Opioide, das Immunsystem und der Darm – Freunde oder Feinde?

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Unter dem Terminus „Opioide" werden verschiedene Substanzen zusammengefasst, welche Ihre Wirkung über Opioid-Rezeptoren entfalten. Nicht nur bei Tumorpatienten wird diese Substanzgruppe eingesetzt, um langfristig Schmerz zu kontrollieren, oder kurzfristig zu einer Schmerzlinderung im Rahmen von chirurgischen Interventionen zu führen. Obwohl Opioide ausgezeichnete Analgetika sind, erhöhen ihre euphorischen Wirkungen die Neigung zum Missbrauch mit Suchtpotential. Tatsächlich hat dies in den USA zu einer Opioidkrise geführt, in der mehr als 115 Menschen pro Tag an einer Opioid-Überdosierung sterben (siehe Centers for Disease Control and Prevention – CDC WONDER]. Wie jedes Medikament bergen auch Opioide das Risiko von Nebenwirkungen *[Boland et al., 2013]*. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass Opioide durchaus in der Lage sind, die Funktionalität des Immunsystems zu beeinträchtigen *[Grace et al., 2015; Wigmore and Farquhar-Smith, 2016; Ramaswamy and Langford, 2017]*. Tumorpatienten weisen per se, insbesondere aber auch unter einer laufenden systemischen Chemotherapie, ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko auf. Ziel sollte es diesem Grunde sein, das Immunsystem mit Medikamenten so wenig wie möglich zusätzlich zu kompromittieren. Es verdichten sich die Hinweise, dass Opioide durch direkten Einfluss auf das Immunsystem das Infektionsrisiko bei Krebspatienten erhöhen können. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Morphintherapie mehr Infektionen entwickelten als Patienten, welche eine Schmerztherapie mit Oxycodon erhielten *[Suzuki et al., 2013]*. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass sich das Infektionsrisiko nachweislich um 2 % pro 10 mg Erhöhung der oralen Morphin-Äquivalent-Tagesdosis erhöht. Zumindest diesbezüglich scheinen sich einzelne Morphin-Derivate nicht zu unterscheiden *[Shao et al., 2017]*.

Im Folgenden soll auf pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Opioiden und dem Immunsystem sowie dem Darm näher eingegangen werden.

Das Immunsystem

Immunität (lat. in munis für ‚im Gelde' im Bezug auf die Gesundheit, synonym Ansteckungsschutz) ist die Unempfindlichkeit oder Unempfänglichkeit des Organismus gegenüber äußeren Angriffen bzw. die Fähigkeit des Organismus, bestimmte Pathogene ohne Symptome zu eliminieren *[Abbas et al., 2014]*. Die Basis jeglicher Immunabwehr des Körpers stellt zunächst die Verhinderung des Eindringens von Pathogenen in den Körper dar, welche durch unsere Epithelien, insbesondere die Haut und den Darm, gewährleistet wird. Dies ist nicht nur ein passiver Mechanismus im Sinne einer mechanischen Barriere, sondern wird aktiv durch die Epithelzelle generiert (Abb. 1). Falls dieser Schutzwall überwunden wird, kommt es bei einem intakten Immunsystem zu einer schnellen Reaktion desselbigen auf das eingedrungene Agens. Diese

