

## Slaapapneu: ticagrelor

7712

### Afkorting:

ACS = acuut coronair syndroom

ADR = adverse drug reaction

AHI = apnoea-hypo-pnoea index

CAI = central apnoea index

(C)PAP= (continuous) positive airway pressure

CNA = centraal neurologische aandoeningen

CSAHS (ookwel CSA genoemd) = central sleep apnea hyponea syndrome

CSR = cheyne-stokes respiration

CVA = cerebrovascular accident

HFpEF = hartfalen met behouden ('preserved') linkerventrikel ejectiefractie

HR = hazard ratio

LVEF = left ventricular ejection fraction

NSTEMI = myocardinfarct zonder ST-verhoging

OSAHS (ookwel OSA genoemd) = obstructive sleep apnea hyponea syndrome

ROR = reporting odds ratio

STEMI = myocardinfarct met ST-verhoging

95%-CI = 95% betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 07-12-2022

### CONCLUSIE

Er zijn aanwijzingen dat ticagrelor centraal slaapapneu veroorzaakt of verergert. Hierbij kan ook Cheyne Stokes ademhaling plaatsvinden.

Verscheidende case-reports bij patiënten met obstructief slaapapneu lieten een verergering van centraal apneu en afname van obstructief apneu zien na start van ticagrelor (Paboeuf et al., Puel et al. en Vandebotermiet et al.). De klachten van centraal apneu verdwenen na staken van ticagrelor. In drie cases vond een rechallenge met ticagrelor plaats, waarna de klachten wederom optraden (Paboeuf et al., Puel et al.).

Ook Meurin et al. en Giannosi et al. zagen in prospectief onderzoek een verhoogd risico op slaapapneu bij gebruik van ticagrelor. In deze studies is echter niet vergeleken met placebo en zijn patiënten met (een voorgeschiedenis van) apneu geëxcludeerd van de studie waardoor ze niet aan PICO voldoen.

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

Ticagrelor is een selectieve, reversibele adenosine difosfaat (ADP) receptor antagonist werkend op de P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor. Het voorkomt signaaloverdracht via interactie met de plaatjes P2Y<sub>12</sub>-ADP-receptor en voorkomt hiermee de ADP-gefaciliteerde plaatjesactivering en aggregatie.

Gezien het werkingsmechanisme van ticagrelor zijn er meerdere verklaringen voor het veroorzaken van slaapapneu.

Er zijn aanwijzingen dat antagoneren van de P2Y<sub>12</sub>-receptoren leidt tot een direct effect op het centraal zenuwstelsel wat zich uit in een toename van de gevoeligheid voor hypercapnie (Paboeuf et al.). Met hypercapnie wordt hier bedoeld: een overmatig gehalte aan koolstofdioxide in het bloed doordat als gevolg van een inadequate ademhaling onvoldoende koolstofdioxide wordt uitgeademd. Bij langdurige hypercapnie is door de hoge koolzuurspanning de prikkelbaarheid van het ademcentrum in de hersenen sterk verminderd met als gevolg dat patiënten 's nachts een onregelmatige ademhaling ervaren waarbij diepe ademhalingen worden afgewisseld met periodes van bijna volledige ademstilstand (2). Bij irreversibele P2Y<sub>12</sub>-receptor antagonisten (clopidogrel,

prasugrel) treedt geen slaapapneu op. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat, in tegenstelling tot de irreversibele P2Y12-receptor antagonist, de plasmaconcentratie van ticagrelor constant hoog moet blijven om het effect op de bloedplaatjes te kunnen behouden. Mogelijk zorgt dit voor een constante stimulatie van chemoreceptoren met als gevolg ventilatoire instabiliteit.

Een andere verklaring is dat ticagrelor via zijn werkingsmechanisme zorgt voor een toename van de adenosine concentratie waardoor de C-vezels in de longen via de Nervus Vagus worden gestimuleerd en het pulmonale vaatbed wordt geactiveerd. Mogelijk zijn deze C-vezels betrokken bij het veroorzaken van slaapapneu (Meurin et al.).

