

Neusspray met zolmitriptan als behandeling van clusterhoofdpijn?

Klinische vraag

Is neusspray met 5 en 10 mg zolmitriptan effectiever en veiliger dan placebo voor de behandeling van clusterhoofdpijn?

Duiding

A. Vanwelde

Bespreking van

Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69:821-6.

Achtergrond

Clusterhoofdpijn is een aandoening die net iets minder voorkomt dan migraine. Het effect van behandeling is weinig onderzocht in studies van goede kwaliteit. Sumatriptan (in subcutane of intranasale vorm) blijkt effectief te zijn¹. Is dit ook zo voor intrasasaal zolmitriptan?

Bestudeerde populatie

- 52 patiënten van 23 tot 65 jaar; gemiddelde leeftijd: 45,2 jaar (SD 11,2)
- episodische of chronische clusterhoofdpijn die zonder behandeling minstens 45 minuten duurt
- exclusie: contra-indicatie voor triptanen, preventieve behandeling met derivaten van ergotamine, gebruik van methysergide, majeure depressie, ernstig medisch probleem.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met **cross-over** behandeling voor drie aanvallen
- interventie: toediening van neusspray met zolmitriptan (ZNS) 5 en 10 mg in vergelijking met placebo tijdens de drie aanvallen
- behandeling vanaf een minstens matige pijndrempel
- aanvullende behandeling toegelaten vanaf 60 minuten postdosis: zuurstof, lidocaïne of andere analgetica dan triptanen of ergotaminederivaten
- gemodificeerde intention to treat analyse.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vermindering van de pijn (van matige, ernstige of zeer ernstige naar lichte of geen pijn) na 30 minuten

- secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten zonder pijn na 30 minuten; vermindering en afwezigheid van pijn op intermediaire tijdstippen (5 tot 60 minuten postdosis) en gebruik van een aanvullende behandeling; ongewenste effecten
- gestandaardiseerde vragenlijst ingevuld door de patiënt met pijnscore op een schaal van 5 punten (1 = geen pijn en 5 = zeer ernstige pijn), die tevens het gebruik van een aanvullende behandeling, het verdwijnen van de pijn en de ongewenste effecten evalueert.

Resultaten

- 37 patiënten met episodische clusterhoofdpijn en 15 met chronische clusterhoofdpijn; 151 behandelde aanvallen
- vermindering van pijn na 30 minuten significant voor ZNS 5 mg (n=26) en 10 mg (n=31) versus placebo (n=15) (zie tabel)
- geen significant verschil in gebruik van aanvullende behandelingen
- significant meer mineure ongewenste effecten met ZNS 5 mg (25%; p<0,05) en ZNS 10 mg (33%; p<0,05) dan met placebo (16%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van een neusspray met zolmitriptan 5 en 10 mg effectief is en goed verdragen wordt voor de acute behandeling van clusterhoofdpijn.

Financiering: AstraZeneca (producent van zolmitriptan) die ook het geneesmiddel leverde maar niet tussenkwam in de studie.

Belangenvermenging: alle auteurs hebben vergoedingen en honoraria ontvangen en zijn lid geweest van het adviserende comité van verschillende farmaceutische firma's.

Tabel: Percentage patiënten met vermindering van pijn (van matige, ernstige of zeer ernstige pijn naar lichte of geen pijn) na 30 minuten (primaire uitkomstmaat), geen pijn na 30 minuten en een daling of verdwijnen van pijn op intermediaire tijdstippen (secundaire uitkomstmaten) met p-waarde voor het verschil van neusspray met zolmitriptan (ZNS) vergeleken met placebo.

Uitkomstmaat	Placebo	ZNS 5 mg (p-waarde)	ZNS 10 mg (p-waarde)
Pijnreductie na 15 minuten	14		38,8 (< 0,05)
na 20 minuten	20	38,5 (< 0,01)	46,9 (< 0,01)
na 30 minuten*	30	50 (< 0,05)	63,3 (< 0,01)
na 60 minuten	56	57,7	79,6 (< 0,05)
Verminderen/verdwijnen van pijn na 15 minuten	6		22,0 (< 0,05)
na 20 minuten	10	25 (< 0,05)	32,7 (< 0,05)
na 30 minuten*	20	38,5 (< 0,01)	46,9 (< 0,01)
na 60 minuten	36,1		59,2 (< 0,05)

* primaire uitkomstmaat

1. Matharu M, Silver N. Cluster headache. *Clin Evid* 2008 (web edition). Search date September 2006
2. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S1-S150.
3. Cittadini E, May A, Straube A, et al. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006;63:1537-42.

4. FDA Public Health Advisory. Combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome. July 19, 2006.
5. Triptans: des effets indésirables coronariens. *Rev Prescr* 2005;625.
6. Abus de triptans. *Rev Prescr* 2005;25:671.
7. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.

