

# Totstandkoming

NHG-Standaard Hoofdpijn (M19)

Oktober 2020

## Inhoudsopgave

<b>1 Samenstelling werkgroep</b>	<b>3</b>
<b>2 Inleiding</b>	<b>4</b>
2.1 Doel van de standaard	4
2.2 Afbakening van het onderwerp	4
2.3 Werkwijze	4
2.4 Gebruikers van de richtlijn	4
2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties	4
2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers	4
2.7 Presentatie	4
2.8 Implementatie	4
2.9 Juridische status van richtlijnen	5
2.10 Delegeren van taken	5
2.11 Belangenverstremeling	5
2.12 Financiering	5
<b>3 Methoden algemeen</b>	<b>6</b>
3.1 Voorbereidingsfase	6
3.1.1 Knelpuntenanalyse	6
3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen	6
3.2 Ontwikkelingsfase	6
3.2.1 Zoekstrategie en selectie van literatuur	6
3.2.2 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs	6
3.2.3 Meta-analyse	7
3.2.4 Doelmatigheid	7
3.2.5 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen	7
3.3 Commentaar- en autorisatiefase	8
3.4 Procedure voor herziening	8
<b>BIJLAGEN</b>	<b>9</b>
Bijlage 1 Uitgangsvragen	9
Bijlage 2 Zoekstrategieën	13
Bijlage 3 PRISMA stroomdiagram per zoekvraag	18
Bijlage 4 Forest plots acupunctuur	33
Bijlage 5 Figuur Netwerk MetaAnalyse Jackson 2015: migraineprofylaxe en hoofdpijnfrequentie	34
Bijlage 6 Evidence tables interventie Triptanen	35
Bijlage 7 Evidence tables uit NICE 2012 voor detail Beeldvormend onderzoek	45

# 1 Samenstelling werkgroep

<b>Werkgroeplid</b>	<b>Affiliatie/instelling</b>
Dr. Alexandra Bendsdorp	Aios huisartsgeneeskunde
Dr. Frans Dekker	Huisarts
Hans van Krimpen	Huisarts
Rob van der Spruit	Huisarts
Ellinore Tellegen	Huisarts
Dr. Annemiek Schep-Akkerman	Wetenschappelijk medewerker NHG, epidemioloog
Dr. Margriet Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.
Arianne Verburg-Oorthuizen	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts

Dr. G.M. Terwindt, neuroloog, heeft namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) gedurende het proces de conceptaanbevelingen becommentarieerd

De werkgroep werd ondersteund door de volgende medewerkers van het NHG:

- Lian Hielkema, medisch informatiespecialist
- Carla Sloof, medisch informatiespecialist
- Carolien Hooijmans, wetenschappelijk medewerker, apotheker
- Monique Verduijn, senior wetenschappelijk medewerker, apotheker
- Swanet Woldhuis, hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- Miesje Nijs, wetenschappelijk medewerker afdeling Implementatie
- Vroon Pigmans, huisarts, senior wetenschappelijk medewerker afdeling Implementatie
- Léonie Langerak, secretaresse

Jelle Himmelreich & Cheryl Stips, aios huisartsgeneeskunde, droegen bij aan de onderbouwing over het acuut staken van medicatie bij medicatieovergebruikshoofdpijn.

## 2 Inleiding

### 2.1 Doel van de standaard

De NHG-Standaard Hoofdpijn geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met hoofdpijn binnen de huisartsenpraktijk en geeft aanbevelingen voor verwijzing.

### 2.2 Afbakening van het onderwerp

De NHG-Standaard Hoofdpijn geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en verwijzing van patiënten met hoofdpijn (spanningshoofdpijn, migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en clusterhoofdpijn) binnen de huisartsenpraktijk. In de huidige herziening zijn de onderdelen achtergronden, diagnostiek, beleid en verwijzing inhoudelijk herzien; dit betreft zowel de hoofdtekst als een deel van de details (voorheen: noten). Daarnaast is de hoofdtekst van de standaard redactioneel aangepast.

### 2.3 Werkwijze

De herziening van de standaard is gestart in januari 2019; in zes werkgroepbijeenkomsten heeft de werkgroep een conceptstandaard opgesteld. A. Verburg-Oorthuizen begeleidde de werkgroep en schreef conceptteksten. Dr. A. Schep-Akkerman verzorgde de methodologische ondersteuning voor het systematisch samenvatten van het bewijs. Dr. M. Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker.

### 2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen die bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met hoofdpijn betrokken zijn.

### 2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties

Dr. G.M. Terwindt, neuroloog Leids Universitair Medisch Centrum, namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) heeft meegelezen en commentaren geleverd.

### 2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers

Voor het achterhalen van waarden en voorkeuren van patiënten is een systematische zoekactie in de literatuur gevoerd. Hierbij werd 1 relevant onderzoek gevonden naar patiënt relevante uitkomstmaten bij de behandeling van migraine: Smelt AFH, Louter M, Kies DA, Blom JW, Terwindt GM, van der Heijden GJMG, de Guchts V, Ferrari MD, Assendelft WJJ. What Do Patients Consider to Be the Most Important Outcomes for Effectiveness Studies on Migraine Treatment? Results of a Delphi Study. 2014. PLoS ONE 9(6): e98933.

Daarnaast is Hoofdpijnnet gevraagd naar knelpunten rondom de zorg patiënten met hoofdpijn. Om de waarden en voorkeuren van patiënten inzichtelijk te maken, is op xx 2020 bij de Patiëntenfederatie Nederland (PFNL) een focusgroep gehouden. (onder voorbehoud)

### 2.7 Presentatie

De richtlijn kent een modulaire presentatie, met als doel om transparant en expliciet te zijn over de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen. Bijkomend voordeel hiervan is dat toekomstige gedeeltelijke herzieningen worden vereenvoudigd.

### 2.8 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

## **2.9 Juridische status van richtlijnen**

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

### *Inbreng van de patiënt*

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid. Adequate voorlichting is hierbij een voorwaarde.

### *Afweging door de huisarts*

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

## **2.10 Delegeren van taken**

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kan hij delegeren aan de praktijkassistente, -ondersteuner en/of -verpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

## **2.11 Belangenverstrengeling**

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Alle volledige belangenverklaringen zijn in te zien bij de webversie van de standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

## **2.12 Financiering**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd.

## 3 Methoden algemeen

Het proces van het ontwikkelen van de standaard heeft plaatsgevonden volgens de [Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden](#).

### 3.1 Voorbereidingsfase

#### 3.1.1 Knelpuntenanalyse

Voor de start van het traject zijn knelpunten geïnventariseerd door de NHG Adviesraad Standaarden (NAS), Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC), Pharos, Hoofdpijnet, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM), de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en Zorginstituut Nederland (ZN). Er is daarnaast een enquête uitgezet onder huisartsen (via HAweb), onder (praktiserende) NHG-werknemers en oud-werkgroepleden van de (vorige) NHG-Standaard Hoofdpijn om factoren voor acceptatie en invoering van de vorige standaard te achterhalen die mogelijk een belemmerende rol spelen bij de toekomstige implementatie van de herziene standaard.

#### 3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn een aantal uitgangsvragen geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patiënt, interventie, controle, outcome*). Een overzicht van deze uitgangsvragen is opgenomen in **[bijlage 1]**.

### 3.2 Ontwikkelingsfase

#### 3.2.1 Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag voerde een literatuurspecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie **[bijlage 2]** voor de zoekacties die het NHG heeft uitgevoerd. Er is in eerste instantie gezocht naar systematische reviews (SR) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit die konden worden gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR. Er werd door het NHG een zoekactie uitgevoerd per uitgangsvraag naar primaire onderzoeken indien er geen geschikte SR's of richtlijnen werden gevonden. De gevonden literatuur werd gescreend op basis van titel en abstract. Op basis van consensus werd de meest relevante literatuur geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA stroomdiagrammen, zie **[bijlage 3]**.

#### 3.2.2 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft (bij de meeste details) plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken die per uitkomstmaat worden beoordeeld. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent vier niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect zeer dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe **[tabel 1]**. Voor de uitgangsvragen over interventies zijn, indien mogelijk, GRADE-profielen opgesteld op basis van een bestaande SR.

**Tabel 1 - Definitie kwaliteit van bewijs**

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Het werkelijk effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Redelijk	Het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

Bij het beoordelen van het verschil in effectiviteit tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Voor het beoordelen van de klinische relevantie van een effect wordt met name gelet op absolute verschillen (indien deze data voorhanden zijn). Er is uitgegaan van de volgende vuistregels:

- dichotome uitkomstmaten: relatief risicoverschil van 25% (dus  $RR < 0,75$  of  $RR > 1,25$ ; dit zijn de door GRADE voorgestelde standaardgrenzen);
- ordinale uitkomsten, absolute verschillen in puntenaantal op basis van een meetinstrument / vragenlijst: verschil in punten van ongeveer 20%;
- continue uitkomstmaten gerapporteerd als standardized mean difference (SMD): 0,5 (conform de door GRADE voorgestelde standaardgrens) ( $SMD < 0,20$ : triviaal effect, 0,20-0,49: klein effect, 0,50-0,79: medium effect,  $> 0,80$ : groot effect).

### 3.2.3 Meta-analyse

Indien meerdere onderzoeken dezelfde uitkomst hebben gemeten dan kunnen deze worden samengevat in een gepoold effect. In één geval was er recent een RCT gepubliceerd die bij een meta-analyse is gevoegd. Deze meta-analyse is door het NHG verricht (MO). De meta-analyse werd uitgevoerd in Review Manager (RevMan) 5.3. De effecten werden berekend met behulp van random effect model en gewogen door de inverse van variantie in individuele trials. Voor continue resultaten werd bij gebruik van precies dezelfde meetmethode (bijvoorbeeld type vragenlijst) het gemiddeld verschil tussen groepen berekend. Indien er tussen onderzoeken verschillende meetmethoden werden gebruikt voor dezelfde uitkomstmaat werd het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) tussen groepen berekend. Voor dichotome uitkomsten werd het relatieve risico (RR) berekend, dit is klinisch beter te interpreteren dan de odds ratio (OR). Alle resultaten worden met een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% gerapporteerd. Statistische heterogeniteit werd uitgedrukt in de I<sup>2</sup>-statistiek (% waargenomen heterogeniteit in resultaten tussen studies dat niet door het toeval zou worden verwacht). (Voor forest plots zie [bijlage 4].)

### 3.2.4 Doelmatigheid

In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan de doelmatigheid van de verschillende interventies. Globale kosten worden bij het formuleren van aanbevelingen, waar relevant, meegewogen. Er zijn geen systematische kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan.

### 3.2.5 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De literatuur werd door Arianne Verburg en Annemiek Schep-Akkerman in samenspraak met een van de werkgroepleden samengevat en beoordeeld; vervolgens werd een concepttekst geschreven waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Dit gebeurde op basis van discussies binnen de werkgroep. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van consensus binnen de werkgroep. Voor details die niet gebaseerd zijn op een uitgangsvraag is gekozen voor een narratieve beschrijving van de literatuur; de reden hiervoor is veelal het ontbreken van voldoende evidence in verband waarmee een systematische samenvatting van het bewijs niet efficiënt wordt geacht. Een beperkt aantal details is niet herzien.

### 3.3 Commentaar- en autorisatiefase

In oktober en november 2020 vond de commentaarronde plaats. De conceptstandaard werd ter commentaar verzonden naar de volgende verenigingen:

- Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)
- Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)
- InEen
- Zorginstituut Nederland (ZiNL)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Vereniging voor Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin)
- Geneesmiddelen Bulletin (Ge-Bu)
- Huisarts & Wetenschap
- Domus Medica België
- Pharos
- Hoofdpijnnet
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NvAB)
- ExpertDoc

Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

hebben, namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS), de standaard beoordeeld. Op xxxx werd de standaard geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC).

### 3.4 Procedure voor herziening

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2026 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.



# BIJLAGEN

## Bijlage 1 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)
<i>Beleid</i>		
1.	<p>Wat is de effectiviteit van oefentherapie bij spanningshoofdpijn bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten ouder dan 18 jaar met spanningshoofdpijn</p> <p>I: Oefentherapie (fysiotherapie, oefentherapie)</p> <p>C: Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit)</li> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand (hoofdpijn frequentie)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Aantal dagen analgeticagebruik per maand</li> <li>- Kwaliteit van leven</li> </ul>
2.	<p>Wat is de effectiviteit van psychosomatische fysiotherapie bij spanningshoofdpijn bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten ouder dan 18 jaar met spanningshoofdpijn</p> <p>I: Psychosomatische oefentherapie (ontspanningstherapie, biofeedback, ademhalingsoefening, etc.)</p> <p>C: Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit)</li> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand (hoofdpijn frequentie)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Aantal dagen analgeticagebruik per maand</li> <li>- Kwaliteit van leven</li> </ul>
3.	<p>Wat zijn de effectiviteit en veiligheid van manuele therapie door manuele therapeut bij spanningshoofdpijn bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten ouder dan 18 jaar met spanningshoofdpijn</p> <p>I: Manuele therapie (door manueel therapeuten)</p> <p>C: Gebruikelijke zorg, wachtlijstcontrole</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit)</li> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand (hoofdpijn frequentie)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Aantal dagen analgeticagebruik per maand</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
4.	<p>Wat is de effectiviteit van gedragspsychologische interventies (cognitieve gedragstherapie) bij volwassenen met migraine of spanningshoofdpijn?</p> <p>P: Volwassenen met migraine (chronisch of episodisch) of spanningshoofdpijn</p> <p>I: Cognitieve gedragstherapie</p> <p>C: Geen cognitieve gedragstherapie, wachtlijstcontrole, gebruikelijke zorg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aanvalsfrequentie</li> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgeticagebruik per maand</li> <li>- Functioneren</li> </ul>
5.	<p>Wat is de effectiviteit van oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback, ademhalingsoefeningen) bij spanningshoofdpijn bij kinderen?</p> <p>P: Patiënten jonger dan 18 jaar met spanningshoofdpijn</p> <p>I: Oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie (ontspanningstherapie, biofeedback, ademhalingsoefeningen, etc.)</p> <p>C: Gebruikelijke zorg, geen oefentherapie / psychosomatische fysiotherapie, wachtlijstcontrole</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernst van de hoofdpijn (hoofdpijn intensiteit)</li> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand (hoofdpijn frequentie)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Aantal dagen analgeticagebruik per maand</li> <li>- Kwaliteit van leven</li> </ul>
6.	<p>Wat is de effectiviteit van gedragspsychologische interventie (cognitieve gedragstherapie) bij kinderen met hoofdpijn?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> </ul>

Uitgangsvraag (PICO)	Uitkomstmaten (O)
<p>P: Kinderen &lt; 18 jaar met hoofdpijn (migraine (episodisch of chronisch) of spanningshoofdpijn)</p> <p>I: Gedragspsychologische interventie (cognitieve gedragstherapie)</p> <p>C: Geen gedragspsychologische interventie, wachtlijstcontrole, gebruikelijke zorg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Aanvalsfrequentie</li> </ul>
<p>7. Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van tricyclische antidepressiva bij frequente en chronische spanningshoofdpijn?</p> <p>P: Volwassenen met frequente of chronische spanningshoofdpijn</p> <p>I: Tricyclische antidepressiva</p> <p>C: Placebo of gebruikelijke zorg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
<p>8. Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van mirtazapine bij frequente en chronische spanningshoofdpijn?</p> <p>P: Volwassenen met frequente of chronische spanningshoofdpijn</p> <p>I: Mirtazapine</p> <p>C: placebo of gebruikelijke zorg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Relapse</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
<p>9. Is acupunctuur (vergeleken met gebruikelijke zorg of 'sham' acupunctuur) als preventieve behandeling aan te bevelen bij episodische migraine?</p> <p>P: Patiënten met episodische migraine</p> <p>I: Acupunctuur</p> <p>C: Gebruikelijke zorg of sham acupunctuur</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aanvalsfrequentie migraine</li> <li>- Aantal dagen met migraine</li> <li>- Hoofdpijnintensiteit</li> </ul>
<p>10. Wat is de effectiviteit van paracetamol als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten met (episodische) migraine</p> <p>I: Paracetamol</p> <p>C: Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pijnvrij na 2 uur</li> <li>- Blijvend pijnvrij na 24 uur</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Afname misselijkheid en braken</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
<p>11. Wat is de effectiviteit van NSAID's als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten met (episodische) migraine</p> <p>I: NSAID's (naproxen, ibuprofen, diclofenac, acetylsalicylzuur)</p> <p>C: Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pijnvrij na 2 uur</li> <li>- Blijvend pijnvrij na 24 uur</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Afname misselijkheid en braken</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
<p>12. Wat is de effectiviteit van triptanen als aanvalsbehandeling bij migraine bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten met (episodische) migraine</p> <p>I: Triptanen</p> <p>C: Placebo, Paracetamol, NSAID's (naproxen, ibuprofen, diclofenac, acetylsalicylzuur)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pijnvrij na 2 uur</li> <li>- Blijvend pijnvrij na 24 uur</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Afname misselijkheid en braken</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
<p>13. Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van de combinatiebehandeling paracetamol met NSAID als initiële behandeling bij een migraine aanval bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten met (episodische) migraine</p> <p>I: Paracetamol i.c.m. NSAID</p> <p>C: NSAID+placebo of paracetamol+placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pijnvrij na 2 uur</li> <li>- Blijvend pijnvrij na 24 uur</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Afname misselijkheid en braken</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>