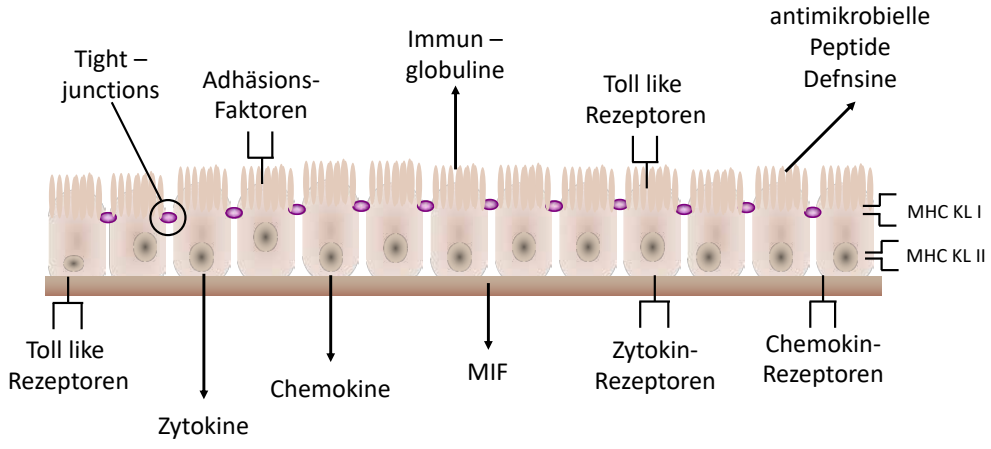


Abb. 1 *epitheliale Barrieremechanismen*

Immunabwehr ist sehr unspezifisch und dient der akuten Eindämmung einer Verbreitung und Vermehrung des Erregers (angeborenes Immunsystem). Zu den Komponenten des angeborenen Immunsystems zählen die bereits erwähnten epithelialen Barrieremechanismen sowie Makrophagen, Mastzellen, dendritischen Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Das angeborene Immunsystem erfüllt unter anderem folgende Funktionen: Rekrutierung von Immunzellen zu den Infektionsherden durch die Produktion von chemotaktischen Botenstoffen (Zytokine, Chemokine) sowie die Aktivierung der Komplementkaskade. In einer späteren Reaktion, welche dann sehr spezifisch und Ziel gerichtet ist, werden einzelne Epitope des Erregers (Antigen) den T-Zellen prozessiert. Das lernfähige und sehr spezifische Immunsystem wird somit rekrutiert und nachfolgend die Immunreaktion verstärkt und spezifiziert. Dieses System nennt man adaptives Immunsystem. Zelluläre Bestandteile sind die T- und B-Lymphozyten. Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems erfolgt Ziel gerichtet auf ein Pathogen. Grundlage ist die Antigenpräsentation von Eiweißfragmenten des Pathogens (Antigen), welche über MHC-Klasse I (intrazelluläre Erreger) oder MHC-Klasse II (extrazelluläre Pathogene) den T-Zellen (T-Zellrezeptor, TZR) präsentiert werden *[Roy et al., 2011; Abbas et al., 2014]*. Die adaptive Immunität generiert ein immunologisches Gedächtnis nach einer ersten Reaktion auf einen bestimmten Erreger, vermittelt vornehmlich durch Antikörper. Durch das immunologische Gedächtnis wird dann eine schnelle Immunantwort eingeleitet, sollte der Erreger erneut in den Körper eindringen *[Abbas et al., 2014]*. Diesem Prinzip folgt die Vakzination.

Zum Auslösen einer protektiven T-Zell-Immunantwort werden zwei Signale benötigt: Signal 1 entsteht durch die Aktivierung des T-Zell-Rezeptors (TZR), Signal 2 durch die Stimulation des CD28-Moleküls. Die sogenannte Kostimulation von CD28 und dem TZR ist notwendig, da der TZR zwar sehr gut körpereigene und -fremde Strukturen (Antigene) unterscheiden kann, jedoch nicht alle körperfremden Antigene (beispielsweise die aus Lebensmitteln) für den Körper gefährlich sind. Das heißt, ein starkes CD28-Signal vermittelt der T-Zelle, dass Gefahr droht und eine Immunantwort erfolgen muss. Zur Vermeidung von Autoimmunität und überschießenden Antworten benötigt das Immunsystem allerdings eine weitere Ebene der Regulation, die der „Immuncheckpoints - ICP". Die am besten erforschten Checkpointmoleküle „cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4" (CTLA-4) und „programmed cell death 1" (PD-1) schwächen beide physiologisch das kostimulatorische CD28-Signal ab. Im pathologischen Kontext machen sich Malignome die Wirkung von ICP zunutze, indem sie etwa Liganden für PD-1 an der Zelloberfläche exprimieren und dadurch eine Attacke der T-Zellen abwehren. Die Kenntnis dieser regulatorischen Rückkopplungsmechanismen führte zur Entwicklung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die bereits sehr erfolgreich Eingang in die klinische Versorgung von Patienten mit Tumorerkrankung gefunden haben *[Chen and Flies 2013; Curran MA et al. 2010]*.

Opioide und das angeborene Immunsystem

Viele Studien an Tiermodellen belegen, dass Morphine die Effektivität des Immunsystems beinträchtigen und zu einer Schwächung desselbigen führen können. Durch die Bindung an den μ-Rezeptor modulieren Opioide sowohl das angeborene, wie auch das adaptive Immunsystem. Folglich kommt es zu einer eingeschränkten Fähigkeit, Krankheitserreger zu beseitigen. So reduziert Morphin die Anzahl der Makrophagen, die auf eine Infektion reagieren. Ursächlich hierfür ist eine Hemmung der Reifung aus Progenitorzellen sowie eine Hemmung der Rekrutierung dieser Zellen in das entzündete Gewebe entlang eines chromataktischen Gradienten. Pathophysiologisch von Relevanz scheint hierfür zu sein, dass die Aktivierung des μ-Rezeptors zu einer Phosphorylierung und somit Desensibilisierung von Chemokinrezeptoren (z. B. CCR1, CCR2, CXCR1 und CXCR2) auf Makrophagen führt und somit eine Rezeptorunempfindlichkeit generiert. Zusätzlich beeinträchtigt eine chronische Morphinexposition die Möglichkeit der Opsonierung (= Markierung der Oberfläche von Mikroorganismen durch Antikörper und/oder Faktoren des Komplementsystems) durch Makrophagen und somit die damit verbundene Fähigkeit zur Phagozytose *[Ninkovic und Roy, 2013]*. Dies wiederum beeinflusst die Möglichkeit zur intrazellulären Abtötung von Bakterien und in letzter Konsequenz die Abwehrfähigkeit gegenüber einem eingedrungenen Erreger *[Casellas et al., 1991; Bhaskaran et al., 2001; Menzebach et al., 2004; Wang et al., 2005]*. Dendritische Zellen spielen bei der Verknüpfung des angeborenen und adaptiven Immunsystems eine Schlüsselrolle. Als genuine Antigen-präsentierende Zellen (APC) prozessieren sie fremde Antigene und präsentieren sie den T-Zellen *[Banchereau und Steinman, 1998]*. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Morphinbehandlung die Präsentation der Antigene an die T-Zellen durch dendritische Zellen negativ beeinflusst, indem sie die Produktion von IL-23 hemmt *[Wang et al., 2011]*.

Die Wirkung von Morphin auf das Immunsystem, insbesondere auch auf Makrophagen, scheint hierbei dosisabhängig zu sein. Während niedrigere bis moderate Dosierungen deren Fähigkeit zur Opsonin-vermittelten Phagozytose hemmen, führen höhere Dosierungen zu einer Morphin-induzierten Apoptose der Immunzellen, welches u.a. durch den Toll-like Rezeptor 9 (TLR9) und den p38 MAPK-Weg vermit-

telt wird. TLR gehören zu einer Genfamilie, von der beim Menschen bislang zehn verschiedene Varianten identifiziert worden sind (TLR 1 bis 10) und sitzen in der Plasmamembran von Monozyten, natürlichen Killerzellen, Mastzellen oder myeloiden dendritischen Zellen aber auch in Darmepithelien. Die TLR haben eine zentrale Bedeutung für die angeborene Immunabwehr. So können die TLR 2, 4, 5 und 6 bakterielle Lipoproteine und Lipopolysaccharide sowie virale Proteine erkennen.

