



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Inspire or expire: a matter of life or death

Lemmen, M.A. van

Citation

Lemmen, M. A. van. (2025, December 5). *Inspire or expire: a matter of life or death*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4284621>

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/1887/4284621>

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

PART V

Appendices

APPENDICES

APPENDICES

Nederlandse samenvatting

Curriculum vitae

List of publications

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

De opioïden crisis heeft zich in verschillende golven ontwikkeld. Ten eerste was er een sterke stijging in het gebruik van opioïden op recept in de jaren 90; ten tweede een toename van heroïne gerelateerde sterfgevallen vanaf 2010; en momenteel een dramatische stijging van het aantal dodelijke slachtoffers door synthetische opioïden zoals fentanyl sinds 2013. De brede beschikbaarheid van krachtige synthetische opioïden, vaak gemengd met andere stoffen (zoals kalmeringsmiddelen of stimulerende middelen), leidt tot veel sterfgevallen. Vandaag de dag wordt een stoornis in het gebruik van opioïden erkend als een wereldwijde noodsituatie voor de volksgezondheid, met grote medische, psychologische, sociale en economische gevolgen. De aanhoudende epidemie dient als een duidelijke herinnering aan de noodzaak voor betere training van zorgverleners, zorgvuldiger voorschrijfgedrag en geïntegreerde benaderingen voor pijnbestrijding en preventie ('harm reduction'). Verslaving, illegale markten die overspoeld worden met ultra-krachtige synthetische stoffen, en ademhalingsdepressie vormen een potentieel dodelijke triade die meer kennis vereist om preventie en een adequate behandeling bij overdoses met opioïden te optimaliseren.

In dit proefschrift, *Inspire or Expire, a Matter of Life or Death*, heb ik mij gericht op het omkeren of voorkomen van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie, apneu en hartstilstand. Via gezamenlijk onderzoek met de Amerikaanse Food & Drug Administration (FDA) heb ik cruciale kennishiaten aangepakt en strategieën geëvalueerd om ademhalingsdepressie tegen te gaan met behulp van geoptimaliseerde medicijnformuleringen en toedieningsroutes, zoals intramusculaire versus intranasale naloxon. Op deze manier wordt de pathofysiologische cascade doorbroken, waarbij een overdosis opioïden een reeks gebeurtenissen in gang zet: van onregelmatige ademhaling en ademhalingsdepressie tot hypoxie en hypercapnie, wat uiteindelijk kan resulteren in een cardiovasculaire collaps. Deze effecten gaan vaak gepaard met bewustzijnsverlies, ernstige acidose, hypothermie en spierrigiditeit. Wanneer geen behandeling wordt gestart, in de vorm van reanimatie en naloxon, kan het slachtoffer hypoxische hersenschade oplopen of zelfs overlijden. Het doel van mijn proefschrift was om de huidige crisisrespons te transformeren door farmacologisch fundamenteel onderzoek te overbruggen met translationele wetenschap, met gebruik van gecontroleerde experimenten die zoveel mogelijk de klinische praktijk weerspiegelen.

Uit dit proefschrift kunnen de volgende conclusies worden getrokken

In **Hoofdstuk 2** hebben we de toepassing van clustering van ademteugen op basis van hoofdcomponentenanalyse (principal component analysis; PCA) bestudeerd voor de vroege

herkenning van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie. Dit pilotonderzoek maakte gebruik van hoogfrequente flowsensordata van gezonde vrijwilligers die intraveneus fentanyl kregen, wat resulteerde in apneu. Door Hoofdcomponentenanalyse en fuzzy C-means clustering toe te passen, identificeerden we verschillende ademclusters die overeenkwamen met normale ademhaling, gecompromitteerde ademhaling en dreigende apneu. Deze methode toont de mogelijkheid om vroege tekenen van ernstige ademhalingsdepressie te detecteren. Onze bevindingen suggereren dat machine learning-benaderingen de basis kunnen vormen voor geavanceerde vroegtijdige waarschuwingssystemen, waardoor de patiëntveiligheid en de timing van interventies verbeteren.