Daarnaast hebben patiënten met ACS reeds een verhoogd risico op het ontwikkelen van slaapapneu (Puel et al.).

In de artikelen wordt de ernst van de slaapapneu uitgedrukt in de apneu-hypopneu-index (AHI), gedefinieerd als het gemiddelde aantal apneus en hypoapneus per uur slaap, en de apneu-index (AI), gedefinieerd als het gemiddelde aantal apneus per uur slaap. (1) De diagnose slaapapneu wordt gesteld bij een AHI > 15 en/of een AI >10. (1)

(1) Hoekema A, Wijkstra PJ, Buitter CT, van der Hoeven JH, Meinesz AF, de Bont LGM. Behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom bij volwassenen. Nederlands Tijdschrift Geneeskunde. 2003; 147:2407-12.

(2) Jüngen IJ. 7 Longaandoeningen. Interne geneeskunde en chirurgie. 2012: 272-323.

(3) Boot H, Wegen R van, Poublon RM, Bogaard JM, Schmitz PI, Meché FGA van der. Long-term results of uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope 2000; 110(3 Pt 1):469-75.

## PICO

|                        |                                       |
|------------------------|---------------------------------------|
| P(atient)              | Patiënt met (historie van) slaapapneu |
| I(ntervention)         | Ticagrelor                            |
| C(omparison / Control) | Placebo                               |
| O(utcome)              | Optreden van slaapapneu               |

## Zoektermen:

**PUBMED:** (ticagrelor) AND (((“Sleep Apnea, Central”[Mesh]) OR (cheyne stokes respirations)) OR (sleep apnea))

**EMBASE:** 'ticagrelor'/exp AND ('central sleep apnea syndrome'/exp OR 'sleep apnea')

## OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van ticagrelor op het ontstaan of verergeren van slaapapneu.

| Bron                                                                                                                                                                                        | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meurin P, Driss AB, Defrance C, Dumaine R, Weber H, Renaud N, et al. Central sleep apnea after acute coronary syndrome and association with ticagrelor use. Sleep Medicine 80 (2021) 39-45. | <b>Resultaten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>In deze studie is gekeken naar de associatie tussen CSAHS en ticagrelor. Patiënten met een doorgemaakt acuut coronair syndroom (ACS) in het voorgaande jaar werden onderworpen aan een slaapstudie gedurende 1 nacht. Een apneu-hypopneu index (AHI) van <math>\geq 15</math> werd gezien als een slaapgerelateerde ademhalingsstoornis en er was sprake van CSAHS bij &gt;50% centrale apneus of OSAHS bij &gt;50% obstructieve apneus.</li> <li>Inclusie van 121 patiënten; 80 patiënten gebruikten ticagrelor (ticagrelor groep), 41 patiënten gebruikten geen ticagrelor (controlegroep).</li> <li>Exclusiecriteria waren risicofactoren voor CSAHS zoals linker ejectionfractie (LVEF) &lt; 45%, hartfalen (alle vormen), geschiedenis van</li> </ul> |