	Uitgangsvraag (PICO)	Uitkomstmaten (O)
14	<p>Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van de combinatiebehandeling triptaan met NSAID als initiële behandeling bij een migraine aanval bij volwassenen?</p> <p>P: Patiënten met (episodische) migraine I: Triptanen i.c.m. NSAID's of paracetamol C: Triptanen i.c.m. placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pijnvrij na 2 uur</li> <li>- Blijvend pijnvrij na 24 uur</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Afname misselijkheid en braken</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
15	<p>Wat is de effectiviteit en de veiligheid van anti-emetica (domperidon, metoclopramide, ondansetron, granisetron) (oraal, rectaal) bij misselijkheid ten tijde van een migraine aanval bij kinderen en volwassenen?</p> <p>P: Patiënten (kinderen, volwassenen) met episodische migraine en misselijkheid I: Anti-emetica (domperidon, metoclopramide, ondansetron, granisetron) (oraal of rectaal) C: Placebo of ander anti-emetikum</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Ernst van de misselijkheid, braken</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
16	<p>Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van RAS-remmers in de preventieve behandeling van episodische migraine?</p> <p>P: Patiënten met episodische migraine (met <math>\geq 2</math> aanvallen per maand) I: RAS-remmer (ACE-remmers, ARB) C: Placebo, andere preventieve behandeling (bèta-blokkers, valproïnezuur, topiramaat, tricyclische antidepressiva)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Aanvalsfrequentie</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
17	<p>Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van tricyclische antidepressiva in de preventieve behandeling van episodische migraine?</p> <p>P: Patiënten met episodische migraine (met <math>\geq 2</math> aanvallen per maand) I: Tricyclische antidepressiva C: Placebo, andere preventieve behandeling (bèta-blokkers, valproïnezuur, topiramaat, RAS remmers)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Aanvalsfrequentie</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
18	<p>Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van bètablokkers in de preventieve behandeling van episodische migraine?</p> <p>P: Patiënten met episodische migraine (met <math>\geq 2</math> aanvallen per maand) I: Bètablokkers C: Placebo of andere preventieve behandeling</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Aanvalsfrequentie</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
19	<p>Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van anti-epileptica in de preventieve behandeling van episodische migraine?</p> <p>P: Patiënten met episodische migraine (met <math>\geq 2</math> aanvallen per maand) I: Anti-epileptica C: Placebo of andere preventieve behandeling</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Aanvalsfrequentie</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
20	<p>Wat is de plaats (effectiviteit en veiligheid) van anticonceptie met alleen progestagenen als preventieve behandeling bij menstruele migraine (met of zonder aura)?</p> <p>P: Vrouwen met menstruele migraine of menstruatie gerelateerde migraine (met of zonder aura)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Aanvalsfrequentie</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica gebruik (per maand)</li> <li>- Functioneren</li> </ul>

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)
	<p>I: Anticonceptiva met alleen progestagenen (desogestrel, levonorgestrel IUD, prikpil, implantatiestaafje)</p> <p>C: Placebo, gecombineerde anticonceptiva, gebruikelijke zorg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bijwerkingen</li> <li>- Cardiovasculaire gebeurtenissen / -eindpunten</li> </ul>
21	<p>Wat is de plaats (effectiviteit, veiligheid) van medicamenteuze behandeling bij een migraine aanval bij kinderen en adolescenten?</p> <p>P: Kinderen en adolescenten (&lt;18 jaar) met (episodische) migraine</p> <p>I: Paracetamol of NSAID's of triptanen</p> <p>C: Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pijnvrij na 2 uur</li> <li>- Blijvend pijnvrij na 24 uur</li> <li>- Tijdsduur tot weer kunnen functioneren</li> <li>- Afname misselijkheid en braken</li> <li>- Bijwerkingen</li> </ul>
22	<p>Wat is de effectiviteit van het acuut staken van analgetica bij medicatieovergebruikshoofdpijn?</p> <p>P: Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn</p> <p>I: Acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen</p> <p>C: Gebruikelijke zorg: niet acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica/triptaan-gebruik</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Percentage patiënten met MOH</li> <li>- Relapse/terugval</li> </ul>
23	<p>Wat is de effectiviteit van klinische opname of prednison bij het acuut staken van alle medicatie bij medicatieovergebruikshoofdpijn?</p> <p>P: Patiënten met medicatieovergebruikshoofdpijn</p> <p>I: Acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen tijdens klinische opname of met prednison</p> <p>C: Acuut staken van alle analgetica (paracetamol, NSAID's, opiaten) en triptanen begeleiding door huisarts of zonder prednison</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aantal dagen hoofdpijn per maand</li> <li>- Ernst van de hoofdpijn</li> <li>- Aantal dagen analgetica/triptaan-gebruik</li> <li>- Functioneren</li> <li>- Relapse/terugval</li> </ul>

## Bijlage 2 Zoekstrategieën

<b>Uitgangsvraag 1</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(tension-type headache[mh] OR tension headache*[tiab] OR tension-type headache*[tiab] OR tension-vascular headache*[tiab] OR idiopathic headache*[tiab]) AND (physical therapy[tiab] OR physical therapies[tiab] OR physiotherap*[tiab] OR physical exercise*[tiab] OR physical treatment[tiab] OR exercise therapy[tiab] OR exercise therapies[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) <i>filters: Abstract, From 1998/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 2</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(tension-type headache[mh] OR tension headache*[tiab] OR tension-type headache*[tiab] OR TTH[tiab]) AND (biofeedback, psychology[mh] OR biofeedback[tiab] OR relaxation therapy[mh] OR relaxation therapy[tiab] OR relaxation technique*[tiab] OR relaxation exercise*[tiab] OR relaxation training[tiab] OR psychophysical[tiab] OR psychosomatic[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab]) <i>filters: Abstract, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 3</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(Tension-type headache[mh] OR tension headache[tiab] OR tension-type headache[tiab] OR TTH) AND (manual therapy[tiab] OR manual therapies[tiab] OR manual treatment[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 4</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(tension-type headache[mh] OR tension headache*[tiab] OR tension-type headache*[tiab] OR TTH[tiab]) AND (cognitive behavioral therapy[mj] OR cognitive behavio*[tiab] OR CBT[tiab] OR behavioral therapy[tiab] OR behavioural therapy[tiab] OR behavioral treatment[tiab] OR behavioural treatment[tiab] OR behavioral management[tiab] OR behavioural management[tiab] OR psychological therapy[tiab] OR psychological therapies[tiab] OR psychological treatment[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 5</b>	

Zoekdatum	n.v.t.
Database	Via derden nog ongepubliceerde meta-analyse ontvangen.
Zoektermen	
<b>Uitgangsvraag 6</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR pediatric migraine[tiab] OR paediatric migraine[tiab] OR pediatric headache[tiab] OR paediatric headache[tiab] OR tension-type headache[tiab] OR headache[tiab] OR migraine[tiab]) AND (child[tiab] OR children[tiab]) AND (cognitive behavioral therapy[mj] OR cognitive behavio*[tiab] OR CBT[tiab] OR behavioral therapy[tiab] OR behavioural therapy[tiab] OR behavioral treatment[tiab] OR behavioural treatment[tiab] OR behavioral management[tiab] OR behavioural management[tiab] OR psychological therapy[tiab] OR psychological therapies[tiab] OR psychological treatment[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 7</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(tension-type headache[mh] OR tension-type headache[tiab]) AND (antidepressive agents, tricyclic[mh] OR TCA*[tiab] OR (tricyclic[tiab] AND antidepressant*[tiab])) AND (prophylaxis[tiab] OR prophylactic[tiab] OR prevention[tiab] OR preventive[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[mh] OR meta-anal*[tiab] OR randomi*[tiab] OR RCT*[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 8</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(tension-type headache[mh] OR tension-type headache[tiab]) AND (mirtazapine[mh] OR mirtazapine[tiab] OR tetracyclic[tiab]) AND (prophylaxis[tiab] OR prophylactic[tiab] OR prevention[tiab] OR preventive[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[mh] OR meta-anal*[tiab] OR randomi*[tiab] OR RCT*[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) <i>filters: Abstract, Dutch/English</i>
<b>Uitgangsvraag 9</b>	
Zoekdatum	n.v.t.
Database	Nieuwe RCT met RCT's uit bestaande, meest recente, Cochrane gepoold.
Zoektermen	
<b>Uitgangsvraag 10</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (acute[tiab] OR attack*[tiab] OR episodic[tiab] OR recurrent[tiab]) AND (acetaminophen[mh] OR acetaminophen[tiab] OR paracetamol[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab])

	OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab] OR pediatric[tiab]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 11</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (acute[tiab] OR attack*[tiab] OR episodic[tiab] OR recurrent[tiab]) AND (anti-inflammatory agents, non-steroidal[mh] OR NSAID*[tiab] OR naproxen[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR diclofenac[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab] OR pediatric[tiab]) <i>Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 12</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (acute[tiab] OR attack*[tiab] OR episodic[tiab] OR recurrent[tiab]) AND (tryptamines[mj] OR triptans[tiab] OR sumatriptan[tiab] OR zolmitriptan[tiab] OR naratriptan[tiab] OR rizatriptan[tiab] OR frovatriptan[tiab] OR almotriptan[tiab] OR eletriptan[tiab]) AND (effect[tiab] OR effects[tiab] OR effective*[tiab] OR efficacy[tiab] OR benefit[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab] OR pediatric[tiab]) <i>Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 13</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (acute[tiab] OR attack*[tiab] OR episodic[tiab] OR recurrent[tiab]) AND (acetaminophen[mh] OR acetaminophen[tiab] OR paracetamol[tiab]) AND (anti-inflammatory agents, non-steroidal[mh] OR NSAID*[tiab] OR naproxen[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR diclofenac[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab] OR pediatric[tiab]) <i>Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 14</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (acute[tiab] OR attack*[tiab] OR episodic[tiab] OR recurrent[tiab]) AND (anti-inflammatory agents, non-steroidal[mh] OR NSAID*[tiab] OR naproxen[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR diclofenac[tiab]) AND (tryptamines[mj] OR triptans[tiab] OR sumatriptan[tiab] OR zolmitriptan[tiab] OR naratriptan[tiab] OR rizatriptan[tiab] OR frovatriptan[tiab] OR almotriptan[tiab] OR eletriptan[tiab]) AND (effect[tiab] OR effects[tiab] OR effective*[tiab] OR efficacy[tiab] OR benefit[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab])

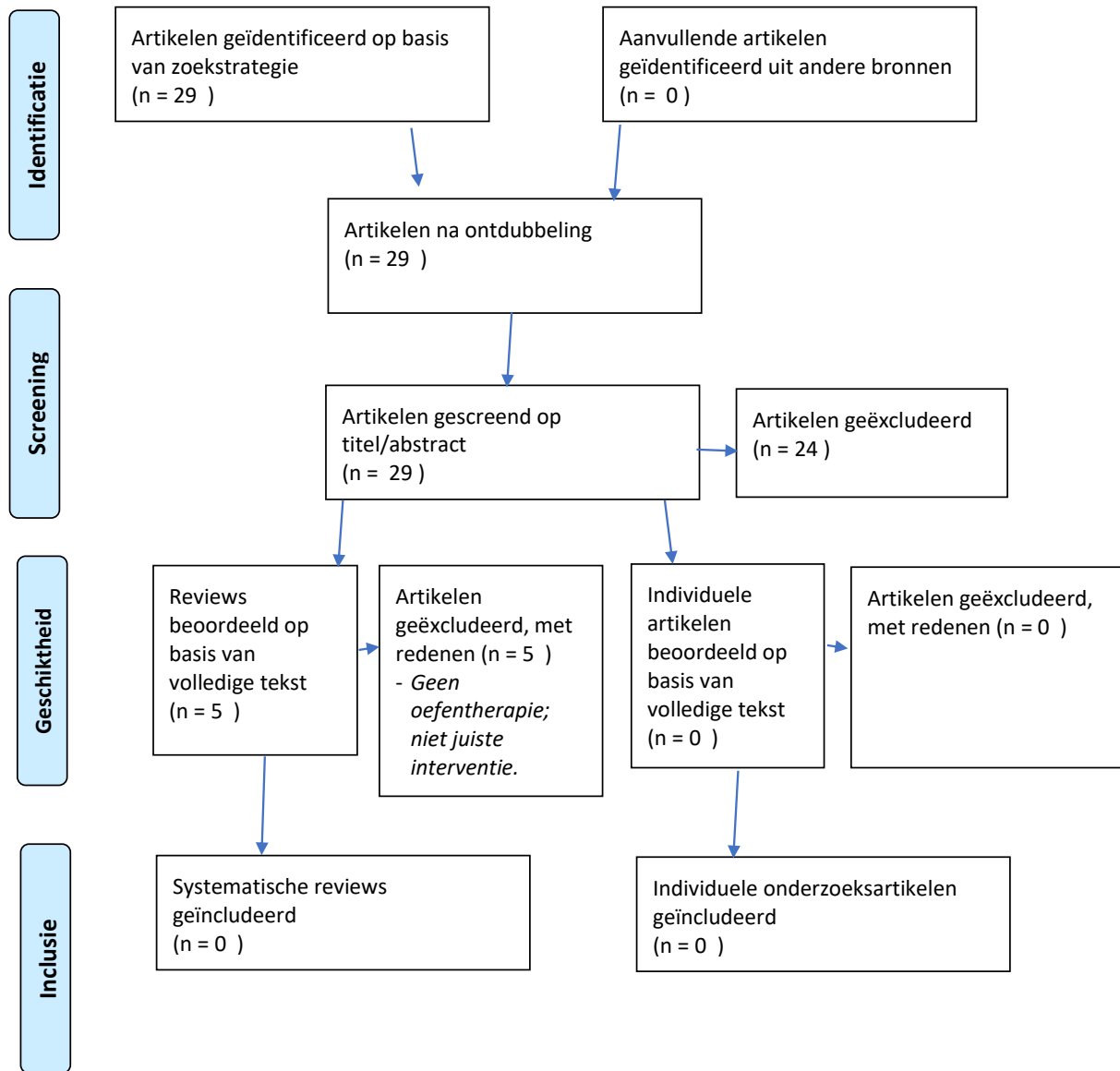
	OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab]) NOT (child[tiab] OR children[tiab] OR pediatric[tiab]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English, Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 15</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	("Antiemetics"[Mesh] OR "Domperidone"[Mesh] OR domperidone[tiab] OR metoclopramide[tiab] OR ondansetron[tiab] OR granisetron[tiab]) AND ("Migraine Disorders"[Mesh] OR migraine[tiab] OR headache[tiab]) AND ("Vomiting"[Mesh] OR "Nausea"[Mesh] OR nausea[tiab] OR vomiting[tiab]) AND (effect[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR safety[tiab] OR harm[tiab] OR side effects[tiab] OR adverse effects[tiab] OR adverse effects[sh]) NOT (postoperative[tiab] OR surgery[all fields] OR cancer[tiab] OR chemotherapy[tiab]) <i>filters Abstract, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 16</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (prophylaxis[tiab] OR prophylactic[tiab] OR prevention[tiab] OR preventive[tiab]) AND (angiotensin-converting enzyme inhibitors[mh] OR angiotensin-converting enzyme inhibitor*[tiab] OR ACE[tiab] OR ARB[tiab] OR ARBs[tiab] OR angiotensin receptor antagonists[mh] OR angiotensin receptor blocker*[tiab] OR angiotensin II receptor blocker*[tiab] OR angiotensin inhibiting drug*[tiab] OR candesartan[tiab] OR lisinopril[tiab] OR irbesartan[tiab] OR telmisartan[tiab] OR enalapril[tiab] OR captopril[tiab] OR eprosartan[tiab] OR perindopril[tiab] OR ramipril[tiab] OR quinapril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR benazepril[tiab] OR losartan[tiab] OR valsartan[tiab] OR olmesartan[tiab] OR fosinopril[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[mh] OR meta-anal*[tiab] OR randomi*[tiab] OR RCT*[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 17</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine disorders[mj] OR migraine[tiab]) AND (antidepressive agents, tricyclic[mh] OR TCA*[tiab] OR (tricyclic[tiab] AND antidepressant*[tiab])) AND (prophylaxis[tiab] OR prophylactic[tiab] OR prevention[tiab] OR preventive[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[mh] OR meta-anal*[tiab] OR random*[tiab] OR randomly[tiab] OR RCT*[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 18</b>	
Zoekdatum	n.v.t.
Database	Er is gebruik gemaakt van de onderzoeken zoals beschreven in de vorige standaard.
Zoektermen	
<b>Uitgangsvraag 19</b>	
Zoekdatum	n.v.t.
Database	Er is gebruik gemaakt van de onderzoeken zoals beschreven in de vorige standaard.
Zoektermen	