In **Hoofdstuk 3** hebben we een uitgebreid farmacokinetisch-farmacodynamisch (PK/PD) kader ontwikkeld om door fentanyl veroorzaakte ventilatoire depressie bij gezonde vrijwilligers te evalueren. In deze studie werden meerdere klinische doses fentanyl toegediend zoals deze tijdens een operatie worden gegeven, en werden belangrijke ademhalingsparameters zoals minuutventilatie en uitgeademde CO_2 gemeten. We vergeleken drie PK/PD-modelleringsbenaderingen: afzonderlijke empirische analyses voor ventilatie en CO_2 , en een fysiologisch model dat gesloten-luscondities ('closed loop conditions') en CO_2 -kinetiek incorporeerde. Het fysiologische model leverde een fentanyl-potentieparameter (C_{50}) op die significant lager was dan die afgeleid uit de andere modellen, wat suggereert dat het realistischere en klinisch relevantere schattingen oplevert. Deze bevindingen benadrukken het belang van het integreren van fysiologische mechanismen in PK/PD-modellering om door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie in perioperatieve situaties beter te begrijpen en te voorspellen.

Hoofdstuk 4 is een overzichtsartikel dat de farmacologie van naloxon en de beperkingen ervan bij het omkeren van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie in verschillende scenario's onderzoekt. Het hoofdstuk bespreekt de historische ontwikkeling van naloxon als een pure opioïdantagonist en het werkingsmechanisme ervan. Het behandelt belangrijke uitdagingen, waaronder de beperkte werkzaamheid van naloxon bij het omkeren van ademhalingsdepressie veroorzaakt door langwerkende of opioïden met hoge affiniteit voor de opioïde receptor en in gevallen van poly-intoxicatie. Het overzicht benadrukt ook de korte halfwaardetijd van naloxon en het risico op renarcotisatie, evenals het belang van het onderscheiden tussen door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie en een hartstilstand. Het hoofdstuk concludeert met de nadruk op de noodzaak van verbeterde naloxon toedieningsmethoden, optimale doseringsstrategieën en aanvullende benaderingen om de toenemende dreiging van krachtige synthetische opioïden aan te pakken.

Appendices

In **Hoofdstuk 5** vergeleken we de werkzaamheid van intramusculaire (IM) versus intranasale (IN) naloxon bij het omkeren van door fentanyl veroorzaakte apneu in een gerandomiseerde, cross-over, open-label studie. Zowel opioïd-naïve personen als chronische opioïdgebruikers werden bestudeerd; intraveneuze fentanyl werd toegediend om een apneu te induceren. De primaire uitkomstmaat was het aantal naloxondoses dat nodig was voor volledig herstel van de ademhaling. Onze resultaten toonden aan dat IM naloxon effectiever was, minder doses vereiste en een snellere omkering bewerkstelligde in vergelijking met IN naloxon. Farmacokinetische analyse liet hogere piekplasmaconcentraties na IM-toediening zien, wat de waargenomen werkzaamheidsverschillen verklaart. Deze bevindingen suggereren dat IM naloxonformuleringen de voorkeur kunnen hebben in noodsituaties, met name bij blootstelling aan hoog-potente synthetische opioïden (bijv. tijdens incidenten met een groot aantal slachtoffers).