| <p><b>Prospectief observationeel onderzoek.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>slaapapneu, cerebrovasculair event, aandoeningen aan het centraal zenuwstelsel, opioïd- of baclofengebruik, hypothyroïdie en hemodialyse.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>In totaal waren er 49 patiënten met AHI ≥ 15. Er waren 27 patiënten met CSAHS, waarvan 24 in de ticagrelorgroep (30%) en 3 in de controlegroep (7,3%) (p = 0,004). Er waren 22 patiënten met OSAHS, waarvan 13 in de ticagrelorgroep (16,2%) en 9 in de controlegroep (21,9%). CSASH was veelal asymptomatisch en er trad geen slaperigheid overdag op (Epworth score van 3,3±1,2). Slecht 2 patiënten ervoeren dyspneu.</li><li>Zowel leeftijd (p = 0.0007) als ticagrelor gebruik (p = 0.0006) waren geassocieerd met CSAHS in zowel een univariabele als multivariabele logistische regressie.</li></ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Er is een associatie gevonden tussen ticagrelor gebruik en de incidentie van slaapapneu. De Naranjo-score naar het oorzakelijk verband van de bijwerking is 9, dus een zeker verband.</li><li>Ondanks deze associatie lijkt het geen passend advies om ticagrelor om te zetten naar een andere P2Y12-antagonist in verband met de gunstige balans tussen de effectiviteit en bijwerkingen bij gebruik van ticagrelor t.o.v. andere P2Y12-antagonisten.</li></ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Een grote beperking is dat patiënten met een geschiedenis van slaapapneu zijn geëxcludeerd van de studie.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                        |                                                                        |                                                                      |                                                 |                                             |                                 |                                                                        |                                                                        |                                                                        |                                                                      |                                  |                                |                                |                                              |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <p>Giannosi A, Borrelli C, Gentile F, Mirizzi G, Coceani M, Paradossi U, et al. Central apnoeas and ticagrelor-related dyspnoea in patients with acute coronary syndrome. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2021)7, 180–188.</p> <p><b>Prospectief observationeel onderzoek.</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>In deze studie is de relatie tussen centraal apneu en ticagrelor bestudeerd bij die een week eerder een acuut coronair syndroom (STEMI of NSTEMI met LVEF &gt;50%) ondergingen. Patiënten werden behandeld met ticagrelor 90 mg tweemaal daags (n=30) of prasugrel 10 mg per dag (n=30).</li><li>Exclusiecriteria: huidige indicatie of historie van hartfalen, atriumfibrilleren, OSA, chronische obstructieve longziekten of andere cardiopulmonaire aandoeningen die invloed hebben op de luchtwegen, en medicatie die van invloed is op de ventilatie in de luchtwegen (zoals opioïden, theofylline, zuurstof, benzodiazepines, acetazolamide of remmers/inductoren van CYP3A enzymen).</li><li>De ticagrelor groep toonde gemiddeld een hogere AHI en CAI overdag, in de nacht en gedurende de totale dag dan de prasugrelgroep (p&lt;0.001):</li></ul> <table><tr><th></th><th>Normale ademhalings</th><th>Milde ademhaling (AHI = 5-14.9 events/uur)</th><th>Gematigde ademhaling (AHI = 15-29.9 events/uur)</th><th>Ernstige ademhaling (AHI = ≥ 30 events/uur)</th></tr><tr><td><b>Prasugrel groep (n = 30)</b></td><td>Overdag (12 uur): 60%<br/>Nacht (12 uur): 30%<br/>Hele dag (24 uur): 43%</td><td>Overdag (12 uur): 30%<br/>Nacht (12 uur): 47%<br/>Hele dag (24 uur): 37%</td><td>Overdag (12 uur): 10%<br/>Nacht (12 uur): 13%<br/>Hele dag (24 uur): 20%</td><td>Overdag (12 uur): 0%<br/>Nacht (12 uur): 10%<br/>Hele dag (24 uur): 0%</td></tr><tr><td><b>Ticagrelor groep (n = 30)</b></td><td>Overdag (12 uur): 23%<br/>Nacht</td><td>Overdag (12 uur): 37%<br/>Nacht</td><td>Overdag (12 uur): 23%<br/>Nacht (12 uur): 23%</td><td>Overdag (12 uur): 17%<br/>Nacht (12 uur): 