

Opioidtherapie: Wirkung auf das Immunsystem beachten!

Eine Standardtherapie bei Opioiden gab es vor über 20 Jahren. Durch die kontinuierliche wissenschaftliche Forschung konnten mittlerweile aber viele Mechanismen geklärt werden, die massgeblich zu einer differenzierten Anwendung von Opioiden führten. Insbesondere der Aspekt einer immunsuppressiven Wirkung von Opioiden sollte beachtet werden.

Heinrich Binsfeld

Die verschiedenen Rezeptoren, an denen Opioide anbinden, und deren Bedeutung wurden untersucht (1). Es wurde festgestellt, dass Opioide Schmerzen lindern können, aber auch selbst Schmerzen steigern können (opioidinduzierte Hyperalgesie) (2). Auch die antiandrogene Wirkung von Opioiden wurde detektiert (OPIAD) (3). Opioide binden aber nicht nur an Opioidrezeptoren, sondern einige auch an Rezeptoren, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin beeinflussen (4, 5). Wieder andere binden an μ -Rezeptoren und NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren (6). Auch die Immunsuppression des Körpers kann durch Opioide verändert werden (7). Darüber hinaus beeinflusst die Pharmakokinetik der Opioide deren Wirkung auf den Organismus. Entscheidend ist hier, ob das Opioid renal ausgeschieden oder nur über die Leber abgebaut und eliminiert wird (8). Ebenso ist die Pharmakodynamik des Arzneimittels von grosser Bedeutung. Da wir in der Schmerztherapie fast ausschliesslich retardierte Opioide verwenden, ist hier die Halbwertsdauer (HWD) als In-vivo-Kriterium für die Qualität von Retardformulierungen bedeutsam (9). Die HWD ist definiert als die Zeitdauer, in der die Plasmakonzentration über der Hälfte der maximalen Konzentration ($\geq 50\% C_{max}$) liegt. Die HWD darf nicht mit der Eliminationshalbwertszeit verwechselt werden. Die Retardierung von Opioiden soll primär die analgetische Wirkdauer verlängern und dadurch die Einnahmefrequenz

verringern und somit die Compliance verbessern. Zusätzlich soll die verzögerte Freisetzung durch Verringerung der Fluktuationen, etwa von hohen Plasmakonzentrationen, die Rate von unerwünschten Wirkungen senken. Die HWD ist ein Kriterium für die Güte der betreffenden Retardformulierung hinsichtlich der Dauer der Wirkstofffreisetzung.

All dies muss bei der Anwendung von Opioiden differenziert und bedacht werden, sodass wir heute von einer individuellen, personalisierten Opioidtherapie sprechen.

So entwickeln viele Schmerztherapeuten eigene Bewertungsschemata, nach denen sie vorgehen, zum Beispiel gute Steuerbarkeit durch verminderte Plasmaeiweissbindung, Beeinflussung der Immunsuppression, Abbau durch die Leber oder die Nieren, Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen, Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit (10), Beurteilung der Verträglichkeit.

Für mich spielt die Suppression des Immunsystems eine grosse Rolle, da ich nicht möchte, dass meine Patienten neben ihren schweren Schmerzen noch zusätzlich eine Infektion erleiden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, Tumorpatienten und Patienten mit sehr hohem Leidensdruck. Opioide, die eine Immunsuppression bewirken, setze ich bei Patienten mit einer Autoimmunkrankheit, wie zum Beispiel bei der rheumatoiden Arthritis, ein (vgl. *Tabelle 1 und 2*).

Mechanismen der opioidinduzierten Immunsuppression

Wir wissen heute, dass Opioidrezeptoren an der Funktion von Immunzellen beteiligt sind (11). Opioidrezeptoren wurden auf der Oberfläche von unterschiedlichen Immunzellen gefunden. Opioide modellieren die Antworten der angeborenen und der erworbenen Immunabwehr. 2 Mechanismen der Opioidwirkung sind daran beteiligt: Der erste Mechanismus besteht in einer direkten Wirkung der Opiate auf die Opioidrezeptoren der Immunzellen, der zweite Mechanismus wird über das Nervensystem vermittelt; das heisst, die Opioide nehmen Einfluss auf das zentrale Nervensystem und die Hy-

MERKSÄTZE

- ▶ Die Anwendung von Opioiden sollte individuell und nicht standardisiert erfolgen.
- ▶ Die Suppression des Immunsystems ist nicht bei allen Opioiden im gleichen Masse vorhanden.
- ▶ Bei der Entscheidung für oder gegen einen Einsatz von Opioiden hilft die DIRE-Skala weiter.