Die intrazellulär und häufig in Endosomen von Immunzellen exprimierten TLR 3, 7, 8 und 9 binden dagegen vor allem bakterielle und virale Nukleinsäuren. Dabei haben die verschiedenen intrazellulären TLR ihre eigenen Vorlieben: manche erkennen hauptsächlich einzelsträngige, andere doppelsträngige RNA, wieder andere unmethylierte DNA mit vielen Cytidin-Guanosin-Dinukleotiden (CpG), die für Bakterien charakteristisch ist. TLR stimulieren nicht nur unspezifische Abwehrmechanismen, sondern stellen über direkte und indirekte Effekte auch die Weichen für die Bildung spezifischer Immunreaktionen und des immunologischen Gedächtnisses. So können dendritische Zellen, die verschiedene TLR synthetisieren, auch B- und T-Lymphozyten aktivieren. In diesem Zusammenhang konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Interaktion von Morphin mit MicroRNAs (miRNAs) – das sind kurze, einzelsträngige RNA-Moleküle (20–40 Basenpaare) – einen wesentlichen Einfluss auf die Kompetenz des Immunsystems hat. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Morphin dosisabängig die Wirkung von miR-873 aufhebt. Ursache scheint hier wiederum die Interaktion von Morphin mit dem TLR-Signaltransduktionsweg zu sein *[Li et al., 2015]*. Sensibilisiert man Makrophagen mit Lipoteichonsäure (LTA) in Gegenwart von Morphin, findet sich eine verminderte Phagozytosefähigkeit, welche ebenfalls über Toll-like Rezeptoren vermittelt wird *[Ninkovic und Roy, 2013]*. Lipoteichonsäure ist ein Zellwandbestandteil gram-positiver Bakterien, welches als exogenes Pyrogen bekannt wurde.

Weitere Wirkungen einer Morphinbehandlung sind die Unterdrückung der Singnaltransduktion vermittelt durch NF-κB, die Reduktion der Sekretion des Chemokins CXCL2 (CXCR2-Ligand) und der NF-κB-abhängigen Gentranskription als Reaktion auf eine Infektion mit S. pneumonia (deren Zellwand u.a. LTA beinhaltet) im Mausmodell. NF-κB (nuclear factor-kB) ist ein induzierbarer Transkriptionsfaktor. Nach seiner Aktivierung kann es die Transkription verschiedener Gene aktivieren und dadurch Entzündungen regulieren. NF-κB zielt nicht nur direkt auf Entzündungen ab, indem es die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen erhöht, sondern auch die Zellproliferation, Apoptose, Morphogenese und Differenzierung reguliert.

Eine aktuelle Studie, die sich auf humane periphere Blutmonozyten konzentrierte, hat den zugrunde liegenden Mechanismus der Opioid-induzierten Immunsuppression weiter untersucht *[Long et al., 2016]*. Die Ergebnisse zeigen, dass zwei miRNAs in Monozyten von Heroinabhängigen (miR 582–5p und miR-590–5p) im Vergleich zu Monozyten von gesunden Kontrollen erniedrigt sind. Diese miRNAs zielen auf das cAMP-Response-Element-bindende Protein 1 (CREB1) bzw. das cAMP-Response-Element-bindende Protein 5 (CREB5) ab. Die Herunterregulierung beider miRNAs führt zu einer Abnahme von CREB1/CREB5, was wiederum die NF-κB-Phosphorylierung und die TNF-α-Spiegel in Monozyten reduziert. Diese Ergebnisse bestätigten frühere Ergebnisse, die zeigten, dass die Opioid-induzierte Immunsuppression wesentlich über die Modulation des NF-κB-Weges vermittelt wird. Einzelne Opioide verringern die bakterizide Funktion von Neutrophilen, indem sie die Produktion von Superoxid hemmen *[Roy et al., 2011]*. Bereits 1985/86 konnte gezeigt werden, dass die Migration von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen nach Morphin Behandlung in den Herd der Entzündung abnimmt *[Sharp et al.,1985; Simpkins et al.,1986]*. Zudem hemmt Morphin die Mastzell-Aktivierung über einen negativen Crosstalk zwischen Opioidrezeptoren und dem TLR4-Signaltransduktionsweg *[Meng et al., 2013]*.

Opioide und das adapative Immunsystem

Ähnlich wie seine Wirkung auf das angeborene Immunsystem führt eine länger dauernde Morphintherapie zu einer Schwächung der adaptiven Immunantwort *[Roy et al., 2011]*. So kommt es μ-Rezeptor-vermittelt zu einer Beeinträchtigung der T-Zell-Funktion, einer veränderten Expression von Zytokinen, einer Unterdrückung der T-Zell-Apoptose, einer Modifikation der T-Zell-Differenzierung sowie zu einer Reduktion der B-Zellen Funktion über den. Eine Moprhinbehandlung führt bei professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) zu einer verminderten Expression von Haupthistokompatibilitätskomplexes Klasse II (HLA-/MHC-II) Molekülen an deren Oberfläche. Dies wiederum führt zu einer verminderten Aktivierung von T-Zellen, einer verminderten T-Zell-Proliferation sowie zu einem shift der T-Zell Antwort in Richtung des T-Helferzelltyps 2 (TH2) mit einer vermehrten Sekretion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10. Es wird postuliert, dass dieser über die u-Rezeptoren vermittelte Wechsel zu einer TH2 dominierten Immunantwort der funktionelle Schritt ist, der zu einer Beeinträchtigung der adaptiven Immunantwort führt. Einschränkend muss fest gehalten werden, dass angesichts der Komplexität der T-Zell-Immunologie die funktionelle Relevanz in vivo noch nicht in Gänze bekannt ist.

