des Bereichs EF wurden nach der Methode von Cappelleri et al. klassifiziert. Diese dichotomisiert in Männer mit und ohne erektiler Dysfunktion (IIEF EF-Werte ≤ 25 werden als erektile Dysfunktion klassifiziert) und bestimmt fünf Schweregrade (keine ED bis schwere ED) (siehe Tabelle 6) (69).

Einige der Fragen des IIEF setzen Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen voraus. Der Gesamtscore sowie die Domänen erektile Funktion und Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr wurden daher nur für solche Patienten analysiert, die angegeben hatten, in den letzten 4 Wochen Geschlechtsverkehr gehabt zu haben.

Die Items 1-10 und 14 des IIEF enthalten eine Null-Kategorie (und somit die Dimensionen EF, OF, IS und der Gesamtscore). Diese wurde von den Autoren der Originalpublikation des IIEF unter dem Einschlusskriterium einer festen Partnerschaft als besonders schwere Form der Störung gewertet, da es trotz bestehender Partnerschaft nicht zu sexueller Aktivität oder Geschlechtsverkehr gekommen sei (70). Andere Autoren schlugen vor, die Null-Kategorie nicht als besonders schwere Form der Störung, sondern als fehlende Werte zu behandeln, um eine sexuelle Inaktivität nicht automatisch als sexuelle Funktionsstörung zu werten (71). Insbesondere für junge, gesunde Männer und inkonsistente Angaben bei den Null-Kategorien wurde dies

vorgeschlagen (65). In der vorliegenden Studie wurden diese Vorschläge berücksichtigt und Nullkategorien als fehlende Werte gewertet, um zu vermeiden von nicht vorhandener sexueller Aktivität auf spezielle sexuelle Funktionsstörungen zu schließen. Die Dimensionen des IIEF und der Gesamtscore wurden somit nur berechnet, wenn es in den enthaltenen Items keine fehlenden Werte gab. Zudem wurde für Frage 14 („Zufriedenheit mit der sexuellen Beziehung“) die von Yule et al. vorgeschlagene Modifikation einer Antwortmöglichkeit „Keine Partnerin/kein Partner“ vorgenommen, das Item bei Auswahl dieser Antwortmöglichkeit als fehlender Wert gewertet (71).

3.1.4 Female Sexual Function Index

Weibliche Teilnehmer erhielten statt des *International Index of Erectile Function* (IIEF) den *Female Sexual Function Index* (FSFI). Dieser wurde von Rosen et al. entworfen, im Jahr 2000 publiziert und 2004 von Berner et al. als FSFI-d in deutscher Sprache für klinische und epidemiologische Untersuchungen validiert (72, 73). Der Fragebogen erhebt sexuelle Funktionsstörungen in den Bereichen Lust, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Befriedigung und Schmerzen.

Von Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen abhängige Items waren (aus den Fragen 14, 15, 17, 18 und 19) die Items Befriedigung, Schmerzen sowie der Gesamtscore. Daher wurden, analog zur Auswertung des *International Index of Erectile Function*, diese Kategorien nur ausgewertet, wenn zuvor Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen angegeben worden war.

Analog zum IIEF wurden die Nullkategorien als fehlende Werte behandelt, da sie laut Berner et al. außer der Aussage, dass keine sexuelle Aktivität oder kein Geschlechtsverkehr stattgefunden habe, keine klinisch relevante Aussage liefern. Dennoch wird bei Berner et al. die 0-Kategorie als unterste Ausprägung dieser Domänen angegeben: dies wurde für die vorliegende Untersuchung modifiziert, die unterste Ausprägung ist jeweils die Anzahl der Fragen in den Domänen multipliziert mit dem Domänenfaktor (73).

Bei den Fragen 17 bis 19 wurde wie in der englischsprachigen Originalversion zur besseren Verständlichkeit die Antwortmöglichkeit „keine sexuelle Aktivität“ durch „keine Versuche des Geschlechtsverkehrs“ ersetzt. Abgesehen von diesen Modifikationen erfolgte die Auswertung wie nach den Angaben von Berner et al (73).

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 22.

Deskriptiv- und Inferenzstatistik Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben, Gruppenunterschiede wurden mit dem Exakten Test nach Fisher auf statistische Signifikanz untersucht. Bei in allen Untergruppen normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen, Schiefe zwischen +1 und -1) wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, Gruppenunterschiede mittels t-Test auf Signifikanz überprüft. Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen wurden Median und Interquartilbereich (gewichtetes Mittel) angegeben, Gruppenunterschiede wurden mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, p-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Erwähnt werden auch statistische Tendenzen (festgelegt als marginal signifikante Ergebnisse mit $p < 0,1$, gekennzeichnet mit †) (74). Bei signifikanten Ergebnissen wie auch statistischen Tendenzen zwischen mehr als zwei Gruppen wurde ein post-Hoc Test angeschlossen zwischen entweder den Extremwerten oder einer Subkategorisierung. Details finden sich in den Anmerkungen zu den jeweiligen Berechnungen bei den Tabellen.

Die exakten P-Werte, welche $<0,001$ sind, werden in den Fußnoten der Tabellen angegeben, wo keine Darstellung in Tabellen erfolgt, werden diese zudem im Text angegeben.

Matching Ein höheres Alter wurde in der Literatur als ein wichtiger Prädiktor für sexuelle Funktionsstörungen beschrieben (42, 46) (siehe auch Kapitel 2.4). Im Unterschied zu z.B. höheren Raten an Infektionserkrankungen bei opioidabhängigen Patienten wurde das Alter zudem nicht als Charakteristikum der untersuchten Gruppen gewertet. Daher wurde das Alter als Matching-Kriterium definiert: die untersuchten Gruppen sollten sich nicht signifikant ($p > 0,1$) im Alter unterscheiden (dies machte ein Gruppenmatching der männlichen Teilnehmer der Vergleichsgruppe zur Substitutionsgruppe nötig (siehe Kapitel 3.3).

Regressionsanalysen Binäre logistische Regressionsanalysen wurden für den Einfluss von Dosierung und Substanz auf die Hauptzielvariablen der sexuellen Funktion

durchgeführt, wenn das mindestens 20fache der Beobachtungen im Verhältnis zu den eingeschlossenen Variablen vorlag, also $n > 40$ bei den zwei untersuchten Variablen Dosis und Substanz (75)). Die Daten wurden zudem unter Zuhilfenahme von Bortz und Schuster auf die Möglichkeit überprüft, Regressionsanalysen für den Einfluss von Dosis und Substanz auf die Hauptzielvariablen durchzuführen (76).

Umgang mit multiplem Testen Um bei der Untersuchung mit geringen Fallzahlen und explorativem Charakter (d.h. Testen mehrerer ungerichteter Hypothesen) nicht zu viele Unterschiede zu übersehen, wurde folgendes Vorgehen für den Umgang mit multiplem Testen gewählt: Signifikanzen werden auf einem unkorrigiertem Niveau $\alpha=0,05$ berichtet. Wo signifikante Unterschiede gefunden wurden, wurde zudem als Einordnung zur Aussagekraft der Ergebnisse eine Korrektur für multiples Testen vorgenommen. Die Ermittlung der Anzahl der in die Korrektur für multiples Testen aufgenommenen Hypothesen erfolgte jeweils innerhalb der Gruppenvergleiche und geschlechtergetrennt und nicht global für alle in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten Tests. Den Tabellen kann entnommen werden, welche Tests jeweils in die Korrekturen einbezogen wurde, es werden die korrigierten p-Werte p' angegeben, das Niveau $\alpha=0,05$ wird so konstant gehalten. Aus den zur Verfügung stehenden Verfahren wurde die Korrektur nach Bonferroni-Holm gewählt (77). Für die in der Beschreibung der Stichprobe untersuchten Variablen wurde keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Dort wird der Fokus auf eine möglichst große Teststärke gelegt, um möglichst viele Gruppenunterschiede zu erkennen.

3.3 Zusammensetzung von Substitutions- und Vergleichsgruppe

Zu Beginn des Methodenteils wurden die globalen Einschlusskriterien genannt. Zudem wurden für die Substitutions- und Vergleichsgruppe spezifische Kriterien angewendet.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Substitutionsgruppe Für die 103 teilnehmenden Patienten mit Opioidabhängigkeit war (neben den zu Beginn dieses Kapitels formulierten globalen Kriterien) zusätzliches Einschlusskriterium die Angabe von Methadon oder Levomethadon als Substitutionsopioide. Dieses erfüllten acht Patienten nicht (sechsmal Buprenorphin, einmal Morphin, einmal Fentanyl). Es

befanden sich damit insgesamt 95 Patienten in der Gruppe mit substituierter Opioidabhängigkeit mit Methadon oder Levomethadon.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergleichsgruppe Auf die 117 Patienten der Vergleichsgruppe wurde (neben den zu Beginn dieses Kapitels formulierten globalen Kriterien) das zusätzliche Einschlusskriterium der Angabe der Diagnose einer Abhängigkeitserkrankung angewandt, weshalb drei Patienten ausgeschlossen wurden (zweimal wurde eine Abhängigkeitserkrankung verneint, einmal keine Angabe gemacht). Weiteres Einschlusskriterium war das Fehlen der Angabe einer Opioidabhängigkeit oder von aktuellem Opioidkonsum. Es wurden daher weitere 15 Patienten ausgeschlossen (12 gaben eine Opioidabhängigkeit an, drei einen Heroinkonsum in den letzten vier Wochen). In der Vergleichsgruppe befanden sich nach Anwendung der Einschlusskriterien 99 Patienten.

Gruppenmatching nach Alter Die Vergleichsgruppe war zunächst signifikant älter als die Zielgruppe (Exakter Test nach Fisher, Vergleich der Altersgruppen 18-40 vs. 41-75 Jahre, $p=0,030$). Es zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied nur für die Untergruppe der Männer der Vergleichsgruppe bestand ($p=0,024$). Um die Gruppen auch für die geschlechtsspezifischen Variablen (IIEF und FSFI) besser vergleichbar zu machen, wurde festgelegt, dass der Altersunterschied der untersuchten Gruppen ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,1$ nicht unterschreiten sollte (siehe Kapitel 3.2). Um dies zu erreichen, wurden von den 71 männlichen die 9 ältesten Teilnehmer der Vergleichsgruppe zufällig ausgeschlossen (dann $p=0,110$), also ein Gruppenmatching nach Alter vorgenommen. Damit bestand die Vergleichsgruppe aus 90 Patienten und Patientinnen mit mindestens einer diagnostizierten Abhängigkeitserkrankung außer Opioidabhängigkeit.

Nach Anwendung der beschriebenen Einschlusskriterien befanden sich von den insgesamt 220 Befragten 194 Patienten in der Stichprobe, nach Gruppenmatching der Vergleichsgruppe für das Alter 185 Patienten.

4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit folgt den durchgeführten Analysen. Zunächst erfolgt eine Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika der Stichprobe. Dann wird eine Untersuchung der Angaben zu sexuellen Funktionsstörungen zunächst im Vergleich von Substitutions- und Vergleichsgruppe präsentiert. Darauf folgt eine Untersuchung von Dosis- und Substanzzusammenhang.

Die Tabellen finden sich jeweils am Ende der dazugehörigen Kapitel.

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Zunächst erfolgt eine kurze Darstellung wichtiger Charakteristika der Substitutions- und Vergleichsgruppe, dann eine vertiefende Darstellung zunächst anhand der Gegenüberstellung von Substitutions- und Vergleichsgruppe. Dem folgt eine genauere Beschreibung der Substitutionsgruppe anhand der Gegenüberstellung von mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten.

Die demografischen Angaben werden in ähnlicher Form auch in der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Veröffentlichung „Risikoverhalten bei sexuellen Aktivitäten und im Umgang mit Injektionsnadeln bei opioidabhängigen Patienten in Substitutionstherapie“ berichtet. Die Fallzahlen unterscheiden sich, da dort mit Buprenorphin substituierte Patienten nicht ausgeschlossen wurden und kein Matching nach Alter vorgenommen wurde (62). Detaillierte Angaben zu der Veröffentlichung finden sich in der Publikationsliste in Kapitel 9.

Beschreibung der Substitutionsgruppe 66 (69,5 %) der substituierten Patienten waren männlichen, 29 (30,5 %) weiblichen Geschlechts. 41 Patienten (43,2 %) erhielten Methadon und 54 (56,8 %) Levomethadon. Die Dosis in Methadonäquivalenten betrug durchschnittlich 111,3 mg \pm 45,1 mg. Die durchschnittliche Dauer der Substitutionstherapie betrug 5,4 (IQR 7,6) Jahre. Die Dauer der Opioidabhängigkeit betrug im Durchschnitt 14,5 (IQR 12,5) Jahre. Weitere Details finden sich in den Kapiteln 4.1.1 und 4.1.2 sowie den Tabellen 2, 3 und 4.

Beschreibung der Vergleichsgruppe 62 (68,9 %) der Patienten der Vergleichsgruppe waren männlichen, 28 (31,1 %) weiblichen Geschlechts. 87,8 % Patienten in der Vergleichsgruppe gaben eine Alkoholabhängigkeit an. Für die meisten Patienten war der Alkoholentzug zudem der oder einer der Gründe für den stationären Aufenthalt. Elf (12,5%) der Patienten befanden sich zudem zum Zeitraum der Befragung in Dialektisch-Behavioraler Therapie für Patienten mit komorbidem Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit (DBT-S) (siehe Tabelle 1). Weitere Details finden sich in Kapitel 4.1.1 und in den Tabellen 1-3.

Tabelle 1 Beschreibung der Vergleichsgruppe^a

	n=90
Diagnostizierte Abhängigkeitserkrankungen	
Alkohol	79 (87,8)
Cannabis	18 (20)
Kokain	11 (12,2)
Benzodiazepine	8 (8,9)
Amphetamine	6 (6,7)
Sonstiges	2 (2,2)
mehrere	28 (31,1)
Grund für den stationären Aufenthalt^b	
Alkoholentzug	72 (83,7)
Cannabisentzug	11 (12,8)
Kokainentzug	4 (4,7)
Benzodiazepinentzug	6 (7)
Amphetaminentzug	3 (3,5)
Sonstiges	4 (4,7)
DBT-S	11 (12,5)

^a Mehrfachnennungen möglich. Daten als n(%).

^b 4 Patienten machten keine Angaben zum Grund des stationären Aufenthaltes.

4.1.1 Vergleichende Beschreibung von Substitutions- und Vergleichsgruppe

In diesem Unterkapitel erfolgt eine Beschreibung der Substitutions- und Vergleichsgruppe anhand von Gemeinsamkeiten und Unterschieden. Wo signifikante oder tendenzielle Unterschiede gefunden wurden, wird dies im Folgenden berichtet.

Demografische Angaben Zwischen der Substitutions- und Vergleichsgruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Alter (nach Gruppenmatching, siehe Kapitel 3.3), Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit, stattgehabtem Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen und Elternschaft. Signifikant mehr Patienten in der Vergleichsgruppe gaben eine abgeschlossene Ausbildung an ($p < 0,001$). In der Substitutionsgruppe bestand tendenziell häufiger eine feste Partnerschaft ($p = 0,083$). Details können Tabelle 2 entnommen werden.

