



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Countermeasures of opioid-induced respiratory depression

Algera, M.H.

### Citation

Algera, M. H. (2023, November 16). *Countermeasures of opioid-induced respiratory depression*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3663161>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3663161>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting en conclusies

---

Dit proefschrift bevat een reeks onderzoeken die zich richten op farmacologische behandeling van de door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie. Opioïden zijn effectieve en krachtige pijnstillers waarvan het gebruik oorspronkelijk beperkt was tot acute perioperatieve pijn en doorbraakpijn bij kanker. Tegenwoordig worden opioïden toenemend voorgeschreven door medisch specialisten zoals huisartsen, anesthesiologen en pijnartsen voor chronische niet-oncologische pijn zoals musculoskeletale pijn. Alhoewel het effectieve pijnstillers zijn, kunnen ze meerdere nadelige effecten veroorzaken variërend van mild tot ernstig. Verslaving en ademhalingsdepressie zijn bijwerkingen met potentieel ernstige gevolgen. De door opioïden geïnduceerde ademhalingsdepressie (OIRD) kan dodelijk zijn, vooral wanneer het gecombineerd wordt met andere sederende middelen (zoals alcohol en/of slaapmedicatie).

Het aantal sterfgevallen als gevolg van opioïden bedroeg 80.000 mensen in 2021 in de Verenigde Staten (VS)<sup>1</sup>, dit is de afgelopen jaren flink toegenomen. Echter niet alleen de VS wordt geconfronteerd met deze opiaat epidemie, ook in andere westerse landen zien we een grote toename van het opioïden gebruik. In Nederland waren in 2017 500.000 oxycodon gebruikers (een stijging van 500% sinds 2008) en 500.000 tramadol gebruikers <sup>2</sup>.

Over het algemeen zijn opioïden veilige medicijnen indien ze voorgeschreven of toegediend worden door een arts en de patiënt zich strikt houdt aan de adviezen van de arts over veilig gebruik. Echter, het voorschrijfgedrag van artsen met beperkte kennis van veilig opioïden gebruik, misbruik van voorgeschreven recepten of gebruik van illegaal verkregen opioïden, zijn van grote zorg vanwege het risico op overdosering wat tot dodelijke ademhalingsdepressie kan leiden. Hier is een tegenmaatregel vereist<sup>3,4</sup>. De rode draad door mijn thesis is het exploreren van potentiële tegenmaatregelen voor OIRD.

Dit proefschrift beschrijft de opioïdreceptor-antagonist naloxon en verschillende respiratoir stimulerende middelen, (**Hoofdstuk 1**), de partiële opiaatagonist buprenorfine (**Hoofdstuk 6**), en twee agnostische respiratoir stimulerende middelen (tianeptine, **Hoofdstuk 5**, en thyreotropinevrijmakend hormoon (TRH), **Hoofdstuk 3 en 4**). Deze middelen hebben geen interactie met het endogene opioïdensysteem, derhalve blijft het effect van opioïden op het ademhalingscentrum in de hersenstam en het gewenste analgetisch effect onaangetast. De ademhaling wordt gestimuleerd via verschillende neurale pathways. Naast de ademhalingsstimulantia die in dit proefschrift besproken worden, zijn er verschillende andere ademhalingsstimulantia en andere tegenmaatregelen die worden ontwikkeld en/of bestudeerd. (Zie tabel 1, hoofdstuk 8, voor werkzaamheid en beperkingen)<sup>5</sup>. Deze omvatten niet-opioïde middel zoals stoffen die aangrijpen op de cannabinoïde type 2-receptor en ketamine, hormonen zoals oxytocine, nicotine-acetylcholinereceptor agonisten, ampakines, serotoninereceptoragonisten (nb sommige 5HT-agonisten produceren respiratoire depressie)<sup>5</sup>, antioxidanten, medicijnen die

hypoxie simuleren bij de carotislichamen, sekwestratie of scrubbertechnieken inclusief container moleculen en vaccinatie tegen opioïden, en tot slot opioïden met een hoge receptoraffiniteit maar minimale ademhalingsdepressie zoals nalbuphine en butorfanol, naast buprenorfine.