All diese Daten legen jedoch den Schluss nahe, dass ein chronischer Morphingebrauch in vivo eine funkti-

onell relevante Hemmung der humoralen und adaptiven Immunantwort nach sich zieht. Zusammenfassend zeigt sich der Einfluss von Opioiden auf vielen Ebenen des Immunsystems, ist sehr komplex und bislang in seine Komplexität in Gänze noch nicht endgültig verstanden (Abb. 2).

Opioide, das Mikrobiom und das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe

Das Mukosa assoziierte lymphatische Gewebe (GALT) ist gekennzeichnet durch eine komplexe Interaktion zwischen luminalen Strukturen (Bakterien, Nahrungsmittelbestandteile), den Darmepithelzellen, den submukösen intestinalen Immunzellen und den angrenzenden Gefäßen. Im rahmen eines fein regulierten Netzwerkes aus Signalen, vermittelt durch Chemokine und Zytokine, wird eine dauerhafte Entzündungsreaktion im Darm verhindert (Abb. 3). Neben dem Einfluss von Morphin auf das Immunsystem zeigte sich in multiplen Studien, dass es unter Morphineinfluss zu einer Alteration der Schleimhautbarriere des Darmes kommt. Morphin ist in der Lage, systemischen Infektionen Vorschub zu leisten, indem es die Empfindlichkeit der Darmepithelzellen gegenüber der TLR-Aktivierung erhöht, was eine Translokation von Darmbakterien aus dem Lumen in die Submukosa ermöglicht *[Meng et al., 2013]*. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Morphin die Barrierefunktion von Darmepithelzellen beeinträchtigt, indem es die Verteilung von Tight-Junction-Proteinen (Okkludine, ZO-1) im epithelialen Zellverband bei Mäusen sowohl in vivo als auch in vitro stört. Diese Störung wird durch die Aktivierung von TLR2 und TLR4 durch μ-Rezeptor-Agonisten vermittelt. Der Einfluss von Morphin war bei TLR2/4 knock-out Mäusen nicht nachweisbar. Als Ergebnis konnte im Mausmodell eine Translokation von Escherichia coli-Bakterien in die mesenterialen Lymphknoten und in das Lebergewebe nach Morphinbehandlung nachgewiesen werden. Darüber hinaus verändert die chronische Morphinbehandlung die mikrobielle Zusammensetzung des Darms signifikant und induziert eine bevorzugte Ausbreitung von Gram-positiven Krankheitserregern und eine Verringerung der gallensäure-dekonjugierenden Bakterienstämme. In diesem Zusammenhang spielt pathophysiologisch insbesondere auch die Störung der gastrointestinalen