Hoofdstuk 6 behandelt de vraag naar de werking van intranasale naloxon voor de omkering van matige ademhalingsdepressie veroorzaakt door krachtige synthetische opioïden. In samenwerking met de FDA evalueerden we de effectiviteit van een 4 mg intranasale naloxonspray bij zowel opioïd-naïve personen als dagelijkse opioïdgebruikers die werden blootgesteld aan fentanyl of sufentanil. We vonden dat intranasale naloxon de minuutventilatie binnen enkele minuten herstelde, maar dat het herstel van de uitgeademde CO₂ vertraagd was, vooral tijdens sufentanilblootstelling bij opioïd-naïve deelnemers. De studie werd beperkt door haar opzet met continue opioïdinfusie en de hoge uitval van deelnemers als gevolg van ontweningsverschijnselen. Over het algemeen suggereren de bevindingen dat, hoewel een enkele dosis van 4 mg intrasasale naloxon effectief is voor matige door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie, het mogelijk onvoldoende is voor hoge doses, wat de noodzaak van verder onderzoek naar optimale dosering en toedieningsmethoden onderstreept.

In **Hoofdstuk 7** bespraken we mechanisme-agnostische ademhalingsstimulantia als potentiële alternatieven voor het omkeren van door medicatie veroorzaakte ademhalingsdepressie, met name in gevallen waarin naloxon minder effectief is. Dit hoofdstuk onderzoekt vier veelbelovende klassen ademhalingsstimulantia die bij mensen zijn getest: kaliumkanaalmodulatoren die op de carotislichaampjes werken, NMDA-receptorantagonisten, orexinereceptor-2-agonisten en ampakinen. Voor elke klasse werden het werkingsmechanisme, klinische gegevens en beperkingen geëvalueerd. Het hoofdstuk concludeert dat, hoewel verschillende agnostische ademhalingsstimulantia veelbelovend zijn, toekomstig onderzoek zich moet richten op het optimaliseren van doseringsstrategieën, het evalueren van de veiligheid en

het beoordelen van de werkzaamheid bij ernstige ademhalingsdepressie, inclusief apneu.

In **Hoofdstuk 8** bestudeerden we de veiligheid en werkzaamheid van danavorexton (TAK-925), een selectieve orexinereceptor-2-agonist, bij het verminderen van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie in een gecontroleerde fase 1-studie. Gezonde mannelijke vrijwilligers kregen danavorexton of placebo toegediend tijdens door remifentanil veroorzaakte ademhalingsdepressie. Danavorexton verhoogde significant de ventilatie, het teugvolume en de ademhalingsfrequentie in vergelijking met placebo, en verminderde ook de sedatie zonder de analgetische effecten aan te tasten. Bijwerkingen waren mild en van voorbijgaande aard in deze kleine steekproef. Deze resultaten tonen aan dat danavorexton effectief door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie en sedatie omkeert, wat een veelbelovende nieuwe benadering is voor het verminderen van ademhalingsdepressie in de perioperatieve setting.

Toekomstperspectieven

Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, belicht belangrijke vorderingen in het begrijpen en aanpakken van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie, maar legt tegelijkertijd cruciale hiaten bloot die verder onderzoek vereisen. Terwijl we naar de toekomst kijken, komen verschillende belangrijke gebieden naar voren als prioriteiten voor voortgezet onderzoek en ontwikkeling om de aanhoudende uitdagingen van de opioïden-crisis te bestrijden.

Optimaliseren van het behandelen van opioïd-onttrekingsverschijnselen

Een van de belangrijkste belemmeringen voor het effectief omkeren van een opioïdoverdosis zijn de uitgelokte onttrekingsverschijnselen na toediening van naloxon. Symptomen variërend van mild ongemak tot ernstige lichamelijke stress veroorzaken niet alleen lijden, maar kunnen ook omstanders ontmoedigen om naloxon toe te dienen en kunnen leiden tot agressieve reacties van personen die onttrekking ervaren. Huidige benaderingen om deze symptomen klinisch te beheersen, zijn vaak afhankelijk van $\alpha 2$ -adrenerge agonisten zoals clonidine, en in sommige gevallen zelfs diepe propofol-sedatie, zoals beschreven in Hoofdstuk 5 en 6. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op de ontwikkeling van specifieke farmacologische interventies die samen met naloxon kunnen worden toegediend om ontweningsverschijnselen te verminderen en tegelijkertijd de ademhaling te stimuleren. De ontwikkeling van "ontweningsverschijnselen-sparende" formuleringen die naloxon combineren met middelen die ontweningsverschijnselen verzwakken, zou de uitkomsten in overdosisituaties aanzienlijk kunnen verbeteren. Daarnaast zou het onderzoeken van

Appendices

protocollen die een getitreerde toediening van naloxon omvatten om ademhalingsstimulatie te bereiken zonder ernstige onttrekkingsverschijnselen uit te lokken, de veiligheid en acceptatie van interventies voor het omkeren van een overdosis kunnen verhogen.

