

Zuurstoftherapie voor de behandeling van clusterhoofdpijn

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van zuurstofinhalatie aan een hoog debiet voor de behandeling van clusterhoofdpijn?
- **Achtergrond** Naargelang de bron komt clusterhoofdpijn voor bij 0,01 tot 0,1%¹ of 0,3%² van de bevolking. De aanvallen kunnen zo intens zijn dat clusterhoofdpijn de bijnaam 'zelfmoordhoofdpijn' kreeg ('suicidal headache'). Zuurstofinhalatie is aanbevolen als alternatief voor triptanen³. Deze aanbeveling dateert uit de jaren vijftig en is gebaseerd op kleine studies. Een RCT bij een voldoende aantal patiënten was dus nodig.

Duiding
J.L. Belche

Referentie
Cohen AS, Burns B, Goadsby P. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. A randomized trial. *JAMA* 2009;302:2451-7.

Bestudeerde populatie

- 334 patiënten kwamen in aanmerking, 109 patiënten werden gerandomiseerd, leeftijd tussen 18 en 70 jaar (gemiddelde leeftijd van 39 jaar), 84% mannen, rekrutering via een ziekenhuis in Londen (National Hospital for Neurology and Neurosurgery) en via patiëntenverenigingen over het ganse Verenigd Koninkrijk, uiteindelijk beëindigden 76 patiënten de studie
- diagnose: episodische clusterhoofdpijn (75%) of chronische clusterhoofdpijn (25%) op basis van de eerste editie van de International Classification of Headache Disorders (ICHD)
- exclusiecriteria: chronische migraine, patiënten die én migraine én episodische hoofdpijn hadden werden geïnculdeerd indien ze onderscheid konden maken tussen beiden, zwangerschap of borstvoeding, matige tot ernstige COPD, geen correct gebruik van zuurstofmasker mogelijk, vroegere behandeling met zuurstof aan vier liter of meer per minuut
- stopzetten van profylactische behandeling minstens één week vóór het begin van de studie bij patiënten met episodische clusterhoofdpijn en verderzetten van een vaste dosis profylactische behandeling gedurende twee weken vóór het begin van de studie bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn
- andere geneesmiddelen en ergotamines waren niet toegelaten gedurende resp. 24 uur en zes uur vóór de start van de studiemedicatie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde **crossover studie** in één centrum
- interventie: patiënten moesten thuis vier opeenvolgende aanvallen alternerend behandelen met inademing van normobare zuurstof of placebo (lucht) aan een debiet van twaalf liter per minuut via een non-rebreathing masker gedurende vijftien minuten, bij uitblijven van een effect na vijftien minuten konden de patiënten bijkomende medicatie nemen

- na de behandeling van vier aanvallen stopte voor de patiënt de deelname aan de studie
- totale studieduur: ongeveer vier jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnvrij binnen vijftien minuten op basis van de gegevens in het patiëntdagboekje of op basis van navraag achteraf wanneer het dagboekje ontbrak (8%)
- secundaire uitkomstmaten: pijnvrij na dertig minuten (score op een schaal van vijf punten: 0 voor afwezigheid van pijn tot 4 voor zeer ernstige pijn), vermindering van de pijn na 15, 30, 45 en 60 minuten (positief indien de pijn op ieder tijdstip minstens één niveau gedaald was), noodzaak aan pijnstillers 15 minuten na de behandeling, globale respons en globale functionele beperkingen en ten slotte het effect op begeleidende symptomen
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: zie tabel
- geslacht, type clusterhoofdpijn en volgorde van de aanvallen beïnvloedden de resultaten niet
- secundaire uitkomstmaten: superioriteit van zuurstof voor alle criteria, geen statistische toets uitgevoerd
- geen ernstige, aan de behandeling gerelateerde, ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met clusterhoofdpijn zuurstofinhalatie aan een hoog debiet vanaf de start van de symptomen de pijn meestal deed verdwijnen binnen de vijftien minuten in vergelijking met placebo.