50%</td></tr></table> |                                                                        | Normale ademhalings                                                    | Milde ademhaling (AHI = 5-14.9 events/uur)                           | Gematigde ademhaling (AHI = 15-29.9 events/uur) | Ernstige ademhaling (AHI = ≥ 30 events/uur) | <b>Prasugrel groep (n = 30)</b> | Overdag (12 uur): 60%<br>Nacht (12 uur): 30%<br>Hele dag (24 uur): 43% | Overdag (12 uur): 30%<br>Nacht (12 uur): 47%<br>Hele dag (24 uur): 37% | Overdag (12 uur): 10%<br>Nacht (12 uur): 13%<br>Hele dag (24 uur): 20% | Overdag (12 uur): 0%<br>Nacht (12 uur): 10%<br>Hele dag (24 uur): 0% | <b>Ticagrelor groep (n = 30)</b> | Overdag (12 uur): 23%<br>Nacht | Overdag (12 uur): 37%<br>Nacht | Overdag (12 uur): 23%<br>Nacht (12 uur): 23% | Overdag (12 uur): 17%<br>Nacht (12 uur): 50% |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Normale ademhalings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Milde ademhaling (AHI = 5-14.9 events/uur)                             | Gematigde ademhaling (AHI = 15-29.9 events/uur)                        | Ernstige ademhaling (AHI = ≥ 30 events/uur)                          |                                                 |                                             |                                 |                                                                        |                                                                        |                                                                        |                                                                      |                                  |                                |                                |                                              |                                              |
| <b>Prasugrel groep (n = 30)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Overdag (12 uur): 60%<br>Nacht (12 uur): 30%<br>Hele dag (24 uur): 43%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Overdag (12 uur): 30%<br>Nacht (12 uur): 47%<br>Hele dag (24 uur): 37% | Overdag (12 uur): 10%<br>Nacht (12 uur): 13%<br>Hele dag (24 uur): 20% | Overdag (12 uur): 0%<br>Nacht (12 uur): 10%<br>Hele dag (24 uur): 0% |                                                 |                                             |                                 |                                                                        |                                                                        |                                                                        |                                                                      |                                  |                                |                                |                                              |                                              |
| <b>Ticagrelor groep (n = 30)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            | Overdag (12 uur): 23%<br>Nacht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Overdag (12 uur): 37%<br>Nacht                                         | Overdag (12 uur): 23%<br>Nacht (12 uur): 23%                           | Overdag (12 uur): 17%<br>Nacht (12 uur): 50%                         |                                                 |                                             |                                 |                                                                        |                                                                        |                                                                        |                                                                      |                                  |                                |                                |                                              |                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                                  |                                                  |                           |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <table><tr><td></td><td>(12 uur):<br/>13%<br/>Hele dag<br/>(24 uur):<br/>13%</td><td>(12 uur):<br/>14%<br/>Hele dag<br/>(24 uur):<br/>27%</td><td>Hele dag<br/>(24 uur): 33%</td><td>Hele dag<br/>(24 uur): 27%</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  | (12 uur):<br>13%<br>Hele dag<br>(24 uur):<br>13% | (12 uur):<br>14%<br>Hele dag<br>(24 uur):<br>27% | Hele dag<br>(24 uur): 33% | Hele dag<br>(24 uur): 27% |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (12 uur):<br>13%<br>Hele dag<br>(24 uur):<br>13%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (12 uur):<br>14%<br>Hele dag<br>(24 uur):<br>27% | Hele dag<br>(24 uur): 33%                        | Hele dag<br>(24 uur): 27%                        |                           |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>Daarnaast vertoonde de ticagrelorgroep een hogere chemosensitiviteit voor hypercapnie (p = 0.001).