Gesundheitsstatus und Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung Chronische Infektionserkrankungen, vor allem Hepatitis C, lagen in der Substitutionsgruppe signifikant häufiger vor als in der Vergleichsgruppe. In der Gruppe der substituierten Patienten gaben 43,3 % eine bestehende Hepatitis C Infektion an, in der Vergleichsgruppe keiner der Teilnehmer ($p < 0,001$). Auch die Hepatitis B Infektion wurde bei geringerer Prävalenz signifikant häufiger angegeben. Im Gegensatz dazu gaben mehr Patienten in der Vergleichsgruppe eine sonstige chronische somatische Erkrankung an ($p = 0,008$).

Eine komorbide psychische Störung wurde von insgesamt 53,4 % der Befragten angegeben. Ein Unterschied bestand hinsichtlich der Angabe einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, welche in der Vergleichsgruppe signifikant häufiger angegeben wurde ($p = 0,019$). Zudem wurde von der Vergleichsgruppe signifikant häufiger die Einnahme von Antipsychotika berichtet ($p = 0,048$).

Zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Vorliegen von Konsum mindestens einer Substanz in den letzten vier Wochen vor Befragung, jedoch bezüglich der konsumierten Substanzen. Insgesamt hatten 91,3 % der Befragten in den letzten vier Wochen Substanzen konsumiert. Die häufigste konsumierte Substanz war Alkohol mit 56,8 % in der Substitutionsgruppe und 84,1 % in der Vergleichsgruppe

($p < 0,001$). In der Substitutionsgruppe wurde Konsum von Cannabis, Benzodiazepinen und Kokain sowie multipler Konsum signifikant häufiger angegeben, auch gaben dort mehr Patienten an, Tabakraucher zu sein. Details können Tabelle 3 entnommen werden.

Zusammenfassung Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Alter, Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit und Geschlechtsverkehr zwischen der Vergleichs- und der Substitutionsgruppe. Die Vergleichsgruppe bestand hauptsächlich aus alkoholabhängigen Patienten in stationärer Alkoholentzugstherapie. Sie unterschied sich in einigen Charakteristika von der Gruppe der opioidabhängigen substituierten Patienten. Es wiesen mehr Teilnehmer in der Vergleichsgruppe eine abgeschlossene Ausbildung auf. Tendenziell weniger Patienten als in der Substitutionsgruppe befanden sich in fester Partnerschaft. Die Vergleichsgruppe hatte ein anderes Konsummuster (mehr Alkohol, weniger sonstige Substanzen, seltener multipler Konsum, weniger Raucher). Bezüglich somatischer Erkrankungen fand sich kein Patient mit Hepatitis C in der Vergleichsgruppe, deren Prävalenz in der Substitutionsgruppe sehr hoch war. In der Vergleichsgruppe fanden sich signifikant mehr sonstige somatische Erkrankungen. In der Vergleichsgruppe bestand signifikant häufiger eine Borderline-Persönlichkeitsstörung und es wurde signifikant häufiger eine Antipsychotikaeinnahme berichtet.

Tabelle 2 Demografische Angaben^a

Alle Patienten	Total n=185	Opioidabhängig in Substitution n=95	Vergleichs- gruppe n=90	p ^b
Alter zum Zeitpunkt der Befragung (Jahre)				
18-20	3 (1,6)	1 (1,1)	2 (2,3)	
21-30	46 (25,3)	25 (26,6)	21 (23,9)	
31-40	45 (24,7)	28 (29,8)	17 (19,3)	
41-50	64 (35,2)	34 (36,2)	30 (34,1)	0,138 ^c
51-60	21 (11,5)	5 (5,3)	16 (18,2)	
61-70	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	
71-75	1 (0,5)	0 (0)	1 (1,1)	
Geschlecht				
männlich	128 (69,2)	66 (69,5)	62 (68,9)	>0,999
weiblich	57 (30,8)	29 (30,5)	28 (31,1)	
Schulabschluss vorhanden	147 (87)	74 (86)	73 (88)	0,820
Abgeschlossene Ausbildung	99 (58,2)	36 (42,9)	63 (73,3)	<0,001^d
Berufstätigkeit vorhanden	27 (15,7)	10 (11,6)	17 (19,8)	0,208
Derzeit in fester Partnerschaft	61 (34,5)	37 (40,7)	24 (27,9)	0,083 [†]
Geschlechtsverkehr in letzten 4 Wochen	86 (48,9)	48 (54,5)	38 (43,2)	0,175
Eigene Kinder	73 (40,1)	36 (38,3)	37 (42)	0,651

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: Alter n=3, Schulabschluss n=16, Ausbildung n=15, Berufstätigkeit n=13, Partnerschaft n=8, Geschlechtsverkehr n=9, Kinder n=3.

^b Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant < 0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung.

Marginal signifikante Ergebnisse (p<0,1) sind mit [†] gekennzeichnet.

^c Vergleich der Altersgruppen 18-40 vs. 41-75 Jahre.

^d p=0,000089

Tabelle 3 Gesundheitsstatus und Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung^a

Alle Patienten	Total n=185	Opioidabhängig in Substitution n=95	Vergleichs- gruppe n=90	p ^b
Body Mass Index Median (IQR)^c	23,8 (5,7)	23,8 (5,0)	23,8 (6,4)	0,581
Chronische Infektionserkrankungen gesamt	47 (27)	45 (50)	2 (2,4)	<0,001^g
Hepatitis C	39 (22,4)	39 (43,3)	0 (0)	<0,001^h
Hepatitis B	10 (5,7)	9 (10)	1 (1,2)	0,019
HIV	6 (3,4)	5 (5,6)	1 (1,2)	0,212
Lues	2 (1,1)	2 (2,2)	0 (0)	0,498
Andere chronische somatische Erkrankungen gesamt	54 (31,4)	19 (21,8)	35 (41,2)	0,008
Bluthochdruck	22 (12,8)	9 (10,3)	13 (15,3)	0,368
Diabetes Mellitus	7 (4,1)	0 (0)	7 (8,2)	0,006
Psychiatrische Diagnosen außer Abhängigkeit gesamt	93 (53,4)	42 (47,7)	51 (59,3)	0,132
Depressive Störung	42 (24)	21 (23,6)	21 (24,4)	>0,999
Borderline-Persönlichkeitsstörung	32 (18,4)	10 (11,4)	22 (25,6)	0,019
Angsterkrankung	16 (9,2)	10 (11,4)	6 (7)	0,433
Trauma/Posttraumatische Belastungsstörung	9 (5,2)	3 (3,4)	6 (7)	0,327
Bipolare Störung	5 (2,9)	1 (1,1)	4 (4,7)	0,208
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	5 (2,9)	4 (4,5)	1 (1,2)	0,368
Regelmäßige Medikamenteneinnahme^d gesamt	82 (45,3)	40 (43,5)	42 (47,2)	0,656
Antidepressiva	32 (17,7)	15 (16,3)	17 (19,1)	0,698
Antipsychotika	18 (9,9)	5 (5,4)	13 (14,6)	0,048
Anxiolytika/Hypnotika	4 (2,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	>0,999
andere Psychopharmaka	6 (3,3)	1 (1,1)	5 (5,6)	0,114
Antiretrovirale Medikamente	3 (1,7)	3 (3,3)	0 (0)	0,246
Andere nicht-Psychopharmaka	44 (24,3)	20 (21,7)	24 (27)	0,489
(Bei-)Konsum in den letzten 4 Wochen gesamt	167 (91,3)	85 (89,5)	82 (93,2)	0,439
Alkohol	128 (69,9)	54 (56,8)	74 (84,1)	<0,001ⁱ
Cannabis	65 (35,5)	41 (43,2)	24 (27,3)	0,031
Benzodiazepine	60 (32,8)	50 (52,6)	10 (11,4)	<0,001^j
Heroin	39 (21,3)	39 (41,1)	0 (0) ^f	
Kokain	33 (18)	23 (24,2)	10 (11,4)	0,033
Amphetamine	17 (9,3)	12 (12,6)	5 (5,7)	0,130
Sonstige Substanzen ^e	14 (7,7)	9 (9,5)	5 (5,7)	0,410
multipler Konsum	96 (52,5)	65 (68,4)	31 (35,2)	<0,001^k
Tabakraucher	159 (90,3)	87 (96,7)	72 (83,7)	0,004

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: BMI n=6, Chronische Infektionserkrankungen n=11, Chronische somatische Erkrankungen n=13, sonstige psychiatrische Erkrankungen n=11, Medikamenteneinnahme n=4, Beikonsum n=18, Rauchen n=9.

^b Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant <0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung.

^c Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test signifikant, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen und Schiefe zwischen +1 und -1 nicht gegeben) wurden Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben, Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^d Substanzen, die unter aktuellem Bei-(Konsum) oder als Substitutionsmittel angegeben wurden, werden in dieser Kategorie nicht aufgelistet.

^e U.a. Engelstrompeten, Morphin, Ketamin, Flupirtin, Pregabalin, Speed, GBL.

^f Opioidkonsum war Ausschlusskriterium in der Vergleichsgruppe

^g p=6,7*10⁻¹⁴ ^h p=4,1*10⁻¹⁴ ⁱ p=0,000089 ^j p=2,1*10⁻⁹ ^k p=0,000008

4.1.2 Vergleichende Beschreibung von Methadon- und Levomethadongruppe

In diesem Unterkapitel erfolgt eine Beschreibung der mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten anhand von Gemeinsamkeiten und Unterschieden. Wo signifikante oder tendenzielle Unterschiede gefunden wurden, wird dies im Folgenden berichtet.

Demografische Angaben Mit Methadon und Levomethadon substituierte Patienten unterschieden sich nicht signifikant im Alter (Vergleich der Altersgruppen 18-40 vs. 41-75 Jahre, $p=0,535$). Auch hinsichtlich der Häufigkeit von Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen fand sich kein Unterschied: 17 (47,2 %) Befragte der Methadongruppe und 31 (59,6 %) der Levomethadongruppe gaben an, Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen gehabt zu haben ($p=0,282$).

In der Levomethadongruppe gaben 50,9 % der Patienten an, Kinder zu haben, in der Methadongruppe waren es mit 22 % signifikant weniger ($p=0,005$). Auch gaben tendenziell mehr der mit Levomethadon substituierten Patienten an, sich in fester Partnerschaft zu befinden ($p=0,055$). In den weiteren demografischen Angaben wurden keine Unterschiede entdeckt (untersuchte Variablen analog zu den in Tabelle 2 dargestellten).

Angaben zum Gesundheitsstatus und Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung In der Methadongruppe gaben 30,6 % der Patienten eine Hepatitis C Infektion an, in der Levomethadongruppe waren es mit 51,9 % tendenziell mehr ($p=0,053$). In den weiteren Angaben zu Gesundheitsstatus und Charakteristika der Abhängigkeitserkrankung fanden sich keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede (untersuchte Variablen analog zu den in Tabelle 3 dargestellten).

Angaben zur Opioidabhängigkeit und Substitutionstherapie Die meisten substituierten Patienten gaben in der vorliegenden Befragung den Wunsch an, langfristig vom Substitut zu entgiften, deutlich weniger, dies kurzfristig zu tun. Fast die Hälfte der substituierten Patienten gab an, eine diamorphingestützte Substitution vorzuziehen.

Die Levomethadongruppe hatte mit $118,6 \pm 48,7$ mg eine tendenziell höhere Dosis Methadonäquivalent als die Methadongruppe mit $100,3 \pm 36,9$ mg ($p=0,062$). In der Methadongruppe hatten 76,9 % der Patienten bereits intravenös konsumiert, tendenziell weniger als in der Levomethadongruppe, dort waren es 90,4 % ($p=0,088$). In den sonstigen Angaben zur Substitutionstherapie fanden sich keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede.

55,3 % der mit Methadon substituierten Patienten gaben eine Verschlechterung des seelischen Zustandes durch die Substitutionstherapie an, bei den mit Levomethadon substituierten waren es 28,8 % ($p=0,027$). Zudem fand sich zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen. 64,2 % der mit Levomethadon substituierten Patienten hatten im Gegensatz zu 35,0 % der mit Methadon substituierten Patienten fünf oder mehr stationäre Entgiftungsbehandlungen gemacht ($p=0,007$). Sonst fanden sich in den Angaben zur Opioidabhängigkeit und Substitutionstherapie keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten (siehe Tabelle 4).

Zusammenfassung Die mit Levomethadon substituierten Patienten hatten eine tendenziell höhere Dosierung in Methadonäquivalent als die mit Methadon substituierten. Zudem gaben sie signifikant mehr stationäre Entgiftungsbehandlungen an sowie eine tendenziell höhere Rate an Hepatitis C Infektionen und tendenziell mehr intravenösen Konsum an. Auch hatten die Patienten der Levomethadongruppe signifikant häufiger Kinder und befanden sich tendenziell häufiger in fester Partnerschaft. Ein Unterschied im Alter oder beim Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen bestand hingegen nicht. Im Gegensatz zur Levomethadongruppe sahen die mit Methadon substituierten Patienten ihren seelischen Zustand durch die Substitutionstherapie als verschlechtert an. Sonst fanden sich in den erhobenen demografischen und klinischen Parametern keine Unterschiede zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten.