**Hoofdstuk 1** beschrijft de noodzaak van effectieve medicatie die de potentieel letale bijwerking OIRD kan behandelen. Dit is van groot belang gezien de toename in het gebruik van opioïden. Een aantrekkelijk alternatief voor naloxon zou een non-opioïd respiratoir stimulerend geneesmiddel kunnen zijn, dat toegediend kan worden als noodmedicatie, of gecombineerd kan worden met opioïden als een preventieve maatregel (bijv. oxycodon tabletten gecoat met een respiratoir stimulant). Naloxon heeft significante limitaties en is daardoor beperkt toepasbaar bij potente opioïden, zoals fentanyl en carfentanyl, opioïden die worden overgedoseerd buiten een ziekenhuissetting en voor opioïden die gebruikt worden voor hedonistische doeleinden. Hieronder geef ik een samenvatting van de resultaten per studie.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van recente humane studies waarin omkeerbaarheid van OIRD met behulp van PK/PD modellen beschreven wordt. Deze modellen beschrijven en voorspellen het tijdsverloop van de farmacokinetiek (PK) en de farmacodynamiek (PD) van opioïden en de geneesmiddelen die de OIRD tegen gaan. De PK/PD modellen hebben verschillende basisstructuren om zo de specifieke farmacologische mechanismen van het aangrijpen van de omkeringsmiddelen op het effect van opioïden op de ademhaling in kaart te brengen. Het effect van naloxon, wat concurreert met een opioïd bij de opiaatreceptor, wordt beschreven door een gecombineerd effectcompartiment receptor bindingsmodel om de snelheid te kwantificeren op het niveau van geneesmiddelen distributie en receptor kinetiek. De effecten van de omkeringsmiddelen danwel de ademhalingsstimulerende middelen die werken via niet opioïdergische routes, zoals ketamine en het experimentele medicijn ENA001/GAL021. Dit wordt beschreven door fysiologische modellen, waarin ademhalingsstimulerende middelen werken via de CO<sub>2</sub> chemosensitieve en/of de niet-CO<sub>2</sub> afhankelijke ventilatie. De PK/PD analyses laten zien dat alhoewel omkering strategieën effectief kunnen zijn onder sommige omstandigheden, er ook omstandigheden zijn waarin de omkering minder effectief is of zelfs onmogelijk. Model-gebaseerd medicijnontwikkeling is gewenst om een 'ideaal' omkeringsmiddel of stimulerend middel te creëren. Zo'n ideaal middel beïnvloedt de opioïde receptor kinetiek niet en interfereert daardoor dus ook niet met de analgesie. Bij voorkeur snel werkend, met een langdurige werkingsduur en met een beperkt bijwerkingsprofiel.

In **hoofdstuk 3 en 4** worden mogelijke strategieën voor omkering van OIRD met de hypothalamische neuromodulator thyreotropinevrijmakend hormoon (TRH) bestudeerd. We bespreken de resultaten van dierstudies uitgevoerd door onze collega Joseph Cotten in Massachusetts Algemeen Ziekenhuis in Boston en humane studies uitgevoerd door onze onderzoeksgroep. Daarnaast hebben we een systemische literatuur search uitgevoerd waarbij we 52 bruikbare artikelen over het effect van

