

Zuurstoftoediening in acute situaties

onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie, mw V.I.J. Adriaens, mw A. van der Heide

Nr 4 | 2015 (49) | Pagina 39-45 | Thema-artikel

Tags

zuurstof kamerlucht saturatie toedieningssystemen acuut coronair syndroom myocardinfarct astma- en COPD-exacerbatie asfyxie vroegeboorte clusterhoofdpijn

Voor de mens is zuurstof van essentieel belang. Een tekort aan zuurstof in een bepaald deel van het lichaam, ofwel hypoxie, met name in de vitale organen, kan schadelijk zijn. Zuurstoftoediening zou in deze situaties mogelijk schade kunnen voorkomen. Sinds 2006 is zuurstof als geneesmiddel in Nederland geregistreerd, maar het wordt al langer in acute of levensbedreigende situaties toegepast. Het gebruik van zuurstof is echter niet zonder risico's. In dit artikel worden de werkzaamheid en bijwerkingen van zuurstoftoediening in acute situaties besproken ([Gebu 2015; 49: 39-45](#)).

CME-toets

Bij de hoofdartikelen horen geaccrediteerde toetsvragen

(i.s.m. NTVG CME).

[Maak toets](#)

Inleiding

In [Gebu 1970; 4: 55-60](#) is voor de laatste maal aandacht besteed aan de therapeutische behandeling met *zuurstof*. Dat was in een tijd dat zuurstof wettelijk niet werd beschouwd als geneesmiddel. Pas in januari 2006 werd zuurstof in Nederland als geneesmiddel geregistreerd.¹ Medicinale zuurstof valt sindsdien onder de verantwoordelijkheid van de (ziekenhuis)apotheker. De apotheker ontvangt het recept voor zuurstof van de arts en neemt dit op in het dossier van de patiënt. De zuurstof wordt niet door de apotheker zelf geleverd, maar door een extern medisch ondersteunend bedrijf.² Voornamelijk in acute en levensbedreigende situaties wordt zuurstof als geneesmiddel toegediend. De faciliteiten om zuurstof paraat te hebben voor direct gebruik zijn kostbaar en zijn met het verschijnen van de huisartsenposten en de daarbij behorende dienstauto's in aantal toegenomen. Tegelijkertijd zijn er aanwijzingen dat zuurstoftoediening in sommige situaties schadelijk kan zijn, zeker als teveel zuurstof wordt toegediend. Dit alles noopt tot een nieuw overzicht van de werkzaamheid en bijwerkingen van de toediening van zuurstof in acute situaties.

Dit artikel beperkt zich tot de zuurstoftoediening onder een normale druk ofwel normobare zuurstof in acute situaties. De toediening van zuurstof onder een verhoogde druk (1,4-3 atmosfeer ofwel hyperbare zuurstof, vaak toegepast in een speciale drukkamer³) dat een ander indicatiegebied heeft, blijft buiten beschouwing. Het artikel gaat eveneens niet over zuurstoftherapie thuis of in ziekenhuizen (bv. op de longafdeling), uitgezonderd de toepassing bij asfyxie na de geboorte en het gebruik van zuurstof na vroegeboorte.

Allereerst komen de fysiologie van de ademhaling, hypoxie en hypoxemie, en het klinische beeld en de diagnose aan de orde. Daarna volgt een paragraaf over de toedieningswijze, de toedieningssystemen en de kosten van medicinale zuurstof. Vervolgens worden de werkzaamheid van medicinale zuurstof bij een aantal acute ziektebeelden, en de bijwerkingen, contra-indicaties en interacties besproken. Afgesloten wordt met een plaatsbepaling.

Fysiologie van ademhaling, hypoxie en hypoxemie, en klinisch beeld en diagnose naar boven

Fysiologie van de ademhaling. De ademhaling wordt gestuurd door het ademcentrum in het verlengde merg (medulla oblongata) dat vooral reageert op de concentratie koolstofdioxide in het arteriële bloed (PaCO_2 , normaal: 35-45 mm Hg of 4,7-6,0 kPa). Lucht wordt via de neus- of keelholte ingeademd en als gas in de longen opgenomen. De omgevingslucht bevat ongeveer 21% zuurstof. In de longblaasjes diffundeert zuurstof naar de arteriële bloedbaan. Daar wordt het voor het transport aan hemoglobine gebonden en uiteindelijk aan de organen en weefsels afgestaan ten bate van een adequaat functioneren. Via de veneuze circulatie wordt koolstofdioxide als gaswisselingsproduct teruggevoerd naar het hart waarna het via de longslagader (arteria pulmonalis) naar de longen wordt vervoerd waar het diffundeert naar de alveoli en vervolgens wordt uitgedemd.^{4 5}

Begrippenlijst.

Alveolaire hypoventilatie. Een verminderde ventilatie in de alveoli waardoor het bloed in de kleine circulatie en vervolgens in de grote circulatie onvoldoende van zuurstof wordt voorzien.^{4 5}

Hypercapnie. Een verhoogde concentratie koolstofdioxide in het bloed.

Hypoxie. Een verlaagde zuurstofconcentratie in het lichaam of in een bepaald deel daarvan (orgaan of weefsels). Een te lage zuurstofconcentratie in het arteriële bloed wordt hypoxemie genoemd.

Inspiratoire zuurstoffractie. De inspiratoire zuurstoffractie (FiO_2) is het deel van een gasmengsel (bv. omgevingslucht) dat bij inademing zuurstof bevat.⁶ De omgevingslucht heeft een FiO_2 van 21%.⁷

Oxygeneren en ventileren. Oxygeneren is het toevoeren van zuurstof, bijvoorbeeld aan de weefsels (weefseloxygenatie). Met ventileren wordt bedoeld het aan- en afvoeren van lucht naar en van de longen.

Respiratoir falen. Situatie waarbij onvoldoende gaswisseling plaatsvindt in de longen. Er wordt onvoldoende zuurstof opgenomen en onvoldoende koolstofdioxide afgegeven.⁷

Ventilatie-perfusieverhouding en mismatch. Voor een adequate gaswisseling dienen de ventilatie en perfusie in balans te zijn. Een verminderde ventilatie van doorbloede alveoli of een verminderde perfusie van geventileerde alveoli, een gestoorde ventilatie-perfusieverhouding (mismatch) genoemd, zorgt ervoor dat het bloed dat door de longen stroomt onvoldoende van zuurstof wordt voorzien.⁵

Zuurstofsaturatie. Zuurstofsaturatie is de mate waarin hemoglobine is verzadigd met zuurstof. Dit is de voornaamste indicator van hypoxie. De zuurstofsaturatie duidt op de mate van oxygenatie, niet op de ventilatie.

Hypoxie en hypoxemie. Hypoxie is een toestand waarbij in het lichaam of in een bepaald deel daarvan, zoals een orgaan of weefsel, een tekort is aan zuurstof.^{4-6 8} Schade door hypoxie kan in eerste instantie worden verwacht in de organen en de weefsels die voor hun functioneren sterk afhankelijk zijn van zuurstof, zoals de hersenen of het hart.