Financiering: University College en de firma BOC Limited (Linde Gases) die instond voor de zuurstofapparatuur en sommige administratieve kosten op zich nam.

Belangenconflicten: geen vermeld; één auteur was bij twee firma's adviseur voor clusterhoofdpijn en voor de behandeling ervan, in het bijzonder op het vlak van zuurstoftherapie.

Tabel. Resultaten van de behandeling met zuurstof of met lucht voor de primaire uitkomstmaat: aantal aanvallen, percentage aanvallen waarbij de patiënt pijnvrij was of een adequate pijnbestrijding had na vijftien minuten (met 95% BI).

Uitkomstmaat	zuurstof	placebo (lucht)
Aantal behandelde aanvallen	150	148
Pijnvrij of adequate pijnbestrijding na vijftien minuten	116 (78%; 95% BI van 71 tot 85%)	29 (20%; 95% BI van 14 tot 26%)
Chi ² = 66,7 ; p<0,001		

1. Commission de la Transparence, République française. Avis de la Commission – oxygène médical – Air liquide santé France. 30 juin 2004, 10 pages.
2. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003;23:528-33.

3. May A, Leone M, Afra J, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-77.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. November 2008.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie is correct. De blinding was goed uitgevoerd en werd gedurende de ganse studieperiode gerespecteerd. Bij deze niet zo frequente aandoening laat een crossoveropzet toe om voldoende **power** te bekomen (73 patiënten met vier aanvallen) en om het gebruik van placebo beter te verantwoorden aangezien zuurstofinhalatie reeds geruime tijd aanbevolen is. De auteurs voerden een dichotome analyse uit en evalueerden via een logistische regressie-analyse de invloed van andere factoren (volgorde van de behandeling, geslacht en type clusterhoofdpijn). Om rekening te houden met het feit dat de aanvallen strikt genomen niet onafhankelijk waren (het gaat om dezelfde patiënt), pasten ze ook een multivariaatanalyse toe. De auteurs besloten dat iedere aanval als uniek kon beschouwd worden, dus onafhankelijk van de andere aanvallen bij dezelfde patiënt. Een blijvend effect van zuurstof of van lucht kan men in deze crossoverstudie niet uitsluiten, maar het lijkt weinig waarschijnlijk. De auteurs maakten geen statistische analyse van de secundaire uitkomsten, omdat ze meenden dat de kwaliteit van de patiënteninformatie over deze criteria te gering was.

Resultaten in perspectief

Het effect van de behandeling in deze studie is vrij groot (78% versus 20%). De auteurs hadden voor hun powerberekening aan de hand van de studies met sumatriptan een verschil vastgelegd van 25% als drempel voor significantie tussen behandeling en placebo. De resultaten van deze studie bevestigen de vaststellingen van vroegere studies met minder power en met een lager zuurstofdebiet als behandeling. Op basis van klinische waarnemingen kozen de auteurs van de hier besproken studie voor een hoger debiet (12 liter per minuut) omdat ze het potentiële effect wilden verhogen. De richtlijnen raden een debiet aan van 7 tot 12 liter per minuut⁴.

De rekrutering gebeurde zowel via een ziekenhuis als via patiëntengroeperingen zonder dat we het relatieve aandeel van beide groepen kennen. De geïncludeerde patiënten kunnen dus verschillen van de eerstelijns populatie. We merken dat aan het grote verschil tussen het aantal gescreende en het aantal gerandomiseerde patiënten (67% niet gerandomiseerd). Voor de vertaling van de resultaten van deze studie naar de praktijk, is het belangrijk om rekening te houden met de exclusiecriteria. Patiënten met meer dan drie uur clusterhoofdpijn en tegelijkertijd de diagnose (of misdiagnose) van migraine komen in de praktijk immers vaak voor⁵. Anderzijds zijn de exclusiecriteria weinig restrictief. Ten slotte zijn de resultaten alleen van toepassing op patiënten die nooit eerder zuurstof kregen, wat volgens