TRH en TRH-analogen op de ademhaling en het vermogen om OIRD te antagoniseren. Studies met dieren (zowel wakker als onder anesthesie) en mensen werden geïncubeerd. De dierstudies laten zien dat TRH en het TRH analoog taltirelin de ademhaling stimuleert via een effect op het preBötzing-complex (preBötC), een essentieel ademhalingsritme genererend gebied binnen het in de hersenstam gelegen ademhalingsnetwerk. Het respiratoir stimulerend effect kan verband houden met het analeptisch effect van TRH. In wakkere knaagdieren en knaagdieren onder anesthesie, lieten TRH en taltirelin een afname van de morfine en sufentanil-geïnduceerde respiratoire depressie zien doordat zij een snelle en oppervlakkige ademhaling veroorzaakten. Taltirelin veroorzaakte echter wel een verslechtering van de opiaat geïnduceerde spierrigiditeit. Het versnelde ademhalingspatroon verhoogt wel de ademarbeid, dode ruimte ventilatie, atelectase, verslechtert de V/Q mismatch en veroorzaakt hypoxie. In wakkere mensen, leidde continue infusie van intraveneus TRH met doses tot 8 mg niet tot antagonisme van remifentanil-geïnduceerde ademhalingsdepressie. Dit is gerelateerd aan onvoldoende penetratie van TRH in het hersencompartiment, maar mogelijk zijn er ook andere verklaringen. Er is geen menselijke data van taltirelin beschikbaar. Concluderend laten dier en humane studies zien dat TRH geen haalbare antagonist van OIRD is. Meer onderzoek is nodig naar het effect en de veiligheid van TRH's potente en lang werkend analoog taltirelin, omdat dit een veelbelovende antagonist van OIRD lijkt te zijn. Alhoewel spierstijfheid het gebruik ervan in mensen zou kunnen beperken.

**Hoofdstuk 5** onderzoekt de werkzaamheid van tianeptine, een antidepressivum en AMPA-receptormodulator, om de door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie tegen te gaan. De hypothese was dat oraal of intraveneus toegediende tianeptine OIRD kan tegen gaan in mensen. Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers namen deel aan twee onderzoeken met een gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerd cross-over design. Als eerst (studie 1) werden proefpersonen met orale tianeptine (37,5 mg, 50 mg en 100 mg doses met 8 proefpersonen per groep) voorbehandeld, waarna met alfentanil ademhalingsdepressie geïnduceerd werd (alfentanil target plasmaconcentratie 100 ng/ml). Het primaire eindpunt was ventilatie bij VE55, een geëxtrapoleerd getal; ventilatie bij een end tidal CO<sub>2</sub> van 55 mmHg (7.3 kPa). Vervolgens, na het bepalen van de farmacokinetiek van intraveneus toegediende tianeptine in 6 gezonde vrijwilligers (studie 2a), hebben we naar het vermogen van vier opeenvolgende infusies van intraveneuze tianeptine (target tianeptine plasmaconcentraties 400, 1,000, 1,500 en 2,000 ng/mL, elk toegediend gedurende 15 min) gekeken, om remifentanil-geïnduceerde ademhalingsdepressie tegen te gaan in 15 gezonde vrijwilligers (studie 2b). Ventilatie werd gemeten bij isohypercapnie (baseline ventilatie  $20 \pm 2$  L/min). Het belangrijkste eindpunt was de 60 minuten tianeptine versus placebo infusie. Alfentanil reduceerde de VE55 tot 13.7 (95% CI 8.6-18.8) L/min na placebo voorbehandeling en tot 17.9 (10.2-25.7) L/min na 50 mg tianeptine voorbehandeling (gemiddeld verschil tussen de behandelingen +4.2 (-11.5-3.0) L/min,  $p=0.070$ ). Intraveneus tianeptine in het gemeten concentratiebereik van 500 tot 2000 ng/ml stimuleerde de ademhaling niet, maar in plaats

daarvan verslechterde de door remifentanyl-geïnduceerde ademhalingsdepressie ( $9.6 \pm 0.8$  L/min *versus* placebo  $15.0 \pm 0.9$  l/min; gemiddeld verschil -5.3 l/min; 95% CI 2.5 tot -8.2 L/min;  $p = 0.001$ , na 1 uur behandeling). Concluderend zijn noch orale tianeptine, noch intraveneus toegediende tianeptine ademhalingsstimulantia. Intraveneuze tianeptine over de concentratie van 500 tot 2.000 ng/ml verergert de ademhalingsdepressie veroorzaakt door remifentanyl.