Tabelle 1:

Opioidtherapie bei Schmerzpatienten – Anforderungen und Konsequenzen

Älterer Patient	Tumorpatient	Patient mit Führerschein	Patient mit akutem Schub einer rheumatoiden Arthritis
nicht erwünscht	nicht erwünscht	gewünscht	gewünscht
<ul style="list-style-type: none"> ▲ Immunsuppression ▲ Interaktion mit anderen Medikamenten ▲ kurze Wirkdauer 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Förderung der Metastasenbildung ▲ Schwächung der Körperabwehr ▲ Infektanfälligkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Vigilanz ▲ Steigerung der Konzentrationsfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Immunsuppression ▲ antiphlogistische Wirkung
Hydromorphon	Hydromorphon	Fentanylpflaster	Morphin

Tabelle 2:

Opioidtherapie bei verschiedenen Schmerzformen – Anforderungen und Konsequenzen

Patienten mit neuropathischem Schmerz	Patienten mit Hyperalgesie durch Opiode	Patienten mit neuropathischem Schmerz
<ul style="list-style-type: none"> ▲ μ-Antagonist + Noradrenalinwiederaufnahmehemmer ▲ Vermeidung der Immunsuppression 	μ -Antagonist + NMDA-Agonist	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Verhinderung der Hyperalgesie ▲ Zusätzliche Na-Kanal-Blockade ▲ Vermeidung der Immunsuppression
Tapentadol	D,L-Methadon	Buprenorphinpflaster

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

pothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) (12).

Lymphozyten und mononukleäre Phagozytose weisen klassische μ , κ - und δ -Bindungsstellen auf, die eine Signalerweiterung auslösen. Durch die Bindung an die Rezeptoren induzieren Opiode eine Reaktion in den Immunzellen (13, 14), wie zum Beispiel die Einleitung apoptotischer Prozesse, die zum Zelluntergang führen. Daneben soll es auch atypische μ_3 -Bindungsstellen an Lymphozyten, Astrozyten, Mikroglia und Endothelzellen geben.

Diese natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) reagieren sehr empfindlich auf Morphin, indem die Aktivität der NK-Zellen in vivo bei der Ratte, der Maus, dem Affen und dem Menschen herunterreguliert wird. Auch liegen Beweise vor, dass Morphin zu einer Veränderung der T-Zell-Funktion führt, wobei unabhängig von der induzierten Aktivität (CD[cluster of differentiation]-Aktivierung, antigenspezifische Reize, polyklonale Mitoseaktivität) die Reaktionen der T-Lymphozyten sich sowohl nach akuter als auch nach chronischer Morphineinnahme verringerten. Morphin induziert auch eine Aktivitätsabnahme der meisten Zytokine wie zum Beispiel Interleukin 2 und γ -Interferon über eine Beeinträchtigung der Genexpression. Morphin aktiviert die Steroidfreisetzung und führt dadurch zu einer Immunsuppression analog zu einer chronischen Stresseinwirkung. Zusätzlich steigert Morphin im Tiermodell auch die Pathogenität von Virusinfektionen. Es induzierte viral bedingte Erkrankungen wie die Leukämie, Sarkom und Herpes simplex (15).

Aus all diesen Erkenntnissen kann abgeleitet werden, dass der Wirtsorganismus durch die Einnahme von Morphin gegen eine Reihe von Infektionserregern geschwächt wird.

Morphin wirkt auf das Immunsystem durch:

- ▲ Unterdrückung der zytotoxischen Aktivität von NK-Zellen
- ▲ Förderung des Wachstums von implantierten Tumoren
- ▲ Unterdrückung der Lymphozytenantwort auf mitogene Stimulation
- ▲ Thymusatrophie
- ▲ Abnahme der Zahl der T-Lymphozyten
- ▲ Abnahme der T-Zell-Funktion
- ▲ Hemmung der Antikörperproduktion
- ▲ Hemmung der B-Zell-Aktivität
- ▲ Abnahme der Interferonspiegel
- ▲ Kortisolfreisetzung.