</li><li>Vergeleken met de prasugrelgroep (n = 2, 6.7%) hadden de patiënten binnen de ticagrelorgroep meer last van dyspneu (n = 13, 43,3%).</li><li>Binnen de ticagrelorgroep toonde patiënten met klachten van dyspneu de hoogste scores van AHI, CAI en chemosensitiviteit voor hypercapnie (overdag: AHI; p = 0.001, CAI; p = 0.02, nacht: AHI; p = 0.005, CAI; p = 0.008, dag (24 uur): AHI; p = 0.002 en CAI; p = 0.002).</li></ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Bij patiënten met ACS en LVEF &gt; 50% was ticagrelor geassocieerd met een hoger risico op ventilatoire instabiliteit en centrale apneu, met name bij patiënten met dyspneu. Centrale apneu lijkt onderdeel te zijn van het werkingsmechanisme van dyspnoe.</li><li>Het advies is om patiënten die ticagrelor gebruiken te screenen op apneu.</li><li>Doordat de groepen niet zijn gerandomiseerd is er (behalve voor eGFR en leeftijd) niet gecorrigeerd voor externe variabelen en hebben deze mogelijk bijgedragen aan de verschillende resultaten tussen de ticagrelor- en de prasugrelgroep.</li><li>De plasmalevels van ticagrelor zijn niet gemeten.</li></ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Patiënten met een geschiedenis van of risicofactoren voor slaapapneu zijn geëxcludeerd van de studie.</li></ul> |                                                  |                                                  |                                                  |                           |                           |
| <p>Sabatine MS, Hiatt WR, Goto S, Johnston SC, Bonaca MP, Steg PG, et al. No Significant Relationship between Ticagrelor and Sleep Apnea in Large, Randomized, Blinded Trials. JACC: Cardiovascular Interventions. April 2020. Vol 12, no 8. 1009-16.</p> <p><b>Post hoc analyse RCT</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>In deze posthoc analyse van 6 grote fase-3 studies (totale populatie 86.195 patiënten, mediane follow-up 1,1 jaar) worden werd retrospectief bekeken hoe vaak "sleep apnea syndrome" als bijwerking werd gerapporteerd. Er waren 158 patiënten die slaapapneu als bijwerking rapporteerde. De resultaten worden getoond middels een Kaplan-Meier curve: hieruit blijkt dat ticagrelor niet wordt geassocieerd met een toename van slaapapneu (HR: 0.82 met 95%-CI: 0.60-1.12).</li></ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Deze resultaten vormen de hypothese dat het risico op slaapapneu door ticagrelor wordt overschat door niet-gerandomiseerde studies en benadrukken het belang van gerandomiseerd onderzoek naar de associatie tussen ticagrelor en slaapapneu.</li></ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <p>Meurin et al (2021) en Giannoni et al (2021) geven beide aan dat de gevonden prevalentie van slaapapneu in deze studie (0,2%) veel lager ligt dan gewoonlijk in de algemene populatie en bij patiënten na ACS (&gt;25%). Mogelijk is er dus sprake van onderrapportage.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                  |                                                  |                                                  |                           |                           |
| <p>Revol B, Jullian-Desayes I, Tamisier R, Puel V, Mallaret M, joyeux-Faure M, et al. Ticagrelor and Central Sleep Apnea. Journal of</p>                                                                                                                                                     | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>In dit korte artikel zijn meerdere rapporten bestudeerd waarin door middel van "disproportionality analysis" de incidentie van slaapapneu en dyspneu bij ticagrelor gebruikers is onderzocht.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                  |                                                  |                           |                           |