Tabelle 4 Angaben zur Opioidabhängigkeit und Substitutionstherapie^a

Substituierte Patienten	Total n=95	Methadon n=41	Levomethadon n=54	p ^b
Methadonäquivalentdosis des Substituts (mg)^c				
Mittelwert (SD) ^d	111,3 (45,1)	100,3 (36,9)	118,6 (48,7)	0,062 [†]
Äquivalentdosis in Gruppen ^c				
8-79 mg	18 (20,5)	8 (22,9)	10 (18,9)	
80-120 mg	38 (43,2)	17 (48,6)	21 (39,6)	0,476
120-240 mg	32 (36,4)	10 (28,6)	22 (41,5)	
Dauer der Substitution gesamt (Jahre) Median (IQR)^e	5,5 (8,0)	4,0 (7,9)	5,9 (7,4)	0,330
Dauer der Substitution mit aktuellem Substitutionsmittel (Jahre) Median (IQR)^e	3,3 (6,4)	3,2 (5,9)	3,7 (7,0)	0,860
Dauer der Opioidabhängigkeit (Jahre) Median (IQR)^e	14,5 (12,5)	15,0 (15,0)	14,0 (11,5)	0,806
Intravenöser Substanzkonsum jemals	77 (84,6)	30 (76,9)	47 (90,4)	0,088 [†]
Häufigkeit stationärer Entgiftungsbehandlungen				
0	6 (6,5)	4 (10)	2 (3,8)	
1	7 (7,5)	4 (10)	3 (5,7)	
2-4	32 (34,4)	18 (45)	14 (26,4)	0,007 ^f
>5	17 (18,3)	4 (10)	13 (24,5)	
> 10	19 (20,4)	8 (20)	11 (20,8)	
> 20	12 (12,9)	2 (5)	10 (18,9)	
Nebenwirkungen durch die Substitution	55 (62,5)	24 (63,2)	31 (62)	>0,999
Veränderung der körperlichen Gesundheit durch die Substitution				
besser	35 (37,6)	13 (32,5)	22 (41,5)	
schlechter	32 (34,4)	18 (45)	14 (26,4)	0,170
unverändert	26 (28)	9 (22,5)	17 (32,1)	
Veränderung des seelischen Zustandes durch die Substitution				
besser	30 (33,3)	9 (23,7)	21 (40,4)	0,027 ^g
schlechter	36 (40)	21 (55,3)	15 (28,8)	
unverändert	24 (26,7)	8 (21,1)	16 (30,8)	
Derzeitiger Wunsch, das Substitutionsprogramm zu beenden				
ja	38 (41,8)	18 (43,9)	20 (40)	0,915
nein	51 (56)	22 (53,7)	29 (58)	
egal	2 (2,2)	1 (2,4)	1 (2)	
Langfristiger Wunsch, das Substitutionsprogramm zu beenden				
ja	75 (83,3)	34 (87,2)	41 (80,4)	0,223 ^h
nein	13 (14,4)	3 (7,7)	10 (19,6)	
egal	2 (2,2)	2 (5,1)	0 (0)	
Würden Sie eine kontrollierte Heroinabgabe vorziehen?				
ja	42 (47,2)	15 (39,5)	27 (52,9)	0,443
nein	37 (41,6)	18 (47,4)	19 (37,3)	
keine Meinung	10 (11,2)	5 (13,2)	5 (9,8)	
Es wurden bereits Entgiftungsmöglichkeiten vom Substitut in der Substitutionspraxis besprochen	49 (53,3)	20 (50)	29 (55,8)	0,675

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben. Anzahl der ungültigen Angaben: Dosis n=7, Dauer Substitution gesamt n=6, Dauer Substitution mit aktuellem Substitut n=9, Dauer der Opioidabhängigkeit n=3, Intravenöser Substanzkonsum n=4, Häufigkeit Entgiftungstherapien n=2, Nebenwirkungen n=8, Veränderung körperlicher Gesundheit n=2, Veränderung des seelischen Zustandes n=5, Derzeitiger Beendigungswunsch n=4, langfristiger Beendigungswunsch n=5, Vorzug einer kontrollierten Abgabe n=6, Ansprache von Entgiftungsmöglichkeiten in Substitutionspraxis n=3.

^b Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant <0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung. Marginal signifikante Ergebnisse (p < 0,1) sind mit [†] gekennzeichnet.

^c Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der in den AWMF S2 Leitlinien, welche eine Dosierung von 80-120 mg empfehlen (siehe Kapitel 1.2).

^d Bei in allen Untergruppen normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen, Schiefe zwischen +1 und -1) wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, Gruppenunterschiede mit t-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^e Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Definition siehe ^d) wurden Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben, Gruppenunterschiede mit Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^f Für die Subkategorien <5 vs. ≥ 5 Entgiftungsbehandlungen (im Prätest aller Unterkategorien p=0,064).

^g Besser vs. schlechter (im Prätest zwischen den drei Gruppen p=0,043).

^h Ja vs. nein (im Prätest aller Unterkategorien p=0,081).

4.2 Sexuelle Funktionsstörungen im Vergleich von Substitutions- und Vergleichsgruppe

Zur Untersuchung der Relevanz sexueller Funktionsstörungen für die Substitutionstherapie wurden die substituierten Patienten einer Vergleichsgruppe mit anderen Abhängigkeitserkrankungen gegenübergestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Analysen folgend dargestellt.

4.2.1 Selbsteinschätzung und Beratungswunsch

158 Patienten machten Angaben zu subjektiv beobachteten sexuellen Funktionsstörungen. In der Substitutionsgruppe wurden von 69,1 % der Patienten und damit signifikant häufiger als von 18,2 % Patienten in der Vergleichsgruppe sexuelle Funktionsstörungen angegeben ($p < 0,001$ (nach Korrektur für multiples Testen $p' < 0,001$)). 51,4 % der substituierten Patienten gaben einen Beratungswunsch auf Grund sexueller Funktionsstörungen an, in der Vergleichsgruppe waren es mit 25,5 % signifikant weniger ($p = 0,004$; $p' = 0,012$). 15,6 % der Befragten in der Substitutionsgruppe gaben an, schon vom Arzt auf sexuelle Funktionsstörungen angesprochen worden zu sein, in der Vergleichsgruppe waren es 4,9 % ($p = 0,026$; $p' = 0,052$)

Ein erfülltes Sexualleben war allen Befragten wichtig. Auf einer Skala von 1 „nicht wichtig“ bis 6 „sehr wichtig“ lag der Median bei 5,0 (IQR 2,6). Details zu diesen Angaben können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5 Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen und Beratungswunsch^a

Alle Patienten	Total n=185	Opioidabhängig in Substitution n=95	Vergleichs- gruppe n=90	p ^b	p ^c
Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen ^d	70 (44,3)	56 (69,1)	14 (18,2)	<0,001^g	<0,001^h
Beratungswunsch wegen sexueller Funktionsstörungen	51 (40,2)	37 (51,4)	14 (25,5)	0,004	0,012
Sexuelle Funktionsstörungen bereits vom Substitutionsarzt/Hausarzt angesprochen	18 (10,5)	14 (15,6)	4 (4,9)	0,026	0,052 [†]
Wichtigkeit eines erfüllten Sexuallebens ^e					
Median (IQR) ^f	5,0 (2,5)	5,0 (2,6)	5,0 (2,6)	0,889	0,889

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: Selbsteinschätzung n=27, Beratungswunsch n=58, sexuelle Funktionsstörungen schon vom Arzt angesprochen n=13, Wichtigkeit eines erfüllten Sexuallebens n=101.

^b Bei explorativem Vorgehen nicht für multiples Testen korrigierte signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant <0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung. Marginal signifikante Ergebnisse (p<0,1) sind mit † gekennzeichnet.

^c Nach Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni-Holm unter Einbezug der vier für beide Geschlechter durchgeführten Tests im Vergleich Substitutionsgruppe vs. Vergleichsgruppe.

^d Definiert als Einschränkungen von im International Index of Erectile Function bzw. Female Sexual Function Index abgefragten Bereichen (Erektion, Orgasmus, Libido, Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr, vorzeitiger Samenerguß, Gesamtzufriedenheit, Lubrikationsstörungen, Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr, weniger Lust) sowie vorzeitigem Samenerguß.

^e Auf einer Skala von 1=nicht wichtig bis 6=sehr wichtig.

^f Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test signifikant, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen und Schiefe zwischen +1 und -1 nicht gegeben) wurden Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben, Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^g p=6,9*10⁻¹¹ ^h p=2,7*10⁻¹⁰

4.2.2 International Index of Erectile Function

Die männlichen Patienten der Vergleichsgruppe waren im *International Index of Erectile Function* (IIEF) signifikant zufriedener mit ihrem Sexualleben als die substituierten Patienten (Median 9,0 (IQR 3,0) vs. 7,0 (IQR 5,0); p=0,023; nach Korrektur für multiples Testen p'=0,138). Das sexuelle Verlangen zeigte sich in der Vergleichsgruppe tendenziell etwas höher (p=0,093; p'=0,465). In der Orgasmusfunktion, in der erektilen Funktion, bei der Gesamtzufriedenheit mit dem Sexualleben sowie im Gesamtscore des IIEF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Substitutions- und der Vergleichsgruppe.

Insgesamt zeigten sich in beiden Gruppen für alle mit dem IIEF ermittelten Kategorien der sexuellen Funktion Werte im oberen Bereich. Cutoff-Werte wurden von den Autoren nur für den Bereich der erektilen Funktion angegeben. Auch hier lagen die Werte im oberen Bereich. Eine erektile Dysfunktion nach der Klassifikation von Cappelleri wurde

in der Substitutionsgruppe bei 7 (25 %) Patienten diagnostiziert, in der Vergleichsgruppe bei 5 (26,3 %). Weitere Details können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6 International Index of Erectile Function^a

Alle männlichen Patienten	Total n=128	Opioidabhängig in Substitution n=66	Vergleichs- gruppe n=62	p^b	p^c
Orgasmusfunktion Median (IQR) ^d (0-10) ^e	10,0 (2,0)	10,0 (3,0)	10,0 (2,0)	0,452	0,966
Sexuelles Verlangen Median (IQR) ^d (2-10) ^e	7,0 (3,0)	6,0 (3,0)	7,0 (3,0)	0,093 [†]	0,465
Gesamtzufriedenheit Median (IQR) ^d (2-10) ^e	8,0 (4,0)	7,0 (5,0)	9,0 (3,0)	0,023	0,138
Patienten mit Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen	n=58	n=33	n=25		
Erektile Funktion Median (IQR) ^d (1-30) ^e	28,0 (5,0)	27,5 (5,0)	29,0 (5,0)	0,344	0,966
dichotomisierte Klassifikation ^f					
keine erektile Dysfunktion	35 (74,5)	21 (75)	14 (73,7)	>0,999	
erektile Dysfunktion	12 (25,5)	7 (25)	5 (26,3)		
Schwere der erektilen Dysfunktion ^f					
keine erektile Dysfunktion	35 (74,5)	21 (75)	14 (73,7)		
milde erektile Dysfunktion	7 (14,9)	2 (7,1)	5 (26,3)		
milde bis moderate erektile Dysfunktion	2 (4,3)	2 (7,1)	0 (0)	0,101	
moderate erektile Dysfunktion	3 (6,4)	3 (10,7)	0 (0)		
schwere erektile Dysfunktion	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr					
Mittelwert (SD) ^g (0-15) ^e	11,1 (2,7)	10,9 (3,2)	11,4 (2,1)	0,238	0,952
IIEF Gesamtscore Median (IQR) ^d (5-75) ^e	64,0 (10,0)	63,5 (13)	66,0 (8,0)	0,322	0,966

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: Orgasmusfunktion n=50, Sexuelles Verlangen n=7, Gesamtzufriedenheit n=72, Geschlechtsverkehr n=7, Erektile Funktion n=11, Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr n=12, Gesamtscore n=29.

^b Bei explorativem Vorgehen nicht für multiples Testen korrigierte signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant <0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung. Marginal signifikante Ergebnisse (p<0,1) sind mit [†] gekennzeichnet.

^c Nach Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni-Holm für den Vergleich Männer Substitutionsgruppe vs. Vergleichsgruppe unter Einbezug der Tests für die 6 Ausprägungen des IIEF (von den Tests für die Erektile Funktion die Klassifikationen nicht berücksichtigt).

^d Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Definition siehe^g) wurden Median und Interquartilbereich (IQR, gewichtetes Mittel) angegeben, Gruppenunterschiede mit Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^e Ausprägung der Skalen.

^f Dichotomisierung nach Cappelleri et al. (Werte ≤ 25 werden als Erektile Dysfunktion gewertet). Schweregradeinteilung ebenfalls nach Cappelleri et al. (siehe Kapitel 3.1.3).

^g Bei in allen Untergruppen normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen, Schiefe zwischen +1 und -1) wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, Gruppenunterschiede mit t-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

4.2.3 Female Sexual Function Index

Im *Female Sexual Function Index* (FSFI) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Substitutions- und der Vergleichsgruppe.

Im Gegensatz zum IIEF existieren keine Cutoff-Werte für den FSFI. Im Bereich Lust lagen die Befragten der Substitutionsgruppe mit 2,4 (IQR 2,4) Punkten (Skala von 1,2-6) eher im unteren Bereich. Bei den Domänen Erregung und Orgasmus fanden sich Werte im mittleren Bereich. Für die Domäne Lubrikation bewegte sich der Median eher im oberen Bereich mit 5,0 (IQR 1,7) auf einer Skala von 1,2-6. Für 15 Patientinnen konnten in der Substitutionsgruppe die von Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen abhängigen Domänen bestimmt werden. Hier lagen die Werte eher im oberen Bereich. Weitere Details können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7 Female Sexual Function Index^a

Alle Patientinnen	Total n=57	Opioidabhängig in Substitution n=29	Vergleichs- gruppe n=28	p^{b,c}
Lust Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	2,4 (2,4)	2,4 (2,4)	3,0 (1,8)	0,306
Erregung Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	3,5 (2,7)	3,6 (2,3)	3,3 (3,0)	0,574
Lubrikation Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	4,8 (1,9)	5,0 (1,7)	4,7 (2,8)	0,673
Orgasmus Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	4,0 (2,4)	3,6 (4,0)	4,8 (2,4)	0,354
Patientinnen mit Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen	n=28	n=15	n=13	
Befriedigung Median (IQR) ^d (0,8-6) ²	5,0 (1,9)	5,0 (1,9)	5,2 (2,2)	0,925
Schmerzen Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	5,6 (2,0)	5,6 (2,0)	5,8 (2,3)	0,701
FSFI Gesamtscore Median (IQR) ^d (8-36) ^e	27,1 (9,0)	25,7 (13,4)	27,3 (8,7)	0,280

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: Lust n=3, Erregung n=21, Lubrikation n=27, Orgasmus n=29, Geschlechtsverkehr n=2, Befriedigung n=8, Schmerzen n=2, Gesamtscore n=12.

^b Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant <0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung.

^c Keine Korrektur für multiples Testen, da beim Gruppenvergleich auf unkorrigiertem Niveau keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

^d Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Definition siehe^c) wurden Median und Interquartilbereich (IQR, gewichtetes Mittel) angegeben, Gruppenunterschiede mit Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^e Ausprägung der Skalen

4.3 Dosiszusammenhang sexueller Funktionsstörungen

4.3.1 Dosiszusammenhang und Selbsteinschätzung

77 Patienten machten Angaben sowohl zur Dosierung als auch zu sexuellen Funktionsstörungen. Die durchschnittliche Methadonäquivalentdosis dieser Patienten betrug $109,7 \pm 45,2$ mg. 54 (70,1 %) Patienten gaben an, bei sich sexuelle Funktionsstörungen zu beobachten. Diese erhielten eine um durchschnittlich 30,3 mg höhere Dosis Methadonäquivalent als diejenigen, welche sexuelle Funktionsstörungen verneinten ($118,8 \pm 47,9$ mg vs. $88,5 \pm 29,3$ mg; $p=0,001$).

Zudem wurde eine Betrachtung des Dosiszusammenhanges anhand der Gruppeneinteilung nach der empfohlenen Dosierung von 80-120 mg (siehe Kapitel 2.3.1) vorgenommen. 25 (89,3 %) Patienten mit einer Dosierung oberhalb von 120 mg gaben sexuelle Funktionsstörungen an, signifikant mehr als 19 (59,4 %) Patienten mit Dosierung innerhalb des empfohlenen Bereiches (Exakter Test nach Fisher, $p=0,018$). Für Patienten mit einer Dosierung unterhalb des empfohlenen Bereiches fand sich kein signifikanter Unterschied zu denjenigen mit einer Dosierung im empfohlenen Bereich ($p>0,999$).