Met hypoxemie wordt bedoeld hypoxie van het arteriële bloed in de grote circulatie. Dit kan voorkomen bij een tekort aan zuurstof van zowel de aan hemoglobine gebonden vorm als de ongebonden (gas)vorm. In de praktijk wordt hypoxemie gerelateerd aan een zuurstofsaturatie (SaO_2 , mate waarin hemoglobine is verzadigd met zuurstof) kleiner dan 94% (of $\geq 90\%$ bij patiënten met chronisch obstructief longlijden ofwel COPD), maar hierover bestaat geen consensus.⁷ De vraag wanneer hypoxemie klinisch relevant is, is daarom moeilijk te beantwoorden en zal bijvoorbeeld ook afhankelijk zijn van de duur van de hypoxemie.

Oorzaken hypoxemie. Een eerste oorzaak van hypoxemie is gelegen in een inadequate zuurstofoverdracht in de longen, waarbij het capillaire bloed rondom de alveoli en uiteindelijk het arteriële bloed in de grote circulatie onvoldoende worden voorzien van zuurstof.

Voor een adequate gaswisseling dienen de ventilatie en perfusie in balans te zijn. Als die verhouding is verstoord, ook wel ventilatie-perfusie-'mismatch' genoemd, bijvoorbeeld door een verminderde ventilatie van normaal doorbloede alveoli, is de toevoer van zuurstof verslechterd. Een verminderde ventilatie in de alveoli (onvoldoende diepte en frequentie van ademhaling), ofwel alveolaire hypoventilatie, is meestal het gevolg van een longaandoening, zoals COPD. Neurologische aandoeningen of bepaalde geneesmiddelen, zoals sedativa,³ kunnen ook aanleiding geven tot alveolaire hypoventilatie. Als de alveoli wel voldoende worden geventileerd, maar de perfusie is verminderd, bijvoorbeeld bij een longembolie, leidt dit eveneens tot een verslechterde zuurstoftoevoer. Het bloed dat door de longen stroomt, kan zich dan onvoldoende met zuurstof verzadigen. Een verstoorde verhouding tussen ventilatie en perfusie is een belangrijk mechanisme van hypoxemie.⁵

Een andere oorzaak van hypoxemie is een verstoorde diffusie van zuurstof uit de alveoli naar het bloed, zoals bij longemfyseem,

doordat er minder alveoli zijn en er minder oppervlak is voor diffusie. In het geval van een rechts-links-shunt ofwel een verkorte verbinding tussen twee bloedvaten waarbij bloed uit de holle ader (vena cava) de grote circulatie bereikt zonder dat er gaswisseling heeft plaatsgevonden, kan ook hypoxemie ontstaan.**4-6 8** Voorts ontstaat hypoxemie als de ingeademde lucht te weinig zuurstof bevat, zoals op grote hoogten.

Oorzaken weefselhypoxie. Weefselhypoxie kan het gevolg zijn van een te laag zuurstofgehalte van het bloed (zie hierboven). Verder kan een tekort aan (functionerend) hemoglobine, zoals bij anemie of bij een koolmonoxidevergiftiging waarbij zuurstof door koolmonoxide van hemoglobine wordt verdrongen, door een verminderde capaciteit van het zuurstoftransport leiden tot hypoxie van de weefsels en organen.**4-6 8** Bij een groot hemoglobinetekort zal zuurstoftoediening de aldus ontstane weefselhypoxie niet kunnen opheffen, omdat de verminderde capaciteit van zuurstoftransport niet wordt opgeheven. De zuurstofsaturatie in het bloed kan in die situatie wel normaal zijn.**6**

Hypoxie van de weefsels kan ook het gevolg zijn van een inadequate circulatie, bijvoorbeeld bij een verminderd hartminuutvolume door bijvoorbeeld hartfalen of volumedepletie, of bij een vaatafsluiting.**4-6 8** In deze gevallen zal zuurstoftoediening hypoxie niet opheffen. De zuurstofsaturatie kan in deze situaties normaal zijn.**6**

Klinisch beeld en diagnose. Hypoxie is doorgaans moeilijk vast te stellen vanwege de specifieke symptomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, hartritme stoornissen, dyspneu en uiteindelijk convulsies en bewusteloosheid.**6 8** Cyanose, ofwel een blauwverkleuring van de huid, de tong en het mondslimvlies, dat ontstaat door een overmaat aan niet-gesatureerde hemoglobine, is een onbetrouwbare indicator voor weefselhypoxie. Het is een zeer laat verschijnsel en de afwezigheid van cyanose sluit hypoxie niet uit.**7** De voornaamste (afgeleide) algemene indicator voor hypoxie is de arteriële zuurstofsaturatie. Deze is normaliter groter dan 95%. De saturatie kan middels bloedgasanalyse of pulsoximetrie worden gemeten (zie kader hieronder)**9 10**

Saturatiemeting.

De zuurstofsaturatie kan na bloedafname worden gemeten middels arteriële bloedgasanalyse. Omdat deze meetmethode, waarbij bloed direct uit een arterie wordt afgenomen, complicaties kan geven (bv. hematoom) en niet altijd praktisch uitvoerbaar is,**9** wordt in de praktijk, en voornamelijk in acute situaties, pulsoximetrie toegepast.**10** Pulsoximetrie is een eenvoudige niet-invasieve manier om de zuurstofsaturatie te meten in het perifere capillaire bloed. Dit gebeurt transcutaan met een zogenoemde oximeter, vaak aan de vingertop, of als dat niet goed mogelijk is (bv. door nagellak) op een oorlel. De perifere meting is indicatief voor de arteriële zuurstofsaturatie. Bij saturatiewaarden boven de 90%, kan de meting 2 tot 3% afwijken, hieronder kan de afwijking 5 tot 6% bedragen. Bij een saturatiewaarde lager dan 75% is pulsoximetrie minder betrouwbaar.**9 10** Pulsoximetrie kent echter beperkingen. Zo kunnen meetfouten ontstaan als (omgevings)licht op de sensor van het apparaat komt door beweging of door een verkeerde plaatsing. Als de perifere doorbloeding slecht is (bv. koude handen, oedeem), is de meting minder betrouwbaar en is een bepaling via afname van arterieel bloed betrouwbaarder. Ook bij patiënten met een gepigmenteerde huid is een transcutane meting minder betrouwbaar. **9 11-13**

Toedieningswijze, toedieningssystemen, hulpmiddelen en kosten

Toedieningswijze. Zuurstof wordt toegepast in verschillende concentraties oplopend tot 100% (zuivere zuurstof). Het is onder hoge druk opgeslagen in een zuurstoffles of een -cilinder en wordt, zeker als het met een hoge stroomsnelheid of als het niet via de neus wordt gegeven, met een bevochtiger bevochtigd voor toediening.**6** Het percentage van het gasmengsel dat bij inademing zuurstof bevat, ofwel de inspiratoire zuurstoffractie (FiO_2), wordt onder meer bepaald door de stroomsnelheid, het toedieningssysteem (zie verder) en de ademhaling.**6**

Normobare en hyperbare zuurstof. Zuurstof kan onder een normale druk (normobare zuurstof) of onder een verhoogde druk (1,4-3 atmosfeer, vaak toegepast in een speciale drukkamer, hyperbare zuurstof genoemd) worden toegediend.**3** Hyperbare zuurstoftoediening blijft hier buiten beschouwing.