Eine opioidinduzierte Immundeprimierung ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn schon eine Belastung des Immunsystems vorliegt, wie zum Beispiel bei HIV(humanes Immundefizienzvirus)-Patienten oder bei Patienten in der perioperativen Phase, weil hier die Angst und der chirurgische Eingriff per se schon das Immunsystem belasten, sodass der zusätzliche Einsatz von Morphin die immunologische Antwort noch weiter schwächt. In einer solchen Situation ist naturgemäss ein Opioid von Vorteil, das keine immunsuppressive Wirkung aufweist.

Weit wichtiger ist jedoch die Frage, ob die opioidinduzierte Immundeprimierung negative Folgen auf eine Krebserkrankung hat. Tierstudien hierzu haben deutlich machen können, dass die Verabreichung von Morphin oder Fentanyl die metastatische Verbreitung eines Tumors begünstigt.

Experimentelle Untersuchungen zu Fentanyl zeigen eine Immunsuppression in der Therapie. Es wurden die Aktivität der NK-Zellen, die Zytokinproduktion und die Syntheserate von T-Zellen unter akuter Fentanylgabe nur geringgradig vermindert. Lag jedoch eine Dauergabe vor, war eine deutliche Beeinträchtigung der zellulären Immunkompetenz nachweisbar (7).

Tabelle 3:

**DIRE-Skala zur Eignung für eine längerfristige Opioidbehandlung:
Mit der DIRE-Skala lässt sich bewerten, ob bei einem Patienten eine längerfristige Opioid-
therapie infrage kommt. Das ist der Fall ab einem Gesamtpunktwert von 14.**

Faktor	Erläuterung
D Diagnose	<p>1 = Gutartige chronische Erkrankung mit minimalen objektiven Befunden oder keine spezifische Diagnose. Beispiele: Fibromyalgiesyndrom, Migräne, unspezifische Rückenschmerzen.</p> <p>2 = Langsam progrediente Erkrankung einhergehend mit mässigen Schmerzen oder gleichbleibendes Beschwerdebild mit mässigen objektiven Befunden. Beispiele: Beschwerden nach erfolgloser Rückenoperation, Rückenschmerzen mit moderaten degenerativen Veränderungen, neuropathische Schmerzen.</p> <p>3 = Fortgeschrittene Erkrankung, einhergehend mit starken Schmerzen und zugehörigen objektiven Befunden. Beispiele: schwere ischämische Gefässerkrankungen, fortgeschrittene Neuropathie, schwere Spinalkanalstenose.</p>
I insuffizientes Therapieansprechen/Therapieresistenz	<p>1 = Bisher erst wenige Therapieversuche, wobei der Patient sich rein passiv verhalten hat.</p> <p>2 = Die meisten gängigen Therapieverfahren wurden versucht, aber der Patient hat sich nicht voll auf die Behandlung eingelassen bzw. äussere Hindernisse haben ihn abgehalten (Kostenübernahme, Transport/Erreichbarkeit, andere körperliche Erkrankungen).</p> <p>3 = Der Patient lässt sich voll und ganz auf die Behandlung mit einer Palette von angemessenen Therapieverfahren ein, allerdings mit unzureichendem Therapieerfolg.</p>
R Risiken	R = Summe aus P + M + Z + S
P psychologisch/psychiatrisch	<p>1 = Belangvolle Auffälligkeiten der Persönlichkeit oder psychische Erkrankung, die die Behandlung beeinträchtigen. Beispiele: Persönlichkeitsstörung, belangvolle affektive Erkrankung, bedeutsame persönliche Konflikte.</p> <p>2 = Persönlichkeit oder psychische Verfassung überlagern die Behandlung moderat. Beispiele: Depression oder Angststörung.</p> <p>3 = Gute Kommunikation mit den Behandlern. Keine erkennbaren Auffälligkeiten der Persönlichkeit oder psychische Störungen.</p>
M Medikamente und Drogen	<p>1 = Aktueller oder kürzlicher Konsum illegaler Drogen, exzessiver Konsum von Alkohol oder Medikamentenmissbrauch.</p> <p>2 = Substanzkonsum zur Stressbewältigung oder positive Suchtanamnese, aktuell in Remission.</p> <p>3 = Keinerlei Suchtvorgeschichte. Nicht auf Medikamente oder andere Substanzen fixiert, keine übertriebene Medikamentengläubigkeit.</p>
Z Zuverlässigkeit/Glaubwürdigkeit	<p>1 = Vorgeschichte mit vielfältigen Auffälligkeiten: nicht bestimmungsgemässer Gebrauch von Medikamenten, hält vereinbarte Termine nicht ein, bringt nur selten etwas zu Ende.</p> <p>2 = Gelegentliche Compliance-Probleme, überwiegend zuverlässig.</p> <p>3 = Sehr zuverlässig in Bezug auf Medikamente, Terminvereinbarungen und Behandlung.</p>
S Soziale Unterstützung	<p>1 = Leben im Chaos. Kaum familiäre Bindung und nur wenige engere Beziehungen. Füllt kaum noch die üblichen Rollen im täglichen Leben aus.</p> <p>2 = Teilweise Beeinträchtigungen in zwischenmenschlichen Beziehungen und sozialen Rollen.</p> <p>3 = Unterstützung durch Familie bzw. andere enge Bezugspersonen. Eingebunden in Ausbildung oder Berufstätigkeit, keine soziale Isolation.</p>
E Erfolg der Behandlung	<p>1 = Erhebliche Funktionseinschränkungen und nur minimale Schmerzlinderung trotz moderater bis hoher Dosierung.</p> <p>2 = Mässiger Nutzen der Behandlung mit Funktionsverbesserungen in verschiedenen Bereichen (oder unzureichende Informationen – bisher noch kein Opioid versucht oder zu geringe Dosis oder zu kurze Behandlungsdauer).</p> <p>3 = Gute Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung sowie verbesserte Lebensqualität bei stabiler Dosis.</p>
Gesamt	D + I + R + E