Auf Grund der tendenziell höheren Dosierung von Levomethadon (siehe Kapitel 4.1.2) wurde zudem eine gesonderte Betrachtung der Substanzen durchgeführt. Hier zeigte sich, dass mit Methadon substituierte Patienten mit der Angabe von sexuellen Funktionsstörungen $110,9 \pm 39,1$ mg Methadon erhielten, Patienten, welche solche verneinten, $80,5 \pm 20,1$ mg ($p=0,033$). Die Levomethadonuntergruppe zeigte mit $124,8 \pm 52,8$ im Gegensatz zu $94,6 \pm 34,3$ mg ebenfalls einen gleichgerichteten Unterschied, jedoch nur im Sinne eines statistischen Trends ($p=0,064$).

Auch wurde zur Untersuchung von Dosis und Substanz im gemeinsamen Modell eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Eine Rechnung mit der Dosierung als stetiger Variablen erwies sich als eingeschränkt aussagekräftig, da eine Aufteilung anhand der Dosierung in fünf Gruppen (beinhaltend jeweils ca. 20 % der kumulierten Prozente) eine deutliche prozentuale Zunahme der Angabe selbstbeobachteter sexueller Funktionsstörungen erst ab einer Dosierung von 96 mg zeigte und auch kein Unterschied zwischen Patienten mit niedriger und empfohlener Dosis bestand (s.o.). Daher wurde bei ca. 50 % der kumulierten Prozente eine Unterteilung in zwei Gruppen mit niedriger (15 mg bis 99 mg) und hoher (100 mg bis 240 mg) Dosierung

vorgenommen. Mit dieser Darstellung der Dosierung sowie dem Substitutionsmittel als Haupteffekten wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden 32 mit Methadon und 45 mit Levomethadon substituierte Patienten und Patientinnen. Das logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant ($\chi^2=11,758$, $p=0,003$). Das Modell erklärte 20,1 % (Nagelkerkes R^2) der Varianz selbstbeobachteter sexueller Funktionsstörungen. Von den zwei Prädiktoren war im Modell mit den Haupteffekten Dosis und Substitut nur die Dosis statistisch signifikant (eine hohe Dosis im Vergleich zur niedrigen: $B=1,794$; $SE=0,550$; $Wald=10,626$; $df=1$; $p=0,001$; $OR=6,016$ mit 95 % $CI=2,045-17,696$), das Substitutionsmittel zeigte keinen signifikanten Effekt ($Wald=0,033$; $p=0,857$).

4.3.2 Dosiszusammenhang und International Index of Erectile Function und Female Sexual Function Index

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Dosis, gemessen in Methadon-äquivalent, zwischen Patienten mit und ohne erektiler Dysfunktion (U-Test, $p<0,999$). Eine logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung von Effekt von Dosierung und Substitutionsmittel auf die erektile Funktion wurde auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht vorgenommen (siehe Kapitel 3.2 und 4.4.2).

Da sich im Streudiagramm kein linearer Zusammenhang zwischen der Dosis und den anderen Domänen des *International Index of Erectile Function* (IIEF) zeigte, wurden für diese keine multiplen Regressionsanalysen für Dosis und Substanz durchgeführt.

Auf Grund ausreichender Fallzahlen wurde für die Domäne sexuelles Verlangen (SD) eine Dichotomisierung vorgenommen, die logistische Regressionsanalyse mit Dosis und Substitut war jedoch nicht statistisch signifikant.

Für den *Female Sexual Function Index* wurden auf Grund geringer Fallzahlen keine Regressionsanalysen oder weitere Analysen unter Betrachtung der Dosierung vorgenommen (siehe Kapitel 3.2 und 4.4.3).

4.4 Substanzunterschiede bei sexuellen Funktionsstörungen, Bewertung der Therapie und Beratungswunsch

Im Folgenden wird anhand des Vergleiches von mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten eine Darstellung von sexuellen Funktionsstörungen, Beratungswunsch und Beurteilung der Auswirkungen auf die Substitutionstherapie vorgenommen.

4.4.1 Substanzunterschiede bei Selbsteinschätzung, Beratungswunsch und Auswirkungen der Substitutionstherapie

Der Einfluss der Substitutionstherapie auf das Sexualleben wurde von einem Großteil der Patienten als negativ gewertet. 62,4 % gaben an, dass sich das Sexualleben durch die Substitutionstherapie verschlechtert habe. Unterschiede zwischen Methadon und Levomethadon fanden sich in der diesbezüglichen Bewertung der Substitutionstherapie nicht. Am häufigsten wurde als subjektiver Grund für die sexuellen Funktionsstörungen das Substitutionsopioide, gefolgt von sonstigem Beikonsum und Opioidbeikonsum. Insgesamt 55,6 % der substituierten Patienten gaben an, auf Grund sexueller Funktionsstörungen vom Substitut entgiften zu wollen, ein Unterschied zwischen Methadon und Levomethadon bestand nicht (siehe Tabelle 8).

Über die Hälfte der substituierten Patienten gab den Wunsch nach einer Beratung bezüglich sexueller Funktionsstörungen an, deutlich weniger hatten eine solche schon erhalten (siehe Tabelle 8). Es fanden sich in der Selbsteinschätzung wie auch der Bewertung der Substitutionstherapie und des Beratungswunsches keine signifikanten Unterschiede zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten (siehe Tabelle 8). Auch in der logistischen Regressionsanalyse zusammen mit der Dosierung zeigte die Substanz keinen Effekt auf die Selbstbeobachtung von sexuellen Funktionsstörungen (siehe Kapitel 4.3.1).

Tabelle 8 Sexualeben und Substitutionstherapie^a

Substituierte Patienten	Total n=95	Methadon n=41	Levomethadon n=54	p ^{b,c}
Selbstbeobachtete sexuelle Funktionsstörungen^d	56 (69,1)	23 (65,7)	33 (71,7)	0,631
Was sehen Sie als Grund für diese Störungen?				
Substitutionsopioide	33 (40,7)	15 (42,9)	18 (39,1)	0,821
sonstiger Beikonsum	27 (33,3)	15 (42,9)	12 (26,1)	0,145
Opioidbeikonsum	24 (29,6)	9 (25,7)	15 (32,6)	0,625
sonstiges	11 (13,6)	3 (8,6)	8 (17,4)	0,335
Infektionserkrankung	2 (2,5)	0 (0)	2 (4,3)	0,503
Veränderung des Sexualebens durch die Substitutionstherapie				
verschlechtert	53 (62,4)	23 (65,7)	30 (60)	
kein Einfluss	25 (29,4)	10 (28,6)	15 (30)	0,788
verbessert	7 (8,2)	2 (5,7)	5 (10)	
Beratungswunsch wegen sexueller Funktionsstörungen	37 (51,4)	11 (39,3)	26 (59,1)	0,147
Sexuelle Funktionsstörungen bereits vom Substitutionsarzt angesprochen	14 (15,6)	6 (15,8)	8 (15,4)	>0,999
Entgiftungswunsch vom Substitut auf Grund sexueller Funktionsstörungen	40 (55,6)	18 (62,1)	22 (51,2)	0,469
Wichtigkeit eines erfüllten Sexualebens^e Median (IQR)^f	5,0 (2,5)	5,0 (2,6)	5,0 (2,6)	0,889

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben. Anzahl der ungültigen Angaben: Selbstbeobachtete sexuelle Funktionsstörungen n=14, Veränderung Sexualeben n=10, Beratungswunsch n=23, sexuelle Funktionsstörungen schon vom Arzt angesprochen n=5, Entgiftungswunsch wegen Sexueller Funktionsstörungen n=22, Wichtigkeit eines erfüllten Sexualebens n=11.

^b Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant < 0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung.

^c Keine Korrektur für multiples Testen, da beim Gruppenvergleich auf unkorrigiertem Niveau keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

^d Definiert als Einschränkungen von im International Index of Erectile Function bzw. Female Sexual Function Index abgefragten Bereichen (Erektion, Orgasmus, Libido, Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr, Gesamtzufriedenheit, Lubrikationsstörungen, Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr, weniger Lust) sowie vorzeitigem Samenerguß.

^e Auf einer Skala von 1=nicht wichtig bis 6=sehr wichtig.

^f Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test signifikant, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen und Schiefe zwischen +1 und -1 nicht gegeben) wurden Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben, Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

4.4.2 Substanzunterschiede und International Index of Erectile Function

Patienten in der Methadongruppe zeigten eine signifikant schlechtere erektile Funktion als in der Levomethadongruppe. Der Median der EF-Domäne betrug in der Methadongruppe 26,0 (IQR 20,0-29,0), in der Levomethadongruppe 28,0 (IQR 27,0-30,0; p=0,032; nach Korrektur für multiples Testen p=0,192). In der dichotomisierten Klassifikation nach Cappelleri hatten 6 (46,2 %) der Patienten in der Methadongruppe eine erektile Dysfunktion, in der Levomethadongruppe war es nur einer (6,7 %)

($p=0,029$). Die detailliertere Unterteilung der Schweregrade der erektilen Dysfunktion anhand der Klassifikation nach Rosen kann Tabelle 9 entnommen werden.

In die Analysen des Gesamtscore des *International Index of Erectile Function* (IIEF), der Domäne Gesamtzufriedenheit (OS) sowie der Domäne erektile Dysfunktion (ED) konnten 14 (51,9 %) der Methadonpatienten und 19 (55,9 %) der Levomethadonpatienten eingeschlossen werden, die angegeben hatten, Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen gehabt zu haben.

Bei der Orgasmusfunktion, dem sexuellen Verlangen, der Gesamtzufriedenheit mit dem Sexualleben, der Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr und im Gesamtscore des IIEF fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Männern (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 International Index of Erectile Function^a

Substituierte männliche Patienten	Total n=66	Methadon n=30	Levo- methadon n=36	p ^b	p ^c
Orgasmusfunktion Median (IQR) ^d (0-10) ^e	10,0 (3,0)	10,0 (3,0)	10,0 (3,0)	0,962	>0,999
Sexuelles Verlangen Median (IQR) ^d (2-10) ^e	6,29 (2,3)	6,3 (2,5)	6,3 (2,1)	0,949	>0,999
Gesamtzufriedenheit Median (IQR) ^d (2-10) ^e	7,0 (5,0)	6,0 (5,0)	8,0 (6,0)	0,298	>0,999
Patienten mit Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen	n=33	n=14	n=19		
Erektile Funktion Median (IQR) ^d (1-30) ^e	27,5 (5,0)	26,0 (9,0)	28,0 (3,0)	0,032	0,192
dichotomisierte Klassifikation ^f					
keine erektile Dysfunktion	21 (75)	7 (53,8)	14 (93,3)	0,029	
erektile Dysfunktion	7 (25)	6 (46,2)	1 (6,7)		
Schwere der erektilen Dysfunktion ^f					
keine erektile Dysfunktion	21 (75)	7 (53,8)	14 (93,3)		
milde erektile Dysfunktion	2 (7,1)	2 (15,4)	0 (0)		
milde bis moderate erektile Dysfunktion	2 (7,1)	2 (15,4)	0 (0)	0,047	
moderate erektile Dysfunktion	3 (10,7)	2 (15,4)	1 (6,7)		
schwere erektile Dysfunktion	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr					
Mittelwert (SD) ^g (0-15) ^e	10,9 (3,2)	10,1 (3,5)	11,6 (2,8)	0,238	>0,999
IIEF Gesamtscore Median (IQR) ^d (5-75) ^e	63,5 (13,0)	61,0 (16,0)	66,0 (9,0)	0,552	>0,999

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: Orgasmusfunktion n=25, Sexuelles Verlangen n=4, Gesamtzufriedenheit n=34, Geschlechtsverkehr n=5, Erektile Funktion n=5, Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr n=7, Gesamtscore n=17.

^b Bei explorativem Vorgehen nicht für multiples Testen korrigierte signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant <0,05. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung.

^c Nach Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni-Holm innerhalb der 6 Ausprägungen des IIEF (von den Tests für die Erektile Funktion die Schweregrade nicht berücksichtigt).

^d Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Definition siehe ^g) wurden Median und Interquartilbereich (IQR, gewichtetes Mittel) angegeben, Gruppenunterschiede mit Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung.

^e Ausprägung der Skalen

^f Dichotomisierung nach Cappelleri et al. (Werte ≤ 25 werden als Erektile Dysfunktion gewertet). Schweregradeinteilung ebenfalls nach Cappelleri et al. (s. Kap. 3.1.3)

^g Bei in allen Untergruppen normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen, Schiefe zwischen +1 und -1) wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, Gruppenunterschiede mit t-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung

4.4.3 Substanzunterschiede und Female Sexual Function Index

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im *Female Sexual Function Index* (FSFI) zwischen den mit Methadon und Levomethadon substituierten Frauen. Die geschlechtsverkehrsabhängigen Variablen Befriedigung, Schmerzen und der Gesamtscore des FSFI wurden nicht inferenzstatistisch untersucht, da insbesondere in der Methadongruppe die Fallzahlen sehr gering waren (hier konnten diese Bereiche nur für 3 Frauen bestimmt werden, welche angaben, in den letzten vier Wochen Geschlechtsverkehr gehabt zu haben). Details können Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10 Female Sexual Function Index^a

Substituierte Patientinnen	Total n=29	Methadon n=11	Levomethadon n=18	p ^{b,c}
Lust Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	2,4 (2,4)	2,4 (1,8)	2,4 (2,6)	0,605
Erregung Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	3,6 (2,3)	3,9 (.)	3,0 (2,4)	0,321
Lubrikation Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	5,0 (1,7)	6,0 (.)	4,8 (1,6)	0,195
Orgasmus Median (IQR) ^d (1,2-6)	3,6 (4,0)	4,6 (2,1)	3,2 (3,2)	0,146
Patientinnen mit Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen	n=15	n=3	n=12	
Befriedigung Median (IQR) ^d (0,8-6) ^e	5,0 (1,9)	5,2 (.)	4,8 (2,2)	.
Schmerzen Median (IQR) ^d (1,2-6) ^e	5,6 (2,0)	5,6 (.)	5,6 (2,0)	.
FSFI Gesamtscore Median (IQR) ^d (8-36) ^e	25,7 (13,4)	28,1 (.)	24,5 (14,7)	.

^a Daten als n(%). Ungültig sind keine oder unklare Angaben, diese wurden für die Statistik paarweise ausgeschlossen. Anzahl der ungültigen Angaben: Lust n=2, Erregung n=13, Lubrikation n=13, Orgasmus n=14, Geschlechtsverkehr n=2, Befriedigung n=3, Schmerzen n=1, Gesamtscore n=4.

^b Bei explorativem Vorgehen nicht für multiples Testen korrigierte signifikante p-Werte sind fettgedruckt. P-Werte sind signifikant auf einem Niveau von $\alpha=0,05$. Exakter Test nach Fisher, zweiseitige Testung.