Stroomsnelheid. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de toediening van zuurstof met een lage en een hoge stroomsnelheid, ofwel 'low flow' en 'high flow'. Bij low flow is de stroomsnelheid meestal lager dan 6 liter per minuut, ongeveer de normale snelheid van inademen van de patiënt. Bij high flow is de stroomsnelheid groter dan de inademingssnelheid van de patiënt (ca. >6 l/min.).**6** De stroomsnelheid wordt geregeld met een zogenoemde flowmeter.

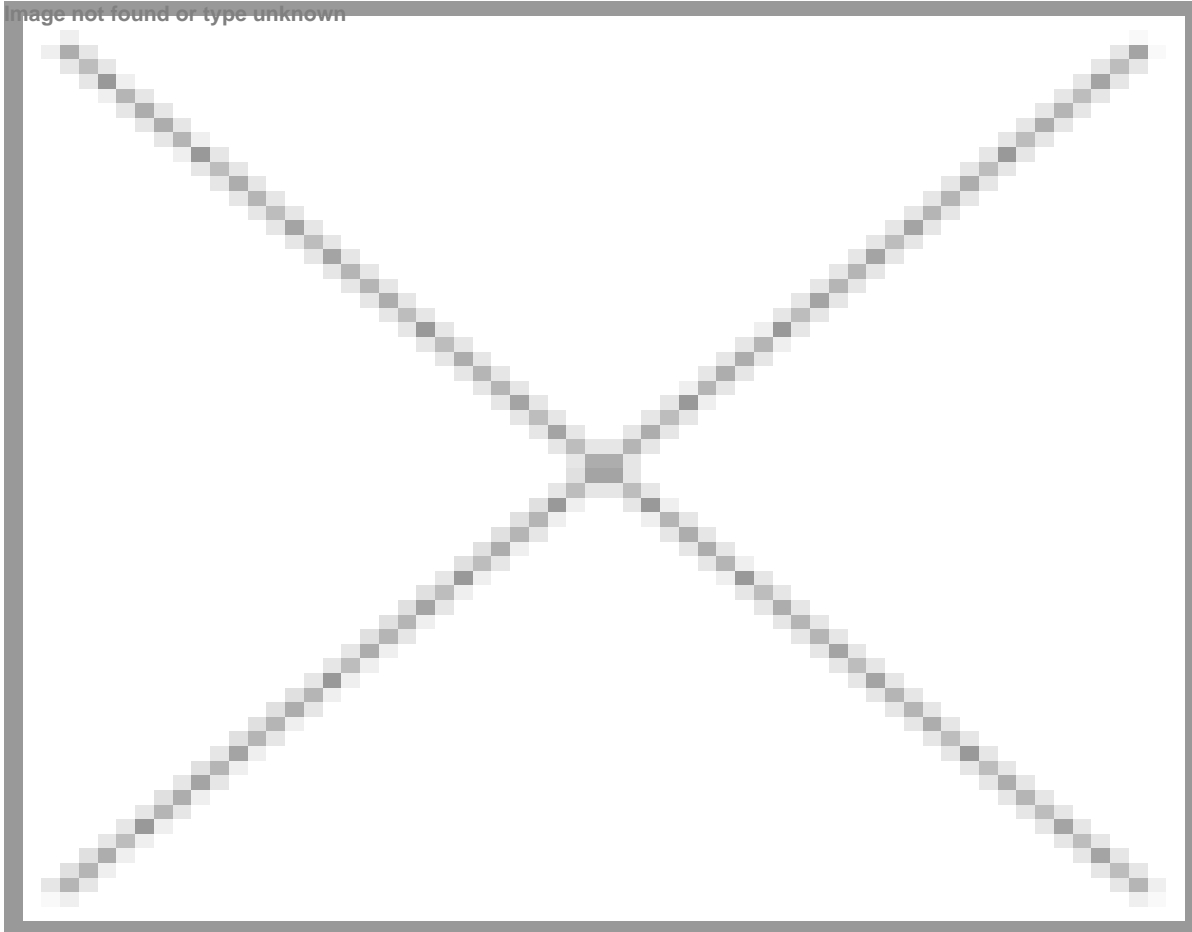
Getitreerde toediening van zuurstof. Getitreerde zuurstoftherapie is een methode waarbij zuurstof wordt gegeven om een bepaalde arteriële saturatiewaarde te bereiken.

Toedieningssystemen en hulpmiddelen. Er bestaan verschillende hulpmiddelen waarmee zuurstof kan worden toegediend,

zoals de zuurstofbril, de zuurstofkatheter en verschillende soorten zuurstofmaskers.

Zuurstofbril. Een zuurstofbril is een slangetje met twee uitstekende stukjes waarmee zuurstof via de beide neusgaten kan worden toegediend (zie fig. 1). Het slangetje loopt van de neus tot achter de oren zodat uitval uit de neus wordt voorkomen. Met een zuurstofbril kan ongeveer één tot zes liter zuurstof per minuut (low flow) worden gegeven met een inspiratoire zuurstoffractie tot 50%. Een zuurstofbril is ongeschikt om grotere concentraties zuurstof toe te dienen.⁷ Een voordeel ten opzichte van een zuurstofkatheter is dat de twee uitstekende stukjes minder ver de neus in gaan en hierdoor minder irriteren. Een nadeel is dat een zuurstofbril bij onrustige patiënten niet goed blijft zitten.

