

# Opioider påvirker immunsystemet

Svend Gundestrup<sup>1</sup> & Per Sjøgren<sup>2</sup>

Danmark ligger på en tredjeplads i verden i forbrug af lægeordnede opioider pr. indbygger. 4,5% af den danske befolkning bruger regelmæssigt opioider, heraf anvendes ca. to tredjedele af forbruget til kroniske, ikkemaligne smertetilstande og ca. en tredjedel til maligne smertetilstande og akutte smerter [1]. På trods af anbefalinger fra WHO og Sundhedsstyrelsen om et begrænset og lægeligt kontrolleret forbrug af opioider er der sket en markant stigning i opioidforbruget fra midten af 1990'erne.

Opioiders analgetiske effekt er medieret gennem de tre G-protein-koblede receptorer  $\mu$  ( $\mu$ OR),  $\delta$  og  $\kappa$ . Ud over den analgetiske effekt medierer disse receptorer en lang række andre effekter, som bl.a. involverer neuronale, kardiovaskulære, respiratoriske, gastrointestinale og endokrine systemer. Opioider har således ud over de klassiske bivirkninger (respirationsdepression, obstipation, kvalme, sedation etc.) »indbyggede« langtidrisici, der er relateret til fysisk og psykisk afhængighed, toleransudvikling, opioid-induceret hyperalgesi og kognitive forstyrrelser [2]. Nyere forskning viser desuden, at opioider kan have negativ indflydelse på gonadefunktionen, immunsystemet og måske påvirke progression af visse kræftsygdomme [3-5].

Formålet med nærværende statusartikel er at opdatere og diskutere tilgængelig viden om opioidbehandlingens indflydelse på immunsystemet.

## IN VITRO-FORSØG

Opioider påvirker store dele af immunsystemet ved blandt andet at nedregulere genekspressionen af de proinflammatoriske processer i leukocytter [6]. Samtidig øger de apoptosen af T-celler og makrofager. Transkriptionen af T-cellers vigtige vækstfaktor in-

terleukin (IL)-2 samt flere andre af dennes transkriptionsfaktorer hæmmes af morfin og  $\beta$ -endorfin [3, 7]. Visse af disse effekter kan hæmmes af en  $\mu$ OR-antagonist, andre kan ikke, hvilket tyder på, at effekterne kun delvist medieres via  $\mu$ OR. Det er endvidere påvist, at replikationen af humant immundefekt-virus-1 (HIV-1) bliver øget, en effekt, der medieres gennem  $\mu$ OR [8].

Den kliniske betydning af ovenstående fund vil blive nærmere gennemgået nedenfor.

## IN VIVO-FORSØG

Opioider i analgetiske doser kan nedsætte *natural killer* (NK)-cellers cytotoxicitet (NKCC), makrofagers funktion og proliferationen af T-celler både hos forsøgsdyr og mennesker [3, 9, 10], en effekt, som synes at være centralt medieret [3].

## Forsøgsdyr

Opioider aktiverer *hypothalamus-pituitary-adrenal axis* (HPA) [11, 12] og det sympatiske nervesystem gennem  $\mu$ OR. HPA's aktivering frigiver immundæmpende kortisol [11, 12] og katekolaminer via det sympatiske nervesystem [13]. Dette hæmmer NK-cellers og makrofagers aktivitet [14], herunder makrofagers antigenpræsentation, hvilket medfører en nedsat produktion af antistoffer [3].

