

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22623> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Boom, Maria Catharina Anna

Title: Opioid therapy : a trade-off between opioid-analgesia and opioid-induced respiratory depression

Issue Date: 2013-12-03

CHAPTER 8
SAMENVATTING &
CONCLUSIES

8.1 SAMENVATTING

Ondanks veel bijwerkingen blijven opioïden de eerste keus in de behandeling van ernstige acute pijn in de huidige tijd.

In dit proefschrift wordt de invloed van sterke opioïden, gebruikt in de behandeling van ernstige acute en chronische pijn, op de controle van de ademhaling bediscussieerd. Dit effect op de ademhaling, een bijwerking, wordt ook gerelateerd aan het gewenste effect, analgesie.

Het onderwerp van de opioïd-geïnduceerde ademhalingsdepressie is zeer relevant, aangezien er regelmatig slachtoffers vallen als gevolg van deze ademhalingsdepressie.

In sommige gebieden, zoals de US en Canada, is het aantal slachtoffers als gevolg van legaal voorgeschreven geneesmiddelen (voornamelijk opioïden voorgeschreven voor chronische niet-kanker pijn en slaapmiddelen voor angst en slaapstoornissen) met een beangstigend aantal van 70 doden per dag.^{1,2}

In **hoofdstuk 2** worden de ernstige ademhalingsbijwerkingen van opioïden en hun relevante farmacokinetiek en -dynamiek bediscussieerd in het eerste gedeelte van het hoofdstuk. Opioïden induceren ademhalingsdepressie via activatie van de μ -opioïd receptoren (MORs) op specifieke lokaties in het centrale zenuwstelsel, waaronder het pre-Bötzinger complex, een gebied in de pons wat het ademhalingsritme genereert.

Een onderscheid wordt gemaakt tussen volledige en partiële MOR-agonisten. Volledige opioïd-agonisten, zoals morfine en fentanyl, hebben invloed op de ademhaling met in- en uitwerkingsprofielen ('onset and offset profiles') die in eerste instantie vooral bepaald worden door de overgang van het opioïd naar de lokatie van de receptor, terwijl de effecten van partiële MOR-agonisten, zoals buprenorphine, veroorzaakt worden door overgang naar de lokatie van de receptor, in combinatie met receptor-kinetiek, in het bijzonder de dissociatiekinetiek. In het tweede gedeelte van het hoofdstuk worden mogelijkheden voor antagoneeren van ademhalingsdepressie besproken. Opioïd-geïnduceerde ademhalingsdepressie (OIRD) kan geantagoneerd worden door de opioïd receptor antagonist naloxon, een middel met een korte eliminatie-halfwaardetijd (30 min). De snelheidsbeperkende factor bij antagonisme van een opioïd-effect door naloxon is de receptorkinetiek van de opioïd-agonist die antagonering behoeft. Middelen met een langzame dissociatiekinetiek (buprenorphine) hebben een continue naloxon-infusie nodig, terwijl middelen met een snelle kinetiek (fentanyl) volledige omkering van het effect zullen laten zien na een enkele dosering naloxon. Aangezien naloxon niet-selectief is en analgesie ook teniet doet, wordt er door diverse farmaceutische industrieën gewerkt aan het ontwikkelen van middelen die ademhalingsdepressie opheffen, maar het analgetisch effect niet. Zulke middelen zijn onder andere ampakines en 5HT receptor agonisten, welke gericht zijn op het selectief doen toenemen van de ademhalingsprikkel. Een nieuw aangrijpingspunt is gericht op het verminderen van ademhalingsdepressie door opioïd activatie van (micro-)glia cellen in de pons en de hersenstam, gebruik makend

van microglia-cel stabiliserende middelen. Aangezien deze benadering tegelijkertijd een positieve invloed heeft op het analgetisch effect van opioïden, lijkt dit een aantrekkelijke mogelijkheid ten opzicht van de klassieke antagoneringsmethoden.