^c Keine Korrektur für multiples Testen, da beim Gruppenvergleich auf unkorrigiertem Niveau keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

^d Bei nicht-normalverteilten stetigen Variablen (Shapiro-Wilk-Test signifikant, Symmetrie und Eingipfligkeit in den Histogrammen und Schiefe zwischen +1 und -1 nicht gegeben) wurden Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben, Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz überprüft. Zweiseitige Testung. Berechnung von IQR und Gruppenunterschied teils auf Grund geringer Fallzahlen nicht möglich, mit "." gekennzeichnet.

^e Ausprägung der Skalen

5 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung anhand der Fragestellungen diskutiert. Dann folgt eine Diskussion von Limitationen und Stärken der Untersuchung. Abschließend wird die Diskussion in einer Synthese der Einzelergebnisse zusammengefasst und ein Fazit für die klinische Praxis gezogen sowie eine Perspektive für die weitere Forschung aus den Hinweisen der Studie entwickelt.

5.1 Sexuelle Funktionsstörungen

5.1.1 Prävalenz sexueller Funktionsstörungen

Fragestellung 1a *Wie sehr sind Patienten in Substitutionstherapie in ihrer sexuellen Funktion beeinträchtigt und unterscheiden sie sich hierbei von Patienten mit anderen Abhängigkeitserkrankungen?*

Über zwei Drittel der substituierten Patienten gab an, bei sich sexuelle Funktionsstörungen zu beobachten. Die Vergleichsgruppe gab signifikant seltener sexuelle Funktionsstörungen an. Auch waren die männlichen Patienten der Vergleichsgruppe zufriedener mit ihrem Sexualleben (nicht signifikant nach Korrektur für multiples Testen). Die Vergleichsgruppe bestand größtenteils aus Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Ein Review zu sexuellen Funktionsstörungen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und opioidabhängigen Patienten im Substitutionsprogramm hatte für beide Gruppen hohe Raten an sexuellen Funktionsstörungen ermittelt. Allerdings waren diese Gruppen in den eingeschlossenen Studien nicht direkt miteinander verglichen worden (43). Die im hier angestellten direkten Vergleich höhere Rate an sexuellen Funktionsstörungen bei substituierten Patienten könnte ein Hinweis auf direkte Substanznebenwirkung als bedeutende Komponente sein, da durch den Vergleich mit anderen Abhängigkeitserkrankungen der Einfluss psychosozialer Faktoren als minimiert betrachtet werden könnte. Die in der Schmerztherapie mit Opioiden beobachteten sexuellen Funktionsstörungen, etwa von Rajagopal et al. beschriebene Libidostörungen, stehen im Einklang mit diesem Befund (48). Eine mögliche Ursache für einen direkten Substanzeffekt könnte eine Testosteron-suppression sein, welche für Methadon und andere Opioide vermutet wird (51, 57).

Zudem könnte eine direkte Substanznebenwirkung auf die sexuelle Funktion über den antagonistischen Effekt am NMDA-Rezeptor oder die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin durch beide Enantiomere des Methadons vermittelt sein (siehe dazu Kapitel 5.1.5).

In den sonstigen untersuchten Zielvariablen der sexuellen Funktion fanden sich keine Unterschiede zwischen der Substitutionsgruppe und der Vergleichsgruppe. Ein Grund hierfür könnten die im Gegensatz zur Selbsteinschätzung geringeren Fallzahlen in *International Index of Erectile Function* (IIEF) und *Female Sexual Function Index* (FSFI) sein. Dies erscheint am ehesten erklärbar durch die Voraussetzung von Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen und einen größeren Anteil fehlender Werte (siehe dazu auch Kapitel 5.2.3).

Zudem lagen die Werte im IIEF für beide untersuchten Gruppen eher im oberen Bereich, was der deutlich schlechteren Selbsteinschätzung der substituierten opioid-abhängigen Patienten entgegensteht. Am ehesten scheint dies durch die Voraussetzung von Geschlechtsverkehr und eine damit verbundene Selektion von Patienten mit insgesamt besserer sexueller Funktion erklärbar.

In Zusammenschau mit der deutlich höheren Selbstangabe von sexuellen Funktionsstörungen könnte vermutet werden, dass spezifische Funktionsstörungen mit dem verwendeten Instrumenten IIEF und FSFI in der untersuchten Stichprobe nicht identifiziert werden konnten.

Alternativ könnte vermutet werden, dass die substituierten Patienten selbst entweder größeren Wert auf ein funktionierendes Sexualleben legten (wobei beide Gruppen sich bei der Angabe der Wichtigkeit eines erfüllten Sexuallebens nicht signifikant unterschieden) oder dass sie eine größere Neigung dazu besaßen, sexuelle Funktionsstörungen wahrzunehmen.

Zusammenfassung Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine, auch im Vergleich zu anderen Abhängigkeitserkrankungen, große Relevanz sexueller Funktionsstörungen bei Patienten in Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon. Zudem legt das Ergebnis eine direkte Substanznebenwirkung nahe.

5.1.2 Bewertung der Auswirkungen der Substitutionstherapie

Fragestellung 1b *Wie bringen mit Methadon und Levomethadon substituierte Patienten sexuelle Funktionsstörungen mit der Substitutionstherapie in Zusammenhang und wie wirkt sich dies auf die Behandlungszufriedenheit aus?*

Über die Hälfte der Patienten gab an, das Sexualleben habe sich durch die Substitutionstherapie verschlechtert. Am häufigsten gaben Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen in der Selbsteinschätzung als vermuteten Grund das Substitutionsopioide an. Auch gab über die Hälfte der Patienten in der vorliegenden Befragung an, auf Grund sexueller Funktionsstörungen gerne vom Substitut entgiften zu wollen. Für Methadon und Levomethadon fanden sich diesbezüglich keine Unterschiede.

Auch in einer Studie von Zhang et al. berichteten die meisten Patienten über eine Verschlechterung der Sexualfunktion durch die Substitutionstherapie, allerdings hatten dort die meisten Patienten angegeben, ihre als schlecht empfundene Sexualfunktion führe nicht dazu, die Substitutionstherapie beenden zu wollen (45).

Zusammenfassung Diese Befunde deuten darauf hin, dass aus Patientensicht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Substitutionstherapie und sexuellen Funktionsstörungen besteht.

5.1.3 Beratungsbedarf

Fragestellung 2a *Werden Patienten im Rahmen der Substitutionstherapie ausreichend hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen beraten? Gibt es hier Unterschiede zu anderen Abhängigkeitserkrankungen?*

Über die Hälfte der substituierten Patienten und signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe gab den Wunsch nach einer Beratung durch die Substitutionsärzte bezüglich sexueller Funktionsstörungen an. Bei einem deutlich geringeren Teil der substituierten Patienten war schon eine Beratung erfolgt, jedoch bei mehr als in der Vergleichsgruppe (signifikant vor Korrektur für multiples Testen).

Dieses Ergebnis legt nahe, dass ein großer Bedarf besteht, die Beratung bezüglich sexueller Funktionsstörungen insbesondere im Substitutionsprogramm auszuweiten. In den Leitlinien zur Substitutionstherapie wird die Diagnostik sexueller Funktionsstörungen bisher nicht gesondert genannt (7, 8). Die schamhafte Besetzung des Themas und das daraus resultierende nicht-Ansprechen durch die Patienten könnte ein wichtiger Grund für die Diskrepanz zwischen Beratungswunsch und bereits erfolgter Beratung sein. Von Briedite et al. wurde dies für Frauen in gynäkologischer Behandlung beschrieben (56).

Zusammenfassung Das Ergebnis weist darauf hin, dass bei Patienten im Rahmen des Substitutionsprogrammes ein großer Beratungsbedarf besteht.

Neben der Überprüfung dieses Hinweises könnten Folgestudien prüfen, aus welchen Gründen substituierte Patienten sexuelle Funktionsstörungen trotz der hier gefundenen Hinweise auf einen großen Beratungswunsch entweder selten ansprechen oder aus anderen Gründen keine ausreichende Beratung erhalten. Um auch Patienten zu erreichen, welche den Beratungswunsch nicht von sich aus ansprechen könnte eine Möglichkeit für die klinische Praxis sein, standardmäßig im Rahmen der Substitutionstherapie eine Beratung bezüglich sexueller Funktionsstörungen anzubieten.

5.1.4 Dosiszusammenhang

Fragestellung 2b *Gibt es für sexuelle Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon einen Dosiszusammenhang?*

Bezüglich Dosiseffekten wiesen in unserer Studie die Patienten, die subjektiv mehr sexuelle Funktionsstörungen beobachteten, eine signifikant höhere durchschnittliche Dosis auf. Dieser Zusammenhang verhielt sich jedoch nicht linear, eine deutliche Zunahme sexueller Funktionsstörungen zeigte sich erst ab einer Dosierung von etwa 100 mg und insbesondere bei Dosierungen oberhalb des empfohlenen Bereiches von 80-120 mg (eine Dosierung unterhalb des empfohlenen Bereiches zeigte im Vergleich mit dem empfohlenen Bereich keinen Unterschied) (8).

Auch Zhang et al. hatten bei mit ihrer sexuellen Funktion unzufriedenen Patienten eine höhere Dosierung festgestellt (45). Bawor et al. fanden eine inverse Korrelation von Dosis des Substituts (Methadon) und Höhe der Testosteronspiegel: hohe Dosen waren

dementsprechend mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert (57). Eine Testosteronsuppression durch Methadon könnte somit ein Erklärungsansatz für häufigere selbstbeobachtete sexuelle Funktionsstörungen bei höherer Dosierung sein.

Sexuelle Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie könnten allerdings auch eine, eventuell schon vorbestehende, komorbide Störung darstellen. Die Prävalenz komorbider Störungen wurde für die Opioidabhängigkeit mit fast 50 % beschrieben (6). Es könnte vermutet werden, dass eine höhere Dosierung somit nicht ursächlich für sexuelle Funktionsstörungen ist, sondern zuvor bei kränkeren Patienten mit vermehrten komorbiden Störungen und darunter auch vermehrten sexuellen Funktionsstörungen vorgenommen worden war. Wedekind et al. fanden allerdings bei Patienten mit komorbiden Achse-1 Störungen geringere Dosierungen (25). Zur genaueren Einordnung könnte eine longitudinale Studie beitragen, welche sexuelle Funktionsstörungen vor und nach Dosiserhöhung erhebt.

Für die Domänen des *International Index of Erectile Function* (IIEF) ließ sich in der vorliegenden Untersuchung kein Dosiszusammenhang nachweisen. Allerdings ließen sich auf Grund von fehlenden Werten und der Voraussetzung von Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen deutlich weniger Fälle auswerten als für die Selbsteinschätzung, was die Identifikation eines eventuellen Dosiszusammenhanges verhindert haben könnte. Zhang et al. stellten für den IIEF-Score einen Dosiszusammenhang fest, bei allerdings höheren Fallzahlen (45). Andere Autoren stellten jedoch ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen sexuellen Funktionsstörungen im IIEF und der Dosis des Substitutionsmittels fest (58, 59).

Zusammenfassung Die Ergebnisse weisen auf vermehrte sexuelle Funktionsstörungen bei höherer Dosierung hin, insbesondere oberhalb des empfohlenen Dosisbereiches, und damit auf eine mögliche dosisabhängige Nebenwirkung von Methadon und Levomethadon.

5.1.5 Substanzzusammenhang

Fragestellung 2c *Unterscheiden sich mit Methadon und Levomethadon substituierte Patienten hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen und der Bewertung von deren Auswirkungen auf das Substitutionsprogramm?*

Die erektile Dysfunktion trat signifikant häufiger unter Methadon als unter Levomethadon auf (nicht signifikant nach Korrektur für multiples Testen). Eine mögliche Erklärung für diesen Hinweis auf einen Vorteil von Levomethadon gegenüber Methadon auf die erektile Funktion könnte das D-Enantiomer des Methadons sein. Dieses ist zwar nicht für die gewünschte Wirkung am μ -Rezeptor verantwortlich, zeigt jedoch Wirkung über andere Mechanismen. Wie auch L-Methadon wirkt D-Methadon antagonistisch an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren (17). Tierexperimentelle Studien identifizierten NMDA als einen für die erektile Funktion relevanten Neurotransmitter (78, 79). Auch zeigen beide Enantiomere eine Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmung. Auch diese könnte stärkere sexuelle Funktionsstörungen, darunter Störungen der erektilen Funktion, bei Razematgabe erklären, wie diese von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern bekannt sind (19, 60). Zudem ist bekannt, dass eine Methadoneinnahme, wie auch die anderer Opioide, mit einer niedrigen Testosteron-Plasma-Konzentration assoziiert ist (80). Allerdings ist die Datenlage zur Assoziation von Testosteron-Plasma-Konzentration bei Opioidkonsumenten und erektiler Dysfunktion unklar (81). Auch liegen dem Autor keine Daten vor, ob beide Enantiomere gleichermaßen mit niedrigen Testosteronkonzentrationen verbunden sind. Die Inhibition von CYP19 (Aromatase) durch Methadon unterliegt keiner Stereoselektivität (82).

In der Selbsteinschätzung und den anderen Domänen des *International Index of Erectile Function* fanden sich keine Unterschiede zwischen Methadon und Levomethadon. Eine Wiederholung der Untersuchung an einer größeren Stichprobe oder bestenfalls eine Umstellungsstudie könnte geeignet sein, den hier gefundenen spezifischen Hinweis auf eine Überlegenheit von Levomethadon bezüglich der erektilen Funktion sowie in anderen Bereichen der sexuellen Funktion zu überprüfen.

Neben den in dieser Studie gefundenen Hinweisen auf einen möglichen Vorteil von Levomethadon weisen zudem mehrere Studien auf Vorteile von Buprenorphin vor

Methadon bezüglich sexueller Funktionsstörungen hin (44). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung über die große Relevanz von sexuellen Funktionsstörungen legen nahe, auch das seit 2015 in Deutschland zur Verfügung stehende retardierte Morphin bezüglich sexueller Funktionsstörungen näher zu untersuchen. Es scheint Vorteile bei der QT-Verlängerung zu bieten, zu sexuellen Funktionsstörungen liegen bisher jedoch kaum Daten vor (Libidostörungen wurden als spontan berichtete Nebenwirkungen untersucht, dabei keine Vorteile vor Methadon gefunden) (83, 84).

Zusammenfassung Die Daten der vorliegenden Untersuchung weisen auf einen Vorteil von Levomethadon gegenüber Methadon im Nebenwirkungsprofil bezüglich der erektilen Funktion hin.

5.2 Limitationen und Stärken

In diesem Kapitel werden Limitationen und Stärken der vorliegenden Untersuchung diskutiert, zunächst mit Fokus auf die Auswahl der untersuchten Stichprobe und dann der verwendeten Methodik.