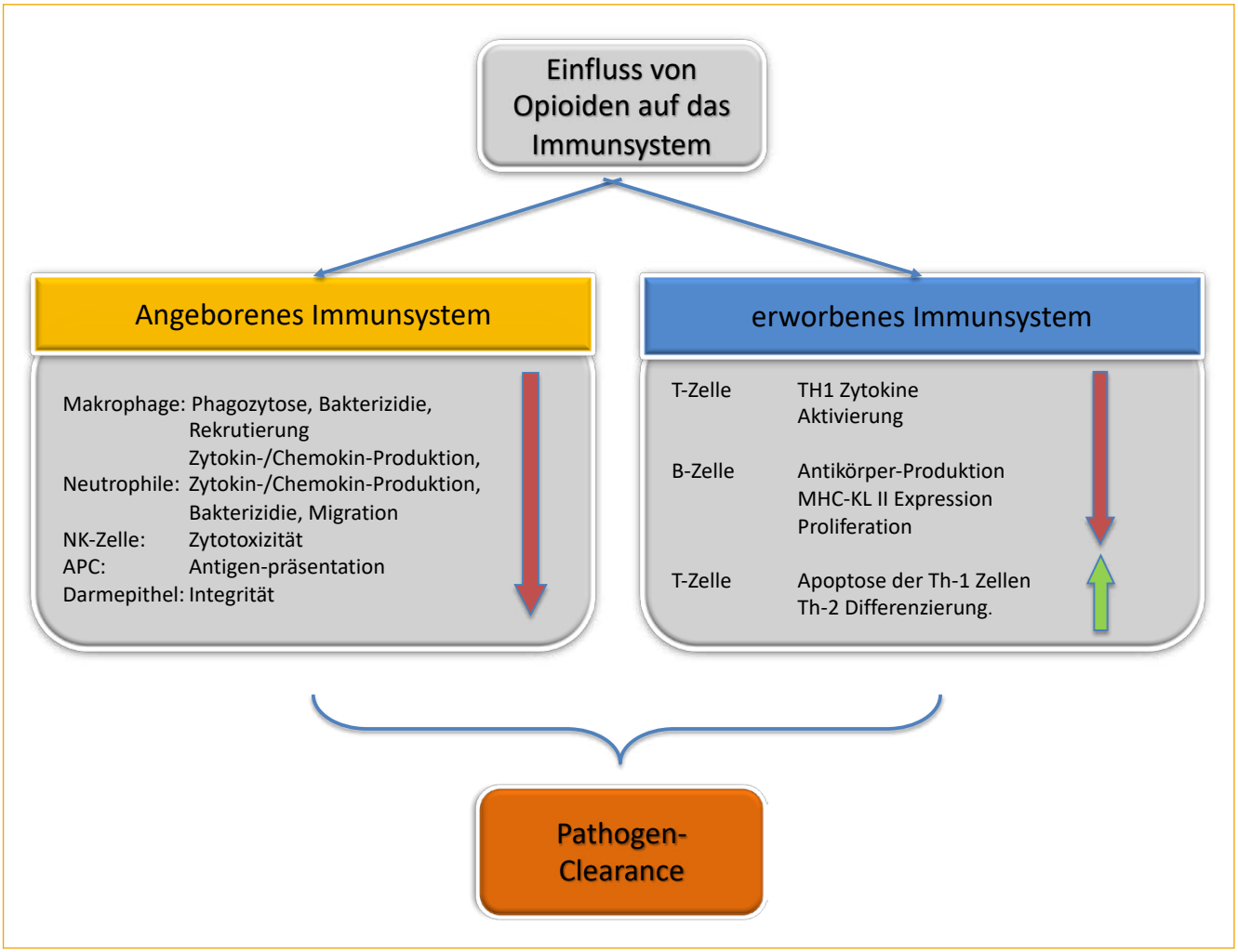


Abb. 2

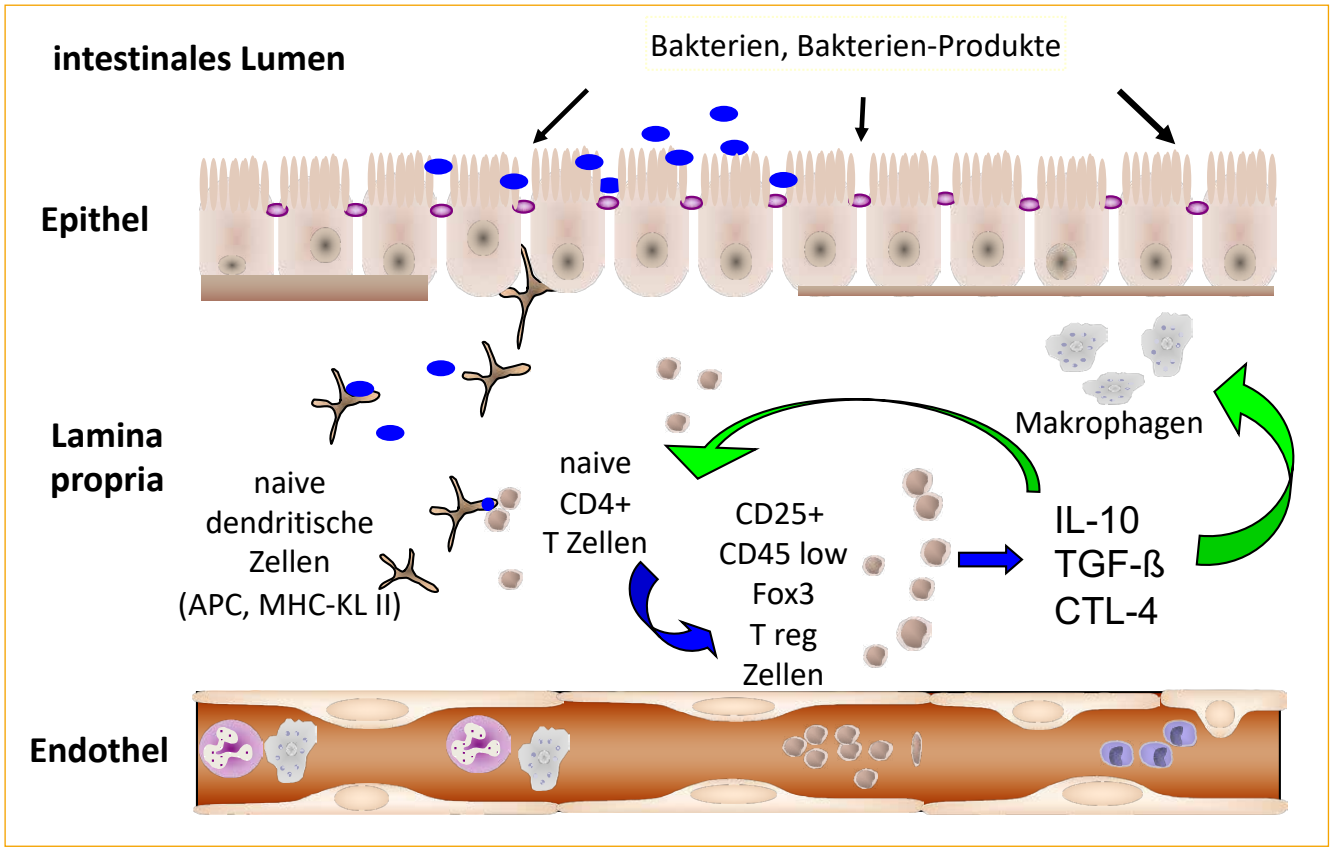


Abb. 3 *Das mukosale Immunsystem: Im mukosalen Immunsystem des Gesunden überwiegen anti-inflammatorische gegenüber pro-inflammatorische Zytokine. Hierfür scheinen dendritische Zellen in der Darmwand eine zentrale Rolle zu spielen. Diese präsentieren den Lamina propria Lymphozyten Ag und induzieren die Bildung regulatorischer T-Zellen (Treg), welche u.a. IL-10 und TGF-β produzieren. Diese Zytokine vermindern den durch Makrophagen vermittelten pro-inflammatorischen Einfluss und hemmen CD4 positive T-Zellen in der Lamina propria.*

