

Slaapapneu: hydroxyboterzuur (natrium oxybaat)

6665

OSA = obstructief slaapapneu, CPAP = continuous positive airway pressure, AHI = apneu/hypopneu-index (aantal apneus + hypopneus per uur tijdens de slaap), CSA = centraal slaapapneu

Datum literatuursearch: 29/10/2019

CONCLUSIE

Op basis van expert opinion wordt geadviseerd om de patiënt te waarschuwen dat hydroxyboterzuur de klachten van slaapapneu kan verergeren.

Er is (nog steeds) weinig evidence om deze contra-indicatie te onderbouwen, maar er is wel een verklarend mechanisme. Het medicatiebewakingssignaal zal waarschijnlijk weinig voorkomen aangezien deze contra-indicatie en het gebruik van hydroxyboterzuur allebei weinig voorkomen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- WG-vergadering 15-11-2017: De beschikbare evidence is mager. Conflicterende data uit de literatuur: de beschikbare literatuur laat zien dat er geen verergering van OSA is waargenomen, in enkele gevallen is verbetering gezien van de AHI. In 1 studie kwam CSA vaker voor bij patiënten die hydroxyboterzuur gebruikten.
- Een nieuwe search levert geen andere literatuur die aanleiding geeft om de conclusie in 2017 te herzien.
- Review van Jullian-Desayes (Br J Clin Pharmacol (2017) 83 688–708) is niet meegenomen omdat de losse studies zijn opgenomen in dit rapport.
- Oktober 2020: De deskundige geeft aan niet eens te zijn met de conclusie van de WG op 15-11-2017 en merkt op: Voor de natrium oxybaat is mijn advies dat er nog steeds voldoende aanwijzingen zijn om een waarschuwing te geven voor interactie cq. veroorzaken slaap apneu. Ik voeg een recente review uit Nature bij, waarin deze mening ook gedeeld wordt. Tevens een letter met aanvullende data.

PICO

P(atient)	Patiënten met slaapapneu
I(ntervention)	Hydroxyboterzuur
C(omparison / Control)	Placebo / geen hydroxyboterzuur
O(utcome)	Verergering slaapapneu

PUBMED

Zoekterm: "Sleep Apnea Syndromes"[Mesh] AND (hydroxybutyric acid OR hydroxybutyrate OR GHB)