de auteurs tot een overschatting van het effect kon leiden. Patiënten met chronische clusterhoofdpijn zijn oververtegenwoordigd in deze studie: 25% terwijl in de gewone praktijk clusterhoofdpijn slechts in 10 tot 15% van de gevallen chronisch is. Vermits de studie niet voldoende power had om subgroepen te analyseren, zijn de resultaten niet noodzakelijk van toepassing op patiënten met alleen episodes van clusterhoofdpijn of op patiënten met alleen chronische clusterhoofdpijn. Geen enkele studie vergeleek tot nu toe het effect van zuurstofinhalatie met dat van sumatriptan, het op dit ogenblik best geëvalueerde geneesmiddel bij acute aanvallen, maar met talrijke contra-indicaties en potentiële ongewenste effecten⁶. In een systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration besloten de auteurs dat er slechts zwak bewijs is voor de werkzaamheid van normobare zuurstof als behandeling van clusterhoofdpijn⁷. In een retrospectief onderzoek bij 115 patiënten bleken ex-rokers met kortere aanvallen en pijnvrije intervallen, het best te reageren op de zuurstofbehandeling⁸.

Veiligheid en tolerantie van zuurstoftherapie

In deze studie traden weinig ongewenste effecten op van zuurstofbehandeling. Deelnemende rokers (70% van de patiënten met clusterhoofdpijn) waren gewaarschuwd om niet te roken in de nabijheid van de zuurstofcilinders wegens de brandveiligheid. Op dat vlak deed er zich geen enkel accident voor. De benodigde apparatuur voor een zuurstofbehandeling kan hinderlijk zijn voor het gebruik in de praktijk. Ook de optimale dosis zuurstof dient nog onderzocht te worden in andere studies (druk, debiet, duur).

Voor de praktijk

De diagnose van clusterhoofdpijn blijft moeilijk. In de praktijk stelt men de diagnose vaak na veel (soms invasieve) therapeutische onderzoeken. Een Europese richtlijn van 2006 beveelt zuurstof aan als eerste keuze, naast subcutane of intranasale toediening van sumatriptan of orale toediening van zolmitriptan³. De SIGN-richtlijn van 2008, gebaseerd op argumenten uit de literatuur, beveelt als eerstekeuzebehandeling 6 mg subcutaan sumatriptan aan (of nasale toediening van sumatriptan of zolmitriptan in het geval van intolerantie)⁴. Zuurstofinhalatie aan hoog debiet (zeven tot twaalf liter per minuut) kan volgens SIGN in overweging genomen worden. De hier besproken studie versterkt het bewijs voor de werkzaamheid van zuurstof als behandeling van een aanval van clusterhoofdpijn. Gezien de relatieve veiligheid is het nut van zuurstofinhalatie belangrijk. Toch moeten we ermee rekening houden dat zuurstofinhalatie aan hoog debiet bij 20% van de patiënten geen effect heeft.

Besluit Minerva

De resultaten van deze crossoverstudie tonen aan dat een vroegtijdige zuurstoftoediening aan hoog debiet nuttig kan zijn bij een aanval van clusterhoofdpijn. Het voordeel van zuurstof is nog niet vergeleken met het effect van andere behandelingen (triptanen).

5. Van Alboom E, Louis P, Van Zandijcke M, et al. Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. *Acta Neurol Belg* 2009;109:10-7.
6. Vanwelde A. Neusspray met zolmitriptan voor de behandeling van clusterhoofdpijn? *Minerva* 2008;7(5):68-9.
7. Bennett MH, French C, Schnabel A, et al. Normobaric and hyperbaric

- oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
8. Backx AP, Haane DY, De Ceuster L, Koehler PJ. Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved, a retrospective cross-sectional correlation study. *J Neurol* 2010;257:1533-42.