5.2.1 Untersuchte Stichprobe und Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen

Stichprobe Die Stichprobe wurde einer Population von substituierten Patienten entnommen, die zum Befragungszeitpunkt eine stationäre Beikonsumentgiftung in Anspruch nahmen. Die untersuchte Stichprobe ist daher nicht repräsentativ für die Population aller substituierten Patienten. Von einem Einfluss dieser Selektionsbesonderheit auf die Vergleichbarkeit zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten ist jedoch nicht auszugehen. Zudem bietet die untersuchte stationäre Population den Vorteil, eine Vergleichsgruppe unter ähnlichen psychosozialen Umständen zu untersuchen, was im ambulanten Setting der Substitutionstherapie deutlich erschwert wäre. Auch bietet die Entnahme der untersuchten Stichprobe aus einer vermutlich eher kränkeren Teilpopulation den Vorteil, besonders viele behandlungsbedürftige Patienten zu erfassen. 89,5 % der

substituierten Patienten gaben Beikonsum in den letzten vier Wochen an, der Rest befand sich vermutlich länger in stationärer Entzugstherapie. Eine Querschnitterhebung an stationär und ambulant befragten Patienten in Substitutionstherapie zeigte eine mit 64,5 % ebenfalls hohe Rate an Beikonsum (85). Es ist daher davon auszugehen, dass ein Einfluss von Beikonsum auf die sexuelle Funktion auch in einer Untersuchung an ambulanten Patienten vorhanden wäre. In der vorliegenden Untersuchung erlaubt zudem die gewählte Vergleichsgruppe bei ähnlichen Beikonsumraten eine gute Vergleichbarkeit zur Gruppe der substituierten opioidabhängigen Patienten. Um bessere Aussagen auch über den Teil der stabiler substituierten Patienten treffen zu können, wäre jedoch eine Wiederholung der Studie unter Einbeziehung von Patienten in ambulanter Substitutionstherapie notwendig.

Vergleichbarkeit der Dosierung Insgesamt lag die Dosis der untersuchten Stichprobe höher als die in einer Berliner Querschnitterhebung von 2011 an 986 stationären und ambulanten Patienten im Substitutionsprogramm, was für ein insgesamt kränkeres Patientenkollektiv in der vorliegenden Untersuchung spricht. Dies ist gut vereinbar mit der Rekrutierung unter stationären Bedingungen. Als Hinweis auf ein eher kränkeres Kollektiv könnte auch der in der vorliegenden Untersuchung größere Prozentsatz an mit Levomethadon substituierten Patienten als in der erwähnten Querschnittuntersuchung oder verglichen mit der Verteilung im Substitutionsregister interpretiert werden (14, 24). In der Berliner Querschnittuntersuchung war eine signifikant höhere Dosierung von Levomethadon festgestellt worden, in der vorliegenden Untersuchung wurde nur eine tendenziell höhere Dosierung festgestellt (24).

Vergleich der ermittelten Prävalenzen mit anderen Studienergebnissen In einer großen epidemiologischen Studie an Flughafenpersonal (*Study of Health Outcomes in Aircraft Maintenance Personnel* (SHOAMP)) wurden für die Normalbevölkerung mit dem *International Index of Erectile Function* Prävalenzen der ED von ca. 20 % ermittelt. In der vorliegenden Untersuchung wurden mit einer Prävalenz von 5 % für die Vergleichsgruppe und 6,7 % für die Levomethadongruppe Werte auf niedrigerem Niveau ermittelt, für die Methadongruppe mit 46,2 % Werte auf höherem Niveau. Der Wert für die erektile Funktion der Methadongruppe liegt auf ähnlichem Niveau wie die in einer Metaanalyse mit 52 % angegebene Prävalenz von sexuellen Funktionsstörungen unter mit Methadon substituierten Patienten (44). Es ist zu dieser Betrachtung

anzumerken, dass die Vergleichbarkeit mit anderen Studien nur deutlich eingeschränkt möglich ist, da dort oft andere Einschlusskriterien und Auswertungsmethoden verwendet wurden. In der SHOAMP-Studie wurden beispielsweise im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung Teilnehmer ohne sexuelle Aktivität nicht von der Auswertung einiger *Domänen des International Index of Erectile Function* ausgeschlossen (siehe auch Kapitel 5.2.3) (41).

Ungleichgewicht von Männern und Frauen in der untersuchten Stichprobe

Insbesondere die geschlechtsverkehrsabhängigen Domänen des *Female Sexual Function Index* konnten auf Grund von geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig ausgewertet werden. Auch in der sonstigen Literatur finden sich wenige Daten zu Patientinnen in Substitutionstherapie. Dies könnte daran zu liegen, dass Frauen seltener opioidabhängig sind bzw. sich zumindest seltener in Behandlung begeben (so lag 2005 das Verhältnis Männer zu Frauen, die sich wegen Opioidabhängigkeit in Behandlung begaben, in Deutschland bei 3,3:1 (86)). In der vorliegenden Untersuchung wurde für die geschlechtsunabhängigen Variablen von einer geschlechtsspezifischen Betrachtung abgesehen bei insgesamt kleinen Fallzahlen und um multiples Testen zu reduzieren. Eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede konnten so nicht untersucht werden. Zur Erfassung sexueller Funktionsstörungen bei Frauen sollten in Folgestudien, am ehesten in einem ambulanten Setting, Frauen gezielt befragt werden. Einen Vergleich zwischen Männern und Frauen könnte eine Studie mit größeren Fallzahlen anstellen.

5.2.2 Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen

Vergleichbarkeit von Substitutionsgruppe und Vergleichsgruppe Alle in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden unter vergleichbaren Bedingungen einer stationären Entzugsbehandlung befragt. Es ist davon auszugehen, dass durch die hier verwendete Vergleichsgruppe, im Gegensatz etwa zu einer gesunden Vergleichsgruppe, etliche sozioökonomische und psychosoziale Begleitumstände von Abhängigkeitserkrankungen ausgeglichen wurden. Da ein höheres Alter an mehreren Stellen als ein wichtiger Risikofaktor für sexuelle Funktionsstörungen beschrieben wurde, wurde zudem ein Gruppenmatching anhand des Alters

vorgenommen (siehe Kapitel 2.4 und 3.2 und 3.3) (42, 46). Danach fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Alter, Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit und Geschlechtsverkehr zwischen der Vergleichs- und der Substitutionsgruppe. Dies kann als Zeichen einer guten Vergleichbarkeit der Gruppen gewertet werden und unterstreicht die Ergebnisse bezüglich der hohen Prävalenz von selbstbeobachteten Funktionsstörungen bei substituierten Patienten in der vorliegenden Arbeit.

Als Schwäche der Untersuchung könnte aufgeführt werden, dass sich trotz der guten Vergleichbarkeit in grundlegenden demografischen Charakteristika in anderen Variablen Unterschiede zwischen den Gruppen fanden, für deren Auswirkungen auf sexuelle Funktionsstörungen nicht gesondert kontrolliert wurde (Ausbildung, Partnerschaft, Komorbidität und Konsummuster). Diese Unterschiede könnten teils als Charakteristika der untersuchten Gruppen gedeutet werden und erscheinen auf Grund des gewählten Studiendesigns einer explorativen Querschnittuntersuchung als kaum vermeidbar. Durch eine Aufnahme einzelner dieser Faktoren als Matching-Kriterien hätte die Vergleichbarkeit erhöht werden können, allerdings verbunden mit Fallzahleinbußen und verringerter Teststärke sowie einer verringerten Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Auch hätten diese Unterschiede in Regressionsanalysen aufgenommen und deren Einfluss so besser kontrolliert werden können, wovon jedoch auf Grund des explorativen Charakters und der geringen Fallzahlen abgesehen wurde (für logistische Regressionsanalysen wurde angegeben, dass die Beobachtungen die eingeschlossenen Variablen um das 20fache übersteigen sollen, um Zufallseffekte zu vermeiden) (75). Diese Betrachtung unterstreicht die Notwendigkeit, die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung an Studien mit größeren Fallzahlen zu prüfen.

Vergleichbarkeit von Methadon- und Levomethadongruppe Auch zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten kann von einer insgesamt guten Vergleichbarkeit ausgegangen werden, da sich keine Unterschiede im Alter, Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit, Dauer der Opioidabhängigkeit und Dauer der Substitution zeigten. Zudem ist für den Substanzeffekt von einer guten Vergleichbarkeit für die Selbsteinschätzung auszugehen, da dieser im gemeinsamen Modell mit der Dosierung betrachtet wurde, die sich bei mit Levomethadon substituierten Patienten tendenziell höher zeigte. Allerdings zeigt sich hierbei eine Schwäche der Studie, da eine logistische Regressionsanalyse für die Betrachtung der

erektilen Funktion auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht durchgeführt werden konnte (siehe dazu auch Kapitel 5.2.3).

Auch hier könnten nicht kontrollierte Unterschiede in anderen Variablen (Partnerschaft, stationäre Entgiftungsbehandlungen, Hepatitis C und intravenöser Konsum, Verschlechterung des seelischen Zustandes durch die Substitution) zudem als Schwäche der Untersuchung angesehen werden. Analog zu oben angestellten Betrachtungen zur Vergleichbarkeit von Substitutions- und Vergleichsgruppe wurde dennoch auf ein Matching anhand dieser Kriterien verzichtet, um Fallzahlverluste zu vermeiden. Zudem erschien auch hier auf Grund des Verhältnisses von Fallzahlen zu möglichen Einflussvariablen die Aufnahme der Variablen in eine Regressionsanalyse nicht sinnvoll. Dies unterstreicht ebenfalls die Wichtigkeit einer Überprüfung der Ergebnisse dieser explorativen Untersuchung in Studien mit größeren Fallzahlen, welche insbesondere auch für die Domänen des *International Index of Erectile Function* Regressionsanalysen oder andere Verfahren zur Berücksichtigung möglicher konfundierender Variablen zulässt, sowie in randomisierten Umstellungsstudien.

Neben dieser Betrachtung der fehlenden Kontrolle für einige Unterschiede zwischen der Methadon- und der Levomethadongruppe könnten Teile der Befunde zudem als charakteristischer Unterschied zwischen den Gruppen interpretiert werden. Die mit Levomethadon substituierten Patienten hatten mehr stationäre Entgiftungsbehandlungen gemacht als die mit Methadon substituierten, tendenziell häufiger eine Hepatitis C Infektion und tendenziell häufiger intravenösen Konsum. Dies könnte, bei ähnlicher Dauer der Substitutionstherapie, ein Hinweis für eher kränkere Patienten in der Levomethadongruppe sein (wobei sich die Gruppen in wesentlichen demographischen und klinischen Parametern nicht unterschieden, s.o.). Sollte es sich jedoch tatsächlich bei der Levomethadongruppe um ein insgesamt kränkteres Patientenkollektiv handeln, könnte dies dahingehend interpretiert werden, den hier gefundenen Hinweis auf einen Vorteil von Levomethadon vor Methadon bezüglich der erektilen Funktion zu unterstreichen. Es könnte dann in der Levomethadongruppe von mehr nicht-substanzgebundenen negativen Einflussfaktoren auf die erektile Funktion ausgegangen werden. Der Befund könnte zudem dadurch erklärt werden, dass bei Patienten auf Grund eines unbefriedigenden Substitutionsverlaufes (daher mehr stationäre Entgiftungsbehandlungen) eine Umstellung auf Levomethadon

vorgenommen worden war. Ob auch die Angabe von sexuellen Funktionsstörungen ein Grund zu einem solchen Umstellungsversuch gewesen sein könnte, welche sich nach Umstellung besserten, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht aussagen. Diese Vermutung würde ebenfalls die Hinweise auf einen Vorteil von Levomethadon vor Methadon unterstreichen. Eine randomisierte doppelblinde Umstellungsstudie oder eine Umstellungsstudie bei Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen unter Methadon-substitution könnte diesbezüglich weitere Erkenntnisse bringen ebenso wie eine Erhebung der bisherigen Verordnungspraxis.

5.2.3 Verwendete Methodik

Rekrutierungsmodus Auf Grund des Rekrutierungsmodus per Aushang und freiwilliger Meldung lässt die vorliegende Untersuchung keine Aussagen über die Teilnehmerquote und die Charakteristika der nicht teilnehmenden Patienten zu. Ein nicht näher untersuchbarer Selektionsbias ist möglich. Dieses Vorgehen wurde jedoch gewählt, da es im Vergleich zur Erfassung von Charakteristika auch nicht-teilnehmender Patienten insbesondere beim intimen Bereich der Sexualfunktion deutliche Vorteile im Datenschutz sowie vermutlich in der Ehrlichkeit der Beantwortung der Fragen aufweist.

Studiendesign Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine explorative Beobachtungsstudie. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Methadon und Levomethadon in offenen Beobachtungsstudien einige Unterschiede im Nebenwirkungsprofil gefunden wurden, z.B. in der nicht-interventionellen STABIL-Studie (32). Hier könnte der Placeboeffekt eine bedeutende Rolle spielen. Dagegen fanden vor allem doppelblinde Umstellungsstudien keine persistierenden Unterschiede, z.B. die von Verthein et al. 2005, welche bei Umstellung von Methadon auf Levomethadon nur vorübergehende Differenzen fand (34).

Bisher gibt es kaum Daten zu Unterschieden in sexuellen Funktionsstörungen zwischen Methadon und Levomethadon. Daher wurde für die vorliegende Untersuchung ein exploratives Vorgehen gewählt. In diesem Rahmen wurde, auch unter Berücksichtigung der Fallzahlen, außer für das Alter keine statistische Kontrolle für Gruppenunterschiede vorgenommen (zu Vor- und Nachteilen dieses Vorgehens siehe auch Kapitel 5.2.2). Die Untersuchung größerer Stichproben sowie doppelblinde Umstellungsstudien könnten

dazu beitragen, die Hinweise dieser Studie, insbesondere auf Unterschiede zwischen Methadon und Levomethadon bezüglich der erektilen Funktion, zu überprüfen.

Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen Die Frage nach selbstbeobachteten sexuellen Funktionsstörungen erlaubt keine klare diagnostische Einordnung der zu Grunde liegenden Störung: es handelt sich nicht wie beim *International Index of Erectile Function* um ein validiertes Instrument zur Erfassung sexueller Funktionsstörungen. Dennoch wurde diese Form der Erhebung im Rahmen des explorativen Vorgehens gewählt, da sie den Vorteil bietet, nicht von Geschlechtsverkehr in den letzten vier Wochen abhängig und dadurch deutlich sensitiver in der Erkennung sexueller Funktionsstörungen zu sein. Zudem zeigten sich deutlich geringere fehlende Werte bei dieser Kategorie als in den validierten Fragebögen. Auch spiegelt diese Frage gut die Wahrnehmung der Patienten wider. Zudem ist auch bei dieser nicht validierten Frage innerhalb der vorliegenden Untersuchung bei gleichen Untersuchungsbedingungen von einer guten Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Gruppen auszugehen sowie von einer adäquaten Berücksichtigung beider Geschlechter.