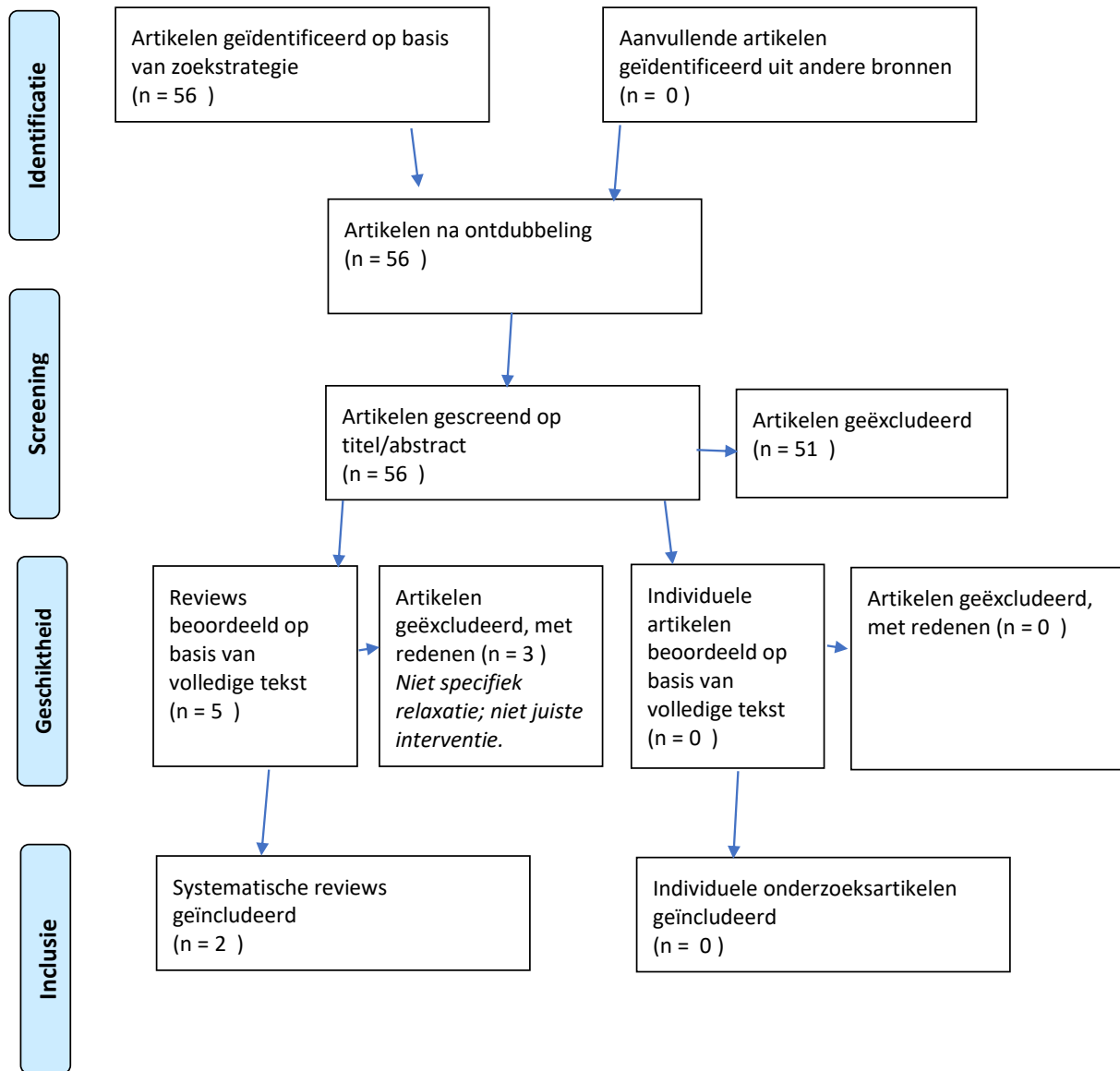
<b>Uitgangsvraag 20</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(migraine[mj] OR migraine*[tiab]) AND (progestin*[tiab] OR desogestrel[tiab] OR levonorgestrel[tiab] OR progesteron*[tiab] OR IUD*[tiab] OR intrauterine device*[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR cochrane database syst rev[jour] OR randomi*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT*[tiab] OR observational[all fields] OR cohort[all fields] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR follow-up[tiab] OR review[pt]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, Dutch, English</i>
<b>Uitgangsvraag 21</b>	
Zoekdatum	n.v.t.
Database	Er is gebruik gemaakt van een recente Cochrane review.
Zoektermen	
<b>Uitgangsvraag 22</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	(medication-overuse headache[mh] OR medication-overuse headache[tiab] OR MOH[tiab] OR (overuse[tiab] AND headache[tiab]) OR (misuse[tiab] AND headache[tiab]) OR drug-induced headache[tiab]) AND (withdrawal[tiab] OR detox*[tiab] OR stop*[tiab]) AND (gradual*[tiab] OR acute*[tiab] OR sudden*[tiab] OR abrupt*[tiab] OR complete*[tiab] OR restricted[tiab] OR decrease*[tiab] OR reduce[tiab] OR reduction[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR random*[tiab] OR RCT[tiab] OR cohort[all fields]) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English/Dutch</i>
<b>Uitgangsvraag 23</b>	
Zoekdatum	Juli 2020
Database	PUBMED
Zoektermen	((medication-overuse headache[tiab] OR MOH[tiab] OR (overuse[tiab] AND headache[tiab]) OR (misuse[tiab] AND headache[tiab]) OR drug-induced headache[tiab]) AND (prednisone[mh] OR prednisone[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR randomi*[tiab] OR RCT[tiab] OR randomized controlled trial[pt])) OR ((medication-overuse headache[tiab] OR MOH[tiab] OR (overuse[tiab] AND headache[tiab]) OR (misuse[tiab] AND headache[tiab]) OR drug-induced headache[tiab]) AND (withdrawal[tiab] OR detox*[tiab] OR stop*[tiab]) AND (acute*[tiab] OR sudden*[tiab] OR abrupt*[tiab] OR complete*[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR randomi*[tiab] OR RCT[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) AND (inpatient[tiab] OR hospital[tiab] OR clinic[tiab] OR center[tiab] OR center's[tiab])) <i>filters: Abstract, From 2012/01/01, English, Dutch</i>

### Bijlage 3 PRISMA stroomdiagram per zoekvraag

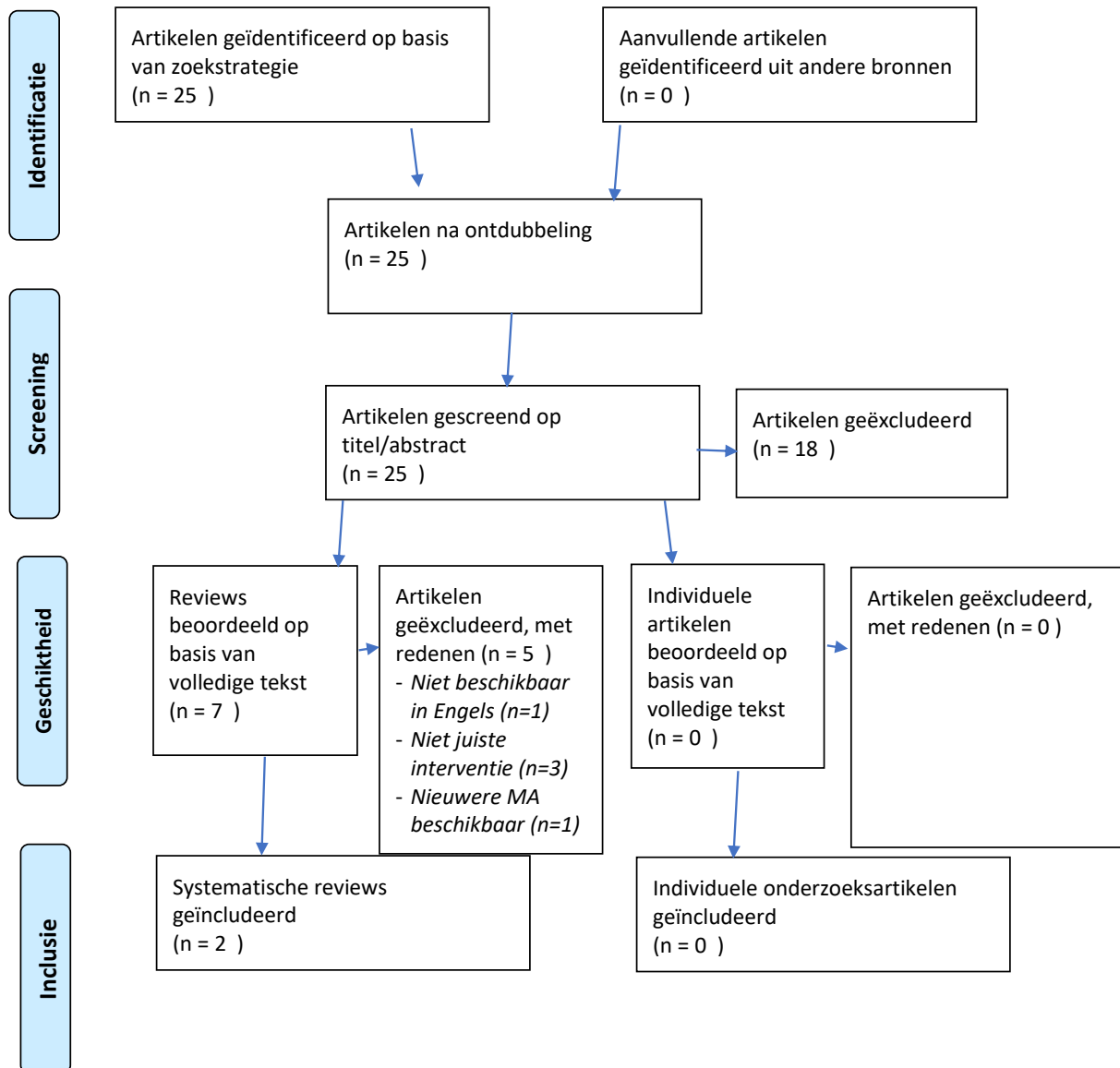
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
Uitgangsvraag oefentherapie bij volwassenen met spanningshoofdpijn



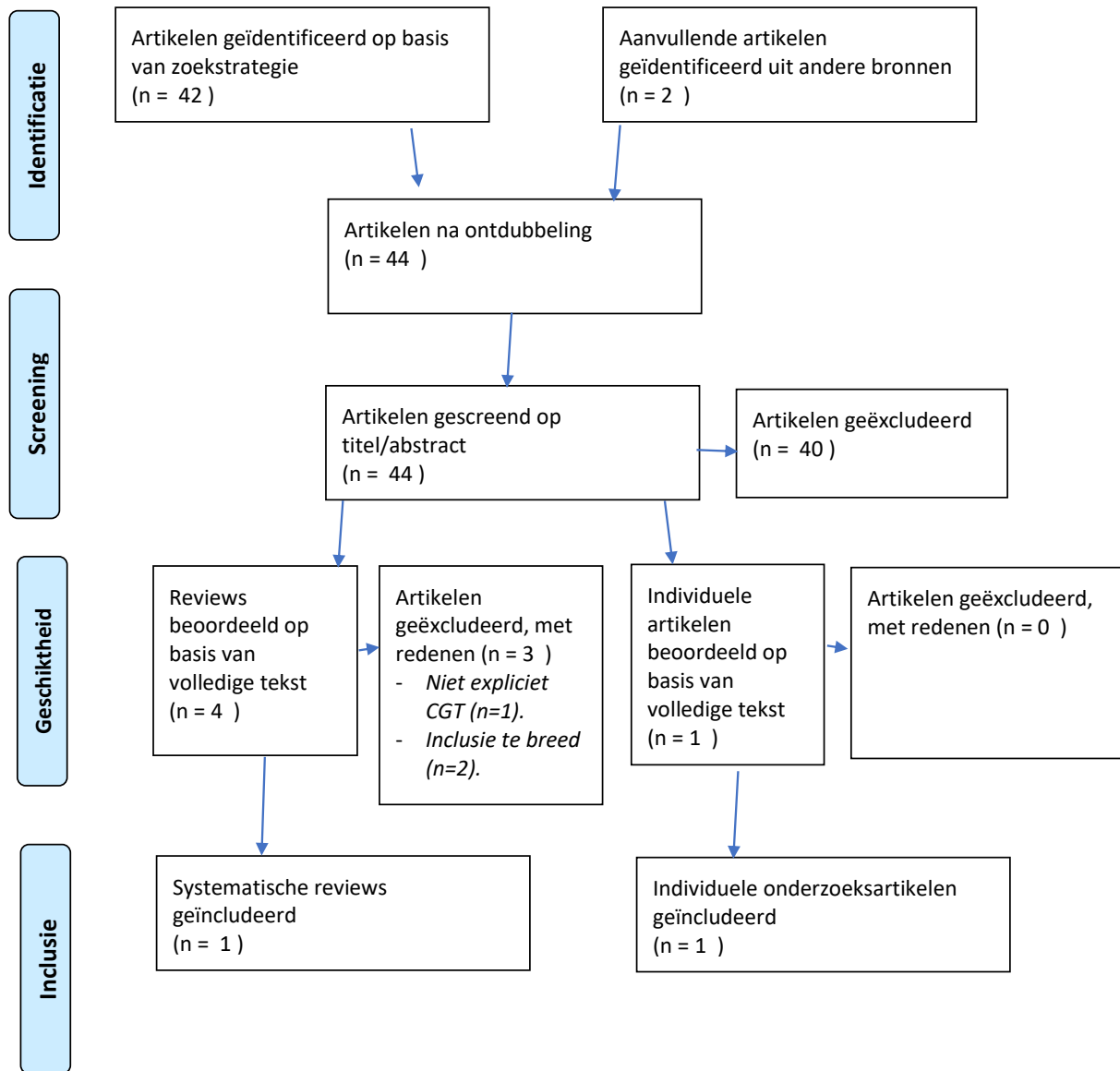
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag relaxatie bij volwassenen met spanningshoofdpijn**



Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag manuele therapie bij volwassenen met spanningshoofdpijn**

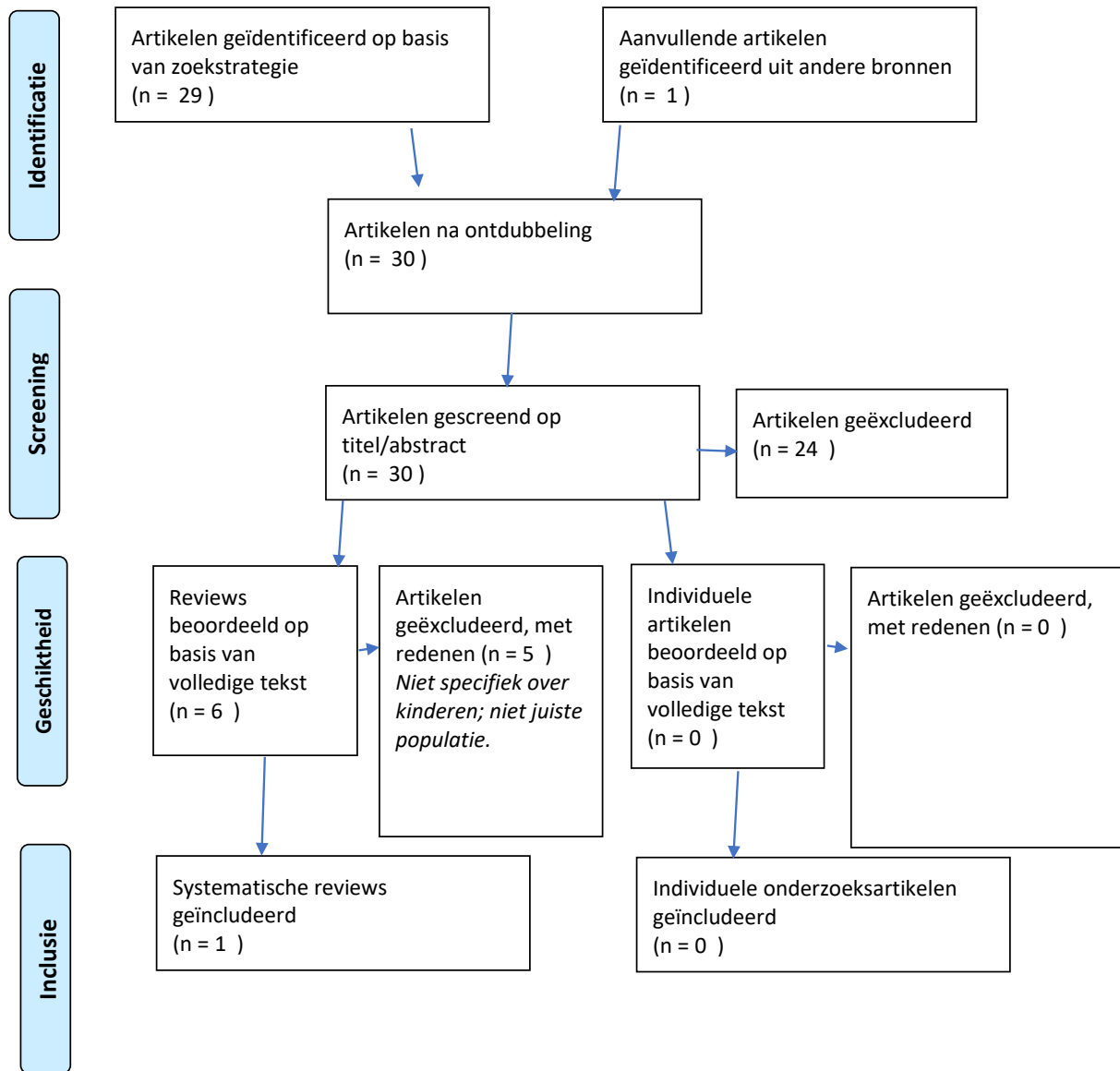


Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag CGT en volwassenen met hoofdpijn**