## Humane forsøg

Det er påvist, at kirurgisk stress og smerter hæmmer immunsystemet, og det anses for vigtigt at mindske denne hæmning for at reducere postoperative komplikationer og opnå hurtig postoperativ rehabilitering [3, 15]. Morfin anvendes hyppigt som analgetika postoperativt. I forbindelse med en normal operation ses en generel reduktion af aktiverede T- og NK-celler, og reduktionen af de aktiverede immunceller forlænges, hvis der gives morfin ved afslutningen af en operation. Således har anvendelse af morfin i analgetiske doser i forbindelse med operationer vist, at NKCC,  $\gamma$ -interferon og antistofmedieret cytotoxicitet hæmmes [9, 10]. Dette ses allerede to timer efter morfinitusionens begyndelse og kan hos raske forsøgspersoner måles i op til 24 timer efter, at infusionen er indstillet [9, 10]. Det er endvidere påvist, at hæmningen er dosisafhængig og omfatter T-cellers deling, cytotoxiciteten, cytokinresponsen fra T-hjæl-

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, 2) Palliativt Afsnit, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V08130516



## FORKORTELSER

HPA = *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*

IL-2 = interleukin 2, er et signalstof der regulerer aktiviteten af leukocytter

$\mu$ OR =  $\mu$ -opioidreceptor

MNTX = methylnaltrexon, der er en perifert virkende  $\mu$ OR-antagonist

mTOR = *mammalian target of rapamycin*

NK = *natural killer*

NKCC = NK-cellers cytotoxicitet

perceller og B-lymfocytters antistofproduktion [3]. Imidlertid har flere humane forsøg vist, at der synes at være forskel på forskellige opioiders immunmodulerende effekter. Således har tramadol anvendt som smertestillende middel i forbindelse med operationer, i modsætning til morfin, vist sig at øge NKCC [10]. Endvidere viste et retrospektivt studie med 841 kræftpatienter, der blev behandlet med enten morfin eller oxycodon i mere end ti dage, en signifikant øgning af infektioner hos de patienter, som fik morfin [16].

### OPIOIDERS EFFEKT PÅ KRÆFT

Den medikamentelle smertebehandling udgør langt den vigtigste og hyppigste del af smertebehandlingen af kræftpatienter. Opioiderne står helt centralt i denne behandling i såvel kurative som palliative stadier af sygdommen.

Det er derfor af stor betydning, hvis den analgetiske behandling med opioider kan have indflydelse på immunsystemet.

#### In vitro

Der er gennemført undersøgelser primært med brystkræft- og ikkesmåcellet lungekræftceller, hvor det generelt er påvist, at morfin hæmmer apoptosen hos kræftceller og stimulerer angiogenesis [17]. Der er dog i et enkelt forsøg fundet belæg for, at morfin ved langtidsbehandling hæmmede celledeling af brystkræftceller [18].

Observationer af humane cellekulturer har vist, at morfin stimulerer angiogenesis. Denne effekt er  $\mu$ OR-medieret, idet den kan hæmmes ved indgift af methylnaltrexon (MNTX) [17, 19]. Ved brystkræft hos mus hæmmede morfin apoptose af kræftceller via tumorsuppressorgenet *p53* [17]. Der er endvidere fundet mindre vækst af brystkræftcellekulturer, når man behandler cellekulturerne med serum fra kvinder, som er blevet opereret uden brug af opioider – dog har man ikke fundet nogen forskel på brystkræftcellernes metastasering [20]. Ved ikkesmåcellet

lungekræft ses en overrepræsentation på 5-10 gange af  $\mu$ OR i lungevævet, hvilket bevirker en øget tumorvækst ved opioidbehandling, og en hæmmet vækst ved indgift af MNTX [21].

#### In vivo

##### Forsøgsdyr

Kirurgisk stress uden analgesi øger metastasering af brystkræftceller hos rotter, hvilket formentligt skyldes en hæmning af NK-celler [22]. Endvidere har man fundet, at hos rotter sænker morfin indgivet under kirurgi kortisolniveauet, hvilket hæmmer metastasering sammenlignet med ingen analgesi [22]. Ved forsøg med brystkræftceller hos rotter uden kirurgisk stress blev der påvist en dosisafhængig øget metastasering ved fentanylindgift, hvilket sandsynligvis skyldes hæmning af NKCC [23].