International Index of Erectile Function (IIEF) und Female Sexual Function Index (FSFI) Diese Fragebögen zur Erfassung sexueller Funktionsstörungen wurden auf Grund ihrer ausführlichen Validierung sowie häufigen Verwendung eingesetzt. Es zeigt sich jedoch die Notwendigkeit einiger Modifikationen bei der Auswertung. Die Originalpublikationen zur Auswertung von IIEF und FSFI weisen Unklarheiten auf, etwa im Umgang mit fehlenden Werten und der „Null-Kategorie“. Zu den möglichen Auswirkungen auf die Interpretation machten zahlreiche Autoren Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge. In der vorliegenden Arbeit wurden, zumindest wo dies für eine sinnvolle Auswertung unumgänglich erschien, einige dieser Vorschläge umgesetzt (siehe Kapitel 3.1.3 und 3.1.4). Daher ist die direkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die diese Modifikationen eventuell z.B. auf Grund anderer Häufigkeiten von Partnerschaften in den untersuchten Stichproben als nicht notwendig ansahen, nur eingeschränkt möglich. Auf Grund des gewählten Auswertungsmodus ist in der vorliegenden Untersuchung von einer im Vergleich zu anderen Studien höheren Spezifität der Instrumente auszugehen, allerdings von einer geringeren Sensitivität. Es konnten wesentliche Domänen, insbesondere die erektile Funktion, nur für wenige

Teilnehmer der vorliegenden Untersuchung ermittelt werden auf Grund fehlender Werte oder mangelnden Geschlechtsverkehrs in den letzten vier Wochen. Es muss, bei deutlich höheren Prävalenzen in der Selbsteinschätzung, davon ausgegangen werden, dass ein Teil der sexuellen Funktionsstörungen (eventuell besonders ausgeprägte, welche Geschlechtsverkehr verhinderten) mit diesen Instrumenten nicht erfasst werden konnte. Für weitere Studien zur Befragung, insbesondere kleinerer Stichproben, sollte erwogen werden, geschlechtsverkehrsunabhängige Instrumente zur Ermittlung insbesondere der erektilen Dysfunktion, aber auch der anderen sexuellen Funktionsstörungen, zu verwenden.

Zudem wurde der IIEF kritisiert, da die Diagnose einer erektilen Dysfunktion (ED) nach der Methode nach Cappelleri eher pathologisierend sein könnte. Werte ≤ 25 Punkten bei einem Maximum von 30 Punkten werden als erektile Dysfunktion klassifiziert (dieser Cutoff-Wert wurde für eine Prävalenzrate von 50 % einer klinischen Population ermittelt, für geringere Prävalenzraten wäre eine Klassifikation der milden ED als keine ED den Autoren nach vorzuziehen). Dies ist bei der Interpretation der ermittelten Prävalenzen zu berücksichtigen. Von einer Auswirkung auf die Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Gruppen ist jedoch nicht auszugehen.

Zudem stellten Kriston et al. fest, dass die Zuordnung der Fragen des IIEF zu den fünf Bereichen größere Interkorrelationen aufweisen könnte als von den Autoren der Originalpublikation ursprünglich angenommen. Die Diagnose etwa einer erektilen Dysfunktion durch den IIEF könnte also auch andere Ursachen haben als eine tatsächliche erektile Dysfunktion (64).

Fehlende Werte Die vorliegende Untersuchung wies eine hohe Anzahl fehlender Werte auf, welche insbesondere beim *International Index of Erectile Function* und *Female Sexual Function Index* dazu führten, dass diese nur für einen Teil der Patienten ausgewertet werden konnten. Dagegen bot die Selbsteinschätzung sexueller Funktionsstörungen den Vorteil, dass es kaum fehlende Werte gab. Für Folgeuntersuchungen könnte der Einsatz eines elektronischen Fragebogens mit jeweils einer Auswahlmöglichkeit, die Frage nicht beantworten zu wollen, in Erwägung gezogen werden.

Multiples Testen In der vorliegenden Untersuchung werden Gruppenunterschiede berichtet, welche nach der Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni-Holm nicht

signifikant waren, also mit nicht geringer Wahrscheinlichkeit auch zufällig sein könnten. Dieses Vorgehen bietet jedoch den Vorteil, im Rahmen einer explorativen Untersuchung möglichst viele Hinweise im Rahmen der untersuchten Fragestellungen zu erhalten. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollten in weiteren Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und anderen Studiendesigns überprüft werden.

Für die Annahme, dass sich die untersuchten Gruppen nur in den entdeckten demografischen und klinischen Variablen unterscheiden, ist ebenfalls anzumerken, dass hier sowohl Unterschiede übersehen worden sein könnten (geringe Fallzahl, Fehler zweiter Art) als auch durch multiples Testen zufällige Unterschiede ermittelt wurden (Fehler erster Art).

5.3 Hinweise für die klinische Praxis und Perspektive für die Forschung

Abschließend folgt ein Fazit der vorliegenden Untersuchung. Zunächst werden die Hinweise der vorliegenden Untersuchung in einem möglichen Ansatz zur Berücksichtigung sexueller Funktionsstörungen im Rahmen der Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon zusammengefasst und dann die Kernaussagen anhand der Fragestellungen wiederholt. Dann werden anhand der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung Schlüsse für die Perspektive der weiteren Forschung gezogen.

5.3.1 Vorschläge zur Berücksichtigung sexueller Funktionsstörungen in der Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon

Aus den Hinweisen der vorliegenden Untersuchung lassen sich Vorschläge zur Berücksichtigung von sexuellen Funktionsstörungen in der Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon ableiten, welche im Folgenden dargestellt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen darauf hin, dass Patienten in Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon im Vergleich zu anderen Abhängigkeitserkrankungen häufiger unter sexuellen Funktionsstörungen leiden, dies

auf die Substitutionstherapie zurückführen und aus diesem Grund gerne vom Substitutionsopioid entgiftet würden.

Zudem weisen die Ergebnisse auf einen großen Beratungswunsch bezüglich sexueller Funktionsstörungen hin, der bisher noch nicht oft genug in der Therapie berücksichtigt zu werden scheint, da die Patienten häufiger einen Beratungswunsch angaben als eine schon erfolgte Beratung.

Die höhere Dosierung bei Patienten, welche über Einschränkungen berichten, könnte ein Hinweis auf eine Dosisabhängigkeit von sexuellen Funktionsstörungen sein.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung weisen zudem auf einen Vorteil von Levomethadon im Gegensatz zu Methadon im Nebenwirkungsprofil bezüglich der erektilen Funktion hin.

Die Hinweise dieser Erhebung auf die hohe Relevanz sexueller Funktionsstörungen und einen bisher nicht ausreichend gedeckten Beratungsbedarf in der Substitutionstherapie sprechen zunächst dafür zu erwägen, die sexuelle Funktion im Rahmen der Substitutionsbehandlung verstärkt zu thematisieren.

Mehr Patienten in der Substitutions- als in der Vergleichsgruppe hatten schon eine Beratung erhalten. Dies könnte für eine schon bestehende Sensibilisierung der Behandelnden für einen erhöhten Beratungsbedarf in dieser Gruppe wie auch die Einforderung einer Beratung durch die Patienten sprechen, entspricht jedoch noch nicht der deutlich höheren Rate an sexuellen Funktionsstörungen in der Selbsteinschätzung und dem hohen Beratungsbedarf.

Auch könnte aus den Hinweisen der vorliegenden Untersuchung die Erwägung abgeleitet werden, bereits vor Beginn der Substitutionsbehandlung in die Anamnese standardmäßig die sexuelle Funktion miteinzubeziehen. Sollte sich hier bereits Hinweise auf bestehende sexuelle Funktionsstörungen ergeben, könnte dies bereits bei Dosierung und Auswahl des Substitutionsmittels miteinbezogen werden. Es könnte erwogen werden, den Patienten einen kurzen Fragebogen, am besten ohne die Voraussetzung von Geschlechtsverkehr, standardmäßig zum Assessment der sexuellen Funktion auszuhändigen. Zudem könnte bedacht werden, bei Verdacht eine leitliniengerechte Abklärung ausgeprägter Funktionsstörungen, z.B. der erektilen Dysfunktion anhand der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, durchzuführen. Dort wird eine primär ursächliche Therapie empfohlen (87).

Die vorliegende Untersuchung liefert Hinweise darauf, dass eine Dosisreduktion, insbesondere bei Dosierungen im oberen Dosisbereich oder eine Umstellung von Methadon auf Levomethadon bei nicht-Vorliegen einer organischen Ursache und Hinweisen auf einen Zusammenhang mit der Substitutionstherapie als primär empfohlene ursächliche Therapie versucht werden könnte. Ob eine Dosisreduktion bei sexuellen Funktionsstörungen unter Substitutionstherapie sinnvoll ist, sollte jedoch individuell geprüft werden, da davon auszugehen ist, dass Patienten mit höherer Dosierung diese auf Grund einer klinischen Titration anhand von Entzugserscheinungen oder anderen klinischen Anzeichen wie erhöhtem Beikonsum erhielten. Eine probatorische Reduktion der Dosis unter Beobachtung dieser Symptome, gegebenenfalls unter stationären Bedingungen, könnte versucht werden.

Sollte eine Dosisreduktion nicht toleriert werden oder nicht zur gewünschten Besserung führen, könnte ein Substanzwechsel erwogen werden. Zudem könnte dann eine weitere Abklärung, eine medikamentös-symptomatische Behandlung oder eine psychotherapeutische Behandlung erfolgen. Mögliche medikamentös wirksame Behandlungsansätze bei erektiler Dysfunktion sind unter anderem Phosphodiesterasehemmer wie Sildenafil. Auch konnte die Wirksamkeit von Gruppenpsychotherapie gezeigt werden (40).

5.3.2 Kernaussagen der vorliegenden Arbeit für die klinische Praxis anhand der Fragestellungen

Aussage 1a Innerhalb der Suchtmedizin scheinen sexuelle Funktionsstörungen insbesondere in der Substitutionstherapie relevant zu sein, da Patienten im Substitutionsprogramm mit Methadon oder Levomethadon deutlich häufiger als Patienten mit anderen Abhängigkeitserkrankungen sexuelle Funktionsstörungen beklagen.

Aussage 1b Die meisten Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen führen diese auf die Substitutionstherapie zurück. Es könnte ein Ausbau der Beratung über mögliche Ursachen von sexuellen Funktionsstörungen und Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Sexuelle Funktionsstörungen könnten bei stabilen Patienten ein Grund für die Motivation zur dauerhaften Opioidabstinenz sein.

Aussage 2a Es könnte erwogen werden, sexuelle Funktionsstörungen standardmäßig vor und während einer Substitutionstherapie zu erfragen.

Aussage 2b Bei Patienten, welche unter Substitutionstherapie über sexuelle Funktionsstörungen klagen, könnte eine Dosisreduktion erwogen werden, insbesondere bei hohen Dosierungen oberhalb von 120 mg.

Aussage 2c Bei Patienten, welche unter Methadon über ausgeprägte Erektionsstörungen klagen, könnte ein Umstellungsversuch auf Levomethadon erwogen werden.

5.3.3 Perspektive für die Forschung

Im Folgenden wird eine Perspektive für die Forschung gegeben, die sich aus einer Zusammenschau der Ergebnisse und Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung und der im Rahmen dieser Arbeit zitierten Literatur ergibt.

Die Ergebnisse der vorliegenden explorativen Beobachtungsstudie an einer Teilpopulation in stationärer Entgiftungstherapie weisen auf eine große Relevanz sexueller Funktionsstörungen für die Substitutionstherapie der Opioidabhängigkeit hin. Dies legt einen Bedarf an weiteren Studien nahe, um die hier gefundenen Hinweise auf einen Dosiszusammenhang und einen Vorteil von Levomethadon bezüglich der erektilen Funktion zu überprüfen und weitere Daten für ein evidenzbasiertes Vorgehen bei sexuellen Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie zu erheben, welche dann gegebenenfalls in eine Leitlinie aufgenommen werden könnten.

Die für die Selbsteinschätzung gefundenen Dosisunterschiede sollten an einer größeren Stichprobe überprüft werden. Auch könnte an einer größeren Stichprobe geprüft werden, ob für spezifische sexuelle Funktionsstörungen ein Dosiszusammenhang besteht. Eine longitudinale Studie mit der Erfassung von sexuellen Funktionsstörungen bei Dosissteigerung oder –reduktion könnte die in dieser Untersuchung gefundenen Hinweise zudem weiter untersuchen.

Zur Erhärtung der Hinweise auf ein bezüglich der erektilen Funktion günstigeres Nebenwirkungsprofil von Levomethadon könnte eine doppelblinde Umstellungsstudie bei Patienten, welche unter der Methadonsubstitution über erektile Dysfunktion klagen, beitragen oder eine randomisierte, doppelblinde Crossover-Kontrollstudie mit Fokus auf sexuellen Funktionsstörungen, so wie etwa von Verthein et al. ohne diesen Fokus zur Umstellungssicherheit durchgeführt (34). Darüber ob auch in anderen Bereichen der sexuellen Funktion Unterschiede zwischen Methadon und Levomethadon bestehen, könnten Studien mit größeren Fallzahlen Aufschluss geben.

Um genauere Aussagen über die Gründe für die Zuordnung zur mit Methadon oder Levomethadon substituierten Gruppe zu erhalten, wären bei Beobachtungsstudien genauere Informationen über die bisherige Verordnungspraxis nötig. Diese könnten durch eine Befragung der Substitutionsärzte erlangt werden, wobei auch eine eventuell schon erfolgte Berücksichtigung sexueller Funktionsstörungen bei der Wahl des Substitutionsopioids erfragt werden könnte. Allerdings scheinen den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zufolge nur wenige Ärzte bisher die sexuelle Funktion der Patienten erfragt zu haben.

Eine Studie, welche Testosteronspiegel zwischen mit Methadon und Levomethadon substituierten Patienten vergleicht bzw. diese im Rahmen einer Umstellung untersucht, könnte weitere Hinweise sowohl auf einen NMDA-vermittelten Effekt als auch grundsätzliche Substanzunterschiede liefern.

Auch legen die Hinweise auf die große Bedeutung sexueller Funktionsstörungen für Patienten im Substitutionsprogramm nahe, das neuerdings zur Verfügung stehende retardierte Morphin, welches Vorteile in anderen Nebenwirkungsbereichen aufzuweisen scheint, bezüglich Vorteilen im Bereich der sexuellen Funktion zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

1. EMCDDA - Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: European Drug Report 2013. Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union 2013.
2. Brownstein MJ: A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1993; 90: 5391-3.
3. UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report 2013 United Nations publication, Sales No E13XI6 2013.
4. EMCDDA - Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: Germany data sheet. Abgerufen am 15.03.2015 unter <http://www.emcdda.europa.eu/countries/data-sheets/germany>.
5. Ward J, Hall W, Mattick RP: Role of maintenance treatment in opioid dependence. The Lancet 1999; 353: 221-6.
6. Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt CW, Jr, Bigelow GE: Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. Archives of general psychiatry 1997; 54: 71-80.
7. Bundesärztekammer: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger (Stand: 19.02.2010). http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RL-Substitution_19-Februar-2010.pdf. Zugegriffen: 29. Mai 2014. 2010.
8. Havemann-Reinecke U, Kufner H, Schneider U, Günthner A, Schalast N, Vollmer HC: AWMF-Leitlinien: Postakutbehandlung bei Störungen durch Opiode. SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice 2004; 50: 226-57.
9. Mattick Richard P, Breen C, Kimber J, Davoli M: Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd 2009; p. CD002209.
10. Clausen T, Anchersen K, Waal H: Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. Drug and Alcohol Dependence 2008; 94: 151-7.
11. Lind B, Chen S, Weatherburn D, Mattick R: The Effectiveness Of Methadone Maintenance Treatment In Controlling Crime: An Australian Aggregate-Level Analysis. British Journal of Criminology 2005; 45: 201-11.
12. Gutwinski S, Bald LK, Gallinat J, Heinz A, Bermanpohl F: Why do Patients Stay in Opioid Maintenance Treatment? Substance Use & Misuse 2014; 49: 694-9.
13. Verthein U, Kalke J, Raschke P: Substitution treatment with methadone in Germany: politics, programmes and results. International Journal of Drug Policy 1998; 9: 71-8.