In **hoofdstuk 6** wordt de effectiviteit van buprenorfine op de respiratoir depressieve effecten van hoge doseringen fentanyl onderzocht. Het onderzoek vond plaats in opioïd naïeve vrijwilligers en in patiënten met een opioïdengebruiksstoornis (OUD) die chronisch hoge dosis opioïden gebruiken. Buprenorfine is een partiële  $\mu$ -opioïde receptor agonist met hoge receptor affiniteit. De effecten van dosis escalerende i.v. fentanyl bolussen van 0,075-0,35 mg/70 kg (opioïde-naïef) en 0,25-0,70 mg/70 kg (chronisch opioïdengebruik) op iso-hypercapnische ventilatie bij 2 tot 3 verschillende achtergrond doses van buprenorfine (streefplasmaconcentraties: 0,2-5 ng/ml) werd onderzocht. Dit effect werd gekwantificeerd met behulp van een receptor associatie/dissociatie model gecombineerd met een biofase distributiemodel. In opioïd naïve vrijwilligers en in de chronische opioïden gebruikers produceerde buprenorfine een milde ademhalingsdepressie, maar hoge doseringen fentanyl veroorzaakte ernstige ademhalingsdepressie en apneus. Gecombineerd met fentanyl, veroorzaakte buprenorfine een receptorbinding-afhankelijke vermindering van fentanyl-geïnduceerd ademhalingsdepressie in beide populaties. In de chronische opioïden gebruikers met buprenorfine plasma concentraties van 2 ng/ml of hoger, had dit een beschermend effect tegen hoge doseringen fentanyl. Concluderend, laten de resultaten zien dat wanneer buprenorfine  $\mu$ -opioïde receptorbezetting voldoende hoog is, fentanyl niet meer in staat is om de  $\mu$ -opioïde receptor te activeren en zal dan geen verdere ademhalingsdepressie meer veroorzaken, behoudens het milde respiratoir depressieve effect van buprenorfine.

**Hoofdstuk 7** is het enige hoofdstuk waarin geen respiratoir stimulerende middel getest of besproken wordt, maar in plaats daarvan wordt PK/PD modellering gebruikt om het effect van opioïd afhankelijkheid op de ademhalingsgevoeligheid van fentanyl te onderzoeken. Een afname van de gevoeligheid voor opioïden is een teken van opioïd tolerantie. Dosisescalatie is nodig om het gewenste opioïde effect te behouden. Dit hoofdstuk is een geplande secundaire analyse van de studie gepresenteerd in hoofdstuk 6. Veertien opioïd-naïeve individuen en acht patiënten met opioïdengebruiksstoornis (opioïd use disorder, OUD) kregen een toenemende doses van intraveneus fentanyl (opioïde-naïef: 75–350  $\mu$ g/70 kg; OUD: 250–700  $\mu$ g/70 kg). Isohypercapnische ventilatie werd gemeten en de fentanyl plasma concentratie-ventilatiegegevens werden geanalyseerd met behulp van niet-lineaire mixed-effects-modellering. Opioïd naïve individuen ervoeren apneus na een cumulatieve dosis fentanyl (per 70 kg) van 225 ( $n = 3$ ) en 475  $\mu$ g ( $n = 6$ ). Eveneens 7 OUD patiënten ervoeren apneus na een cumulatieve fentanyl dosis van 600 ( $n = 2$ ), 1.100 ( $n = 2$ ) en 1.800  $\mu$ g ( $n = 3$ ). Het tijdsverloop van fentanyl's respiratoir depressieve effect werd gekarakteriseerd

met behulp van een biofase-equilibratiemodel in combinatie met een inhibitory maximum effect (Emax) model. Verschillen in tolerantie tussen populaties werden met succes gemodelleerd. De effect-site concentratie van fentanyl die 50% ademhalingsdepressie veroorzaakt was  $0,42 \pm 0,07$  ng/ml bij opioïd naïeve proefpersonen en  $1,82 \pm 0,39$  ng/ml in OUD patiënten, indicatief voor een 4,3-voudige gevoeligheidsverschil. Ondanks hogere tolerantie voor fentanyl-geïnduceerde ademhalingsdepressie, traden er nog steeds apneus en ademhalingsdepressie op in de opioïd tolerante populatie. Dit is indicatief voor het potentiële gevaar van een hoge dosis opioïden die levensbedreigende respiratoire depressie kan veroorzaken in alle individuen, zowel opioïd naïeve als opioïd tolerante.