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Mason et al. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14.	Systematische review	Een systematische review waarbij RCT's werden geïnccludeerd waarin patiënten met bevestigd OSA behandeld werden met een sedativum of placebo. • 2 studies van George et al. geïnccludeerd. Deze studies worden verderop in dit contra-indicatierapport genoemd Opmerkingen auteurs: • De studies waren klein en van korte duur. Ook kan de ernst van ademhalingsstoornissen tijdens de slaap van nacht tot nacht verschillen. • Langere studies zijn nodig om het effect op ademhalingsstoornissen tijdens de slaap te bepalen van hogere doses natriumhydroxybutyraat (6-9 g) op de langere termijn (> 3 maanden). • Mogelijk was er tijdens de studies nog sprake van een behandel-effect van CPAP. Dit zou een vertekend beeld kunnen geven.
Poli F et al. Catathrenia under sodium oxybate in narcolepsy with cataplexy. Sleep breath 2012;16:427-34 Met medewerking van fabrikant.	studie n = 8 (n = aantal patiënten met OSA en natriumhydroxybutyraat)	• Van de geïnccludeerde patiënten hadden 8 OSA en kregen CPAP. 4 waren therapietrouw. • Dosering natriumhydroxybutyraat: startdosering 2 giften van 2 gram, daarna zo nodig opgehoogd tot minimaal effectieve dosis van 4-9 gram per avond. • Studieduur: 2 maanden • Geen effect op OSA waargenomen. Opmerkingen SHB Mogelijk door gebruik van CPAP geen effect op OSA waargenomen.
George CF et al. A 2-week, polysomnographic, safety study of sodium oxybate in obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2011;15:13-20 Gesponsord door de fabrikant.	studie n = 26 (n = aantal patiënten met OSA en natriumhydroxybutyraat)	• Vervolg op studie George CF et al. 2010 • Geïnccludeerde patiënten hadden OSA en narcolepsie. • Studiemedicatie: 26 patiënten kregen gedurende 13 dagen 4,5 gram natriumhydroxybutyraat per dag en op de 14e dag 9 gram. 22 patiënten kregen natriumcitraatoplossing als placebo. • In elke groep gebruikten 8 patiënten CPAP. De resultaten van deze patiënten zijn niet apart geanalyseerd. • Gemiddelde AHI baseline: natriumhydroxybutyraat 23,5 en placebo 25,0. Gemiddelde AHI na 14 dagen: natriumhydroxybutyraat 15,3 en placebo 24,2. Verschil: $-8,2 \pm 10,0$ versus $-0,8 \pm 13,3$. • Het aantal keer obstructieve apneu per uur nam ook af in de natriumhydroxybutyraatgroep. natriumhydroxybutyraat: baseline 9,02, eind 4,30. placebo: baseline 7,62, eind 11,16. $p = 0,0054$. • Duur "slow wave sleep" nam toe. hydroxybutyraat natrium: baseline 43,7 minuten, eind 73,1 minuten. placebo: baseline 37,5 minuten, eind 42,7 minuten. $p = 0,0038$. • Geen significante verschillen in overige variabelen m.b.t. slaap.
George CF et al. A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: acute effects on sleep-disordered	studie n = 42 (n = aantal patiënten met OSA en	• Geïnccludeerde patiënten hadden OSA en narcolepsie. • 16 patiënten gebruikten voorafgaand aan de studie CPAP en stopten hiermee tijdens de studie.

breathing. Sleep Med. 2010;11:38-42 Gesponsord door de fabrikant. Commentaren: Kovacević-Ristanović R et al. Use of sodium oxybate (Xyrem in patients with dual diagnosis of narcolepsy and sleep apnea. Editorial. Sleep Med. 2010;11:5-6 Zvosec DL et al. Rigorous study of Xyrem®/sodium oxybate use among patients with obstructive sleep apnea and other conditions of compromised respiratory function is critically needed. Sleep Med. 2011;12:103-4 [zie uitwerking hieronder]	natriumhydroxybutyraat)	• 4 behandelingen (crossover), gedurende 4 avonden: 9 gram natriumhydroxybutyraat, 9 gram natriumhydroxybutyraat + 200 mg modafinil, 10 mg zolpidem, placebo. • De afname van AHI was niet significant verschillend tussen de groepen. • In de natriumhydroxybutyraatgroep en in combinatiegroep traden meer centrale apneuperioden op dan in de andere groepen. • Centrale apneuperioden: baseline: 4,5; natriumhydroxybutyraat: 11,7; natriumhydroxybutyraat + modafinil: 9,4; zolpidem: 6,5; placebo: 4,8. $p = 0,0054$. • Zuurstofsaturatie van 54-55% kwam voor bij 3 patiënten na gebruik van natriumhydroxybutyraat. 1 patiënt stopte de studiemedicatie. Enkele punten uit commentaren op studie • Geen intention to treat analyse. • Comedicatie niet duidelijk. • Geen washout periode. • Onduidelijk of is gekeken naar intra-individuele verschillen. • 3 patiënten hadden een periode van lage zuurstofsaturatie. Klinische relevantie? Uit reactie auteurs • Het betrof een post-marketingonderzoek op verzoek van de FDA. • De volgende geneesmiddelen werden niet gebruikt als comedicaatie: stimulerende middelen, sedativa incl. benzodiazepinen, (sederende) antihistaminica, clonidine, anticonvulsiva. • Geen washout periode, omdat steeds 1 dosis werd gegeven en een langdurig effect niet werd verwacht.
Zvosec DL et al. Rigorous study of Xyrem®/sodium oxybate use among patients with obstructive sleep apnea and other conditions of compromised respiratory function is critically needed. Sleep Med. 2011;12:103-4		In de deze letter leveren de auteurs commentaar op de studie van George et al.2011 De auteurs geven onder aan dat er cases waarbij het overlijden wordt geassocieerd met natriumoxybaat, cases zijn waarbij ademhalingsproblemen of daling van de zuurstofsaturatie is gezien in klinische studies met Xyrem.
Zvosec DL, Smith SW, Hall BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. Sleep Medicine. 2009 Apr;10(4):490-493.		Drie cases waarvan 1 cases bekend met milde slaapapneu. Deze casus heeft Xyrem mogelijk minder dan 2,5 week gebruikt in een dosering van 4g/dag en daarna 7g/dag. Twee weken na Xyrem 7g/dag te hebben gebruikt, is de patiënt overleden. Bloedonderzoek liet een therapeutische spiegel natriumoxybaat zien. De andere twee cases zijn niet bekend met slaapapneu en gebruikten Xyrem, beide cases zijn overleden. Bij 1 case werd een hogere Xyrem spiegel gemeten wat een overdosis suggereert.