Methodologische bedenkingen

Deze kortetermijnstudie is methodologisch goed opgezet: correcte randomisatie, gevalideerde vragenlijst met erkende pijnschaal, door de patiënt ingevuld. Het cross-over protocol vergroot de power van de studie voor deze waarschijnlijk weinig frequent voorkomende pathologie waarvan de exacte prevalentie niet gekend is¹. De studieuitval is klein. Het aantal geïncludeerde patiënten is gering, wat een subgroepanalyse onbetrouwbaar maakt door tekort aan **power**. Van de 78 gerekruteerde patiënten behandelen er namelijk slechts 52 een eerste aanval (geïncludeerd in de gemodificeerde intention to treat analyse) en 49 patiënten behandelen drie aanvallen. De auteurs kunnen hun hypothese dat de respons op de behandeling beter is voor de periodische vorm dan voor de chronische vorm van clusterhoofdpijn dus niet toetsen. De studie heeft ook te weinig power om voor de dosis van 5 mg een verschil in effectiviteit met placebo te kunnen vaststellen na 60 minuten (de maximale gemiddelde duur van aanvallen²). We weten niets over de intensiteit of de frequentie van de aanvallen. In een cross-over studie zou dit belangrijk kunnen zijn omdat de voorgaande behandeling mogelijk kan nawerken. Men respecteert wel een interval van minstens 24 uur tussen twee verschillende behandelingen. Het geneesmiddel heeft ook een korte halfwaardetijd waardoor de kans op dit soort bias klein blijft.

Resultaten in perspectief

Het doel van een behandeling voor clusterhoofdpijn is vroegtijdig aanvallen verlichten en toekomstige aanvallen voorkomen (niet onderzocht in deze studie). Een verschil van 20% in pijnreductie tussen neusspray met zolmitriptan (ZNS) en placebo wordt aanzien als klinisch significant. De dosis van 5 mg is vanaf 20 minuten significant beter dan placebo voor het verminderen en het verdwijnen van de pijn en volgens de auteurs blijft dit verschil bestaan tot 45 minuten na toediening (geen cijfers vermeld). De dosis van 10 mg is eveneens effectief: bij één op vijf behandelde patiënten verdwijnt de pijn na 15 minuten. De patiënten in deze studie werden gerekruteerd in de V.S. in vier gespecialiseerde centra voor hoofdpijn. Dit beperkt de extrapolatie van de resultaten. Door deze patiëntselectie zou ook de effectiviteit van het geneesmiddel onderschat kunnen worden. De bestudeerde populatie heeft misschien een ernstigere of moeilijker te behandelen vorm van clusterhoofdpijn. In hun discussie stellen de auteurs voor om de initiële dosis te bepalen in functie van verschillende criteria: 10 mg voor patiënten met zeer ernstige aanvallen (maximaal één toediening per dag) en 5 mg voor patiënten met frequentere aanvallen of een geringe tolerantie voor tripta-

nen. Gezien de setting van deze studie is het moeilijk te besluiten of deze voorstellen van toepassing zijn voor alle patiënten met clusterhoofdpijn. We moeten er ook op wijzen dat bij gebruik van ZNS een groot aantal patiënten (28% en 30%) een beroep blijft doen op een aanvullende analgetische behandeling ook al is dit minder dan met placebo (38%). In een andere recente, Europese, multicenter studie met een gelijkaardig protocol (zelfde doses ZNS vergeleken met placebo)³ en 92 geïncludeerde patiënten, zijn de resultaten gelijkaardig: pijnreductie na 30 minuten in 21%, 40% en 62% van de gevallen voor respectievelijk placebo, 5 en 10 mg ZNS. In de logistische regressieanalyse van deze studie zijn de resultaten beter bij de periodische vorm van de aandoening dan bij de chronische vorm.

Het zou nuttig zijn deze behandeling te vergelijken met paracetamol, met zolmitriptan in orale vorm of met sumatriptan in subcutane of intranasale vorm.

Tolerantie en veiligheid van triptanen

Patiënten met een contra-indicatie voor triptanen zijn in deze studie uitgesloten. De ongewenste effecten vermeld voor ZNS zijn in geen enkel geval de reden voor studieuitval en worden omschreven als licht, niet specifiek en 'typisch voor triptanen'. Het FDA waarschuwt voor het risico van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van een triptaan en serotonerge geneesmiddelen (SSRI's, duloxetine of venlafaxine)⁴. Tijdens het gebruik van triptanen moeten we ook alert blijven voor het risico van ongewenste ernstige, cardiovasculaire effecten. Er is eveneens het risico van hartritme stoornissen en van coronaire ischemie bij jonge patiënten en bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten⁵. Misbruik van triptanen kan chronische, medicatiegeïnduceerde hoofdpijn uitlokken⁶.

Voor de praktijk

Voor de acute behandeling van clusterhoofdpijn zijn er weinig therapeutische opties beschikbaar. De auteurs van 'Clusterhoofdpijn' in Clinical Evidence¹ vonden twee RCT's waarbij subcutane toediening van sumatriptan effectiever was dan placebo en één RCT waarbij intranasale toediening van sumatriptan effectiever was dan placebo. Deze drie studies includeerden zowel patiënten met periodische als met chronische clusterhoofdpijn. De effectiviteit van sumatriptan in orale vorm is onbekend¹. In één RCT was zolmitriptan in orale vorm effectief voor periodische clusterhoofdpijn⁷. Hoge doses zuurstof aan hoog debiet zouden op basis van één RCT (slechts 19 patiënten) een winst kunnen betekenen in vergelijking met placebo, maar de bewijskracht is gering.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat patiënten met aanvallen van clusterhoofdpijn significant meer pijnreductie bekomen met intrasale toegediend zolmitriptan dan met placebo. De geselecteerde studiepopulatie laat niet toe om conclusies te trekken over de toe te dienen dosis (5 of 10 mg). Sumatriptan (subcutaan of intrasale) blijft voor deze indicatie het best onderzocht en heeft een bewezen effectiviteit.