Bewertung: 7–13: kein geeigneter Kandidat für längerfristige Opioidbehandlung; 14–21: kommt für längerfristige Opioidbehandlung in Betracht
 © des amerikanischen Originals: Miles Belgrade, Fairview Pain & Palliative Care Center, 2005; © deutsche Übersetzung: Dirk K. Wolter 2015, mit freundlicher Genehmigung und in Abstimmung mit Miles Belgrade

Unterschiede zwischen den Opioiden

Es ist auffällig, dass nicht alle Opioide im gleichen Masse immunsuppressive Eigenschaften besitzen. Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen verschiedener Opioide

auf eine mögliche Immunsuppression haben zwar keine eindeutigen Ergebnisse geliefert, jedoch konnte schlüssig demonstriert werden, dass Veränderungen der funktionellen Gruppe in der 6er-Position des Opioidgrundgerüsts Einfluss

auf eine immunsuppressive Wirkung haben. Nach Ersatz der bei Morphin vorliegenden OH-Gruppe durch eine Sauerstoffdoppelbindung, wie sie zum Beispiel bei Oxycodon und Hydromorphon vorliegt, oder durch Einführung einer Methylgruppe, wie beim Buprenorphin, kommt es zu einer Verringerung der immunsuppressiven Wirkung.

Buprenorphin

Das halbsynthetische Buprenorphin zeigt in experimentellen Untersuchungen eine fehlende Immunsuppression im Vergleich zu Fentanyl. Die akute und die chronische Gabe von Buprenorphin und Fentanyl führten bei der Maus für beide Pharmaka zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Bei Betrachtung der bekannten Daten ist zu berücksichtigen, dass Buprenorphin antagonistische Wirkqualitäten am κ -Rezeptor besitzt und dass eine κ -antagonistische Wirkung mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht wird. Der endogene κ -Rezeptor-Agonist ist verantwortlich für ein Ansteigen der Hyperalgesie und zeigt eine antinozizeptive Toleranz.

Da Buprenorphin nicht nur ein partieller selektiver μ -Rezeptor-Agonist, sondern auch ein Agonist am ORL-1 (opioid receptor-like 1)-Rezeptor sowie ein Antagonist am κ - und am δ -Rezeptor ist, ist festzustellen, dass die κ -Rezeptor-Antagonisierung zur Vermeidung der Hyperalgesie führt.