Motilität eine wesentliche Rolle. Eine Verlangsamung der Magen-Darm-Transitzeit durch Opioide verändert das Darmmikrobiom erheblich, wie bei Patienten mit Verstopfungs-prädominantem RDS festgestellt wurde *[Touw K et al. 2017]*. Eine weitere Studie berichtete bei heroinabhängigen Personen über eine deutliche Zunahme der Diversität in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen *[Xu Y et al. 2017]*. Bei Patienten mit Leberzirrhose, die mit Opioiden behandelt wurden, war die mikrobielle Dysbiose bei chronischer Opioidanwendung nicht assoziiert mit der zu Grunde liegenden Lebererkrankung und führte zu einer erhöhten Endotoxinämie und Wiedereinweisungen ins Krankenhaus *[Acharya C et al. 2017]*. Eine Querschnittsstudie an afroamerikanischen Männern mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zeigte eine signifikante Wechselwirkung des Opioidkonsums mit Veränderungen des Darmmikrobioms, einschließlich erhöhter Bifidobacterium-Spiegel bei Patienten mit T2DM mit einer Opioidkonsumstörung in der Vorgeschichte *[Barengolts E et al. 2018]*. Die Auswirkungen auf das Darmmikrobiom bei Opioidkonsum finden sich auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Auswertungen der Daten aus dem TREAT-Register mit >6.000 Patienten mit Morbus Crohn legen nahe, dass ein Opioidkonsum mit einem 1,5-fach erhöhten Mortalitätsrisiko durch Dickdarmentzündung und einem dreifach erhöhten Infektionsrisiko im Vergleich zu Patienten, die keine Opioid-Analgetika erhielten, verbunden war *[Cross et al. 2005; Lichtenstein GR et al. 2012]*. Auch präklinische Studien korrelieren mit diesen Ergebnissen *[Akbarali HI et al. 2017]*. Zum Beispiel wird bei Mäusen, die eine chronische Morphinbehandlung erhalten, eine mikrobielle Dysbiose beobachtet. Die Bakterienpopulationen, die durch eine chronische Morphinbehandlung verändert wurden, umfassten eine Zunahme der Häufigkeit von Staphylococcus, Enterococcus und Proteobakterien und eine Abnahme der Häufigkeit von Bacteriodales, Clostridiales und Lactobacillales. Im Zusammenhang mit den opioidinduzierten Veränderungen im Darmmikrobiom waren ein Verlust der epithelialen Integrität, bakterielle Translokation und eine erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL-1β im Dickdarmgewebe nachweisbar. Interessanterweise verhinderte die Erschöpfung der Darmbakterien bei Mäusen durch Antibiotika die Entwicklung einer Toleranz gegenüber einer chronischen Morphinbehandlung, was darauf hindeutet, dass die Folge von Ereignissen, die aus Veränderungen im Mikrobiom zur Entwick-

lung eines Entzündungszustands resultieren, zu einer Toleranz gegenüber den antinozizeptiven Wirkungen vüon Morphin führen könnte *[Mischel RA et al. 2018]*. Die pathophysiologischen Zusammenhänge, über welche die intestinale Inflammation zu einer antinozizeptiven Toleranz im Rahmen eines chronischen Morphinkonsum führen, sind noch nicht gänzlich geklärt. Sie legen jedoch einen wichtigen kausalen Zusammenhang zwischen dem Darm und den Wirkungen von Opioiden im zentralen Nervensystem nahe. Studien haben gezeigt, dass die Aktivierung von nicht-neuronalen Zellen, einschließlich der Mikroglia und den Astrozyten, durch Opioide entzündungsfördernd wirkt und hierdurch die Morphin-Toleranz gefördert und die Opioid-Wirksamkeit abgeschwächt wird. Dies erfolgt wahrscheinlich aufgrund einer erhöhten Erregbarkeit von Neuronen durch Entzündungsmediatoren. Systemische Entzündungsfaktoren, die ihren Ursprung im Darm haben, können durch eine geschwächte Blut-Hirn-Schranke, die durch chronischen Opioidkonsum verursacht wird, zu zentralen Effekten führen. Im Mausmodell wurde gezeigt, das Kolonüberstände von chronisch mit Morphin behandelten Mäuse μ-Opioidrezeptoren in den Spinalganglien-Neuronen desensibilisieren *[Hutchinson MR et al. 2011]*. Somit scheint insbesondere das Darmepithel aktiv an diesem Prozess beteiligt zu sein. Hierbei wird postuliert, dass die Abnahme der Darmmotilität bei chronischem Opioidkonsum ein primärer Effekt für die Entwicklung einer langfristigen Schmerzmitteltoleranz über Veränderungen im Darmmikrobiom sein könnte. Daher könnte die Verbesserung des Magen-Darm-Transits eine Strategie sein, um die Induktion einer chronischen Opioidtoleranz zu verhindern. In diesem Zusammenhang wäre eine Behandlung mit kurzkettigen Fettsäuren (Acetat, Propionat und Butyrat) von potenziellem Nutzen. Es ist gut dokumentiert, dass Butyrat nicht nur die Integrität des Darmepithels aufrechterhält, sondern auch die Kolonmotilität entweder direkt über die Aktivierung des G protein-coupled receptor 43 (GPR43) auf der glatten Darmmuskulatur oder indirekt, über die Aktivierung der enterischen Reflexwege erhöht *[ZhaoZ et al.2018]*. Der Butyratspiegel wird durch den peripheren μ-Opioidrezeptor-Agonisten und das Antidiarrhoikum Loperamid als Folge einer Abnahme der Butyrat-produzierenden Bakterien reduziert *[Lin and Zhang 2017]*. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine orale Behandlung mit Butyrat eine antinozizeptive Morphintoleranz bei Mäusen verhindert, die mit chronischem Morphin behandelt wurden. Ein möglicher Ansatz zur Verhinderung der Induktion einer Morphintoleranz könnte daher eine Behandlung mit Butyrat bei chronischem Opioid-Abusus umfassen. Eine Morphin-induzierte mikrobielle Dysbiose und eine Störung der Darmbarriere können des Weiteren durch eine fäkale Stuhltransplanation von Mikrobiota aus Placebo-behandelten Mäusen in die verum Population rekonstituiert werden *[Banerjee et al., 2016]*.