Zuurstofkatheter. Een zuurstofkatheter, ook neussonde of nasofaryngeale sonde genoemd, is een dunne slang die in een neusgat wordt ingebracht. De punt van de katheter loopt tot aan de nasofarynx. Een zuurstofkatheter is niet geschikt voor de toediening van zuurstof met een hoge stroomsnelheid (max. tot 3 l/min.). Er wordt met een zuurstofkatheter een FiO₂ van 24 tot 40% bereikt, evenals met de zuurstofbril een geringe toename in vergelijking met de omgevingslucht. Bij grotere concentraties kan het slijmvlies geïrriteerd of beschadigd raken.⁷



Zuurstofmaskers. Er zijn verschillende soorten maskers beschikbaar. Het gewone (mondneus)masker is geschikt om zuurstof met een snelheid van ten minste vijf liter per minuut toe te dienen. Een lagere stroomsnelheid zou er voor kunnen zorgen dat uitgedemde lucht opnieuw zou worden ingeademd. Er wordt met een zuurstofmasker een inspiratoire zuurstoffractie van 40 tot 60% bereikt. Dit masker is minder comfortabel dan een zuurstofbril. Een voordeel is dat gelijktijdig geneesmiddelen kunnen worden verneveld.^{6 7}

Het Venturi-masker is een type zuurstofmasker waarmee met een hoge stroomsnelheid (>8 l/min.) verschillende concentraties zuurstof (FiO₂ tot ca. 60%) kunnen worden toegediend. Dit masker wordt bijvoorbeeld bij patiënten met COPD (zie pag. 42-43) toegepast om te voorkomen dat ze te veel zuurstof inademen.^{6 7}

Het 'non-rebreathing'-masker (zie fig. 1) wordt toegepast om zuurstof met een hoge stroomsnelheid (10-15 l/min.) toe te dienen. Het masker bestaat verder uit een uitademingsklep die voorkomt dat uitgedemde lucht opnieuw wordt ingeademd en een zuurstofreservoir, zodat een constante inspiratoire zuurstoffractie kan worden bereikt die ligt tussen de 60 en 90%.^{6 7} Het masker wordt aanbevolen bij patiënten met respiratoir falen, omdat met dit masker de hoogste FiO₂ kan worden bereikt.

Kosten.

Zuurstoftherapie is relatief kostbaar door de veiligheidsmaatregelen voor het vervoer en de opslag. Mede door de diverse toedieningsvormen zijn de kosten van de behandeling niet exact te bepalen.

Medicinale zuurstof bij acute ziektebeelden

Op farmacologische gronden lijkt het geven van zuurstof vanzelfsprekend bij hypoxische patiënten. Zuurstoftoediening zou kunnen leiden tot een hogere zuurstofaanvoer naar en -opname in de weefsels, waardoor schade aan de vitale organen zou kunnen worden voorkomen. Zuurstof dient in principe alleen te worden gegeven als sprake is van arteriële hypoxemie. Als het zuurstoftekort niet het gevolg is van arteriële hypoxemie, bijvoorbeeld bij een slechte circulatie, dient de onderliggende oorzaak te worden aangepakt.⁶

Indicaties. Normobare zuurstoftherapie is geregistreerd voor de behandeling van clusterhoofdpijn en voor de profylaxe en behandeling van acute of chronische hypoxie.⁷ Voorts wordt zuurstof buiten de geregistreerde indicatie (off label) toegepast in acute situaties, zoals bij (dreigend) acuut respiratoir falen bij pseudokroep, ernstige exacerbaties bij astma bronchiale en COPD, anafylaxie, een acuut coronair syndroom, acuut hartfalen, tonisch-klonische insulten, epileptische aanvallen en shock.³ Voor de behandeling van koolmonoxidevergiftiging is hyperbare zuurstof geregistreerd,³ maar dit wordt verder niet besproken.

In de volgende paragrafen zal de wetenschappelijke onderbouwing van zuurstoftherapie in acute en levensbedreigende situaties worden besproken. Alleen de acute situaties waarbij zuurstof in gerandomiseerd en bij voorkeur dubbelblind onderzoek is onderzocht, komen hier aan de orde. Achtereenvolgens zijn dat het acuut coronair syndroom, een COPD- en astma-exacerbatie, asfyxie na de geboorte, vroegegeboorte en clusterhoofdpijn.

Acuut coronair syndroom

Achtergrond. Het acute coronaire syndroom omvat het acute myocardinfarct en instabiele angina pectoris met klachten in rust.¹⁴ De achterliggende gedachte om zuurstof te geven aan patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt, is om de oxygenatie van ischemisch weefsel te bevorderen, zodat de pijn door ischemie, de omvang van het infarct en dientengevolge de morbiditeit en mortaliteit afnemen. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt is vaak sprake van hypoxemie en er zijn aanwijzingen dat dit het risico op aritmieën verhoogt. Door zuurstof toe te dienen zou dit kunnen worden tegengegaan.¹⁵

Werkzaamheid. In een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse die in 2013 in de Cochrane-bibliotheek werd gepubliceerd, gingen onderzoekers na of het routinematig toedienen van zuurstof aan patiënten met een bewezen of vermoedelijk myocardinfarct (ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI) en non-ST-elevatiemyocardinfarct (non-STEMI)) het sterfterisico verlaagt.¹⁶ Daartoe sloten zij gerandomiseerde onderzoeken in met patiënten die binnen 24 uur na het ontstaan van symptomen van een myocardinfarct werden behandeld met normobare zuurstof. In totaal werden vier gerandomiseerde onderzoeken ingesloten, waarvan één dubbelblind was opgezet en alleen dat onderzoek wordt hier besproken.¹⁶ In het betreffende onderzoek werden 200 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met zuurstof of kamerlucht (via masker, 6 l/min.) gedurende de eerste 24 uur in het ziekenhuis.¹⁷ Primair werd het effect op de ernst van het infarct, aritmieën en het gebruik van analgetica onderzocht. Na de randomisatie kon bij 18 van de 95 patiënten (19%) in de controlegroep en 25 van de 105 patiënten (24%) in de zuurstofgroep geen myocardinfarct worden vastgesteld, onder meer op basis van een elektrocardiogram (ECG), en zij werden van de analyse uitgesloten. Er werd geen significant verschil gevonden wat betreft de incidentie van aritmieën en de infarctgrootte. Negen patiënten in de zuurstofgroep en drie in de controlegroep overleden, een niet-significant verschil.¹⁷

Momenteel worden in Australië en Zweden twee gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van zuurstof bij patiënten met een acuut coronair syndroom uitgevoerd.^{18 19} Hiervan zijn echter nog geen resultaten gepubliceerd. Er is thans geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek dat normobare zuurstof werkzaam is en het risico op overlijden verlaagt bij patiënten met een acuut myocardinfarct.

In de standaard 'Acuut coronair syndroom' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is vanwege het geringe bewijs van werkzaamheid en mogelijk schadelijke effecten aangegeven dat zuurstof alleen bij tekenen van respiratoir falen, zoals grauw zien of dyspneu in rust, dient te worden gegeven, maar niet routinematig.¹⁴

Hypoxic drive.