Buprenorphin verursacht ausserdem eine Natriumkanalblockade. Es konnte gezeigt werden, dass Buprenorphin eine differenzierte Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle NaV1.7 (tedrodotoxinsensitiv, TTXs) und NaV1.8 (tedrodotoxinresistent, TTXr) auslöst. So wirkt Buprenorphin wie ein potenter Natriumkanalblocker und interagiert mit der Lokalanästhetikumbindungsstelle. Prof. Dr. W. Koppert, Hannover, konnte weiter zeigen, dass in einem humanen Schmerzmodell für Buprenorphin eine lang anhaltende antihyperanalgetische Wirkung nachgewiesen wurde, die bei anderen selektiven μ -Opioidrezeptor-Agonisten fehlt (16).

Hydromorphon/Oxycodon

1920 wurde in Deutschland ein reiner Opioidagonist synthetisiert, der seit 1926 klinisch genutzt wird. Das Hydromorphon hat eine niedrige Plasmaeiweissbindung mit 8 Prozent, der Abbau über Glucuronidierung ist CYP(Cytochrom P450)-neutral und weist ein minimales Interaktionspotenzial für Kombinierbarkeit auf. Hydromorphon hat keine therapeutisch aktiven Metabolite, ist M6G(Morphin-6-Glucuronid)-frei und ist auch bei eingeschränkter Nierenfunktion nutzbar. Hydromorphon und Oxycodon zeigen im Tiermodell bei nachweisbarem antinozizeptivem Effekt keine immunsuppressive Wirkung (17).

Das D,L-Methadon bindet an μ -Rezeptoren und an NMDA-Rezeptoren. D-Methadon kann über die Bindung an NMDA-Rezeptoren die Herunterregulierung der μ -Opioidrezeptoren verhindern und wirkt somit einer Toleranzentwicklung entgegen (18).

Tapentadol

Tapentadol beeinflusst anders als Tramadol nicht die immunologischen Parameter (19). Die immunbeeinflussende Aktivität von Tramadol beruht hauptsächlich auf seinem serotonergen Mechanismus.

Langzeit-Opioidtherapie

Vor Beginn einer Langzeittherapie mit Opioiden ist immer die psychische und somatische Komorbidität abzuklären. Bei Hinweisen auf Angststörungen, Depressionen, Persönlichkeitsstörungen, somatoforme Störungen und bei Abhängigkeit/Missbrauch von psychotropen Substanzen ist eine Opioidtherapie in ein interdisziplinäres Behandlungskonzept einzubetten, sodass die Komorbidität berücksichtigt wird (20). Für die Langzeitanwendung sind grundsätzlich Opioide mit einer retardierten Galenik oder einer langen Wirkdauer zu bevorzugen und entsprechend der pharmakologischen Wirkdauer des verwendeten Opioids nach einem festen Zeitschema einzusetzen. Bei der Therapie ist es wichtig, nicht in die Situation eines «end-of-dose failure» zu kommen. Der Patient sollte rund um die Uhr eine ausreichende Analgesie haben.

DIRE-Skala

Wenn man zweifelt, ob man überhaupt Opioide einsetzen soll, gibt es mit der DIRE-Skala ein Tool, das hilft zu entscheiden, ob ein Patient mit nicht tumorbedingten Schmerzen mit Opioiden behandelt werden sollte oder nicht (Tabelle 3). Die DIRE-Skala verwendet Diagnosen (D), insuffizientes (I) Therapieansprechen, Risiken (R) und Erfolg (E) der Behandlung. Dieses Tool wurde 2005 von Miles Belgrade erstmals publiziert; 2015 erfolgte dann die deutsche Übersetzung durch Dirk K. Wolter mit Genehmigung von Miles Belgrade.

In der DIRE-Skala werden zugrunde liegende Diagnosen, Risiken und andere Schmerzparameter mit Punkten bewertet. Ab 14 von 21 Punkten ist der Patient für eine längerfristige Opioidtherapie geeignet. Grundsätzlich sollte beachtet werden, dass nur Retardgaleniken angewendet werden, um ein Suchtpotenzial zu minimieren. Bedarfsmedikationen sind zu vermeiden. Es gilt, nicht medikamentöse Massnahmen voll auszuschöpfen, denn Opioide sollten nicht die alleinige Therapie sein. Mit diesem Tool ist es aber möglich, eine fehlerhafte Opioidanwendung zu minimieren und so auch Missbrauch und Abhängigkeitsentwicklungen zu vermeiden (21). ▲