Hos mus øger opioider angiogenesis og hæmmer apoptosen af brystkræftceller via påvirkning af bl.a. *p53*-tumorsuppressorproteinet [17, 19]. *Mammalian target of rapamycin* (mTOR) spiller bl.a. en central rolle i celledelingen, og ved ikkesmåcellet lungekræft fører opioider til mTOR-aktivering, som der ved øger tumorvækst og metastasering [24]. Det er endvidere påvist, at MNTX potenserer effekten af mTOR-inhibitorer [25], som hæmmer væksten af ikkesmåcellet lungekræft [21, 24].

##### Humane forsøg

Ved brystkræftoperationer tyder resultater fra en undersøgelse på færre tilfælde af recidiv og metastasering ved en morfinbesparende postoperativ smertebehandling, end ved standard smertebehandling [26]. Denne undersøgelse var dog retrospektiv og inkluderede kun 165 patienter, som blev fulgt i 32 måneder. Lignende fund er gjort i to retrospektive undersøgelser efter åben prostatektomi ved prostatakræft [27, 28], hvor morfinbesparende smertebehandling perioperativt medførte hæmmet metastasering (påvist radiologisk), fald i prostataspecifikt antigen, lavere recidivfrekvens og forbedret langtidsoverlevelse [27, 28].

I et større epidemiologisk befolkningsstudie blev der ved operation for kolorektal kræft uden metastaser påvist en bedre langtidsoverlevelse ved brug af morfinbesparende smertebehandling end ved standard smertebehandling, men der kunne ikke vises en forskel i recidivfrekvens mellem behandlingerne, da recidivfrekvens ikke blev registreret i studiet [29].

Det er uvist, om opioidindgift i forbindelse med smertebehandling af kræftpatienter generelt eller ved specifikke kræftdiagnoser har en betydende effekt på patienternes sygdomsudvikling og prognose [4]. Dette er ved at blive undersøgt i et internationalt



Opioider.

multicenterstudie af brystkræftoperationer, hvor systemisk opioidbehandling bliver sammenlignet med regional analgesi perioperativt. Studiet forventes afsluttet i 2015, dog med followup i op til ti år efter operationen [30].

## DISKUSSION

Generelt er der fortsat en udtalt mangel på prospektive kliniske studier af opioiders indflydelse på immunsystemet. Imidlertid er der en del prækliniske studier, hvis resultater tyder på, at opioider kan have en betydelig indflydelse på infektionssygdommes samt inflammatoriske og maligne sygdommes forløb og prognose. Herudover er der flere igangværende prospektive studier, hvis formål er at undersøge, om en perioperativt opioidbesparende strategi mindsker recidiv og metastasering ved forskellige kræftsygdomme. Umiddelbart påkalder især opioiders indflydelse på maligne sygdomme sig stor opmærksomhed, idet opioider udgør langt den vigtigste og hyppigste del af den medikamentelle smertebehandling til især kræftpatienter. Hvis valget af analgetisk behandling til kræftpatienter kan have en negativ effekt på sygdomsudvikling og -prognose, vil det medføre overvejelser om, hvorvidt man i højere grad skal anvende andre adjuvante analgetika og satse på opioidfrie eller opioidbesparende regimer i det omfang, det er muligt at tilvejebringe tilfredsstillende analgesi. I nogle af de dyreeksperimentelle studier [21, 24] indikeres det, at opioider kan kombineres med en perifer opioidreceptorantagonist, f.eks. MNTX, for at dæmpe tumorprogression, samtidig med at analgesi kan bevares. Især resultaterne af de prækliniske studier tyder på, at der kan være et øget behov for at anvende opioidfrie eller opioidbesparende behandlingsstrategier ved såvel kræftoperationer som operationer generelt, f.eks. ved at øge anvendelsen af perifer/neuroaksial blokade [19, 30]. Endelig må fremtidig klinisk forskning afgøre, om der er forskelle på opioiders immun-suppressive egenskaber, således som resultaterne af de prækliniske studier indikerer [9, 16]. I øjeblikket tyder prækliniske og enkelte kliniske studier på, at morfin kan være mere immunosupprimerende end tramadol og oxycodon [9, 16]. Sidstnævnte kan have stor betydning for især kræftpatienter, som er i langtidsbehandling med opioider i potentielt kurative forløb.