		Opmerkingen SHB Bij 1 case lijkt sprake te zijn van een overdosis, bij de twee andere cases is het causaal verband onduidelijk; twee cases gebruikten ook benzodiazepine. Mogelijk heeft dit bijgedragen aan het optreden van ademhalingsdepressie.
Sériès F et al. Effects of enhancing slow-wave sleep by gamma-hydroxybutyrate on obstructive sleep apnea. Am rev respir dis 1992;145: 1378-83	studie n = 8 (n = patiënten met OSA en natriumhydroxybutyraat)	• 8 mannen met OSA • Doel studie: effect van gammahydroxyboterzuur op slaapparameters bij OSA onderzoeken • Dag 1: controle, dag 2: 2 giften van 30 mg/kg, dag 3: controle • Geen effect op AHI, afname van de duur van de obstructieve apneu, niet-significante toename van de duur van centrale apneu.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bassetti CLA. et al Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019 Sep;15(9):519-539.	Review. Er wordt genoemd dat natriumoxybaat als symptoom verergering kan geven bij slaapstoornissen: Sodium oxybate might worsen sleep-disordered breathing. Opmerking SHB: Er wordt niet verwezen naar een bron die dit onderbouwt.
Linselle M. Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case–noncase study in VigiBase, the WHO pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2017 Jun;31(3):359-366.	- Database studie met als doel het analyseren van geneesmiddelen geïnduceerde slaapapneu. - 3325 cases geselecteerd waarbij SAS is geregistreerd in de database (VigiBase) - Natrium oxybaat is geassocieerd met optreden slaapapneu, Reporting Odds ratio is 64,3% (95%BI 55-75,1) p < 0,0001 Opmerkingen auteur - Bias: de resultaten zijn gebaseerd op wat gerapporteerd wordt, het niet te achterhalen in hoeverre de associatie correct is. - De ROR moet worden gezien als een aanwijzing en niet als een risico-inschatting - Het was niet mogelijk om andere risicofactoren mee te nemen.

SPC

Effect

SPC Xyrem	<u>Waarschuwing:</u> Xyrem heeft het potentieel om een ademhalingsdepressie te veroorzaken. Vanwege het hoger risico op slaapapneu dienen patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m ² tijdens het gebruik van natriumoxybaat nauwlettend te worden gecontroleerd. Voordat de dosis natriumoxybaat wordt verhoogd, dienen de voorschrijvende artsen zich ervan bewust te zijn dat slaapapneu voorkomt bij maximaal 50% van de patiënten met narcolepsie. <u>Bw:</u> Vaak: dyspnoe, snurken. Frequentie niet bekend: ademhalingsdepressie, slaapapneu
-----------	--

Contra-indicatie

Actie

Datum

Beslissing	Ja	Ja	26 oktober 2020
------------	----	----	-----------------