De 'hypoxic drive'-theorie bij patiënten met COPD houdt in dat als reactie op het toedienen van zuurstof de concentratie

koolstofdioxide in het bloed verder stijgt (hypercapnie). Dit kan leiden tot een hypercapnisch coma. Het fenomeen kan deels worden verklaard doordat centrale chemoreceptoren van het ademcentrum minder gevoelig zijn geworden voor de verhoogde koolstofdioxideconcentratie. De stimulus (drive) voor ademhaling berust in die situatie vooral op de hypoxische prikkel van de perifere chemoreceptoren in de aorta en halsslagaders. Bij het toedienen van zuurstof valt die prikkel weg, zodat het ademminuutvolume verder afneemt en de concentratie koolstofdioxide toeneemt.⁴

COPD-exacerbatie

Achtergrond. Bij een exacerbatie van COPD kan sprake zijn van alveolaire hypoventilatie die leidt tot hypoxemie. Bij patiënten met COPD zou toediening van zuurstof de hypoxemie niet opheffen, maar de mogelijk al aanwezige hypercapnie ofwel een verhoogde concentratie koolstofdioxide in het bloed, kunnen verergeren (zie kader Hypoxic drive hierboven).⁴ Uit patiëntenseries en statusonderzoek kwamen aanwijzingen dat toediening van zuurstof, voornamelijk met een hoge concentratie of met een hoge stroomsnelheid, leidde tot een langere verblijftijd van patiënten in het ziekenhuis²⁰ en een hoger risico op respiratoir falen en sterfte.^{21 22} De uitkomsten van deze onderzoeken kunnen echter zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie.

Werkzaamheid. De conclusie van een literatuuroverzicht dat in 2009 in de Cochrane-bibliotheek werd gepubliceerd, luidde dat het niet bekend is wat het effect is van de verschillende concentraties (FiO₂ hoger of lager dan 28%) ingeademde zuurstof bij de behandeling van patiënten met een exacerbatie van COPD.²³ De onderzoekers konden geen gepubliceerde gerandomiseerde onderzoeken vinden waarin deze vraag werd onderzocht.²³

In 2010 werd een gerandomiseerd open onderzoek gepubliceerd naar het effect van zuurstof op de mortaliteit bij patiënten met een exacerbatie van COPD.²⁴ Het ambulancepersoneel werd gerandomiseerd. In de eerste groep gaven zij patiënten zuurstof getitreerd (tot SaO₂ 88-92%, gem. uitgangswaarde SaO₂ was 88%). Patiënten in de controlegroep kregen zuurstof met een hoge stroomsnelheid (8-10 l/min.). In beide groepen kregen de patiënten luchtwegverwijdende medicatie. In een periode van 13 maanden werden 405 patiënten met een exacerbatie naar het ziekenhuis gebracht, waarvan bij 214 patiënten COPD werd vastgesteld met een longfunctietest. Van deze 214 patiënten werden 97 behandeld met getitreerde zuurstof en 117 met zuurstof met een hoge stroomsnelheid. 79 patiënten werden niet volgens het protocol behandeld (54 in de groep met getitreerde zuurstof, 25 in de controlegroep). Het risico op sterfte, geanalyseerd volgens het 'intention-to-treat'-principe, was significant lager in de groep die met getitreerde zuurstof werd behandeld dan in de controlegroep (zuurstof met een hoge stroomsnelheid) (4 vs. 9%, relatief risico RR 0,42 [0,20-0,89]), ook in de subgroepanalyse van patiënten met bevestigde COPD (2 vs. 9%, RR 0,22 [0,05-0,91]).²⁴ De auteurs geven aan dat het hoge percentage protocolschendingen, namelijk het toedienen van zuurstof met een hoge stroomsnelheid in plaats van titratie, een beperking voor de validiteit van het onderzoek vormt.²⁴ De niet-geblindeerde opzet kan de betrouwbaarheid van de resultaten ook ondermijnen. In ingezonden brieven wordt aangegeven dat meer onderzoek naar de effecten van zuurstof bij exacerbaties is gewenst²⁵ en dat het gebruik van zuurstof met een hoge stroomsnelheid mogelijk ook in andere situaties dan een COPD-exacerbatie onveilig is.²⁶ De invloed van de gelijktijdig gegeven ondersteunende (luchtwegverwijdende) medicatie is niet duidelijk.

Er is geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarin zuurstof is vergeleken met kamerlucht bij een COPD-exacerbatie, zodat de vraag of zuurstoftoediening bij deze indicatie van toegevoegde waarde is onbeantwoord blijft.

Astma-exacerbatie

Achtergrond. Bij patiënten met astma wordt een exacerbatie veroorzaakt door een inefficiënte gaswisseling in de longen doordat de verhouding tussen ventilatie en perfusie is gestoord. Evenals bij COPD (zie pag. 42-43) zijn er aanwijzingen dat toediening van zuurstof bij patiënten met een exacerbatie van astma schadelijk kan zijn.²⁷

Werkzaamheid. In de wetenschappelijke literatuur is één gerandomiseerd niet-geblindeerd onderzoek gepubliceerd waarin de werkzaamheid van zuurstof met een hoge stroomsnelheid (8 l/min. via een gewoon mondneusmasker, FiO₂ 40-78%) is vergeleken met getitreerde zuurstof (tot SaO₂ 93-95%) bij 106 patiënten met een astma-exacerbatie (gem. 34 jr.).²⁷ De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een koolstofdioxideconcentratie groter dan 38 mm Hg na 60 minuten, een surrogaatmaat voor hypercapnie. Dit percentage was hoger in de groep die met zuurstof met een hoge stroomsnelheid werd behandeld (44 vs. 19%) (RR 2,3 [95%BI=1,2-4,4]). De onderzoekers concludeerden dat dit een klinisch relevant verschil is. Er

was geen verschil in het aantal ziekenhuisopnamen, een secundair eindpunt. Voorts adviseren de onderzoekers om getitreerde zuurstof alleen toe te passen bij patiënten met een vastgestelde hypoxemie²⁷

Thans is er geen gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid van zuurstof bij patiënten met een astma-exacerbatie op klinische eindpunten gepubliceerd. Ook is er geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarin de werkzaamheid van zuurstof is vergeleken met kamerlucht bij patiënten met een astma-exacerbatie, zodat onduidelijk is wat de toegevoegde waarde van zuurstof bij deze indicatie is.

Asfyxie na de geboorte

Achtergrond. Asfyxie is een belemmering van de ademhaling en in de neonatologie wordt met asfyxie een zuurstoftekort bij de geboorte bedoeld. Om overlijden bij de geboorte en restletsel te voorkomen, werd in het verleden beademing met zuurstof noodzakelijk geacht.