In **hoofdstuk drie** worden de dynamische effecten van het potente opioïd remifentanil op de ademhaling beschreven en wordt er een wiskundig model van ademhalingsdepressie ontwikkeld. Studies zoals hier beschreven worden zelden verricht vanwege de complexiteit van het ademhalingsstelsel. We laten hier zien dat een model met een intact feedback systeem van koolstofdioxide op ademhaling (zogenaamde non-steady-state modellen), wat op juiste wijze de complexe interactie tussen geneesmiddelenconcentratie, PCO_2 en ademhaling incorporeert, een bruikbare beschrijving en voorspelling van geneesmiddeleneffect geeft. We onderzochten het effect van remifentanil op ademhaling zowel met als zonder een achtergrondinfusie van propofol.

Tien gezonde mannelijke vrijwilligers ontvingen remifentanil infusies met verschillende toedieningssnelheden (doelconcentraties in plasma 4 tot 9 $ng \cdot ml^{-1}$ bij infusiesnelheden van 0.17 tot 9 $ng \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$), zowel 'wakker' als met een achtergrondinfusie van laaggedoseerd propofol. De data werden geanalyseerd met een non-lineair model, bestaande uit twee additieve lineaire gedeelten, waarvan één het deprimerende effect van remifentanil op ademhaling beschrijft, en één het stimulerende effect van koolstofdioxide op diezelfde ademhaling.

Het model beschreef de gevonden waarden adequaat, inclusief het optreden van apneu. De belangrijkste modelparameters waren: C_{50} voor ademhalingsdepressie met een geschatte waarde van $1.6 \pm 0.03 \text{ ng} \cdot ml^{-1}$ (median \pm SE), de responsecurve (i.e. de 'gain') van het ademhalingscentrum (G) met een geschatte waarde van $0.42 \pm 0.1 \text{ L} \cdot min^{-1} \cdot Torr^{-1}$ en de remifentanil bloed effect-site equilibratie halfwaardetijd ($t_{1/2k_{e0}}$) met een waarde van $0.53 \pm 0.2 \text{ min}$. Propofol veroorzaakte een 20 tot 50% afname van de C_{50} en G maar had geen effect op de $T_{1/2k_{e0}}$. Apneu trad alleen op tijdens propofol-infusie. Een simulatiestudie liet een toename in apneu-duur zien bij infusie snelheden van 2.5 tot 0.5 $ng \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$ gevolgd door een afname van deze duur. Bij snelheden $< 0.31 \text{ ng} \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$ werd er geen apneu gezien. Dit is gerelateerd aan de langzamere toename van CO_2 bij een langzamere infusieduur. Deze studie laat zien dat de wiskundige beschrijving van het ademhalingsdeprimerende effect van remifentanil in combinatie met het stimulerende effect van koolstofdioxide mogelijk is. Verder staat het de voorspelling van het gedrag van het opioïd toe, en kan het gebruikt worden om infusie-regimes te ontwikkelen gericht op het behoud van spontane ademhaling, zelfs bij hoge doseringen remifentanil. Met het gepresenteerde model zijn we in staat geweest enige beperkingen van de modellen van eerdere studies op te heffen.

Verder onderzoek is noodzakelijk om nog een vierde en vijfde factor aan het model te kunnen toevoegen, naast geneesmiddelenconcentratie, ademhaling en CO_2 , namelijk pijn en bovensteluchtwegobstructie. Deze factoren hebben respectievelijk een stimulerend (pijn)

en verstorend (bovenste luchtwegopstructie) effect op de regulatie van de ademhaling. Beide factoren zijn aanwezig in onze (vaak obese) patiëntenpopulatie die behandeld wordt met opioïden om uiteenlopende redenen (zoals postoperatieve pijnstilling, chronische pijnstilling, sedatie voor diagnostische procedures, dyspnoe, palliatie). Vaak is hun aanwezigheid echter meer intermitterend dan continue, wat implementatie in een voorspellend model zeer moeilijk, maar hopelijk niet onmogelijk maakt.