14. BfArM - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bericht zum Substitutionsregister (Januar 2014). Abgerufen am 05. 08.2014 unter http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht/_node.html.
15. DGS: Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. dgs-info extra zur Einführung von oralem retardierten Morphin (Substitol®) in der Substitutionsbehandlung. <http://www.dgsuchtmedizin.de/newsletter/fruehere-ausgaben/dgs-info-extra-zur-einfuehrung-von-oralem-retardierten-morphin-substitolr-in-der-substitutionsbehandlung/>. Zugegriffen: 14. Oktober 2015. 2015.
16. Scherbaum N: Die Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger. Nervenarzt 2007; 78: 103-10.
17. Laurel Gorman A, Elliott KJ, Inturrisi CE: The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. Neuroscience Letters 1997; 223: 5-8.
18. Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL: The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. Life Sciences 1994; 56: 45-50.
19. Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB: Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1995; 274: 1263-70.
20. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E: Function of the Male Sex Organs in Heroin and Methadone Users. New England Journal of Medicine 1975; 292: 882-7.
21. Eap CB, Buclin T, Baumann P: Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone: Implications for the Treatment of Opioid Dependence. Clinical Pharmacokinetics 2002; 41: 1153-93.
22. Eap CB, Bourquin M, Martin J-L, et al.: Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. Drug and Alcohol Dependence 2000; 61: 47-54.
23. Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P: Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R, S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. E J Clin Pharmacol 1996; 50: 385-9.
24. Schoofs N, Riemer T, Bald LK, et al.: Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. Psychiat Prax 2014; 41: 82-7.
25. Wedekind D, Jacobs S, Karg I, et al.: Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with l- and d,l-methadone. The World Journal of Biological Psychiatry 2010; 11: 390-9.
26. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation für L-Polamidon® Lösung zur Substitution 5 mg/ml, Wirkstoff: Levomethadonhydrochlorid. Stand: Januar 2010.

Zulassungsnummer 45583.00.00. Abgerufen am 05.08.2014 unter <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006280>.

27. Judson BA, Horns WH, Goldstein A: Side effects of levomethadone and racemic methadone in a maintenance program. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 9.
28. Mueller EA, Kirch W: Levomethadon in der Substitutionstherapie von opioidabhängigen Patienten. *Dtsch med Wochenschr* 2013; 138: 2052-6.
29. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, et al.: Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 81: 719-28.
30. Schall U, Pries E, Katta T, Klöppel A, Gastpar M: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in an outpatient maintenance therapy of intravenous heroin users with levomethadone. *Addiction biology* 1996; 1: 105-13.
31. Thomas C: Opioid-Substitution: Levomethadon sicherer als Methadon? *arznei-telegramm* 2013; 44: 82.
32. Cimander KF, Poehlke T: STABIL-Studie: Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon bei klinisch unzureichender Wirksamkeit. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2010; 12: 187-96.
33. Soyka M, Zingg C: Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: Clinical results from an open study. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2009; 10: 217-24.
34. Verthein U, Ullmann R, Lachmann A, et al.: The effects of racemic d,l-methadone and l-methadone in substituted patients—a randomized controlled study. *Drug and Alcohol Dependence* 2005; 80: 267-71.
35. Verthein U, Reimer J, Ullmann R, Haasen C: Psychische Befindlichkeit in der Substitutionsbehandlung mit Levomethadon und d,l-Methadon – eine doppel-blinde randomisierte Cross-over-Studie. *SUCHT - Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis / Journal of Addiction Research and Practice* 2007; 53: 32-41.
36. Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M: The Efficacy of L-methadone and Racemic Methadone in Substitution Treatment for Opiate Addicts - A Double-blind Comparison. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 212-5.
37. de Vos JW, Ufkes JGR, Kaplan CD, et al.: L-Methadone and D,L-Methadone in Methadone Maintenance Treatment: A Comparison of Therapeutic Effectiveness and Plasma Concentrations. *European Addiction Research* 1998; 4: 134-41.
38. SSAM: Swiss Society of Addiction Medicine. Medizinische Empfehlungen für substitutionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit 2012. <http://www.ssam.ch/SSAM/de/Empfehlungen>. Zugegriffen: am 24.03.2015. . 2012.
39. Cohen S, Kühn KU, Sträter B, Scherbaum N, Weig W: Beeinträchtigung der Sexualefunktion durch Psychopharmaka und psychotrope Substanzen. *Nervenarzt* 2010; 81: 1129-39.

40. Melnik T, Soares B, Nasello Antônia G: Psychosocial interventions for erectile dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd 2007; p. CD004825.
41. Brown A, Gibson R, Tavener M, et al.: Sexual Function in F-111 Maintenance Workers: The Study of Health Outcomes in Aircraft Maintenance Personnel. *The Journal of Sexual Medicine* 2009; 6: 1569-78.
42. Martin SA, Atlantis E, Lange K, et al.: Predictors of Sexual Dysfunction Incidence and Remission in Men. *The Journal of Sexual Medicine* 2014; 11: 1136-47.
43. Grover S, Mattoo SK, Pendharkar S, Kandappan V: Sexual Dysfunction in Patients with Alcohol and Opioid Dependence. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2014; 36: 355-65.
44. Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HMB, Ng CG: The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *The Journal of Sexual Medicine* 2014; 11: 22-32.
45. Zhang Y, Wang P, Ma Z, Xu Z, Li Y: Sexual function of 612 male addicts treated by methadone. *Journal of Central South University (Medical sciences)* 2011; 36: 739-43.
46. Nik Jaafar NR, Mislán N, Abdul Aziz S, et al.: Risk Factors of Erectile Dysfunction in Patients Receiving Methadone Maintenance Therapy. *The Journal of Sexual Medicine* 2013; 10: 2069-76.
47. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA: Open-Label Pilot Study of Testosterone Patch Therapy in Men With Opioid-Induced Androgen Deficiency. *The Journal of Pain* 2006; 7: 200-10.
48. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E: Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 26: 1055-61.
49. Wong D, Gray D, Simmonds M, Rashiq S, Sobolev I, Morrish DW: Opioid analgesics suppress male gonadal function, but opioid use in men and women does not correlate with symptoms of sexual dysfunction. *Pain Research & Management : The Journal of the Canadian Pain Society* 2011; 16: 311-6.
50. Teusch L, Scherbaum N, Böhme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M: Different Patterns of Sexual Dysfunctions Associated with Psychiatric Disorders and Psychopharmacological Treatment. *Pharmacopsychiatry* 1995; 207: 84-92.
51. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D: Plasma Testosterone and Sexual Function in Men Receiving Buprenorphine Maintenance for Opioid Dependence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 203-6.
52. Al-Gommer O, George S, Haque S, Moselhy H, Saravanappa T: Sexual dysfunctions in male opiate users: A comparative study of heroin, methadone, and buprenorphine. *Addictive Disorders and their Treatment* 2007; 6: 137-43.

53. Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares-Weiser K, Maayan N, Berner MM: Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd 2012; p. CD003546.
54. Apantaku-Olajide T, Gibbons P, Higgins A: Drug-induced sexual dysfunction and mental health patients' attitude to psychotropic medications. *Sexual and Relationship Therapy* 2011; 26: 145-55.
55. Xia Y, Zhang D, Li X, et al.: Sexual dysfunction during methadone maintenance treatment and its influence on patient's life and treatment: A qualitative study in South China. *Psychology, Health and Medicine* 2013; 18: 321-9.
56. Briedite I, Ancane G, Ancans A, Erts R: Insufficient assessment of sexual dysfunction: a problem in gynecological practice. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2013; 49: 315–20
57. Bawor M, Dennis BB, Samaan MC, et al.: Methadone induces testosterone suppression in patients with opioid addiction. *Scientific Reports* 2014; 4: 6189.
58. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J: Erectile Dysfunction in Men Receiving Methadone and Buprenorphine Maintenance Treatment. *The Journal of Sexual Medicine* 2008; 5: 684-92.
59. Quaglio G, Lugoboni F, Pattaro C, Melara B, Mezzelani P, Des Jarlais DC: Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2008; 94: 12-8.
60. Taylor Matthew J, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K: Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013: CD003382.
61. L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.: Fachinformation für Eptadone® 5 mg/ml Lösung, Wirkstoff: Methadonhydrochlorid. Stand: Mai 2011. Zulassungsnummer: 61170.00.00. Abgerufen am 05.08.2014 unter <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013063>.
62. Schoofs N, Häbel T, Majic T, Schouler-Ocak M, Bermpohl F, Gutwinski S: Risikoverhalten bei sexuellen Aktivitäten und im Umgang mit Injektionsnadeln bei opioidabhängigen Patienten in Substitutionstherapie. *Suchttherapie*; akzeptiert am 12.11.2015.
63. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.
64. Kriston L, Günzler C, Harms A, Berner M: Confirmatory Factor Analysis of the German Version of the International Index of Erectile Function (IIEF): A Comparison of Four Models. *The Journal of Sexual Medicine* 2008; 5: 92-9.
65. Rynja S, Bosch R, Kok E, Wouters G, De Kort L: IIEF-15: Unsuitable for Assessing Erectile Function of Young Men? *The Journal of Sexual Medicine* 2010; 7: 2825-30.

66. Babakhanian M, Alam Mehrjerdi Z, Shenaïy Y: Sexual dysfunction in male crystalline heroin dependents before and after MMT: a pilot study. *Archives of Iranian medicine* 2012; 15: 751-5.
67. Chekuri V, Gerber D, Brodie A, Krishnadas R: Premature ejaculation and other sexual dysfunctions in opiate dependent men receiving methadone substitution treatment. *Addictive Behaviors* 2012; 37: 124-6.
68. Zhang M, Zhang H, Shi CX, et al.: Sexual Dysfunction Improved in Heroin-Dependent Men after Methadone Maintenance Treatment in Tianjin, China. *PloS one* 2014; 9: e88289.
69. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH: Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology* 1999; 54: 346-51.
70. Rosen R, MAPI Research Trust: Scaling and Scoring of the International Index of Erectile Function (Version revised July 2008). Am 11.04.2012 erhalten per E-Mail von <http://prolutssh.com/>: 1-3.
71. Yule M, Davison J, Brotto L: The International Index of Erectile Function: A Methodological Critique and Suggestions for Improvement. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2011; 37: 255-69.
72. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al.: The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000; 26: 191-208.
73. Berner MM, Kriston L, Zahradnik HP, Härter M, Rohde A: Überprüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit des deutschen Female Sexual Function Index (FSFI-d). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2004; 64: 293-303.
74. Rasch B, Frieze M, Hofmann W, Naumann E: *Quantitative Methoden*. 3 ed: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
75. Schneider A, Hommel G, Blettner M: *Lineare Regressionsanalyse*. *Dtsch Arztebl International* 2010; 107: 776-82.
76. Bortz J, Schuster C: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7 ed. Berlin: Springer; 2010.
77. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M: Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International* 2010; 107: 50-6.
78. Melis MR, Succu S, Iannucci U, Argiolas A: N-Methyl-d-aspartic acid-induced penile erection and yawning: role of hypothalamic paraventricular nitric oxide. *European Journal of Pharmacology* 1997; 328: 115-23.
79. Zheng H, Liu X, Patel KP: Centrally Mediated Erectile Dysfunction in Rats with Type 1 Diabetes: Role of Angiotensin II and Superoxide. *The journal of sexual medicine* 2013; 10: 2165-76.

80. Bawor M, Bami H, Dennis BB, et al.: Testosterone suppression in opioid users: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2015; 149: 1-9.
81. Smith HS, Elliott JA: Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Physician* 2012; 15: ES145-56.
82. Lu WJ, Bies R, Kamden LK, Desta Z, Flockhart DA: Methadone: A Substrate and Mechanism-Based Inhibitor of CYP19 (Aromatase). *Drug Metabolism and Disposition* 2010; 38: 1308-13.
83. Beck T, Haasen C, Verthein U, et al.: Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014; 109: 617-26.
84. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, et al.: Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2014; 47: 275-81.
85. Gutwinski S, Bald LK, Heinz A, et al.: Take home maintenance medication in opiate dependence. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; 110: 405-12.
86. EMCDDA - Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: Statistical Bulletin 2007 - Table TDI-21 Part (ii). Abgerufen am 11.10.2015 unter <http://www.emcdda.europa.eu/stats07/tditab21b>.
87. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion. September 2012 (ergänzt Januar 2015, abgerufen am 31.05.2015).

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Timm Häbel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Timm Häbel hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Schoofs N*, Häbel T*, Majic T, Schouler-Ocak M, Bempohl F, Gutwinski S: Risiko-
verhalten bei sexuellen Aktivitäten und im Umgang mit Injektionsnadeln bei
opioïdabhängigen Patienten in Substitutionstherapie. Suchttherapie; akzeptiert am
12.11.2015.

**geteilte Autorenschaft: die gekennzeichneten Autoren haben zu gleichen Teilen zu der
Arbeit beigetragen*

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Konzeption der Studie. Koordination und
Ausführung der Fragebogenerstellung. Patientenrekrutierung und Aufarbeitung der
erhobenen Daten. Anteilig statistische Auswertung, Literaturrecherche, Interpretation
und Diskussion der Ergebnisse sowie Abfassung des Manuscripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

Im Rahmen der Dissertation mit dem Thema „Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitutionstherapie mit Methadon und Levomethadon“ ist bisher folgende Publikation entstanden:

Schoofs N*, Häbel T*, Majic T, Schouler-Ocak M, Bempohl F, Gutwinski S: Risikoverhalten bei sexuellen Aktivitäten und im Umgang mit Injektionsnadeln bei opioidabhängigen Patienten in Substitutionstherapie. Suchttherapie; akzeptiert am 12.11.2015.

**geteilte Autorenschaft: die gekennzeichneten Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen*

Zum Beitrag des Autors der vorliegenden Arbeit im Einzelnen siehe Kapitel 7.

10 Danksagung

Danken möchte ich allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten, die diese Studie durch ihre Mitarbeit ermöglichten.

Ich danke dem gesamten Team der Station 34 des St. Hedwig-Krankenhauses, das auch in Phasen größerer Belastung durch den klinischen Alltag die Rekrutierung der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen stets sehr unterstützte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Felix Bermpohl, Herrn Dr. med. Stefan Gutwinski und Frau Dr. med. Nikola Schoofs für die Heranführung an das Thema, die stets verfügbare Beratung und die kollegiale Begleitung der Arbeit.