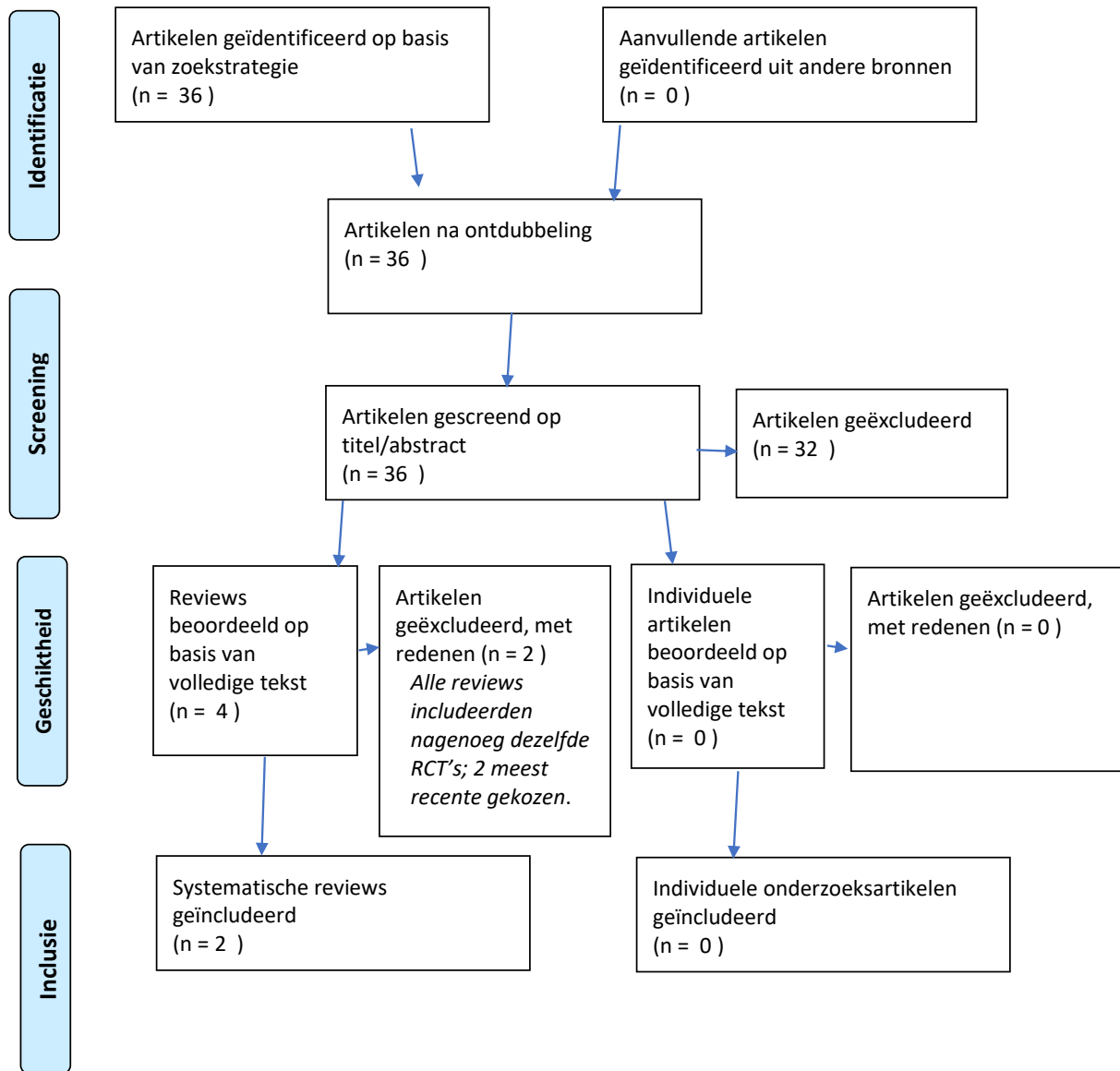


Plus: Perlini 2020, Sharpe 2019 en Lee 2019 uit de eindsearch.

Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag oefentherapie bij kinderen met spanningshoofdpijn**

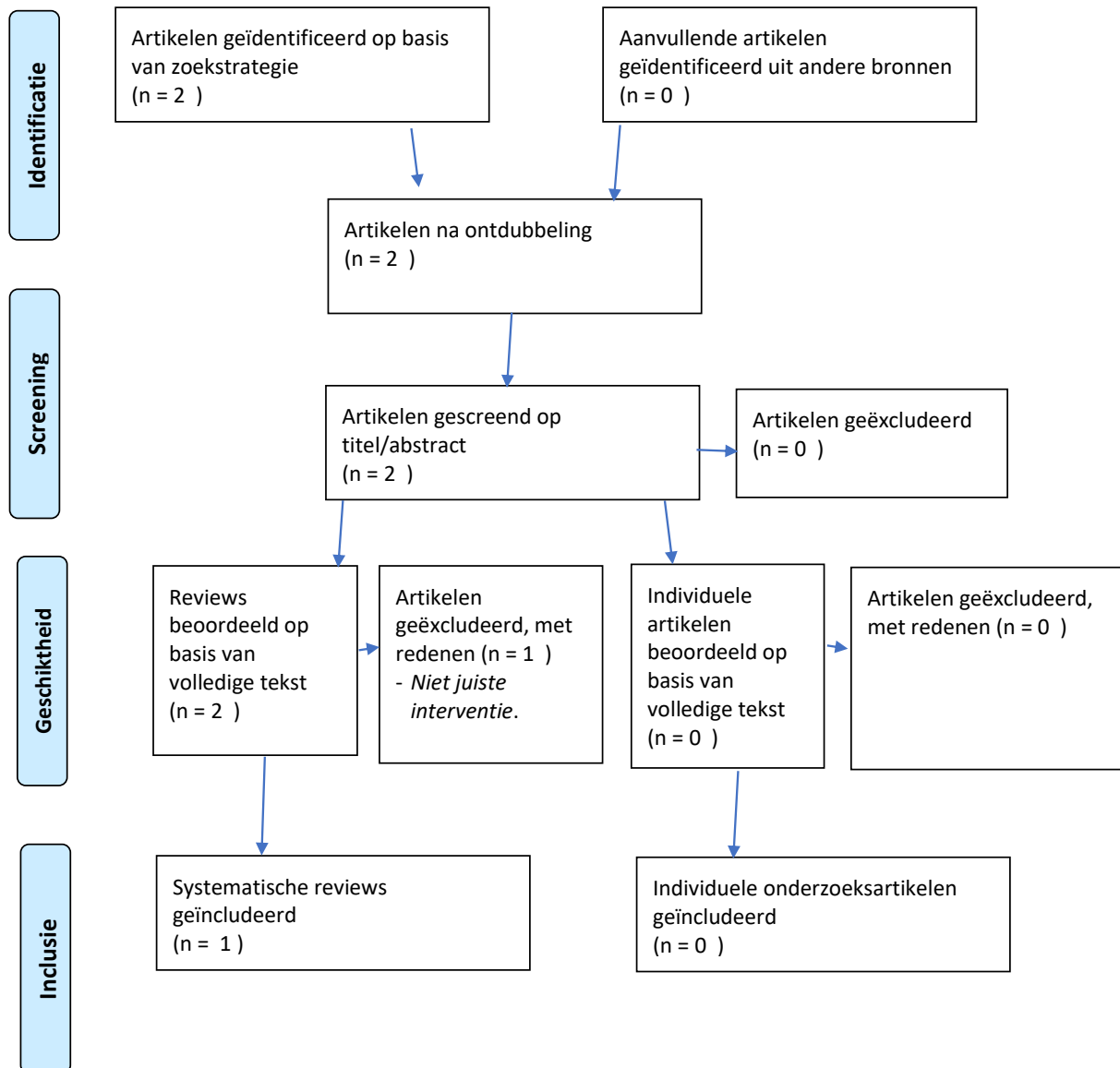


Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag CGT en kinderen met hoofdpijn**



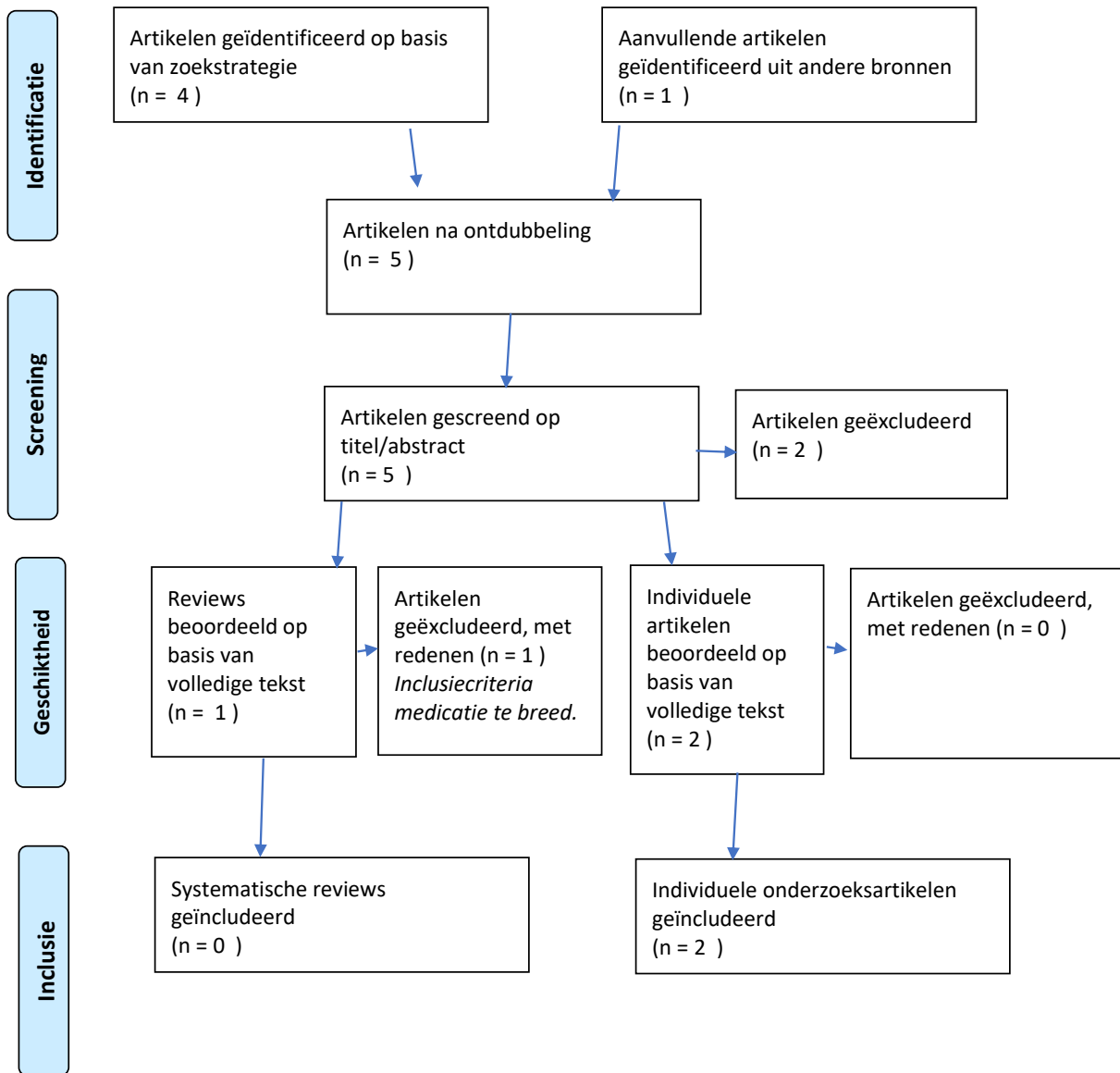
Plus: Klausen 2019 uit de eindsearch.

Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag TCA als profylaxe bij spanningshoofdpijn**