Het integreren van zowel werking als bijwerking van opioïden is belangrijk, aangezien het vergelijking van netto-effectiviteit van opioïden mogelijk maakt. In **hoofdstuk 4** wordt een verkennende studie van het effect van fentanyl op analgetisch effect en ademhalingsdepressie gepresenteerd. Deze is verricht teneinde voor fentanyl 'risk-benefit' (ie. de verhouding werking-bijwerking) of 'Utility Functions' te construeren, een nieuw concept binnen het beschrijven van effecten van opioïden. Twaalf vrijwilligers ontvingen een 3.5 mcg.kg⁻¹ fentanyl-injectie op twee verschillende studiedagen. Bij de ene gelegenheid werd de ademhaling gemeten bij een gecontroleerde verhoogde uitademingskoolstofdioxide-concentratie, op de andere dag werd pijnstilling gemeten middels elektrische stimulatie. Tijdens beide sessies werd arterieel plasma afgenomen. De data werden geanalyseerd middels een farmacokinetisch-farmacodynamisch (PK-PD) model op populatieniveau. Tweemaal 9.999 simulaties werden verricht, gebruikmakend van de PK-PD-parameter schattingen en hun variabiliteit, waarbij gesimuleerde proefpersonen 3.5 mcg.kg⁻¹ fentanyl toegediend kregen. De uiteindelijke uitkomsten werden gebruikt om 'Utility Functions', gedefinieerd als de waarschijnlijkheid om 50% pijnstilling te verkrijgen (gemeten als een toename van 50% tolerantie ten aanzien van de elektrische pijntest) minus de waarschijnlijkheid om 50% ademhalingsdepressie te verkrijgen. 'Utility functions' werden zowel voor het concentratiedomein (UFc) als het tijddomein (UfT) geconstrueerd. De PK-PD analyse liet zien dat fentanyl een ongeveer tweemaal grotere 'onset/offset' en een tweemaal grotere potentie met betrekking tot ademhalingsdepressie - in vergelijking met de analgesie - liet zien. De geconstrueerde Utility Functions lieten negatieve UFc waarden bij effect-site-concentraties > 0.5 ng.ml⁻¹ en negatieve UfT waarden in de eerste 90 min volgend op de 3.5 mcg.kg⁻¹ bolus-infusie. Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat een succesvolle constructie van klinisch relevante utility functions mogelijk is. UF van andere opioïden kunnen geconstrueerd worden vanuit eerder onderzoek uit ons laboratorium. Eén van deze opioïden, morfine, laat UFc -en UfT-waarden zien die positiever zijn dan die van fentanyl. Terwijl dit suggereert dat morfine een lagere kans heeft dan fentanyl op het produceren van ademhalingsdepressie voor een gegeven hoeveelheid analgesie, is het belangrijk alert te blijven, aangezien ernstige ademhalingsdepressie in een individuele patient mogelijk blijft, zelfs bij een lage dosering morfine. Verdere studies zouden het vraagstuk van de toepasbaarheid van UF onder klinische omstandigheden moeten beoordelen, evenals de invloed van pijn op de uitkomsten. Vooralsnog kan geconcludeerd worden dat de Utility Function zinvol is in geneesmiddelenselectie in

geneesmiddelenontwikkelingsprogramma's en doseringselectie voor experimentele fase III studies.