| <p>the American College of Cardiology. 2018. Vol. 71, No. 20: 2378-9.</p> <p><b>Retrospectief database-onderzoek</b></p>                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Er is gebruik gemaakt van Vigibase, een database waarin wereldwijd (127 landen) gegevens van medicatieveiligheid van individuele patiënten worden opgeslagen.</li><li>• De data van Vigibase bestaat uit: gezondheidsgegevens afkomstig van zorgverleners of farmaceutische bedrijven, patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, medische geschiedenis) en ADRs (bijwerkingen).</li><li>• In totaal zijn 13636 ADRs van ticagrelor gerapporteerd: hiervan waren het 28 gevallen van slaapapneu en 2665 van dyspneu.</li><li>• Er was sprake van significante disproportionaliteit voor ticagrelor (Slaapapneu; ROR: 4.16; 95%-CI: 2.87-6.03 en dyspneu; ROR: 8.26; 95%-CI: 7.92-8.62). Voor zowel clopidogrel, prasugrel en acetylsalicylzuur werd geen significante disproportionaliteit gevonden.</li></ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Het is een bekend probleem dat niet alle medicatieproblemen of bijwerkingen worden gemeld door zorgverleners, farmaceutische bedrijven of patiënten met als gevolg dat de invloed van ticagrelor op slaapapneu wordt onderschat. Echter, de resultaten moeten enkel geïnterpreteerd worden als veiligheidssignaal en inzichten geven in het gebruik van ticagrelor bij patiënten met slaapapneu.</li><li>• Een beperking van de analyse is de blootstelling aan het selectief rapporteren van medicatieveiligheidsgegevens.</li><li>• Een andere beperking is dat het niet mogelijk was om te corrigeren voor eventuele "confounders".</li><li>• Er zijn studies nodig om de exacte incidentie en de potentiële gevolgen van ticagrelor-geïndiceerde slaapapneu te onderzoeken.</li></ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Het aantal patiënten dat daadwerkelijk slaapapneu ontwikkelde na gebruik van ticagrelor is onbekend.</li><li>• Het type onderzoek is laag van kwaliteit.</li></ul> |                                                                                     |                                                                                    |                     |                                           |                            |                                                                                |                                                                                     |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Paboeuf C, Priou P, Meslier N, Roulaud F, Trzepizur W, Gagnadoux F. Ticagrelor-associated shift from obstructive to central sleep apnea: a case report. J Clin Sleep Med. 2019;15(8):1179-1182.</p> <p><b>Case report.</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Er wordt de volgende casus beschreven: een 71-jarige man startte met ticagrelor na ACS. Patiënt leed al enige jaren aan ernstige slaapapneu (in de vorm OSA) en werd hiervoor succesvol behandeld met PAP-therapie (afname van apneu-hypopneu index (AHI) van 45 per uur naar ≤5 per uur).</li><li>• Patiënt had geen comorbiditeiten (hartfalen) en gebruikte geen andere geneesmiddelen (opioïden, baclofen) die de slaapapneu kunnen beïnvloeden.</li><li>• Enkele dagen na start van ticagrelor nam de slaapapneu toe:</li></ul> <table><tr><th></th><th>Voor start ticagrelor</th><th>Na start ticagrelor</th><th>Na switch van ticagrelor naar clopidogrel</th></tr><tr><td><b>Zonder PAP therapie</b></td><td>AHI: 45 events/uur<br/><br/>waarvan<br/>OSA: 91%<br/>CSA: 5%<br/>Mix OSA en CSA: 4%</td><td>AHI: 66 events/uur<br/><br/>waarvan<br/>OSA: 8%<br/>CSA: 28%<br/>Mix van OSA en CSA: 64%</td><td>AHI: 50 events/uur<br/><br/>waarvan<br/>OSA: 95%<br/>CSA: 0%<br/>Mix van OSA en CSA: 5%</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                     | Voor start ticagrelor                                                              | Na start ticagrelor | Na switch van ticagrelor naar clopidogrel | <b>Zonder PAP therapie</b> | AHI: 45 events/uur<br><br>waarvan<br>OSA: 91%<br>CSA: 5%<br>Mix OSA en CSA: 4% | AHI: 66 events/uur<br><br>waarvan<br>OSA: 8%<br>CSA: 28%<br>Mix van OSA en CSA: 64% | AHI: 50 events/uur<br><br>waarvan<br>OSA: 95%<br>CSA: 0%<br>Mix van OSA en CSA: 5% |
|                                                                                                                                                                                                                                   | Voor start ticagrelor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Na start ticagrelor                                                                 | Na switch van ticagrelor naar clopidogrel                                          |                     |                                           |                            |                                                                                |                                                                                     |                                                                                    |
| <b>Zonder PAP therapie</b>                                                                                                                                                                                                        | AHI: 45 events/uur<br><br>waarvan<br>OSA: 91%<br>CSA: 5%<br>Mix OSA en CSA: 4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | AHI: 66 events/uur<br><br>waarvan<br>OSA: 8%<br>CSA: 28%<br>Mix van OSA en CSA: 64% | AHI: 50 events/uur<br><br>waarvan<br>OSA: 95%<br>CSA: 0%<br>Mix van OSA en CSA: 5% |                     |                                           |                            |                                                                                |                                                                                     |                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |                    |                                    |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|---|