En del kemoterapeutika (antimetabolitter, antitumorantistoffer, topoisomerasehæmmere og mitosehæmmere) virker, når kræftceller deler sig. Her kunne det måske ligefrem være ønskeligt i perioder at stimulere kræftcellens deling under kemoterapibehandling gennem en aktivering af  $\mu$ OR. Ved at vælge en perifer  $\mu$ OR-agonist som f.eks. loperamid ville



## FAKTABOKS

Internationalt ligger Danmark på en tredjeplads, hvad angår forbruget af lægeordnede opioider pr. indbygger.

Morfin hæmmer immunsystemets cellers funktion via en central mekanisme.

Morfin kan øge HIV-1-replikation og -smitte.

Morfin kan øge spredning af visse kræftformer bl.a. via angiogenese.

Der kan være forskel i den immunmodulerende effekt af de enkelte opioider.

man kunne reducere de centrale bivirkninger, som opioider i øvrigt har [4].

Før overstående spørgsmål kan besvares, er der behov for at kortlægge, hvor og hvordan opioider virker på den enkelte celle/væv/sygdom, samt om effekten er  $\mu$ OR-medieret eller ej.

Hvis der i fremtidige kliniske studier findes opioideffekter på tumorprogression og -metastasering, vil dette sandsynligvis indgå som en væsentlig del af den onkologiske/palliative udredning, vurdering og behandling. Endelig er det også vigtigt at være opmærksom på, at smerter og kirurgisk stress i sig selv kan hæmme immunsystemet, og at smertebehandlingen ofte skal vurderes i en kompleks sammenhæng [3, 15].

## PERSPEKTIVER OG KONKLUSION

Der er behov for flere in vitro- og in vivo-forsøg for at kortlægge mekanismerne bag opioiders indflydelse på immunsystemet. Der er især behov for allerede på nuværende tidspunkt at gennemføre klinisk kontrollerede studier af forskellige typer og dosisniveauer af opioider til smertebehandling af kræftpatienter. Det er endvidere nødvendigt at afdække, om opioidbehandlingen har indflydelse på selve kræftbehandlingen, der omfatter kirurgi, kemoterapi og adjuverende behandling. Vi mener dog, at den foreliggende evidens vedrørende opioiders indflydelse på immunsystemet er for svag til, at man skal ændre den nuværende praksis vedrørende smertebehandling af kræftpatienter.

Dog bør forskning inden for dette område følges nøje, da prospektive kliniske studier, hvor prækliniske og retrospektive kliniske studiers resultater bekræftes, meget hurtigt kan få konsekvenser for klinisk praksis. Derimod bør opioiders indflydelse på immunsystemet i forbindelse med kirurgi tages i betragtning, og set i lyset af de mange u hensigtsmæssige bivirkninger opioider i øvrigt har, bør opioidbesparende smertebehandlingsregimer anbefales. Sidst-nævnte har i en årrække i tiltagende omfang været udmøntet i klinisk praksis.