Dr. med. Heinrich Binsfeld

Algesiologe DGS

Facharzt für Anästhesiologie und Innere Medizin

Notfallmedizin, Umweltmedizin, spezielle Schmerztherapie
D-48317 Drensteinfurt

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 8/23. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Al-Hasani R, Bruchas MR: Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011 Dec;115(6):1363-1381; doi: 10.1097/ALN.0b013e318238bba6.
2. Koppert W: Opioid-induzierte Hyperalgesie. *Pathophysiologie und Klinik [Opioid-induced hyperalgesia. Pathophysiology and clinical relevance]*. *Anaesthesist*. 2004 May;53(5):455-466; doi: 10.1007/s00101-004-0669-1.
3. Wirz S: Antiandrogene Wirkungen von Opioiden. *Schmerzmedizin*. 2021;37(6): 26-34.
4. Rickli A et al.: Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol*. 2018;175(3):532-543; doi: 10.1111/bph.14105.
5. Radoi V et al.: Non-Peptide Opioids Differ in Effects on Mu-Opioid (MOP) and Serotonin 1A (5-HT1A) Receptors Heterodimerization and Cellular Effectors (Ca²⁺, ERK1/2 and p38) Activation. *Molecules*. 2022;27(7):2350; doi: 10.3390/molecules27072350.
6. Verrico CD et al.: MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;189(4):489-503; doi: 10.1007/s00213-005-0174-5.
7. Sacerdote P: Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(1):14-18; doi: 10.1097/SPC.0b013e3282f5272e.
8. Freye E: Pharmakokinetik der Opiode: Bedeutung für den praktischen Einsatz. In: *Opiode in der Medizin*. 2010: Springer, Berlin, Heidelberg; https://doi.org/10.1007/978-3-540-88797-3_20.
9. Özgör L: Pelletgalenik: Retardiertes Opioid einmal pro Tag. *Schmerzmedizin*. 2019; 35(2):64; <https://doi.org/10.1007/s00940-019-1042-4>.
10. Sabatowski R et al.: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(1):38-47; doi: 10.1016/s0885-3924(02)00539-0. PMID: 12565187.
11. Azad S: Opioidinduzierte Immunsuppression als klinisch relevantes Problem?, *Anaesthesist*. 2009;58:5-6; <https://doi.org/10.1007/s00101-008-1497-5>.
12. Freye E: Einsatzgebiete der Opiode in der Medizin. In: *Opiode in der Medizin*. 1991: Springer, Berlin, Heidelberg; https://doi.org/10.1007/978-3-662-09102-9_1.
13. Silverman MS: The macrophage in cellular and humoral immunity. *J Reticuloendothel Soc*. 1970;8(2):105-123.
14. Bayer BM et al.: Tolerance and crosstolerance to the suppressive effects of cocaine and morphine on lymphocyte proliferation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;53:227-234; doi: 10.1016/0091-3057(95)00188-3.
15. Welters I: Opiode und Immunsuppression. *Anaesthesist*. 2003;52:442-452; <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0506-y>.
16. Wala EP, Holtman JR Jr: Buprenorphine-induced hyperalgesia in the rat. *Eur J Pharmacol*. 2011;651(1-3):89-95; doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.083.
17. Wala EP et al.: Buprenorphine-induced hyperalgesia in the rat. *Eur J Pharmacol*. 2011;651(1-3):89-95; doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.083.
18. Coaccioli S et al.: Hydromorphone does not influence the immune response in patients affected by chronic pain. *Clin Ter*. 2013;164(2):e97-9; doi: 10.7417/CT.2013.1539.
19. Gorman AL et al.: 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. *Neurosci Lett*. 1997;223(1):5-8; doi: 10.1016/s0304-3940(97)13391-2.
20. Zajączkowska R et al.: Tapentadol - a representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacol Rep*. 2018;70(4):812-820; doi: 10.1016/j.pharep.2018.01.005.
21. Häuser W et al.; Koautoren für die Konsensusgruppe der 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie LONTS: Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen [Recommendations of the second update of the LONTS guidelines : Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain]. *Schmerz*. 2020;34(3):204-244; doi: 10.1007/s00482-020-00472-y.
22. Belgrade MJ et al.: The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain. *J Pain*. 2006;7(9):671-681; doi: 10.1016/j.jpain.2006.03.001.