Zusammenfassung

Zahlreiche in vitro und vivo Daten belegen, dass Opioide über die Bindung an den μ-Rezeptor zu einer relevanten Modulation des Immunsystems führen. Dies insbesondere durch Modifikationen im NF-κB Signaltransdukationsweg, durch Modifikationen der Toll-like-Rezeptor Funktionalität, den Einfluss auf das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe, Veränderungen im Mikrobiom des Darmes und der epithelialen Barrierefunktion durch Modifikation der Tight-junctions. Die klinische Relevanz ist aktuell nicht sicher zu definieren, aber sollte zumindest zu einer Sensibilisierung führen. Sicherlich spielt in diesem Zusammenhang auch die Interaktion des Darms mit dem ZNS eine wesentliche Rolle („gut-brain axis", Abb. 4)

In Anbetracht der zunehmenden Tumor-Therapien mit Immuntherapeutika ist ein intaktes Immunsystem essentiell für deren Wirksamkeit. Da Tumorpatienten per se eine mehr oder minder ausgeprägte Immundefizienz aufweisen, diese durch die durchgeführten Chemotherapien noch verstärkt werden und häufig eine Opioid-Therapie bei diesen Patienten eingeleitet werden muss, sollten die vorliegenden Daten durchaus zu einem reflektierten Einsatz dieser Substanzgruppe führen. Die komplementäre onkologische Therapie sollte diesem Umstand Rechnung tragen und präventiv-medizinische Ansätze bieten, dass Immunsystem bei einem chronischen Einsatz von Opioiden zu unterstützen. Zudem sollte ein kritischer Blick auf das Mikrobiom des Darmes geworfen werden. Eine Veränderung des Mikrobioms kann durchaus mit einer verminderten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie assoziiert sein *[Audrey Humphries 2018; Shui Lin et al. 2020; Kim E. et al. 2021]*. Diesem Umstand sollte Rechnung getragen werden und bei begründetem Verdacht auf ein Morphin-induziertes „leacky gut"-Syndrom und eventuellem Wirkungsverlust der Immuntherapeutika dementsprechende diagnostische Schritte und Therapien einzuleiten. Hierfür bedarf es jedoch in diesem Spezialgebiet versierter und ausgebildeter Fachkräfte, die leider ob fehlendem Interesse oder geringer Sensibilisierung nicht zahlreich angetroffen werden. Hier bedarf es sicherlich weiteren Aufklärungsbedarfs und spezialisierter Zentren.

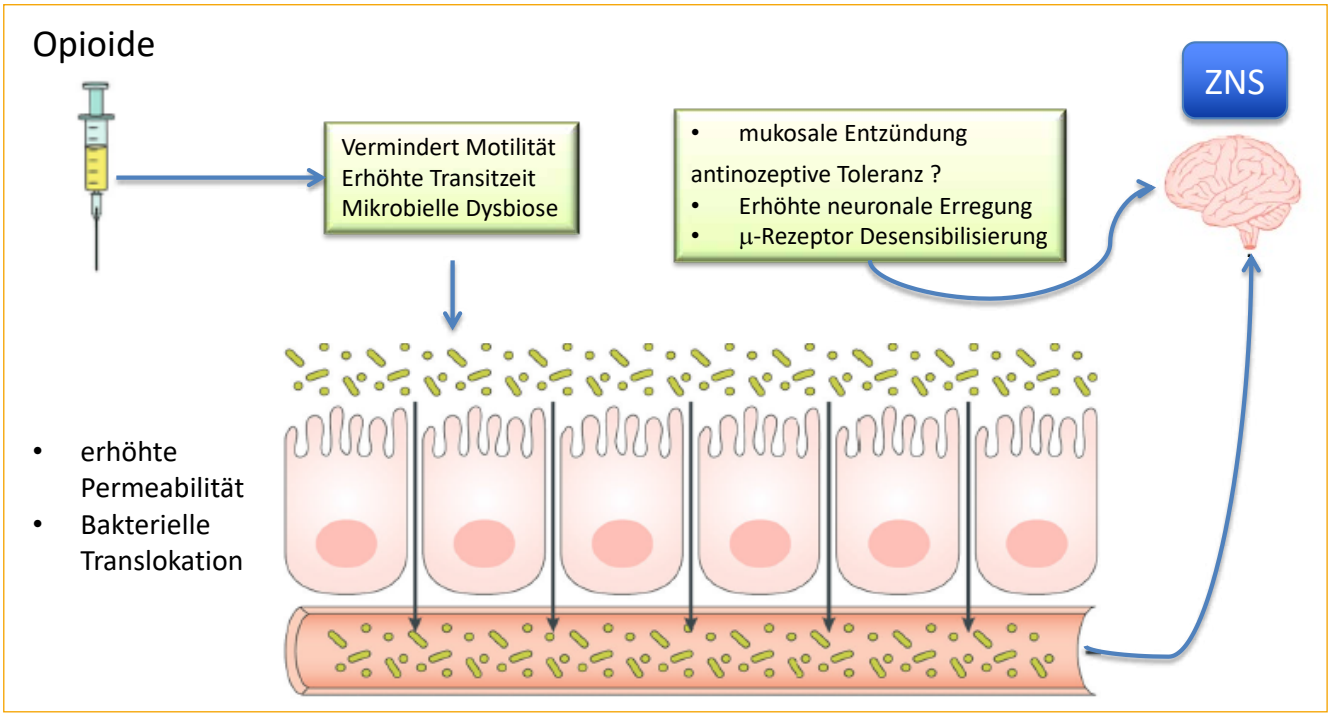


Abb. 4 *Opioide, das Darm und das ZNS*

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

Boland J, Boland E, Brooks D (2013). Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients and titration of naloxone. Clin Med 13: 149–151.