**KORRESPONDANCE:** Svend Gundestrup, Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: svend@gundestrup.dk

**ANTAGET:** 24. september 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. januar 2014

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

#### LITTERATUR

- Jarlbæk L, Kehlet H, Sjøgren P. Det legale opioidforbrug i Danmark. Ugeskr Læger 2010;172:3173-8.
- Højsted J, Sjøgren P. An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. Curr Opin Anaesthesiol 2007;20:451-5.
- Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. Curr Pharm Des 2012;18:6034-42.
- Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The  $\mu$ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? Anesthesiology 2012;116:940-5.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2215-22.
- Stefano GB, Burrill JD, Labur S et al. Regulation of various genes in human leukocytes acutely exposed to morphine: expression microarray analysis. Med Sci Monit 2005;11:MS35-42.
- Singhal P, Kapasi A, Reddy K et al. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. Adv Exp Med Biol 2001;493:127-35.
- Steele AD, Henderson EE, Rogers TJ. Mu-opioid modulation of HIV-1 coreceptor expression and HIV-1 replication. Virology 2003;309:99-107.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesth Analg 2000;90:1411-4.
- Wang ZY, Wang CQ, Yang JJ et al. Which has the least immunity depression during postoperative analgesia – morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam? Clin Chim Acta 2006;369:40-5.
- Wang J, Charboneau R, Balasubramanian S et al. The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the mu-opioid receptor. J Leukoc Biol 2002;71:782-90.
- Fecho K, Maslonek KA, Dykstra LA et al. Evidence for sympathetic and adrenal involvement in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats. J Pharmacol Exp Ther 1996;277:633-45.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev 2000;52:595-638.
- Saurer TB, Carrigan KA, Ijames SG et al. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell. J Neuroimmunol 2006;173:3-11.
- Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet 2003;362:1921-8.
- Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K et al. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. Am J Hosp Palliat Care 2013;30:712-6.
- Gach K, Wyreńska A, Fichna J et al. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2011;384:221-30.
- Weingaertner IR, Koutnik S, Ammer H. Chronic morphine treatment attenuates cell growth of human BT474 breast cancer cells by rearrangement of the ErbB signalling network. PLoS One 2013;8:e53510.
- Leo S, Nuydens R, Meert TF. Opioid-induced proliferation of vascular endothelial cells. J Pain Res 2009;2:59-66.
- Deegan CA, Murray D, Doran P et al. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. Br J Anaesth 2009;103:685-90.
- Mathew B, Lennon FE, Siegler J et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. Anesth Analg 2011;112:558-67.
- Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. Br J Anaesth 1998;81:216-23.
- Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Neuroimmunomodulation 2004;11:255-60.
- Lennon FE, Mirzapourzadeh T, Mambetsariev B et al. Overexpression of the  $\mu$ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. Anesthesiology 2012;116:857-67.
- Singleton PA, Mambetsariev N, Lennon FE et al. Methylaltraxone potentiates the anti-angiogenic effects of mTOR inhibitors. J Angiogenesis Res 2010;2:5.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al. Can anaesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology 2006;105:660-4.
- Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al. Anaesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology 2008;109:180-7.
- Wuethrich PY, Hsu Schmitz S-F, Kessler TM et al. Potential influence of the anaesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. Anesthesiology 2010;113:570-6.
- Cummings KC, Xu F, Cummings LC et al. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study. Anesthesiology 2012;116:797-806.
- Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ et al. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. Contemp Clin Trials 2008;29:517-26.

## Ventrikeltumor er den hyppigste Epstein-Barr-virus-associerede cancerform

Trine Boysen<sup>1,2</sup> & Jeppe Friberg<sup>1,3</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut  
2) Hepatologisk Klinik, Rigshospitalet  
3) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V02130125

Siden 1960'erne er sammenhængen mellem Epstein-Barr-virus (EBV) og en række maligne sygdomme såsom Burkitts lymfom, Hodgkins sygdom samt nasopharynx- og spytkirteltumor blevet stadig mere velbeskrevet. Dog er det først igennem de seneste 20 år, at EBV er blevet sat i forbindelse med ventrikeltumor, der er en hyppig cancerform med høj mortalitet [1, 2]. På verdensplan er således ca. 8% af alle ventrikeltumortilfælde associeret til EBV, hvilket svarer til knap 80.000 nye tilfælde af EBV-associeret ventrikeltumor om året, og ventrikeltumor er dermed den hyppigst forekommende EBV-associerede malignitet

[3-5]. Vi vil i denne statusartikel belyse sammenhængen mellem EBV og udvikling af kræft med særlig fokus på ventrikeltumor.

### EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER FOR VENTRIKELTUMOR

Ventrikeltumor er den fjerdehyppigste kræftform på verdensplan, således rammes årligt knap 1 mio. mennesker af ventrikeltumor, hvilket svarer til knap 8% af alle nye kræfttilfælde [2]. Mortaliteten er meget høj, og ventrikeltumor er den næsthyppigste årsag til kræftrelateret død med mere end 700.000 dødsfald