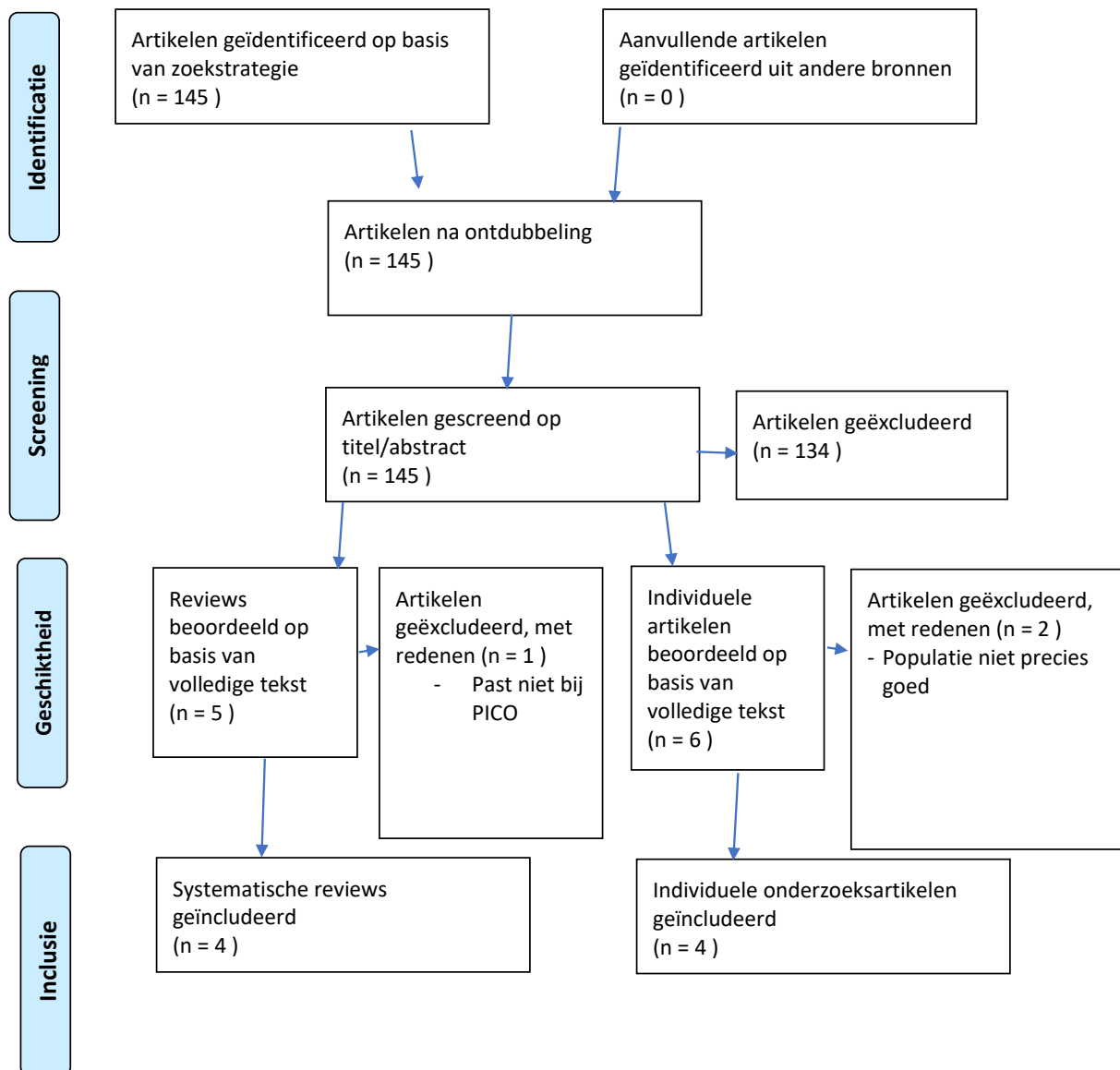




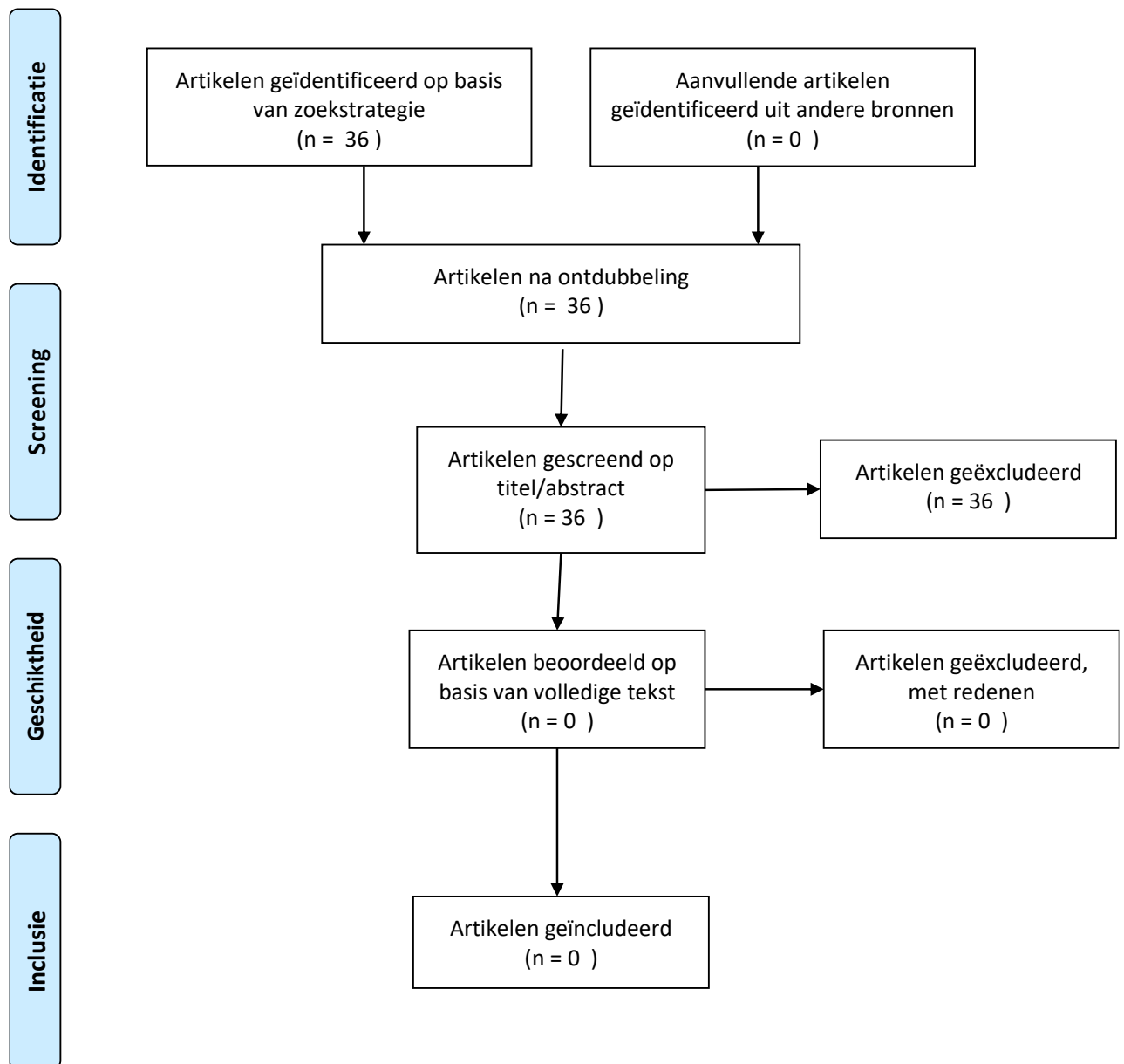
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag mirtazapine als profylaxe bij spanningshoofdpijn**



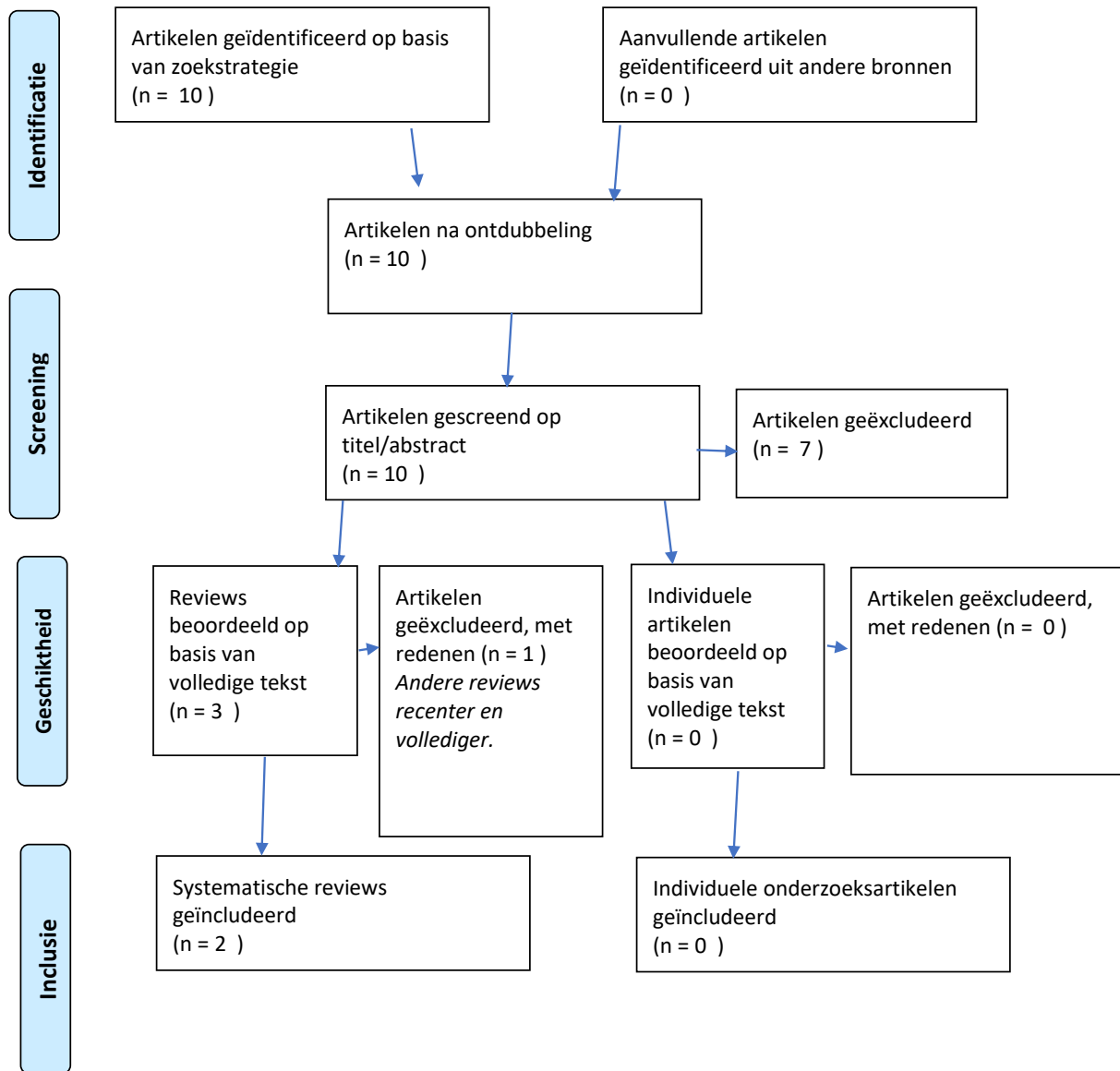
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag Triptanen bij migraine**



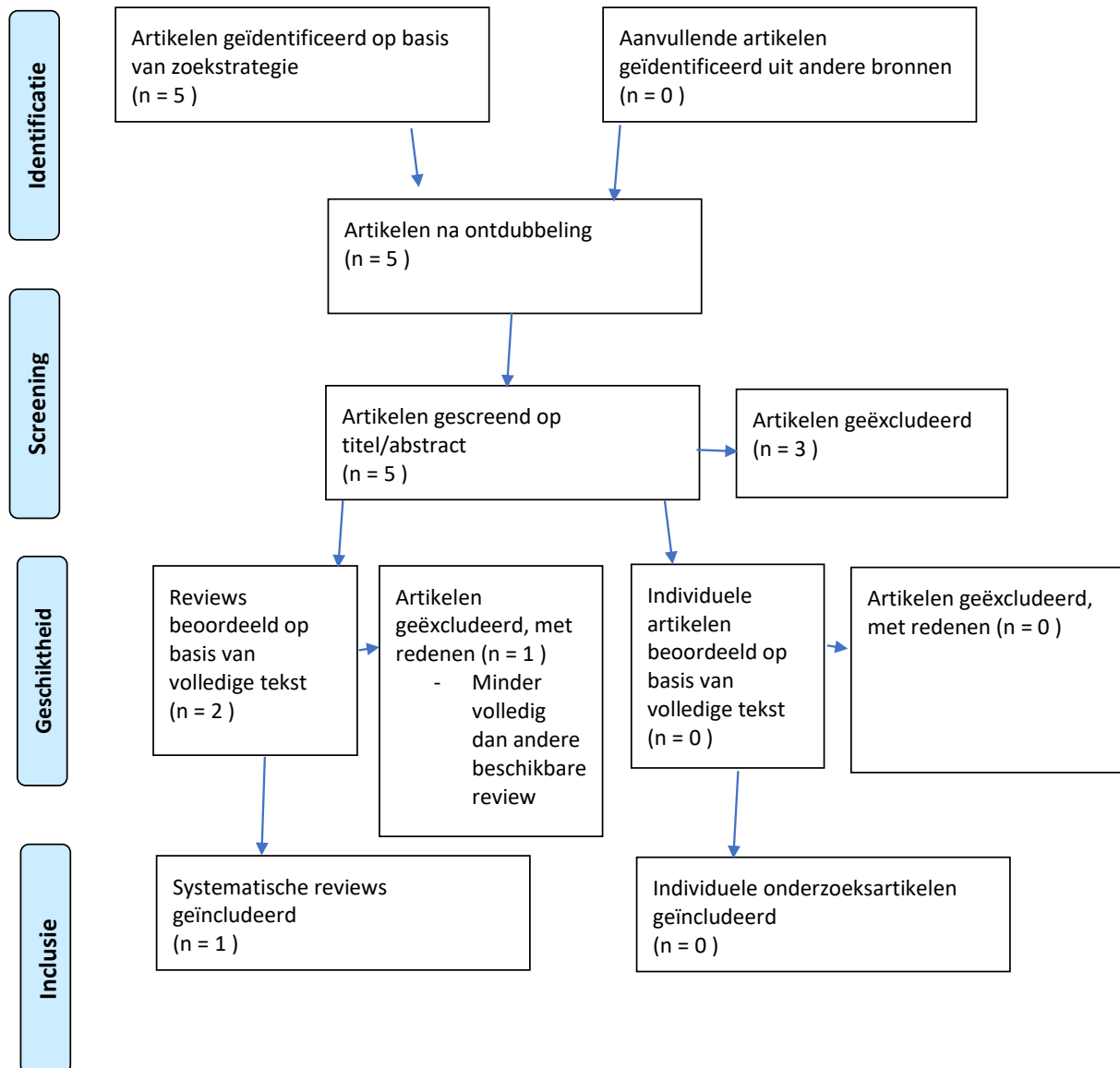
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
Uitgangsvraag Paracetamol+NSAIDs bij migraine



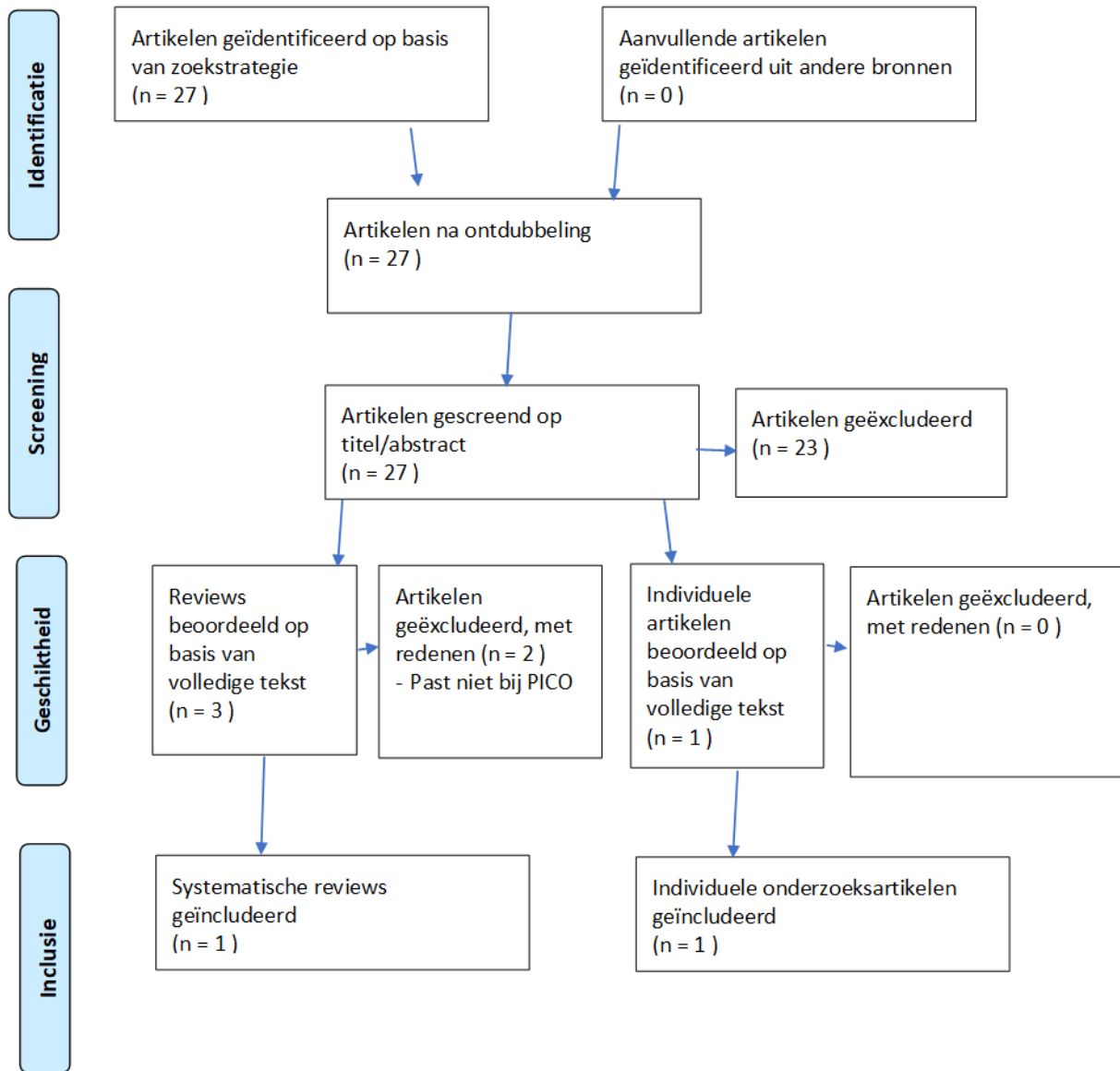
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag RAS-remmers bij migraine**