Grace PM, Maier SF, Watkins LR (2015). Opioid-induced central immune signaling: implications for opioid analgesia. Headache 55: 475–489.

Wigmore T, Farquhar-Smith P (2016). Opioids and cancer: friend or foe? Curr Opin Support Palliat Care 10: 109–118

Ramaswamy S, Langford R (2017). Antinociceptive and immunosuppressive effect of opioids in an acute postoperative setting: an evidence-based review. BJA Education 17: 105–110

Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K, Watanabe S, Satoh N (2013). Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. Am J Hosp Palliat Care 30: 712–716.

Shao YJ, Liu WS, Guan BQ, Hao JL, Ji K, Cheng XJ et al. (2017). Contribution of opiate analgesics to the development of infections in advanced cancer patients. Clin J Pain 33: 295–299.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2014). Functions and disorders of the immune system. In: Basic Immunology, Fourth edn. Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA.

Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, Charboneau RG et al. (2011). Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. J Neuroimmune Pharmacol 6: 442–465.

Chen L, Flies DB (2013) Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat Rev Immunol 13:227–242

Curran MA, Montalvo W, Yagita H et al (2010). PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 107:4275–4280

Ninkovic J, Roy S (2013). Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. Amino Acids 45: 9–24.

Casellas AM, Guardiola H, Renaud FL (1991). Inhibition by opioids of phagocytosis in peritoneal macrophages. Neuropeptides 18: 35–40.

Bhaskaran M, Reddy K, Sharma S, et al. (2001). Morphine-induced degradation of the host defense barrier: role of macrophage injury. J Infect Dis 184: 1524–1531.

Menzebach A, Hirsch J, Nost R, et al. (2004). Morphine inhibits complement receptor expression, phagocytosis and oxidative burst by a nitric oxide dependent mechanism. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 39: 204–211.

Wang J, Ma J, Charboneau R, et al. (2011). Morphine inhibits murine dendritic cell IL-23 production by modulating Toll-like receptor 2 and Nod2 signaling. J Biol Chem 286: 10225–10232.

Banchereau J, Steinman RM. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. Nature Mar 19;392(6673):245–52.

Long X, Li Y, Qiu S, et al. (2016]. MiR-582–5p/miR-590–5p targeted CREB1/CREB5-NF-kappaB signaling and caused opioidinduced immunosuppression in human monocytes. Transl Psychiatry 6: e757.

Sharp BM, Keane WF, Suh HJ, et al. (1985]. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages. Endocrinology 117: 793–795.

Simpkins CO, Alailima ST, Tate EA, et al. (1986]. The effect of enkephalins and prostaglandins on O-2 release by neutrophils. J Surg Res 41: 645–652.

Meng J, Yu H, Ma J, et al. (2013]. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner. PLoS One 8: e54040.

Touw K, Daina L. R., Nathaniel H., et al. (2017) Mutual reinforcement of pathophysiological host-microbe interactions in intestinal stasis models . 5; 6; e13182

Xu Y, Xie Z, Wang H et al (2017]. Bacterial diversity of intestinal microbiota in patients with substance use disorders revealed by 16S rRNA gene deep sequencing. Sci. Rep 7, 3628.

Acharya C, Betrapally N. S., Gillevet P. M. et al, (2017) Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis 45, 2; 319–331

Barengolts E et al. (2018) Gut microbiota varies by opioid use, circulating leptin and oxytocin in African American men with diabetes and high burden of chronic disease. PLOS ONE 13, e0194171

Cross RK, Wilson KT, Binion DG. (2005]. Narcotic use in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 100(10):2225–9.

Lichtenstein GR, Feagan BR, Cohen RD et al. (2012) Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry Am J Gastroenterol 107(9):1409–22.

Akbarali HI and Dewey WL. (2017) The gut brain interaction in opioid tolerance. Curr Opin Pharmacol. 37:126–130.

Akbarali HI and Dewey WL 2019 Gastrointestinal motility, dysbiosis and opioid-induced tolerance: is there a link? Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 16, 323–324

Mischel RA, Dewey WL, Akbarali HI (2018) Tolerance to morphine-induced inhibition of TTX-R sodium channels in dorsal root ganglia neurons is modulated by gut-derived mediators. iScience 2;193–209

Hutchinson MR et al. (2011) Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. Pharmacol. Rev 63, 772–810. [PubMed: 21752874]

Zhao Z, Chen F, Wei W et al. (2018) GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3 Mucosal Immunol. May; 11(3): 752–762.

Lin L. and Zhang J. (2017]. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunology 18:2

Banerjee S, Sindberg G, Wang F et al. (2016) Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. Mucosal Immunol. 9(6):1418–1428.

Audrey Humphries and Adil Daud (2018]. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors Hum Vaccin Immunother. 14(9): 2178–2182.

Shui Lin, Yang Xi, Li Jian et al. (2020) Gut Microbiome as a Potential Factor for Modulating Resistance to Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 17;10:2989

Kim E., Ahn H. & Park H. A review on the role of gut microbiota in immune checkpoint blockade therapy for cancer. Mamm Genome (2021, ehead of print].