In **hoofdstuk 5** wordt een fase I studie gepresenteerd, waarin het effect van een experimenteel opioïd van Mundipharma Research Ltd (Cambridge, UK), te weten MR30365/07, met een hoge affiniteit voor de drie klassieke opioïdreceptoren (MOR, de δ -opioïdreceptor, DOR, en de κ -opioïdreceptor, KOR) en een lage affiniteit voor de recent ontdekte opioïd-receptor-like (ORL1) receptor, op ademhaling en analgesie werd vergeleken met fentanyl, een selectieve MOR-agonist met een hoge affiniteit die bij hoge doseringen, dosisafhankelijke ademhalingsdepressie en apneu laat zien. Binnen deze dubbelblinde gerandomiseerde en gecontroleerde studie namen 46 gezonde mannelijke proefpersonen deel aan een ademhalings-studie, en 46 anderen aan een analgesie-studie. In elke groep ontvingen zes personen placebo, twintig ontvingen MR30365/07 (vier ontvingen 0.0125, zes 0.075, zes 0.125 en vier 0.15 mcg.kg⁻¹) en twintig ontvingen fentanyl (vier ontvingen 0.5, zes 1.0, zes 2.0 en vier 3.0 mcg.kg⁻¹). Zowel de actieve als de placebobehandeling werd toegediend in 10 minuten. Ademhaling werd gemeten op een breath-to-breath basis (i.e. iedere ademhalingsteug werd gemeten) bij een op een vast niveau gefixeerde verhoogde uitademingskoolstofdioxide. Pijnstilling werd gemeten door bepaling van de pijnwaarnemingsdrempel op een elektrische pijnstest.

Fentanyl liet een typisch dosis-afhankelijk effect zien in ademhalingsdepressie en analgesie. MR30365/07 liet een dosis-afhankelijke ademhalingsdepressie zien met een plafond effect beginnend bij dosering 0.075 mcg.kg⁻¹, met een minimum-ademhaling van 32.8% van de baseline. Er werd geen plafondeffect werd gezien bij de analgetische effecten van MR30365/07 over het geteste doseringsinterval. MR30365/07 was ongeveer 18 maal potenter dan fentanyl in het produceren van analgesie. Deze data zijn veelbelovend in de zin dat dit een opioïd lijkt met een beperkt effect op ademhaling (tenminste over het gemeten doseringsinterval) met behoud van analgetische effectiviteit. In tegenstelling tot buprenorphine, wat een soortgelijk gedrag laat zien, is dit middel een volledige agonist van MOR. Mogelijk is het gunstige gedrag van MR30365/07 te danken aan een agonistisch effect op de KOR, alhoewel andere mechanismen niet uitgesloten kunnen worden (inclusief een wisselend effect op de activering van 'second messengers' en intracellulaire signaaleiwitten). Verdere studies zijn nodig om het effect van dit opioïd bij hogere doseringen te beoordelen, zowel in klinische omstandigheden als in combinatie met andere middelen (zoals sederende middelen) om te zien of het plafond-effect in ademhalingsdepressie aanhoudt.

Chonopharmacologie bestudeert het effect van het tijdstip van toediening van een geneesmiddel op het gemeten effect. Dit kan grote invloeden hebben op de klinische praktijk en is mogelijk een belangrijke oorzaak van variabiliteit in effect van opioïden. In hoofdstuk 6 wordt de invloed van moment van toediening op fentanyl-geïnduceerde

analgesie geëvalueerd. Acht gezonde vrijwilligers ontvingen 2.1 mcg.kg⁻¹ fentanyl intraveneus om 2 PM en 2 AM, met tenminste twee weken tussen de verschillende gelegenheden, acht anderen ontvingen deze infusie om 8 AM en 8 PM. Hittepijn-metingen, gebruikmakend van een thermode geplaatst op de huid, werden op gezete tijden verricht gedurende 3 uur, en Visual Analogue Scores (VAS) werden afgenomen om de pijnstilling te evalueren. De data werden gemodelleerd met een sinusoidvormige functie – met behulp van het statistiekprogramma NONMEM. Er werd een significant circadiaan ritme in het analgetisch effect van fentanyl gevonden. Variaties werden gezien in piek-analgetisch effect, duur van het effect en het optreden van hyperalgesie. Een piek in pijnstilling trad laat in de middag op (5:30 PM) en een dal vroeg in de ochtend (5:30 AM). Het verschil tussen de piek en het dal in pijnstillingseffect was een VAS-score van 1.3 tot 2 cm. Slechts om 2 AM gaf fentanyl een kleine maar significante periode van hyperalgesie volgend op analgesie. Er werden geen significante verschillen gevonden voor uitgangsscore in pijn, sedatie of toename van uitademings-CO₂ concentratie. De mogelijke invloed van het circadiane ritme kan een direct effect zijn van gedeelde signaalpaden van het circadiane systeem en het opioïd-respons systeem of een indirect effect via 24-uurs variaties in hormonen of endogene opioïd-eiwitten die de pijnrespons en/of het analgetisch effect van fentanyl beïnvloeden.