Vooruitgang van mechanisme-agnostische ademhalingsstimulantia

De beperkingen van naloxon bij het aanpakken van door opioïden geïnduceerde ademhalingsdepressie met hoge affiniteit en poly-intoxicatie gebruik onderstrepen de noodzaak van mechanisme-agnostische ademhalingsstimulantia. Deze middelen, die de ademhaling stimuleren ongeacht de onderliggende oorzaak van de ademhalingsdepressie, vertegenwoordigen een veelbelovende methode in de behandeling van overdoses. Kaliumkanaalmodulatoren zoals ENA-001, die op de carotislichaampjes werken om de ademhaling te stimuleren, hebben veelbelovende resultaten laten zien in studies bij mensen met matige door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie. Bovendien was ENA-001 in staat om een door xylazine/fentanyl veroorzaakte ademhalingsdepressie bij ratten om te keren. Hun werkzaamheid bij ernstige ademhalingsdepressie en apneu moet echter nog worden vastgesteld. Toekomstig onderzoek moet zich richten op het bepalen van de juiste dosering voor verschillende diepten van ademhalingsdepressie en het ontwikkelen van formuleringen die geschikt zijn voor gebruik in de gemeenschap, zoals intramusculaire of intranasale preparaten. Orexinereceptoragonisten, zoals danavorexton (TAK-925), hebben een aanzienlijk potentieel getoond in het omkeren van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie zonder de analgesie te beïnvloeden. De ontwikkeling van deze middelen moet worden versneld, met de nadruk op het evalueren van hun werkzaamheid in ernstigere scenario's van ademhalingsdepressie en het onderzoeken van hun potentieel gebruik in combinatie met naloxon. Studies naar de lang termijn veiligheidseffecten en de ontwikkeling van formuleringen die geschikt zijn voor zowel ziekenhuis als buiten het ziekenhuis zullen cruciaal zijn om deze veelbelovende aanpak in de praktijk te brengen. Ampakinen vertegenwoordigen een andere klasse van ademhalingsstimulantia die AMPA-receptoren in de ademhalingsnetwerken van de hersenstam moduleren. Hoewel verbindingen zoals CX717 en CX1739 veelbelovend zijn gebleken in vroege studies bij mensen, zijn uitgebreidere veiligheidsgegevens en werkzaamheidsbeoordelingen bij diepere niveaus van ademhalingsdepressie nodig. De ontwikkeling van ampakinen die specifiek zijn geoptimaliseerd voor ademhalingsstimulatie, in plaats van het herbestemmen van verbindingen die aanvankelijk zijn ontwikkeld voor cognitieve verbetering, zou kunnen leiden tot effectievere therapieën. Onderzoek naar het gecombineerde gebruik van verschillende klassen ademhalingsstimulantia, zoals modulatoren van de carotislichaampjes met centraal werkende middelen zoals orexine-agonisten of ampakinen, kan synergetische effecten opleveren die een robuustere omkering van

ademhalingsdepressie bieden met minder bijwerkingen. Dergelijke gecombineerde benaderingen kunnen met name waardevol zijn voor het aanpakken van overdoses met meerdere stoffen, waarbij zowel opioïden als niet-opioïde ademhalingsdepressiva betrokken zijn.