Werkzaamheid. In 2005 werd de eerste meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van zuurstofbehandeling (100%) bij asfyxie bij pasgeborenen gepubliceerd.²⁸ Eén van de primaire eindpunten was overlijden voor ontslag uit het ziekenhuis of voor de leeftijd van vijf jaar. Als de resultaten van vier onderzoeken (3 niet-geblindeerd) met in totaal 1.275 pasgeborenen werden samengevat, bleek dat het risico op sterfte significant lager was in de groep die met kamerlucht werd behandeld in vergelijking met 100% zuurstof (RR 0,71 [0,54-0,94]).²⁸

In 2008 verscheen een nieuwe meta-analyse waarin bovenstaande bevindingen zijn aangevuld met de resultaten van vijf later gepubliceerde gerandomiseerde onderzoeken.²⁹ Twee van de in totaal tien onderzoeken waren dubbelblind uitgevoerd. Vier van de tien onderzoeken waren quasigerandomiseerde onderzoeken, hetgeen inhoudt dat de toewijzing van de behandeling niet aselect heeft plaatsgevonden (bv. alternerend). 1.082 pasgeborenen waren behandeld met kamerlucht en 1.051 met zuurstof (100%). De primaire uitkomstmaat van de meta-analyse was overlijden bij de geboorte. Als de tien onderzoeken tezamen werden geanalyseerd, bleek dat het risico op sterfte bij de geboorte significant lager was in de groep die met kamerlucht werd behandeld (RR 0,69 [0,54-0,88]).²⁹ Als de quasigerandomiseerde onderzoeken werden uitgesloten van de analyse, was het sterfterisico eveneens significant lager. Er waren vijf sterfgevallen in de groep die kamerlucht kreeg (1,1%) en 15 (3,9%) in de zuurstofgroep (RR 0,32 [0,12-0,84]).²⁹ De auteurs van de meta-analyse raden af om zuurstof te gebruiken bij de beademing van pasgeborenen. Of een andere zuurstofconcentratie dan 100% tot minder sterfte leidt dan kamerlucht of 100% zuurstof is niet in gerandomiseerd onderzoek onderzocht.²⁹

Vroeggeboorte

Achtergrond. Retinopathie bij prematuren is een belangrijke oorzaak voor blindheid. In de jaren '50 van de vorige eeuw kwamen er aanwijzingen uit onderzoek dat het toedienen van zuurstof aan prematuren zonder controle van de saturatie de incidentie van retinopathie verhoogde.³⁰

Werkzaamheid. In 2010 werd een gerandomiseerd onderzoekergerblindeerd onderzoek gepubliceerd met 1.316 prematuren, waarbij resuscitatie noodzakelijk werd geacht, waarin het effect van een lage (85-89%) en een hoge (91-95%) saturatiestreefwaarde werd vergeleken op het samengestelde primaire eindpunt retinopathie en/of sterfte.³¹ Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen (28,3 en 32,1%). Ernstige retinopathie kwam significant minder vaak voor in de groep met een lagere saturatie (8,6 vs. 17,9%, RR 0,52 [0,37-0,73]). Overlijden voor ontslag, een coprimair eindpunt, kwam echter significant vaker voor in de groep met een lagere saturatie (19,9 vs. 16,2%, RR 1,27 [1,01-1,60]).³¹ Deze sterftepercentages zijn lager dan in een groep prematuren die niet in het onderzoek werd ingesloten (24,1%), ook als werd gecorrigeerd voor de karakteristieken van de niet-ingesloten prematuren.³²

Clusterhoofdpijn

Achtergrond. Clusterhoofdpijn is een neurologisch pijnsyndroom met aanvalsgewijze plotselinge en hevige unilaterale migraineachtige hoofdpijn. Een aanval duurt circa 15 tot 180 minuten en de frequentie kan variëren van één maal om de dag tot

acht maal per dag.³³ In de Standaard 'Hoofdpijn' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) wordt 100% zuurstof (7-15 l/min. via een kapje gedurende 15 min.) als één van de behandelmogelijkheden van een aanval van clusterhoofdpijn genoemd.³³ Het is onduidelijk welk mechanisme ten grondslag ligt aan de werking bij een aanval van clusterhoofdpijn.³⁴

Werkzaamheid. In 2008 verscheen in de Cochrane-bibliotheek een literatuuroverzicht van gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van zuurstof bij aanvallen van clusterhoofdpijn.³⁵ Er werden twee gekruiste onderzoeken ingesloten waarin de werkzaamheid van normobare zuurstof werd vergeleken met kamerlucht bij een aanval bij in totaal 69 patiënten. Eén van deze onderzoeken was niet-geblindeerd en wordt verder niet besproken.³⁶ In het tweede dubbelblinde onderzoek, waarin geen steekproefgrootte werd berekend, werden 19 patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met 100% zuurstof (6 l/min. via een non-rebreathingmasker gedurende 15 min.).³⁷ De controlegroep kreeg op een soortgelijke manier kamerlucht. Zuurstof was significant werkzamer dan kamerlucht. Het percentage patiënten bij wie de hoofdpijn verdween was respectievelijk 56 (9/16 pat.) en 7% (1/14 pat.).³⁷ Nadien is één gerandomiseerd dubbelblind en gekruist onderzoek gepubliceerd waarin 109 patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met 100% zuurstof met een hoge stroomsnelheid of kamerlucht (12 l/min. via een non-rebreathingmasker gedurende 15 min.).³⁸ Deze behandelingen werden alternerend gegeven tijdens vier aanvallen. De onderzoekers beschouwden een verschil van 25% van het primaire eindpunt (pijnvrij na 15 min.) als klinisch relevant, maar zij onderbouwden niet waarom zij dit als klinisch relevant beschouwden. 76 patiënten konden worden ingesloten in de analyse van de werkzaamheid, de overige 33 patiënten werden niet behandeld en daarom uitgesloten van de analyse (vnl. omdat de aanvallen spontaan waren gestopt), hetgeen de werkzaamheid van zuurstof waarschijnlijk overschat. Zuurstof was significant werkzamer dan kamerlucht (78 vs. 20%).³⁸ De auteurs geven aan dat het uitvoeren van het onderzoek bij de patiënten thuis mogelijk heeft geleid tot aanzienlijke uitval.³⁸ Het uitsluiten van 33 patiënten in de analyse van de werkzaamheid, kan het effect van zuurstof hebben overschat.

In de NHG-Standaard 'Hoofdpijn' wordt aangegeven dat een aanvalsbehandeling van clusterhoofdpijn kan bestaan uit *sumatriptan* subcutaan of 100% zuurstof (7-15 l/min.).³³ Vergelijkend onderzoek tussen triptanen en zuurstof ontbreekt, zodat geen plaatsbepaling kan worden opgemaakt.