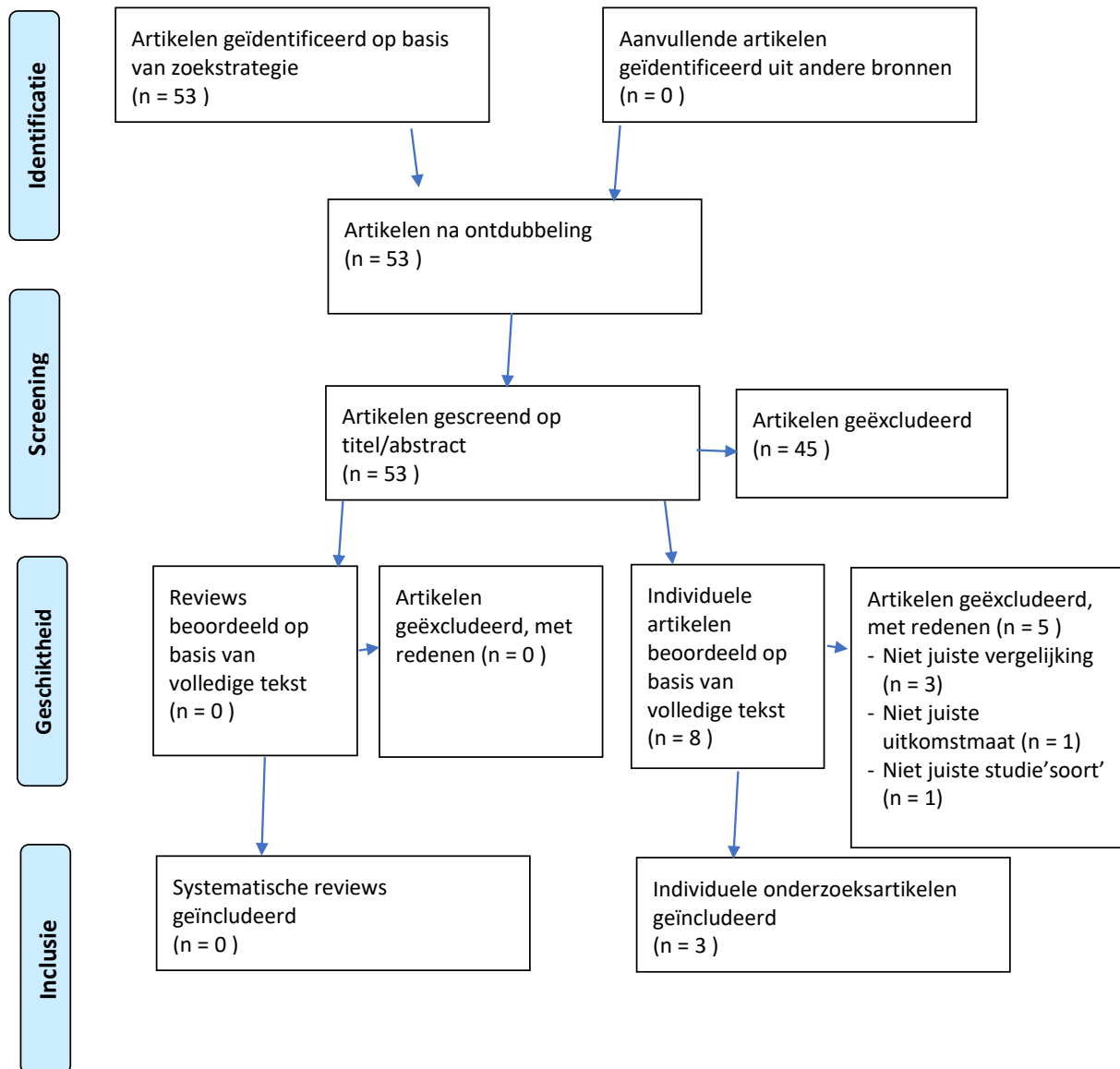
Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag TCA bij migraine**



Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag migraine en anticonceptie (effectiviteit)**

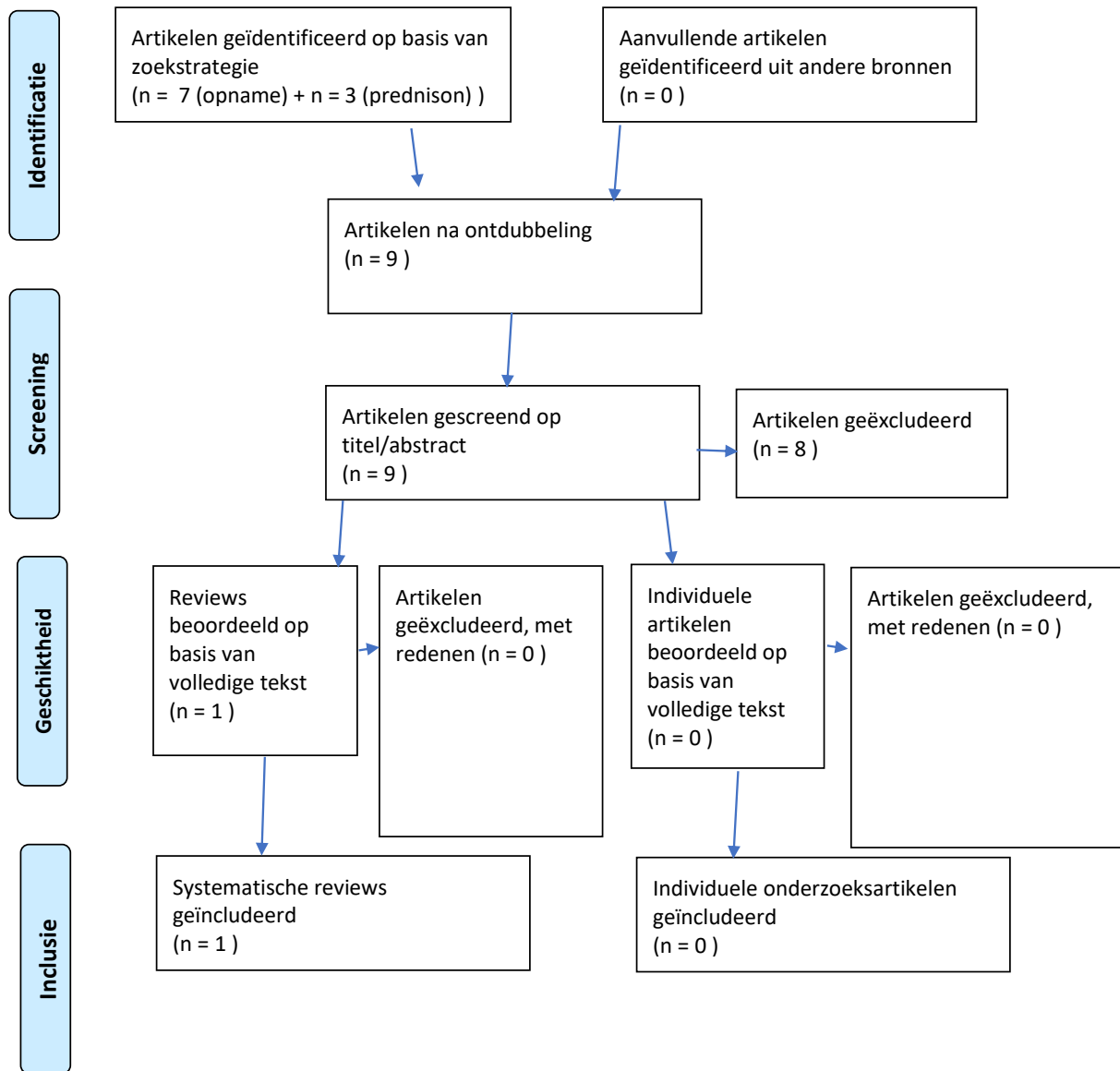


Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag acuut staken met medicatie bij MOH**



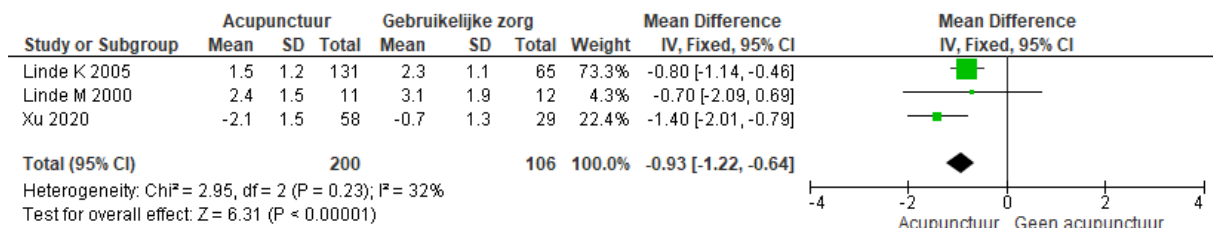
Plus: Carlsen 2020 uit de eindsearch.

Selectie-stroomdiagram voor NHG-richtlijnen  
**Uitgangsvraag methodes acuut staken medicatie bij MOH**

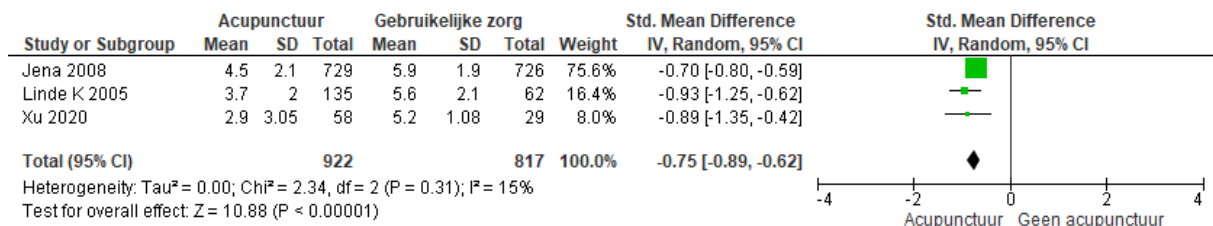




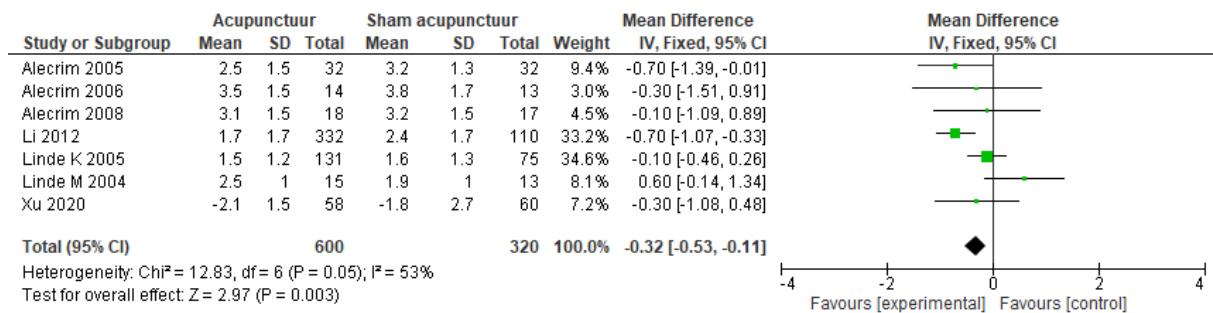
## Bijlage 4 Forest plots acupunctuur



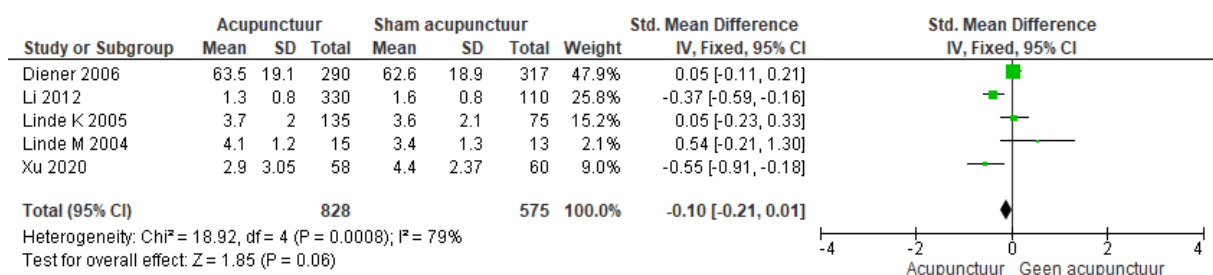
*Analyse 1. Uitkomstmaat Aanvalsfrequentie, 4 maanden na randomisatie (vergelijking: acupunctuur versus gebruikelijke zorg)*



*Analyse 2. Uitkomstmaat Hoofdpijnintensiteit, 4 maanden na randomisatie (vergelijking: acupunctuur versus gebruikelijke zorg)*



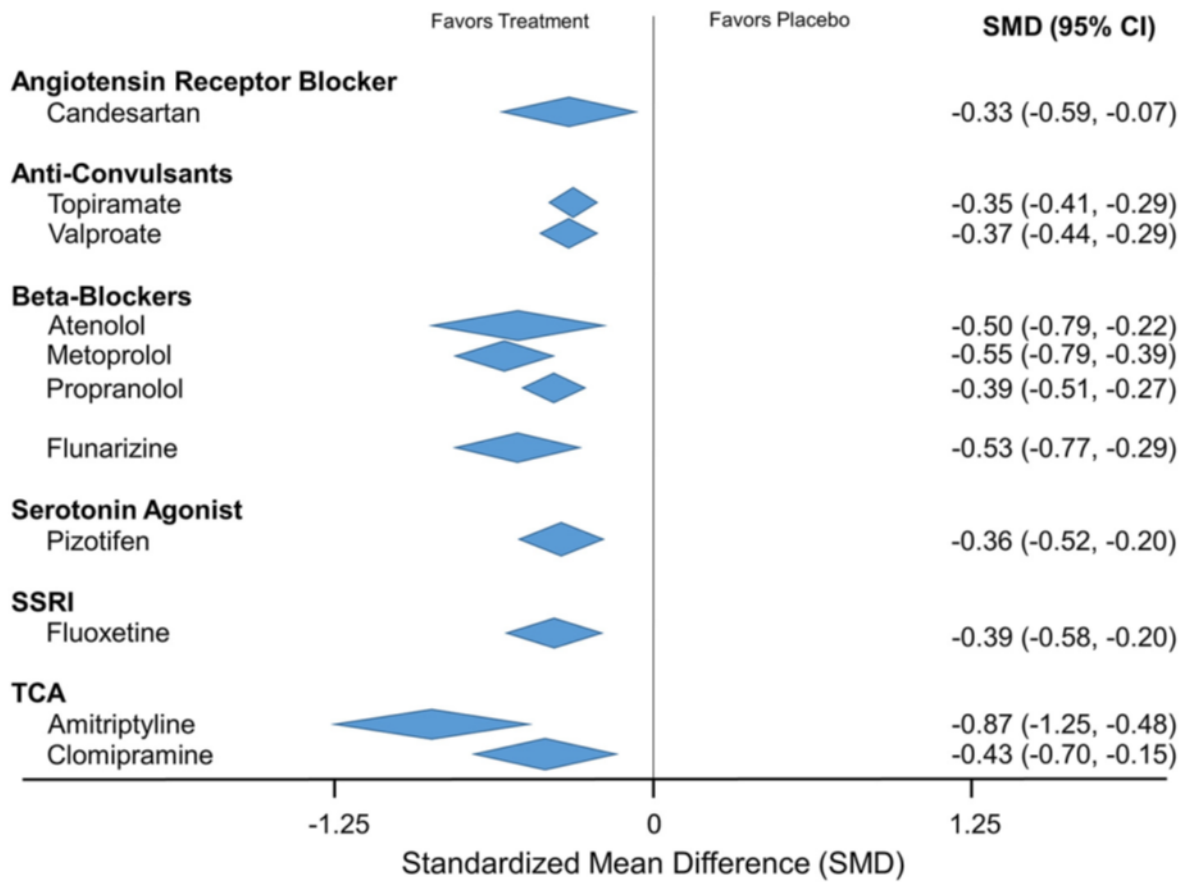
*Analyse 3. Uitkomstmaat Aanvalsfrequentie, 4 maanden na randomisatie (vergelijking: acupunctuur versus 'sham' acupunctuur)*



*Analyse 4. Uitkomstmaat Hoofdpijnintensiteit, 4 maanden na randomisatie (vergelijking: acupunctuur vs 'sham' acupunctuur)*

## Bijlage 5 Figuur Netwerk MetaAnalyse Jackson 2015: migraineprofylaxe en hoofdpijnfrequentie

Horend bij Detail Preventieve medicamenteuze behandeling episodische migraine



## Bijlage 6 Evidence tables interventie Triptanen

### Study

Bibliographic reference	<b>Bigal ME, Lipton RB, Newman LC, Pierce MW, Silberstein SD.</b> Sumatriptan iontophoretic transdermal system reduces treatment-emergent nausea and is effective in patients with and without nausea at baseline – results from a randomized controlled trial. <i>Headache</i> <b>2015;55:1124-1132.</b>
Source of funding	This study represents subanalyses conducted on a study funded by NuPathe Inc., which has been acquired by Teva Pharmaceuticals.
Competing interest	Dr. Bigal is a full-time employee of Teva Pharmaceuticals. Dr. Pierce was the Chief Scientific Officer of NuPathe Inc. Drs. Lipton, Newman, and Silberstein were consultants to NuPathe and are consultants to Teva.
Setting	Outpatient care

### Methods

Study design	a double-blind, randomized, parallel-group, single-attack, placebo-controlled study
Eligibility criteria	Participants had migraine with or without aura according to the Second Edition of the International Classification of Headache Disorders and were otherwise healthy. Inclusion criteria required at least one moderate-to-severe headache per month. Preventive medications were allowed if on a stable dose. Patients with less than one or more than six migraines per month, as well as those with headaches on more than 15 days per month were excluded. Significant medical diseases were exclusionary as well.
Interventions	Sumatriptan transdermal-system (TDS) delivering 6.5 mg of sumatriptan over a 4-hour period, or a matching placebo TDS. Patients treated one migraine attack.
Primary outcome measure	For the original study, primary endpoint was pain-free at 2 hours.
Secondary outcome measure(s)	End points included pain-free, pain relief, and associated symptoms relief. All adverse events were recorded from screening through 30 days after TDS removal.
Sample size	Of 530 patients screened for participation, 446 were included in the intent-to-treat (ITT) population for the primary analyses, defined as all patients who applied and activated a study TDS, and who had $\geq 1$ postbaseline assessment for headache pain
Randomization method	Details of the random allocation, randomization blocks, and sample size determination have been described elsewhere.