Ontwikkeling van pijnstillers zonder ademhalingsdepressie

De ultieme oplossing voor door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie ligt in de ontwikkeling van effectieve pijnstillers die de ademhalingsfunctie niet in gevaar brengen. Er worden momenteel verschillende veelbelovende benaderingen in deze richting gevolgd, die hoop bieden op veiligere pijnbestrijdingsopties in de toekomst. Agonisten met selectieve G-eiwitkoppeling ('biased agonists') vertegenwoordigen een van de meest veelbelovende benaderingen. Deze verbindingen activeren selectief G-eiwit-signaalroutes, terwijl de rekrutering van β -arrestine-routes, die geassocieerd zijn met ademhalingsdepressie en andere nadelige effecten, wordt geminimaliseerd. Preklinische studies met verbindingen zoals SR-17018 hebben aanhoudende analgetische werkzaamheid aangetoond zonder ernstige ademhalingsdepressie bij chronische toediening aan diermodellen. Verdere ontwikkeling en klinische tests van deze 'biased' agonisten zouden de pijnbestrijding potentieel kunnen revolutioneren door analgesie op opioïdenniveau te bieden zonder ademhalingsrisico's. De recente goedkeuring door de FDA van suzetrigine (Journavx) in 2025 markeert een belangrijke mijlpaal als de eerste nieuwe niet-opioïde pijnstiller op de markt in meer dan twee decennia. Deze ontwikkeling is een belangrijke stap voorwaarts, maar er zijn aanvullende nieuwe klassen pijnstillers nodig om het volledige spectrum van pijncondities aan te pakken die momenteel met opioïden worden behandeld. Veelbelovende doelwitten zijn onder meer monoklonale antilichamen tegen zenuwgroeifactor (NGF), antagonisten van de transiënte receptorpotentiaal vanilloïde 1 (TRPV1) en selectieve natriumkanalblokkers.

Immunologische en supramoleculaire tegenmaatregelen

De ontwikkeling van monoklonale antilichamen (mAbs) gericht tegen synthetische opioïden, zoals fentanyl, vertegenwoordigt een verschuiving van op receptoren gebaseerd antagonisme naar moleculaire strategieën die voorkomen dat opioïden hun doelwitten bereiken. De meest ontwikkelde kandidaat, CSX-1004, is een volledig humaan monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor fentanyl en vertoont een hoge werkzaamheid in preklinische studies, inclusief een eerste studie bij mensen. In een niet-menselijk primatenmodel toonde CSX-1004 bescherming tegen herhaalde blootstelling aan fentanyl ('challenges') gedurende 3-4 weken, wat resulteerde in een tot 15-voudige vermindering van de potentie van fentanyl. Vaccinatiestrategieën tegen fentanyl en andere opioïden vertegenwoordigen een veelbelovende aanpak voor de preventie van overdoses op de langere termijn. De Universiteit van

Appendices

Houston heeft een fentanylvaccin ontwikkeld dat anti-fentanyl antilichamen genereert die in staat zijn om aan fentanyl te binden en zo te voorkomen dat het de hersenen binnendringt. De eerste klinische proeven bij mensen staan gepland voor 2025. Een laatste strategie is het gebruik van supramoleculaire gastheren, voortbouwend op het klinische succes van sugammadex voor de omkering van neuromusculaire blokkade. Een van de medicijnen is Calabadion-1, dat door fentanyl veroorzaakte ademhalingsdepressie bij ratten omkeerde, inclusief de omkering van spierrigiditeit. Een andere verbinding is Subetadex-a-methyl (SBX-Me), een polyanionisch cyclodextrine-skelet. Studies bij ratten vonden dat de hersteltijd van fentanyl afnam van ~35 minuten naar ~17 minuten, en van carfentanil van ~172 minuten naar ~59 minuten.

Concluderend is er aanzienlijke vooruitgang geboekt in het begrijpen van door opioïden veroorzaakte ademhalingsdepressie en in het testen van de werkzaamheid van omkeringsstrategieën. In de toekomst vereist de evoluerende opioïden crisis continue innovatie, zowel bij het omkeren van overdoses als bij het voorkomen ervan.