Bijwerkingen, contra-indicaties en interacties

Bijwerkingen. In de hierboven beschreven gerandomiseerde onderzoeken worden de bijwerkingen van kortdurende toediening van zuurstof niet of onvoldoende beschreven. In het openbaar beoordelingsrapport (Public Assessment Report) van zuurstof is eveneens geen verwijzing opgenomen naar onderzoek dat is uitgevoerd naar de bijwerkingen.³⁹ Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn thans geen meldingen van bijwerkingen van zuurstoftherapie gedaan.⁴⁰

In een Brits rapport uit 2009 werd gemeld dat er tussen 2004 en 2009 281 incidenten met het gebruik van zuurstof waren geregistreerd, waarvan minstens negen (en mogelijk 35) sterfgevallen toe te schrijven waren aan het onjuiste gebruik van zuurstof.⁴¹ In vier gevallen was te weinig zuurstof gebruikt en in vier gevallen was teveel zuurstof toegediend.⁴¹ Een hoger sterftepercentage werd ook gezien in een onderzoek waarin zuurstof met een hoge stroomsnelheid werd vergeleken met getitreerde zuurstof bij patiënten met COPD (9 vs. 4%, zie pag. 43).²⁴ Bij patiënten met COPD bestaat het risico op hypercapnie (zie kader Hypoxic drive, pag. 42).³

Contra-indicaties en interacties. In de productinformatie van medicinale zuurstof worden geen absolute contra-indicaties genoemd.¹ Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ademhalingsstoornissen waarbij hypoxie de prikkel voor de ademhaling is, en bij vroeggeborenen vanwege het risico op onder meer retinopathie (zie ook paragraaf Vroeggeboorte, pag. 44).³ In combinatie met het oncolyticum bleomycine kan longtoxiciteit ontstaan, soms ook maanden na het staken van het gebruik van bleomycine. Het gebruik van amiodaron kan bij zuurstoftherapie het risico verhogen op een 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS), maar deze interactie is onvoldoende onderbouwd en wordt daarom als niet relevant beschouwd.³ Bij de behandeling van een paraquatintoxicatie kan zuurstof de schade aan de longen verergeren.³ Het gebruik van vette huidmiddelen rond de neus, mond en lippen (tegen uitdroging) wordt afgeraden vanwege brandgevaar. Alternatieven daarvoor zijn druppelen met een fysiologische zoutoplossing, het gebruik van een neusgel op basis van carbomeer, of een vetvrije crème (bv. cetomacrogolcrème).

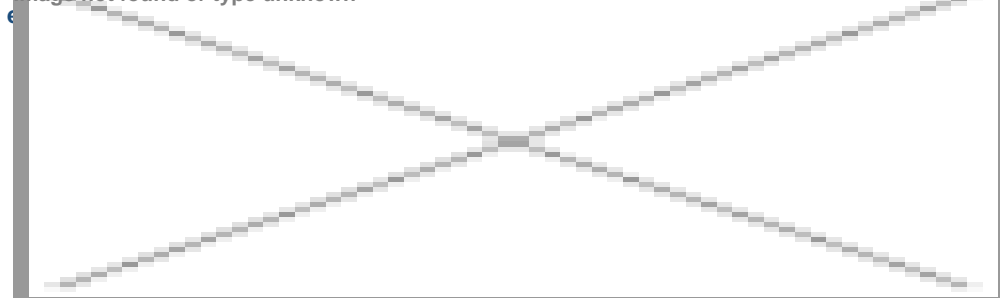
Ge-Bu Plaatsbepaling

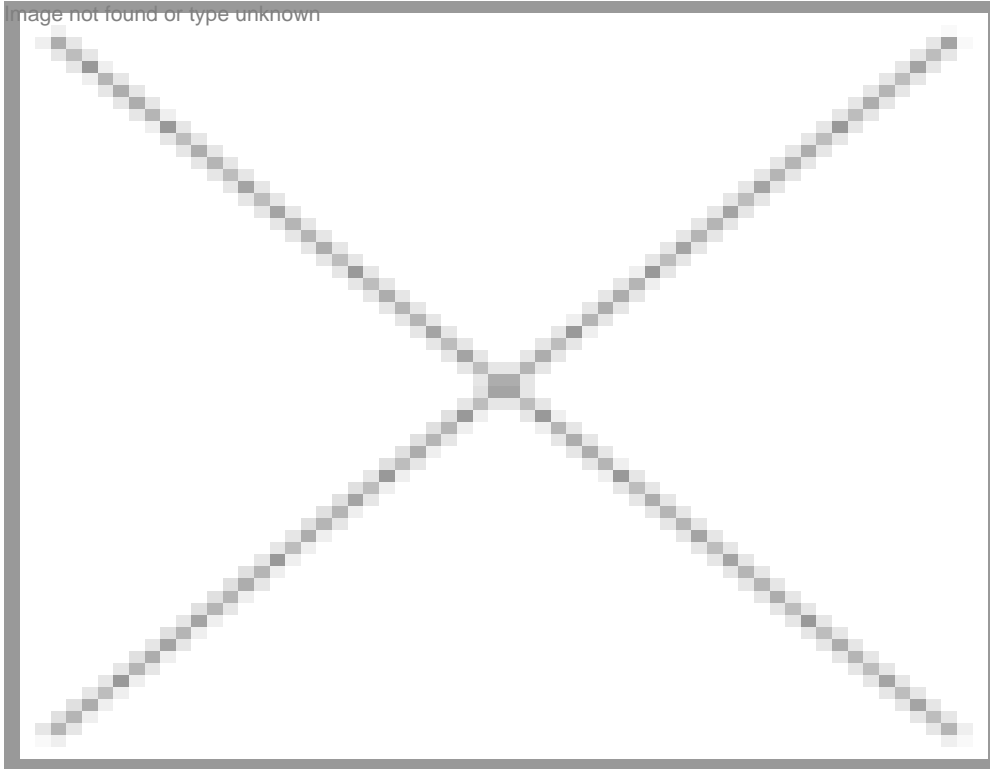
In dit artikel is de wetenschappelijke onderbouwing van normobare zuurstof, ofwel zuurstoftoediening onder een normale druk, op een rij gezet. Er is geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek dat zuurstof werkzaam is bij patiënten met een acuut myocardinfarct in vergelijking met kamerlucht. Uit een open onderzoek kwamen aanwijzingen dat zuurstof toegediend tot een zuurstofsaturatie van 88-92% mogelijk leidt tot minder sterfte bij patiënten met een COPD-exacerbatie dan zuurstof die met een hoge stroomsnelheid wordt toegediend, maar dat onderzoek kende belangrijke methodologische beperkingen. Er is geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarin zuurstof is vergeleken met kamerlucht bij patiënten met een COPD-exacerbatie, zodat de vraag of zuurstoftoediening bij deze indicatie een toegevoegde waarde heeft onbeantwoord blijft. Die conclusie kan ook worden getrokken voor de toepassing bij een astma-exacerbatie, waarvoor onderzoek op klinische eindpunten ontbreekt. Bij asfyxie na de geboorte blijkt uit een meta-analyse van gerandomiseerd onderzoek dat 100% zuurstof in vergelijking met kamerlucht het risico op sterfte zelfs verhoogt. Bij prematuren bleek een lagere saturatiestreefwaarde (85-89% vs. 91-95%) het risico op sterfte voor ontslag uit het ziekenhuis te verhogen, maar dit was een coprimair eindpunt. De resultaten van twee kleine gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken tonen dat zuurstof werkzamer is dan kamerlucht bij clusterhoofdpijn, maar deze uitkomsten waren onzeker door het ontbreken van een steekproefgrootteberekening in één onderzoek en aanzienlijke uitval in het tweede onderzoek.