### Results

Numbers	No nausea at baseline + Sumatriptan: n = 96 No nausea at baseline + placebo: n = 119 Nausea at baseline + Sumatriptan: n = 130
---------	--

	Nausea at baseline + placebo: n = 109
Study duration	30 days
Patients characteristics and group comparability	No nausea at baseline + Sumatriptan: mean age= 40,9yrs; %female = 88 No nausea at baseline + placebo: mean age = 41,4yrs; % female = 87 Nausea at baseline + Sumatriptan: mean age = 40,5yrs; % female = 82 Nausea at baseline + placebo: mean age = 40,7yrs; % female = 84
Effect size – primary outcome	The incidence of treatment-emergent nausea over 24 hours post-treatment was statistically significantly lower with the sumatriptan TDS than with placebo ( $P = .0011$ ).
Effect size – secondary outcome(s)	A statistically significantly greater proportion of patients who received the sumatriptan TDS were headache-free (18% vs 9%, respectively; $P = .0092$ ) or had headache relief (52.9% vs 28.6%, $P < .01$ ) 2 hours after TDS activation compared to placebo. the efficacy of sumatriptan TDS was similar, independent of the presence or absence of nausea at baseline (for pain-free or pain relief). Similarly, findings were seen for improvement in photophobia and phonophobia from 2 through 24 hours post-activation.
Harms (adverse events)	The proportion of patients who reported $\geq 1$ treatment-emergent adverse effects (AEs) was higher with the sumatriptan TDS compared with placebo (50% vs 44%, respectively); 2.1% of those receiving sumatriptan TDS vs 1.3% in those receiving placebo discontinued the study. Most AEs were application-site reactions that resolved within 2 days. Triptan sensations were experienced by 3.4% of patients treated with the sumatriptan TDS (1.7% atypical sensations and 1.7% pain and other pressure sensations) vs 0.4% for placebo. Tolerability was virtually identical in individuals receiving sumatriptan TDS independent of nausea at baseline (Fig. 5).AE after sumatriptan TDS occurred in 51% of individuals with nausea at baseline vs 50.4% of those without nausea. Moderate or severe AEs happened respectively in 21.4% and 18.1%.

### Critical appraisal

Authors conclusion	Sumatriptan TDS is effective for the acute treatment of migraine and is less likely than placebo to induce emergence of nausea in migraineurs without nausea. It is equally effective in participants with or without nausea at the time of treatment.
Results validity	This study has limitations. First, the analyses were “post-hoc” and not a priori defined. Second, this study was not powered to conduct multivariate analyses, and therefore confounders may have not been recognized and adjusted. Furthermore, it is important to emphasize that the majority of patients without nausea at baseline did not subsequently develop nausea. Accordingly, the clinical relevance of the findings should be conceptualized. Finally, although the presence of nausea was meticulously collected, we failed to incorporate assessments that measured the individual contribution of nausea to the burden of migraine attacks.
Other /Addendum	

### Study

Bibliographic reference **Spierings** ELH, Brandes JL, Kudrow DB, Weintraub J, Schmidt PC, Kellerman DJ, Tepper SJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the safety and efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* **2018**;38(2):215-224.

Source of funding The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was sponsored by Zosano Pharma, Inc.

Competing interest The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: ELHS received research grants from Alder Biopharmaceuticals, Allergan, Amgen, Breaburn, Daiichi Sankyo, Dr. Reddy's Laboratories, Eli Lilly, Pfizer, Teva Pharmaceutical Industries, and Zosano Pharma. ELHS has received consulting honoraria from Alder Biopharmaceuticals, Arteus, Eli Lilly, and Teva Pharmaceutical Industries. JLB serves on the advisory boards of Amgen, Supernus, and Lilly. She is a speaker for Depomed, Supernus, Pernix and Avanir; has received research support from Amgen, Teva, Arteus, Alder, Zosano, Allergan, Dr. Reddy, and Clinvest. DBK serves on the advisory boards of Amgen, Alder and Eli Lilly. DBK is a principal investigator for Amgen, Alder, Eli Lilly, Teva, Zosano, CoLucid, Eisai, Roche-Genentech, VM Biopharma, and Allergan. JRW is a speaker for Avanir Pharmaceuticals and Teva Pharmaceutical Industries. JRW performs research (without personal compensation) for Alder Biopharmaceuticals, Allergen, Amgen, Avanir Pharmaceuticals, Eli Lilly, Teva Pharmaceutical Industries, and Zosana Pharma. PCS and DJK are employees of Zosano Pharma. SJT serves as a consultant for Acorda Therapeutics, Alder Biopharmaceuticals, Allergan, Amgen, Autonomic Technologies, Inc., Avanir Pharmaceuticals, Biovision, electroCore, Eli Lilly, eNeura, Kimberly-Clark, Pernix Therapeutics, Pfizer, Teva Pharmaceutical Industries, and Zosano Pharma. SJT serves on the advisor's board for Alder Biopharmaceuticals, Allergan, Amgen, Autonomic Technologies, Inc, Avanir Pharmaceuticals, Charleston Laboratories, Dr. Reddy's, Kimberly-Clark, Pfizer, Scion Neurostim, Teva Pharmaceutical Industries, and Zosano Pharma. SJT performs research (without personal compensation) for Alder Biopharmaceuticals, Allergan, Amgen, Autonomic Technologies, Inc., Avanir Pharmaceuticals, electroCore, eNeura, Scion Neurostim, Teva Pharmaceutical Industries, and Zosano Pharma. SJT has received stock options from Autonomic Technologies, Inc. SJT receives royalties from University of Mississippi Press and Springer. SJT receives salary compensation from Dartmouth-Hitchcock Medical Center and the American Headache Society.

Setting Outpatient care

## Methods

Study design randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study

Eligibility criteria Patients 18–65 years old with a greater than 1-year history of episodic migraine with and/or without aura and with an onset prior to 50 years of age were eligible to participate. Eligible patients had experienced two to eight migraine headaches per

	28-day period. During the 6 months prior to the run-in period, they must have had at least two and no more than eight migraine headaches per month, with no more than 10 headache days per month. At least five attacks must have met the International Classification of Headache Disorders criteria for migraine.
Interventions	1mg ADAM zolmitriptan, 1.9mg ADAM zolmitriptan, one ADAM placebo, two 1.9mg ADAM zolmitriptan (3.8 mg total), or two ADAM placebo. Uncoated titanium microprojections were used in the placebo. Patients self-administered ADAM zolmitriptan or placebo to the upper arm, in an outpatient setting.
Primary outcome measure	the proportion of patients reporting pain freedom at 2 hours post-dose and the proportion reporting freedom from their most bothersome symptom (MBS) at 2 hours post-dose.
Secondary outcome measure(s)	the proportion of patients who achieved pain relief (defined as improvement to mild or none) at 15 and 30 minutes, as well as 3, and 4 hours post-dose; pain freedom at 30 minutes, and 24 and 48 hours post-dose; freedom at 2 hours post-dose from photophobia, phonophobia, or nausea (irrespective of MBS); and the proportion of patients who required rescue medication during the 2-hour postdose period.
Sample size	Sample size (n=360) was determined by estimating that 15% of patients receiving placebo and 35% of those receiving active treatment would achieve freedom from pain or MBS at 2 hours post-dose, and allowing for 15% dropouts. A stratified chi-square test was used to estimate the number used to detect a treatment difference with 80% statistical power and 5% 2-sided significance level.
Randomization method	A central, permuted block randomization scheme stratified by MBS was generated by an independent statistician.
<b>Results</b>	
Numbers	ADAM Zolmi 1 mg: n = 79, ADAM Zolmi 1,9 mg n = 83, ADAM Zolmi 3,8 mg n = 82, placebo n = 77
Study duration	? 1 week? After 28- to 56-days run-in period.
Patients characteristics and group comparability	ADAM Zolmi 1 mg: mean age 41,7 yrs; % female = 89 ADAM Zolmi 1,9 mg: mean age 40,1 yrs; % female = 88 ADAM Zolmi 3,8 mg: mean age 41,0 yrs; % female = 83 Placebo: mean age 42,7 yrs; % female = 90
Effect size – primary outcome	ADAM zolmitriptan 3.8 mg was superior to the pooled placebo group for the co-primary endpoints of proportion of patients who were pain-free at 2 hours (41.5% vs. 14.3%; p=0.0001) and the proportion who were MBS-free at 2 hours (68.3% vs. 42.9%; p=0.0009). ADAM zolmitriptan 1.9 mg was also superior to placebo for pain freedom (27.7% vs. 14.3%; p=0.0351), but the comparison for MBS at 2 hours was not significant.
Effect size – secondary outcome(s)	The proportion of patients who were photophobia-free, phonophobia-free, and nausea-free at 2 hours post-dose was higher in all ADAM zolmitriptan groups compared with placebo. The percentage of patients who took rescue medication within 2 hours post-dose was small in all groups (2.4–7.8%) with no discernable differences among them. The

percentages of patients who were pain-free at the pre-specified time points of 30 minutes, 24 hours and 48 hours post-dose were 7.3%, 69.5% and 64.6%, respectively, for the ADAM zolmitriptan 3.8 mg group, and 2.6%, 39.0%, and 39.0% for the placebo group (nominal  $p=0.1768$  at 30 minutes and  $p<0.01$  for both 24 and 48 hours). The percentages of patients who experienced pain relief (improvement to mild or none), was also higher for the zolmitriptan 3.8 mg group than the placebo group at all time points. However, among the pre-specified time points of 15 minutes, 30 minutes, and 4 hours, nominal significance was only achieved at 4 hours (nominal  $p<0.0001$ ).

---

Harms (adverse events)

Most TEAEs were mild or moderate in severity. The exceptions were three patients in the ADAM 3.8 mg group who reported a severe TEAE, one with application site bruising, one with application site pain, and one with muscle tightness. Dosing was discontinued in two patients in the ADAM zolmitriptan 3.8 mg group due to TEAEs. There were no serious TEAEs and no TEAEs of special interest (defined as any application site reactions requiring further evaluation or care or resulting in burns or scars as determined by clinical review). The most commonly occurring adverse event was application site erythema, followed by application site bruising. There were no pigmentation reactions. Table 5 presents TEAEs that occurred in 2% of patients in any ADAM zolmitriptan treatment group.

---

**Critical appraisal**

---

Authors conclusion

In this randomized, double-blind, placebo-controlled study, ADAM zolmitriptan 3.8 mg was effective and well-tolerated for the acute treatment of migraine. Nearly 42% of patients treated with ADAM zolmitriptan 3.8 mg were pain-free 2 hours after treatment and nearly 70% were free from their most bothersome headache-associated migraine symptom. Efficacy was dose dependent, with the 3.8 mg dose providing a better response than the 1.9mg and 1mg doses.

---

Results validity

For some parameters, such as pain relief, a higher than expected placebo response was observed. The fact that the drug-device combination is new and innovative, and that there is some sensation when the device is applied, may have led some participants to believe they were receiving the active agent. Additionally, because three different doses of zolmitriptan were investigated, patients had a 75% probability of receiving active therapy, a fact of which they were aware. The odds in favour of receiving a drug that is known to be effective may have also elevated the placebo response. Nonetheless, a clear separation was observed between active treatment and placebo for pain relief.

The design of this study was in accordance with the 2014 Guidance for Industry in the design of trials for the acute treatment of migraine.

---

Other /Addendum

---

**Study**

---

Bibliographic reference

**Lipton** RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02 (sumatriptan 10mg with a permeation enhancer) nasal spray vs placebo in the acute treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* **2018**;58:676-687.

---

Source of funding	funded by Dr. Reddy's Laboratories, manufacturer of oral and subcutaneous formulations of sumatriptan.
Competing interest	This study was supported and funded by Dr. Reddy's Laboratories, manufacturer of oral and subcutaneous formulations of sumatriptan. Sahar Munjal and Elimor Brand-Schieber are employed by and own stock in Dr. Reddy's Laboratories; and Richard B. Lipton and Alan M. Rapoport were paid consultants of Dr. Reddy's Laboratories. Richard B. Lipton has received grant support from the National Institutes of Health, the National Headache Foundation, and the Migraine Research Fund. He serves as consultant, an advisory board member, or has received honoraria from Alder, Allergan, American Headache Society, Autonomic Technologies, Biohaven, Eli Lilly, eNeura Therapeutics, Merck, Novartis, Pfizer, and Teva, Inc. He receives royalties from Wolff's Headache, 8th edition (Oxford University Press, 2009). He holds stock options in eNeura Therapeutics and Biohaven. Alan M. Rapoport is on the speaker's bureau of Amgen, Avanir, Depomed, and Promius. He is a consultant for Amgen, Autonomic Technologies, Depomed, ElectroCore, Impax, Pernix, Teva, and Zosano.
Setting	Outpatient care
<b>Methods</b>	
Study design	parallel-group, randomized, placebo-controlled trial
Eligibility criteria	subjects had to be adults aged 18 to 75 years with episodic migraine meeting the criteria of the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta (ICHD-3 beta). They also had to have at least a 12 month history of 2 to 8 migraine attacks per month, with 14 or fewer headache days monthly and at least 48 hours of headache-free time between attacks.
Interventions	Subjects were instructed to use 1 dose of study medication (ie, 1 nasal spray device: DFN-02 or matching placebo) to treat a single migraine attack as soon as (and no more than within 1 hour after) they experienced a migraine attack of moderate to severe pain intensity. DFN-02 and matching placebo spray (manufactured by DPT Lakewood Inc., Lakewood, NJ, USA) were provided in single-use intranasal spray devices that deliver 100 µL spray.
Primary outcome measure	the proportion of subjects with moderate or severe pain predose who were pain free at 2 hours postdose in DB1.
Secondary outcome measure(s)	pain relief, freedom from the MBS, and freedom from nausea, photophobia, and phonophobia. Other assessments included the use of rescue medication from 2 to 24 hours, 24 hour pain response, and 24 hour pain-free response. Other assessments were migraine pain-freedom; pain relief; freedom from the MBS; and freedom from nausea, photophobia, and phonophobia, and they were each assessed at postdose time points (10, 15, 20, 30, 60, and 90 minutes). Sustained pain freedom (2-24 hours postdose); and the proportion of subjects who used a second dose of study medication or rescue between 2 and 24 hours postdose, were also evaluated.
Sample size	A sample size of 50 subjects in each dosing arm in DB1 provided 86% power to detect this assumed difference at a 5% (2 sided) level of significance.



141 subjects were screened, 107 subjects met inclusion criteria and were randomized into DB1, 93 (86.9%) received at least 1 dose of study medication and had at least 1 postbaseline efficacy assessment, 86 (80.4%) subjects were rerandomized into DB2, and 74 (69.2%) subjects completed the study.

Randomization method

Randomization schemes were generated by a contracted vendor. A central randomization IWRS assigned the appropriate study kit to each subject for each double-blind treatment period. Subjects completing the first double-blind treatment period (DB1) were rerandomized (1:1) into a second double-blind treatment period (DB2) to treat a second attack at any pain level.

**Results**

Numbers

DFN-02: n = 50  
Placebo: n = 43

Study duration

Max. 10 weeks.

Patients characteristics and group comparability

DFN-02: mean age = 43,4 yrs; % female = 76  
Placebo: mean age = 41,0 yrs; % female = 86

Effect size – primary outcome

the proportion (95% CI) of subjects who were free from headache pain at 2 hours postdose, the primary efficacy endpoint, was statistically significantly higher in the DFN-02 group than in placebo group in the LOCF analysis (43.8% [29.5, 58.8] vs 22.5% [10.8, 38.5], P 5 .044) and the OC analysis (43.8% [29.5, 58.8] vs 20.5% [9.3, 36.5], P 5 .025). The odds ratios (95% CI) for the primary endpoint were 2.68 (1.05, 6.83) and 3.01 (1.15, 7.90) for the LOCF and OC analyses, respectively.

Effect size – secondary outcome(s)

For pain relief, DFN-02 response rates were statistically significantly higher than placebo at 2 hours postdose (83.3% [69.8, 92.5] vs 55.0% [38.5, 70.7], P 5.005). For effect on symptoms other than headache — nausea, photophobia, and phonophobia — the proportion of subjects with absence of the MBS was statistically significantly higher for DFN-02 than placebo at 2 hours postdose (70.7% [54.5, 83.9] vs 39.5% [24.0, 56.6]; P5.007). The proportion of subjects who experienced freedom from the associated symptoms of nausea, photophobia, and phonophobia (whether or not it was the most bothersome symptom) was statistically significantly higher for all 3 symptoms — nausea (78.3% [56.3, 92.5] vs 42.1% [20.3, 66.5], P 5 .026), photophobia (71.8% [55.1, 85.0] vs 38.9% [23.1, 56.5], P 5 .005), and phonophobia (78.1% [60.0, 90.7] vs 40.0% [22.7, 59.4], P 5 .004), in DFN-02 versus placebo. The proportions of subjects who were pain-free at 20, 30, 60, and 90 minutes postdose were numerically higher for DFN-02 than placebo. Pain relief with DFN-02 was numerically superior to placebo beginning at 20 minutes postdose; statistical significance was achieved at 60 minutes (79.2% [65.0, 89.5] vs 52.5% [36.1, 68.5], P 5 .012) and 90 minutes (83.3% [69.8, 92.5] vs 50.0% [33.8, 66.2], P 5 .001). The proportion of DFN-02 subjects reporting absence of the MBS was numerically higher than placebo at all time points. More DFN 02-treated subjects than placebo-treated subjects were free from nausea, photophobia, and phonophobia at most postdose time points, and the difference was statistically significant in favor of DFN-02 at 90 minutes for photophobia (P 5 .021). The proportion of subjects who had sustained pain freedom from 2 through 24 hours after the first dose of study medication was statistically significantly higher for DFN-02 than placebo (38.9% [23.1, 56.5] vs 13.8% [3.9, 31.7], P 5 .029).