|                                                                                                                                                                                                                                               | <table><tr><td><b>Met PAP therapie</b></td><td>AHI: ≤5 events/uur</td><td>AHI: 42 events/uur waarvan 80% CSR</td><td>-</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Met PAP therapie</b>            | AHI: ≤5 events/uur | AHI: 42 events/uur waarvan 80% CSR | - |
| <b>Met PAP therapie</b>                                                                                                                                                                                                                       | AHI: ≤5 events/uur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | AHI: 42 events/uur waarvan 80% CSR | -                  |                                    |   |
|                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Direct na de omzetting van ticagrelor naar clopidogrel normaliseerde de AHI-waarde en CSR naar baseline van de patiënt. Door een miscommunicatie werd de ticagrelor enige tijd later herstart; dit resulteerde opnieuw in een toename van de slaapapneu klachten. Ten slotte werd er opnieuw geswitcht naar clopidogrel waardoor de AHI weer normaliseerde naar de oude waarde.</li><li>• Na discontinuatie van ticagrelor nam het aandeel OSA af en CSA toe. Een mogelijke verklaring hiervoor is een toename in de chemosensitiviteit voor hypercapnie.</li></ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In tegenstelling tot resultaten van vorige studies had de patiënt in deze case studie geen last van dyspneu.</li><li>• Deze resultaten geven aanleiding om bewust te zijn van het risico op het ontstaan van CSA of de switch van OSA naar CSA bij patiënten die starten met ticagrelor.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |                    |                                    |   |
| <p>Puel V, Théophile H, Godard I, Raymond N, Miremont-Salamé G, Gosse P, et al. Ticagrelor and central sleep apnoea: Impact of withdrawal and reintroduction. Br J Clin Pharmacol. 2019 Aug; 85(8): 1855–1858.</p> <p><b>Case report.</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Er wordt de volgende casus beschreven: een 64-jarige man startte met ticagrelor na een myocardinfarct. Patiënt leed al 6 jaar aan slaapapneu (in de vorm OSA) en werd hiervoor behandeld met CPAP, een vorm van PAP-therapie. Na start van ticagrelor namen de slaapapneu klachten toe. De patiënt had klachten van dyspneu, vermoeidheid en slechte slaapkwaliteit.</li><li>• AHI voor myocardinfarct was 0.9 per uur en steeg na start van ticagrelor naar ruim 60 per uur met CPAP. Drie maanden na het myocardinfarct werd een polysomnografie zonder CPAP afgenomen. Centrale AHI was 14 per uur. Vanwege persisterende dyspneu werd de patiënt omgezet naar prasugrel. Een week later werd wederom een polysomnografie afgenomen. Centraal AHI was afgenomen naar 7 per uur. Een rechallenge met ticagrelor resulteerde in een centrale apneu index (CAI) van 42 per uur met Cheyne-Stokes ademhaling en terugkeer van klachten van vermoeidheid, dyspneu en slechte slaapkwaliteit.</li><li>• Een tweede casus wordt beschreven: een 68-jarige man met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis (6 maanden terug) gebruikte ticagrelor en kreeg kort daarna klachten die te maken met slaapapneu (dyspneu en vermoeidheid).</li><li>• Gedurende één week werd ticagrelor (CAI 16 per uur) omgezet naar prasugrel (CAI 4 per uur) waarna ticagrelor weer werd herstart (CAI 14 per uur).</li></ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• De prevalentie van CSA onder patiënten met cardiovasculaire aandoeningen is hoog, ook zonder gebruik van ticagrelor. Daarnaast lijkt slaapapneu gerelateerd te zijn aan de ernst en de duur van ACS, wat betekent dat patiënten die kortgeleden gediagnosticeerd zijn met een ernstige vorm van ACS een groter risico hebben op het ontstaan of verergeren van slaapapneu. Hierdoor is het op basis van enkele case studies lastig te bepalen wat het aandeel van ticagrelor is in het ontstaan of verergeren van slaapapneu.</li></ul> |                                    |                    |                                    |   |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uit de "disproportionality" analyse van Revol et al. komt een ROR van 4.16 (95%-CI 2.87-6.03) wat een duidelijke associatie tussen ticagrelor en slaapapneu beschrijft. Echter, met dit type analyse kan geen causaal verband worden gelegd.</li> <li>• Zorgverleners dienen bewust te zijn van de bijwerking slaapapneu bij ticagrelor en patiënten die slaapapneu gerelateerde klachten ervaren te onderzoeken op slaapapneu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Vandebotermiet M, Kalkanis A, Buyse B, Testelmans D. Treating Central Sleep Apnea with One Modification. Department of Pulmonology and Leuven University. AnnalsATS. November 2020. Volume 17. No 11. p1480-1483.</p> <p><b>Case report.</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er wordt de volgende casus beschreven: een 62-jarige man met een voorgeschiedenis van inferolaterale STEMI (6 maanden terug) werd behandeld met duale antistolling, waaronder ticagrelor. Er leek geen sprake te zijn van hartfalen (LVEF &lt; 50%).</li> <li>• Patiënt leed al 9 jaar aan OSA waarvoor hij een CPAP gebruikt. Na start van de ticagrelor waren de apneu klachten toegenomen (AHI: 19.9/uur, CI: 17.6/uur). De patiënt klaagde over slaperigheid overdag en dyspneu. Eén maand na de STEMI normaliseerde het aantal events van slaapapneu; mogelijk had het ontstaan van STEMI directe invloed op de slaapapneu. Enkele weken daarna namen de slaapapneu klachten wederom toe.</li> <li>• Na discontinuatie van ticagrelor normaliseerde de slaapapneu (AHI: 1.5/uur, CI: 0.6/uur).</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoewel ticagrelor de bloedhersenbarrière niet passeert zijn er gezien het werkingsmechanisme van ticagrelor toch meerdere verklaringen voor het ontstaan van slaapapneu.</li> <li>• Op basis van deze en andere case studies dient men bewust te zijn van het ontstaan of verergeren van slaapapneu door ticagrelor. Bij ontstaan van dyspneu en vermoeidheidsklachten na start van ticagrelor dienen zorgverleners te onderzoeken of deze klachten te wijten zijn aan CSA.</li> </ul> |