#### Samenvattend:

- (1) PK/PD-onderzoeken naar het antagoneren van OIRD tonen aan dat de omkeerbaarheid van OIRD door naloxon wordt beperkt door de korte werkingsduur en het onvermogen om opioïden met hoge receptor affiniteit te antagoneren, zoals buprenorfine, carfentanil maar ook veelvuldig gebruikte opioïden zoals sufentanil en hoge dosis morfine. Continue infusies van naloxon zijn dan geïndiceerd, wat alleen mogelijk is in een ziekenhuis met adequate monitoring van de respiratie van de patiënt. De andere besproken respiratoir stimulerende middelen zijn veelbelovend, zoals esketamine dat aangrijpt op de NMDA- en AMPA-receptoren (AMPA-activering via zijn metaboliet hydroxynorketamine) en ENA001/GAL021, een nieuw medicijn dat hypoxie simuleert in de carotis lichamen in de halsslagader. Echter beide medicijnen; ketamine en ENA001/GAL021 moet worden gegeven via een continu infuus. Het PK/PD model dat het effect van ENA001 het best beschrijft is een multiplicatief model met ventilatory output  $= V_{\text{ENA001}} \times V_{\text{OPIOID}}$ . Wanneer het opioïd ernstige ademhalingsdepressie veroorzaakt ( $V_{\text{OPIOID}}$  ligt dicht bij nul = apneu), dan zal de ventilatory output ook laag zijn, ondanks het respiratoir stimulerend effect van ENA001 bij de carotis lichamen. Dit suggereert dat er een plafond is in ENA001's vermogen om effectieve omkering van OIRD te bewerkstellen. In hoeverre deze limitatie van ENA001 verholpen kan worden door toevoeging van een lage dosis naloxon is onduidelijk en is een onderwerp voor toekomstig onderzoek door ons onderzoeksteam.
- (2) Het hypothalamische hormoon TRH heeft stimulerende effecten op het ademhalings controlesysteem in wakkere dieren en dieren onder anesthesie. Daarentegen, bij mensen produceert een relatief lage dosis TRH geen stimulatie van de ademhaling tijdens remifentanil infusie. Mogelijk is dit een gevolg van onvoldoende penetratie van TRH in de hersenen. Verdere studies zijn nodig om het stimulerende effect van TRH's analoog taltirelin op de ademhaling te evalueren, omdat dit middel potenter is en een langere werkingsduur heeft. Echter dieronderzoeken laten zien, dat door taltirelin opioïd geïnduceerde spierrigiditeit verergert,

dit zou een belangrijke beperking kunnen zijn in het gebruik. Dit zal nader onderzocht moeten worden.