Deze data laten een klein maar significant effect zien van het circadiane ritme op fentanyl geïnduceerde analgesie. Het blijft de vraag of zulke effecten van belangrijke invloed zullen zijn temidden van alle andere effecten (zoals bijvoorbeeld geslacht, leeftijd, onderliggende aandoening, comedicatie, angst en genetische effecten) die een rol spelen in klinische omstandigheden.

8.2 CONCLUSIES

De volgende conclusies kunnen getrokken worden uit de data gepresenteerd in dit proefschrift:

1. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat de huidige gebruikte opioïden levensbedreigende effecten kunnen hebben op de ademhaling. Ondanks onze inspanningen om OIRD te begrijpen, is een individuele voorspelling van het ontwikkelen van OIRD slechts beperkt mogelijk, en is titreren naar effect de veiligste optie indien patiënten met potente opioïden behandeld worden. Dit geldt voor alle patiënten die opioïden krijgen, onafhankelijk voor welke indicatie.
2. Het ideale middel voor het antagoneren van ademhalingsdepressie is nog niet gevonden. Op dit moment lijkt naloxon het juiste middel, alhoewel omkering van OIRD samengaat met verlies van analgetisch effect. Nieuwe antagonisten, werkend via niet-opioïdreceptor gemedieerde wegen, worden op dit moment onderzocht en zijn gericht op omkering van OIRD zonder remming van het analgetisch effect.
3. Wiskundig modelleren van non-steady state effecten van ademhalingsdepressie door opioïden is niet alleen mogelijk, maar levert ook klinisch bruikbare resultaten op.

Ondanks adequate voorspellingen van een middel op populatie-niveau, levert het model geen goede resultaten bij voorspellingen voor het individu.

4. 'Utility functions' kunnen dienen als wiskundige beschrijving van de ratio werking-bijwerking van een geneesmiddel. De 'utility function' van fentanyl is voornamelijk negatief, behoudens bij lage doseringen, implicerend dat voor de geteste doseringsintervallen de kans op een bepaalde mate van ademhalingsdepressie de kans op eenzelfde mate van analgesie overtreft. Alhoewel deze beschrijving toepasbaar lijkt in experimentele en fase I/II/III settings, heeft de toepassing in de kliniek nader onderzoek nodig.

5. De Anesthesia & Pain Research Unit is speciaal geschikt voor het bestuderen van het effect van experimentele geneesmiddelen op ademhaling en analgesie. Een voorbeeld van een dergelijk middel is MR30365/07, een opioïd werkend op alle drie klassieke opioïd-receptoren. In tegenstelling tot fentanyl produceert dit middel een plafond-effect in ademhalingsdepressie maar niet in analgesie over het gemeten doseringsinterval.

6. Fentanyl-geïnduceerde pijnstilling wordt beïnvloed door het circadiane ritme met een toegenomen effectiviteit tijdens de late uren van de middag. Of zulke effecten van belang zijn in klinische omstandigheden blijft voorsnog onduidelijk.

REFERENTIES

1. O'Keefe S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Eng J Med* 2010; 363:1981-1983;
2. (Anonymous author) Four ways to reduce deaths from prescription drugs. *USA Today*; February 22, 2012, page 9a