## SPC

| Bron                                    | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC ticagrelor (brilique)<br>17-07-2015 | <p>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</p> <p><u>Dyspneu</u><br/>Dyspneu wordt waargenomen bij patiënten die worden behandeld met ticagrelor. Dyspneu is veelal mild tot matig in intensiteit en van voorbijgaande aard zonder dat hiervoor de behandeling hoeft te worden onderbroken. Patiënten met astma/COPD hebben mogelijk een verhoogd absoluut risico op dyspneu met ticagrelor. Ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij astma en/of COPD patiënten. Het mechanisme is nog niet opgehelderd. Wanneer een patiënt nieuwe, verlengde of verslechterende dyspneu ontwikkelt, dient dit uitvoerig te worden onderzocht en indien nodig moet de behandeling met ticagrelor worden gestopt. Zie rubriek 4.8 voor aanvullende details.</p> <p><u>Centrale slaapapneu</u><br/>Centrale slaapapneu inclusief Cheyne-Stokes-ademhaling is gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die ticagrelor gebruiken. Indien centrale slaapapneu wordt vermoed, moet verdere klinische beoordeling worden overwogen.</p> |

Contra-indicatie

Actie

Datum

|            |    |    |            |
|------------|----|----|------------|
| Beslissing | Ja | Ja | 04-04-2023 |
|------------|----|----|------------|