- (3) Het antidepressivum tianeptine leek veelbelovend in een OIRD diermodel. Echter, bij mensen liet oraal en intraveneuze tianeptine geen stimulerend effect op de ventilatie zien, maar verergert het OIRD. De afwezigheid van de verwachte uitkomst is teleurstellend. We begonnen meer dan een tien jaar geleden en hebben aanvankelijk oraal toegediende tianeptine onderzocht in een project gesponsord door een Canadees bedrijf. Toen de resultaten niet voldeed aan de verwachtingen, beëindigde het bedrijf de samenwerking, maar een nieuwe sponsor was snel gevonden (Amo Pharma, in het VK). Samen hebben we ervoor gekozen om intraveneuze tianeptine te ontwikkelen en evalueerde de nieuwe formulering in een PK en later in een PKPD-studie. De afwezigheid van de verwachte uitkomst houdt mogelijk verband met de algemene observatie dat antidepressiva een negatief effect hebben op het ademhalingscontrolesysteem door hun werking op het serotonine systeem in de respiratoire netwerken in de hersenstam. Bijvoorbeeld, de selectieve serotonine-heropnameremmer paroxetine versterkt OIRD<sup>6</sup>. Dit zijn tekenen dat antidepressiva zich kunnen gedragen als een klasse en OIRD kunnen verergeren.
- (4) Buprenorfine is een opioïd dat in staat is om fentanyl-geïnduceerde ademhalingsdepressie te verminderen, zelfs bij personen die gebruik of misbruik maken van hoge doseringen synthetische opioïden. Vanwege de hoge affiniteit voor de opioïd receptor is buprenorfine een aantrekkelijke behandeling ter voorkoming van ernstige ademhalingsdepressie van krachtige synthetische opioïden, in het bijzonder wanneer de tolerantie voor opioïden laag (of afwezig), is zoals het geval kan zijn bij OUD-patiënten na een periode zonder opioïden gebruik (zoals die zich voordoet na een periode in de gevangenis of na ontwenning in een afkickkliniek). Onderhuidse buprenorfine-depotformuleringen zijn beschikbaar om opioïdenverslaving te behandelen. Hoewel effectief, verwijderen sommige OUD-patiënten het subcutane depot door middel van zelfverminking, zodat de “drug high” van opioïden misbruik weer ervaren kan worden. Dit komt bijvoorbeeld voor, wanneer mensen de afkickkliniek verlaten en opzettelijk vertellen geen opioïden craving meer te ervaren terwijl dat niet zo is.
- (5) Chronisch opioïden gebruik vermindert de gevoeligheid voor opioïd geïnduceerde ademhalingsdepressie (tolerantie). De tolerantie voor de respiratoire effecten van opioïden is onderzocht, maar het is nog onduidelijk of deze waarnemingen gespiegeld worden met de tolerantie van analgesie. Er is enig bewijs dat tolerantie voor OIRD zich langzamer ontwikkelt, dan de tolerantie voor analgesie en mogelijke “drugs high”. Dit is potentieel gevaarlijk, doordat het ernstige OIRD en cardiorespiratoire collaps kan provoceren.

## Toekomstperspectieven

Wat uit dit proefschrift naar voren komt, is dat geen van de momenteel beschikbare medicijnen OIRD voldoende kunnen antagoneren, met in acht name van de effectiviteit en veiligheid (zie ook tabel 1). Een mogelijke uitzondering hierop zijn ENA001/GAL021 of sommige hormonen waarover nog niet gepubliceerd is. Toch blijven we ook voorzichtig met de agnostische ademhalingsstimulans ENA001, omdat het nog getest moet worden voor de behandeling van ernstige OIRD en er nog geen andere toedieningsformuleringen beschikbaar zijn behalve de continue intraveneuze oplossing.

De conclusies van dit proefschrift zijn niet optimistisch, dus hoe nu gaan we nu verder? Welke maatregelen moeten we nu nemen?

Een optie is om te zoeken naar een effectievere antagonist van OIRD, die eenvoudig toe te dienen is (bijvoorbeeld intranasaal), die een lange werkingsduur heeft en veilig is in gebruik. Interessant is dat recente studies binnen onze onderzoeksgroep veelbelovende resultaten laten zien van 4 mg intranasale naloxonspray. Langwerkend antagoneren van fentanyl- en sufentanil-geïnduceerde ademhalingsdepressie werden waargenomen bij opioïd naïeve gezonde vrijwilligers bij het gebruik van de intranasale naloxonspray. Momenteel is een prijzige naloxon neusspray verkrijgbaar voor gebruik buiten de ziekenhuisomgeving.

Een nieuwe mogelijkheid is om neuropeptiden te gebruiken die alertheid bewerkstellen, of het antagონisten van peptiden die slaap opwekken. In het bijzonder is het interessant om te bepalen of dergelijke neuropeptiden OIRD tegen gaan. Een andere strategie is om te accepteren dat er geen ideale omkering van OIRD bestaat en dat de oplossing is om medicijnen met verschillende werkingsmechanismen te combineren zodat ze samen het omkeringseffect synergetisch of additief verbeteren. De combinatie van naloxon met ENA001 zou bijvoorbeeld effectief kunnen zijn, zelfs in het geval van ernstige OIRD. Verdere studies zijn nodig om te bepalen of deze hypothese correct is.