Ofschoon zuurstof sinds ruim acht jaar als geneesmiddel is geregistreerd, is het aantal gerandomiseerde onderzoeken waarin de werkzaamheid en bijwerkingen in acute situaties zijn onderzocht gering. In de praktijk wordt medicinale zuurstof toegepast bij verschillende acute levensbedreigende situaties zonder dat daar een duidelijk bewijs voor werkzaamheid voor is. Evenmin is het duidelijk op basis van welke onderzoeksgegevens de registratie heeft plaatsgevonden. De toepassing berust veelal op de mening van deskundigen (expert opinion), op basis van pathofysiologisch redeneren en op ervaring.

Naast de vraag of zuurstoftherapie voldoende werkzaam is in acute situaties is de veiligheid onvoldoende onderzocht blijkt uit een aantal onderzoeken dat het juist het risico op sterfte kan verhogen. Zuurstof is bovendien brandbevorderend. Vastgesteld dient te worden dat zuurstof geen geneesmiddel is dat zonder meer kan worden toegepast, onder het mom 'baat het niet dan schaadt het niet'. Ter vermijding van schade en overbehandeling is meer onderzoek nodig en kan worden geconcludeerd dat het niet toepassen van zuurstoftherapie volgens de evidence based medicine niet nalatig is. Voorts zijn de kosten van zuurstoftherapie in acute situaties niet exact bekend, maar deze zijn mogelijk hoog door de veiligheidsmaatregelen voor het vervoer en de opslag ervan.

Trefwoorden: zuurstof, kamerlucht, saturatie, toedieningssystemen, acuut coronair syndroom, myocardinfarct, astma-





Literatuurreferenties

1. Productinformatie zuurstof (merkloos), via cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
2. Recept voor zuurstof naar apotheker [document op het internet]. Pharmaceutisch Weekblad. Via: pw.nl/nieuws/nieuwsberichten/2010/recept-voor-zuurstof-naar-apotheker.
3. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2015.
4. Demedts M, Dijkman JH, Hilvering C, Postma DS (red.). Longziekten. Assen: Van Gorcum, 1999.
5. Treacher DF, Leach RM. ABC of oxygen. Oxygen transport-1. Basic principles. BMJ 1998; 1302-1306.
6. Bateman NT, Leach RM. ABC of oxygen. Acute oxygen therapy. BMJ 1998; 798-801.
7. Fraanje WL, Giesen PJH, Knobbe K, Putten AM van, Draijer LW. Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. Huisarts Wet 2012; 55: 210-220.
8. Leach RM, Treacher DF. ABC of oxygen. Oxygen transport-2. Tissue hypoxia. BMJ 1998; 1370-1373.
9. Williams AJ. ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. BMJ 1998; 317: 1213-1216.
10. Bosch W van den, Schermer T, Chavannes N. De saturatiemeter in de huisartsenpraktijk. Huisarts Wet 2005; 48: 467-469.
11. Hanning CD, Alexander-Williams JM. Pulse oximetry: a practical review. BMJ 1995; 311: 367-370.
12. Tip MJ. Zuurstofsaturatiemeting: 141-144. In: Jongh TOH De, Buis J, Daelmans HEM, Dekker MJ, Loor D de (red.). Praktische vaardigheden. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2012.
13. O'Driscoll R. Emergency oxygen use. BMJ 2012; 345: e6856.
14. Rutten F, Bakx C, Bruins Slot M, Casteren B van, Derks C, et al. NHG-Standaard 'Acuut coronair syndroom' (eerste herziening). Huisarts Wet 2012; 55: 564-570.
15. Burls A, Cabello JB, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Emerg Med J 2011; 28: 917-923.
16. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD007160.
17. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. BMJ 1976; 1(6018): 1121-1123.
18. Stub D, Smith K, Bernard S, Bray JE, Stephenson M, Cameron P, et al. A randomized controlled trial of oxygen therapy in acute myocardial infarction Air Verses Oxygen In myocardial infarction study (AVOID Study). Am Heart J 2012; 163: 339-345.
- 19.

- Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, et al. DETermination of the role of OXYgen in suspected Acute Myocardial Infarction trial. *Am Heart J* 2014; 167: 322-328.
20. Joosten SA, Koh MS, Bu X, Smallwood D, Irving LB. The effects of oxygen therapy in patients presenting to an emergency department with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Aust* 2007; 186: 235-238.
 21. Denniston AK, O'Brien C, Stableforth D. The use of oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective audit of pre-hospital and hospital emergency management. *Clin Med* 2002; 2: 449-451.
 22. Wijesinghe M, Perrin K, Healy B, Hart K, Clay J, Weatherall M, Beasley R. Pre-hospital oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2011; 41: 618-622.
 23. Austin M, Wood-Baker R. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005534.
 24. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
 25. Ntoumenopoulos G. Using titrated oxygen instead of high flow oxygen during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) saves lives. *J Physiother* 2011; 57: 55.
 26. O'Driscoll BR, Beasley R. Avoidance of high concentration oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2010; 341: c5549.
 27. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011; 66: 937-941.
 28. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002273.
 29. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008; 94: 176-182.
 30. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophtalmol* 1952; 48: 83-87.
 31. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959-1969.
 32. Carlo WA, Bell EF, Walsh MC. Oxygen-saturation targets in extremely preterm infants [letter]. *N Engl J Med* 2013; 368: 1949-1950.
 33. Dekker F, Duijn NP van, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers JS, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn. *Huisarts Wet* 2014; 57: 20-31.
 34. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD005219.
 35. Petersen AS, Barloese MC, Jensen RH. Oxygen treatment of cluster headache: a review. *Cephalalgia* 2014; 34: 1079-1087.
 36. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; 21: 1-4.
 37. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42: 362-363.
 38. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 2451-2457.
 39. Openbaar beoordelingsrapport zuurstof (zuurstof medicinaal gasvormig AIR PRODUCTS®), via cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
 40. Bijwerkingendatabank, via lareb.nl, bijwerkingen.
 41. National Patient Safety Agency. Oxygen safety in hospitals - Rapid response report. [document op het internet]. NHS England. Via: nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=62811.
-

Gerelateerde artikelen

- [Zuurstoftoediening bij acuut myocardinfarct](#)
17-04-2018 | dr H.J.E.M. Janssens
- [Medicatieafhankelijke hoofdpijn](#)
18-03-2011 | drs K.R. van Deventer
- [Veiligheid van de thiazolidinedionderivaten pioglitazon en rosiglitazon](#)
01-10-2007 | dr D. Bijl

- [De medicamenteuze behandeling tijdens en na het myocardinfarct](#)
01-02-2003 | dr M. van der Ent
- [Therapie en profylaxe met anticoagulantia](#)
15-03-1986
- [Bloedplaatjesaggregatieremmers in de cardiologie](#)
31-08-1985
- [Nifedipine bij variant-angina / Nogmaals amfetaminen](#)
06-01-1981
- [Hormonale anticonceptie invloed op hart en bloedvaten](#)
29-06-1979
- [Orale anticoagulantia](#)
17-09-1976

Copyright © 2018 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>