Ten slotte kan het passend zijn om analgetica te ontwerpen, waaronder opioïde analgetica, die een minimale impact hebben op het ademhalingsregulatiesysteem. Zo hebben we bijvoorbeeld tapentadol en oxycodon getest in een groot cohort vrijwilligers (ongepubliceerde gegevens). Tapentadol is een bifunctioneel opioïd dat op de  $\mu$ -opioïde receptor werkt en tegelijkertijd de heropname van noradrenaline remt. Noradrenaline bindt aan de alfa-2-adrenerge receptor in het ruggenmerg en de hersenen. De twee werkingsmechanismen bevorderen op een synergetische manier de analgesie. De twee opioïden hadden vergelijkbare effecten op isohypercapnische ventilatie (getest bij equianalgesie), maar met een lagere incidentie van zuurstof desaturatie ( $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ ), apneu (afwezigheid van ademhaling gedurende minstens 20 seconden) of noodzaak tot verbale of tactiele stimulatie om te ademen (fig. 1). Daarom concluderen we dat

tapentadol superieur is aan oxycodon ten aanzien van de ernst van OIRD. Tevens worden er andere multifunctionele opioïden ontwikkeld die ofwel interageren met meerdere opioïdreceptoren zoals de delta- en kappa-opioïdreceptoren naast de mu-opioïdreceptor. Op deze manier wordt ademhalingsdepressie en gevoel van beloning (DPI-125)<sup>7</sup> tegengegaan. Opioïden die de nociceptie-opioïdreceptor activeren, wederom om de ademhalingsdepressie op te heffen (cebranopadol)<sup>8</sup>. Dit zijn zeker niet de laatste ontwikkelingen; opioïden of alfa-2-adrenerge middelen zullen zeker verschijnen. Of dergelijke medicijnen ook een gunstig effect op OIRD in de toekomstige studies zullen laten zien blijft nog de vraag.

## Referenties

1. U.S. Overdose Deaths In 2021 Increased Half as Much as in 2020 – But Are Still Up 15% Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics; 2022
2. Letter to parliament /2018Z14362: Ministry of Health, Wellbeing and Sports; 2018
3. Yeung D, Bough KJ, Harper JR, Platoff GE. National Institutes of Health (NIH) executive meeting summary: developing medical countermeasures to rescue opioid-induced respiratory sepression (a trans-agency scientific meeting)-August 6/7, 2019.
4. Bedene A, Dahan A, Rosendaal F, van Dorp E. Opioid epidemic: lessons learned and updated recommendations for misuse involving prescription versus non-prescription opioids. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2022 [online ahead print].
5. van der Schrier R, Dahan JDC, Boon M, Sarton E, van Velzen M, Niesters M, Dahan A. Advances in reversal strategies of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2022; 136: 618-32.
6. Florian J, van der Schrier R, Gershuny V, Davis MC, Wang C, Han X, Burkhart K, Prentice K, Shah A, Racz R, Patel V, Matta M, Ismaiel O, Weaver J, Boughner R, Ford K, Rouse R, Stone M, Sanabria C, Dahan A, Strauss DG. Effect of paroxetine or quetiapine combined with oxycodone vs oxycodone alone on ventilation during hypercapnia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022
7. Yi S, Kong Q, Li Y, Pan C, Cui B, Wang Y, Wang G, Zhou P, Wang L, Gong Z, Su R, Shen Y, Yu G, Chang K. The opioid receptor triple agonist DPI-125 produces analgesia with less respiratory depression and reduced abuse liability. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38: 977-989.
8. Dahan A, Boom M, Sarton E, Hay J, Groeneveld GJ, Neukirchen M, Bothmer J, Aarts L, Olofsen E. Respiratory effects of the nociceptin/orphanin FQ peptide and opioid receptor agonist, cebranopadol, in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 2017;126: 697-707