Harms (adverse events)	Overall, 9.7% (9/93) of subjects reported a TEAE during the study. Of these subjects, 7.5% (7/93) had TEAEs that were considered to be related to study medication. In DB1, 10.0% (5/50) of subjects in the DFN-02 group reported a TEAE compared with no subjects in the placebo group. In DB2, 13.5% (5/37) subjects in the DFN-02 group reported a TEAE compared with no subjects in the placebo group. Across both treatment periods, none of the TEAEs were severe. The most commonly reported TEAEs were dysgeusia (3 subjects) and application site pain (2 subjects). Five subjects reported 6 TEAEs that were considered to be definitely related to study medication: application site pain (2), chest discomfort, rhinorrhea, burning sensation, and dysgeusia. There were no SAEs or TEAEs leading to discontinuation from study medication, and no clinically meaningful changes in clinical laboratory variables, vital signs, or ECGs were observed.
------------------------	---

---

### Critical appraisal

Authors conclusion	DFN-02 was shown to be effective, well tolerated, and safe in the acute treatment of episodic migraine. These initial results are promising, but the appropriate place of DFN-02 in the migraine therapeutic armamentarium will ultimately be determined by outcomes in future clinical trials and, once approved for use, in real-world treatment settings.
--------------------	--

Results validity	The high placebo response limited the therapeutic gain, but placebo effects are common and often substantial in studies of acute and preventive migraine medications. The study was not designed to determine the benefits of DFN-02 at early time points. there are no data directly comparing DFN-02 with the commercially available form of sumatriptan nasal spray.
------------------	---

Other /Addendum	
-----------------	--

---

### Study

Bibliographic reference	<b>Landy S, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM.</b> Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>The journal of headache and pain</i> <b>2018</b> ;19:69.
-------------------------	---

Source of funding	This study was funded and sponsored by the Dr. Reddy's Laboratories group of companies, Princeton, NJ, manufacturer of DFN-11. Its US subsidiary, Promius Pharma, markets DFN-11 as Zembrace®SymTouch®.
-------------------	---

Competing interest	This study was supported and funded by the Dr. Reddy's Laboratories group of companies, Princeton, NJ, manufacturer of DFN-11. SM and EBS are employed by and own stock in Dr. Reddy's Laboratories Ltd. SL and AMR are paid consultants of Dr. Reddy's Laboratories Ltd., but they were not paid to draft or edit this paper. SL also serves on the speaker's bureau of Allergan, Amgen, Depomed, ElectroCore, Promius Pharma, and Supernus; he is a consultant for Allergan, Amgen, Promius Pharma, and Supernus. AMR is also on the speaker's bureau of Amgen, Avanir, Depomed, Promius Pharma and
--------------------	---

	Teva; he is a consultant for Amgen, Autonomic Technologies, Depomed, ElectroCore, Impax, Pernix, Teva, and Zosano.
Setting	Outpatient care
<b>Methods</b>	
Study design	Randomized, double-blind, placebo-controlled study
Eligibility criteria	Males and females aged 18 to 65 years with a history of episodic migraine with or without aura who experienced 2 to 6 migraine attacks per month for at least the previous 12 months, with no more than 14 headache days per month and a minimum of 48 h of headache-free time between attacks.
Interventions	Subjects self-administered DFN-11 or placebo via SC autoinjector to treat 1 migraine attack within 1 h of experiencing pain of moderate to severe intensity.
Primary outcome measure	The proportion of subjects with moderate to severe predose pain who were pain free 2 h after the taking first dose of medication
Secondary outcome measure(s)	Freedom from nausea, photophobia, and phonophobia at 10, 15, 20, 30, 60, 90 min, and 2 h postdose; pain relief at 10, 15, 20, 30, 60, 90 min, and 2 h postdose; pain freedom at 10, 15, 20, 30, 60, and 90 min postdose); most bothersome symptom (MBS) absent at 10, 15, 20, 30, 60, 90 min, and 2 h postdose; sustained pain freedom at 24 h (2–24 h) postdose; and use of rescue medication or a second dose of the study medication after 2 h (2–24 h) postdose. The proportion of subjects with treatment-emergent AEs (TEAEs) and serious AEs (SAEs), as well as those with changes in clinical laboratory tests, vital signs, and ECG.
Sample size	A total of 392 subjects was screened, 268 (68.4%) were randomized, and 234 (87.3% of those randomized) completed the double-blind treatment period.
Randomization method	The randomization list was generated by study personnel who were not involved with study conduct, and the allocation of randomization numbers to study drug kits was performed by a third-party vendor.
<b>Results</b>	
Numbers	DFN-11: n = 131/ Placebo: n = 137
Study duration	4 weeks.
Patients characteristics and group comparability	DFN-11: mean age = 41,9 yrs; % female = 85 Placebo: mean age = 40,2 yrs; % female = 86
Effect size – primary outcome	The proportion of subjects who were pain free at 2 h postdose was significantly greater with DFN-11 than placebo (51.0% vs 30.8%, P = 0.0023); the odds ratio (95% CI) was 2.57 (1.4–4.9).

Effect size – secondary outcome(s)

DFN-11 was also significantly superior to placebo for pain freedom at 30 min (22.3% vs 9.9%,  $P = 0.0126$ ), 60 min (34.6% vs 19.8%,  $P = 0.0128$ ), and 90 min postdose (41.3% vs 26.7%,  $P = 0.0195$ ). Compared with placebo, a numerically greater proportion of subjects treated with DFN-11 reported absence of the MBS at 2 h postdose (64.1% vs 48.1%).

For pain relief, DFN-11 was numerically superior to placebo beginning at 15 min postdose, and the differences between treatments were significant at 60 min (67.3% vs 47.5%,  $P = 0.0032$ ); 90 min (73.1% vs 56.4%,  $P = 0.0093$ ); and 2 h postdose (76.0% vs 61.5%,  $P = 0.0179$ ). DFN-11 outperformed placebo for freedom from nausea from 20 min postdose through 2 h postdose, and the separation was significant at 60 min postdose (71.1% vs 48.1%,  $P = 0.0178$ ). Compared with placebo, more subjects who were treated with DFN-11 were photophobia-free from 15 min through 2 h postdose, and the differences between DFN-11 and placebo were significant at 30 min (40.0% vs 16.4%,  $P = 0.0012$ ); 60 min (48.7% vs 27.4%,  $P = 0.0060$ ); 90 min (59.2% vs 34.2%,  $P = 0.0019$ ); and 2 h postdose (64.5% vs 42.5%,  $P = 0.0056$ ). Subjects in the DFN-11 group were more likely than those in the placebo group to be phonophobia-free from 10 min through 2 h postdose, and the separations from placebo were significant at 30 min (47.5% vs 27.9%,  $P = 0.0183$ ); 60 min (61.7% vs 38.2%,  $P = 0.0066$ ); and 2 h postdose (70.0% vs 50.0%,  $P = 0.0167$ ).

For sustained pain freedom from 2 through 24 h postdose, DFN-11 was numerically superior to placebo (74.4% vs 66.7%), and a smaller proportion of subjects took a second dose of study medication or rescue medication (25.2% vs 32.8%). On these endpoints, the differences between DFN-11 and placebo did not reach statistical significance.

Harms (adverse events)

During the double-blind treatment period, 23.0% of subjects (53/230) experienced at least 1 TEAE: 33.3% (37/111) of subjects who received DFN-11 and 13.4% (16/119) of those treated with placebo. Most of these subjects (88.7%, 47/53) had events that were mild or moderate in intensity. The most common TEAEs were associated with the injection site. Triptan-related AEs were reported by 4.3% of subjects overall. They were generally more common among those treated with DFN-11 than with placebo (7.2% vs 1.7%),

---

### Critical appraisal

---

Authors conclusion

DFN-11 was significantly more effective than placebo on multiple pain free and pain relief assessments from 30 min through 2 h postdose and the relief of migraine associated symptoms, including the subjects' MBS. Taken together with the low incidence of TEAEs and triptan sensations, these findings demonstrate that the 3 mg dose of sumatriptan in DFN-11 may be a useful alternative to the 6 mg SC dose of sumatriptan.

Results validity

Limitations of the study include the high placebo response and the inability of a single-attack, parallel-group design to detect fluctuations in treatment response across multiple attacks.

Other /Addendum

---

## Bijlage 7 Evidence tables uit NICE 2012 voor detail Beeldvormend onderzoek

Study details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Cull, 1995<sup>175</sup></p> <p><b>Study design:</b> Retrospective</p> <p><b>Setting:</b> Neurology outpatient clinics, UK and Holland</p> <p><b>Duration of followup:</b> N/A</p>	<p><b>Patient group:</b> Patients with migraine with or without aura.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients presenting with 1st attacks of migraine with or without aura after the age of 40.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> NR</p> <p><b>All patients</b>  <b>N:</b> 69  <b>Age of onset (mean, SD):</b> 51.6 (8.9)  <b>F/M:</b> 46 (66.6%)/ 23 (33.3%)  <b>Migraine with aura:</b> 59/69 (86%)  <b>Migraine without aura:</b> 10/ 69 (14%)  <b>Family history of migraine:</b> 15/69 (22%)</p>	<p><b>All patients</b>  Clinical and investigation data were collected on patients at neurology outpatients clinics between 1988 and 1994. Participating physicians were asked to record patient history clinical examination and non invasive investigations. CT or MRI was performed in all cases and where possible Doppler US.</p> <p>Clinical neurological examination was normal in 65 cases (94%)</p> <p>CT scanning carried out on 67 patients.</p> <p>MRI scanning in 2 patients.</p>	<p><b>Arterio- venous malformations</b> (n)</p> <p><b>Tumours</b> (n)</p> <p><b>Abnormal CT</b> (n)</p>	<p>0/65</p> <p>0/65</p> <p>5/67 (7.69%)  1 moderate atrophy (MS)  4= 1 or more cerebral infarctions</p>	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b>  Only includes patients with migraine.</p> <p><b>Additional outcomes:</b>  Routine haematology and auto-antibodies were assessed.</p> <p><b>Notes:</b>  Carotid Doppler US studies carried out in 38 patients.  1 patient had MS.  1 patient had migraine related to head injury.  Patients had CT or MRI.</p>

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis

Study Details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Demaerel et al, 1996<sup>190</sup></p> <p><b>Study design:</b> Retrospective</p> <p><b>Setting:</b> Department of radiology, University hospital, Belgium.</p> <p><b>Duration of follow-up:</b> N/A</p>	<p><b>Patient group:</b> Patients complaining of headache</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Normal clinical neurological examination</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Patients with dizziness, vertigo, migraine and epilepsy.</p> <p><b>All patients</b> <b>N:</b> 363 <b>Age (mean, range):</b> 35 (3-83) <b>Drop outs:</b> N/A <b>F/M:</b> 212 (58.4%)/ 151 (41.6%)</p>	<p><b>Group 1</b> Consecutive patients with chronic headache examined by cranial CT before and after intravenous contrast enhancement. Patients divided into 3 groups:</p> <p><b>Group 1 - (321/ 363)</b> normal CT findings</p> <p><b>Group 2 - (31/363)</b> patients with non significant abnormalities</p> <p><b>Group 3 - (11/363)</b> significant abnormality. All had a space occupying lesion. MRI undertaken in 8/11 patients in this group.</p>	<p><b>Tumour / neoplasm</b></p> <p><b>Intraventricular cyst</b></p>	<p>9/363 (2.18%)</p> <p><b>Meningioma:</b> 4</p> <p><b>Multiple metastases</b> (originating from an oat cell carcinoma in the lung): 1 The following patients were treated surgically and pathological findings were:</p> <p><b>Oligodendrioma</b> (grade 2): 1</p> <p><b>Astrocytoma</b> (grade 3): 1</p> <p><b>Ganglioma:</b> 1</p> <p><b>Undifferentiated carcinoma with neuroendocrine features:</b> 1</p> <p>2/363 (0.55%)</p>	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b> Patients with migraine excluded. In 2 patients a developmental venous anomaly on CT could not be confirmed. One patient had a developmental venous anomaly that could be seen on MRI but not on CT. Unclear on what basis patients in group 3 were referred for MRI.</p> <p><b>Additional outcomes:</b> NR</p> <p><b>Notes:</b> Intraventricular cysts recorded as significant abnormality. An additional brain MRI requested in 29/363 (8%) patients. Additional MRI carried out in 8/11 patients in group 3. CT was carried out both with and without contrast material, some patients had MRI.</p>

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis

Evidence tables

Study details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Grimaldi et al, 2009<sup>342</sup></p> <p><b>Study design:</b> Prospective cohort</p> <p><b>Setting:</b> 8 emergency departments (ED) in northern Italy</p> <p><b>Duration of follow-up:</b> 3 months after emergency department admission</p>	<p><b>Patient group:</b> Adults &gt;18 with headache</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Patients &gt;18 years presenting to ED with headache as the chief complaint.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Head trauma in previous 30 days, complaint of visual aura not followed by headache and re-admission to ED after recruitment into the study.</p> <p><b>All patients</b>  <b>N:</b> 120*  <b>Age (mean):</b> 40 (14)  <b>Drop outs:</b> 17 (14.1%)  <b>F:</b> 77 (64.2%)</p>	<p>Detailed history and examination of the patient, ED physician assigned patient to 1 of 4 clinical scenarios to each patient. An indeterminate clinical scenario was used if the patient did not fit one of the 4 scenarios or if they met the criteria for more than 1. Once the scenario was assigned physician was suggested to follow the recommended diagnostic procedures (previously published) but physician was free to select best care for patient.</p> <p>Scenario 1, 2 and 3: classified as malignant headaches Adult patients admitted to ED for severe headache (acute onset, focal signs, fever/ neck stiffness, progressively worsening).</p> <p>Scenario 4: classified as benign headaches (previous history of headache- complaining of a headache very similar to previous in terms of intensity, duration and associated symptoms).</p> <p>There was also an indeterminate group, which either fitted more than one of the 4 scenarios, or did not match any of them.</p> <p>Head CT scan without contrast with 3mm slices through posterior fossa of brain and a follow up structured telephone interview by a neurologist expert in headache management at least 3 months after ED admission.</p>	<p><b>Serious abnormalities</b></p>	<p>0/103</p>	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b>  Only 80/120 patients assigned to scenario 4 were included in the analysis, stated that 17 dropped out. Discrepancy in numbers.  There was an indeterminate group- unclear whether these should be included.  Does not state type of primary headaches that included patients diagnosed with.</p> <p><b>Additional outcomes:</b> N/A</p> <p><b>Notes:</b>  *256 included, but only looking at scenario 4 therefore n=120.</p> <p>Head CT scan assessed by a trained neuroradiologist.</p> <p>Interviewer was unaware of scenario assignment by ED physician at recruitment. Interview performed using a structured questionnaire.</p>

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis, ED=Emergency department

Study details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Jordan et al, 2000<sup>406</sup></p> <p><b>Study design:</b> Retrospective</p> <p><b>Setting:</b> Long beach memorial medical centre, USA</p> <p><b>Duration of follow-up:</b> N/A</p>	<p><b>Patient group:</b> Patients presenting for MRI of headache at institution over a 3 year period</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> NR</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Patients with focal findings on physical examination, prior brain surgery, head trauma or immunocompromise.</p> <p><b>All patients</b> <b>N:</b> 328 <b>Age (mean):</b> 42 (6-84) <b>M/F:</b> 106 (32.3%) / 222 (67.7%) <b>Drop outs:</b> N/A</p>	<p>Patients had MRI for headache. Patients categorised as:</p> <p>Group 0= negative study, (n=163)</p> <p>Group 1= positive study without any significance, (n=158)</p> <p>Group 2= positive study with clinically significant result. (n=5)</p>	<p><b>Tumour / neoplasm</b></p> <p><b>Arteriovenous malformations</b></p> <p><b>Cysts</b></p>	<p>1/ 328 (0.30%) (low grade glioma)</p> <p>1/328 (0.30%) (dural)</p> <p>9/328 (2.74%) (7 arachnoid, 2 pineal)*</p>	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b> Unclear if patients previously had CT. Unclear whether study includes secondary headaches. -Does not state what type of primary headache the patient is diagnosed with.</p> <p><b>Additional outcomes:</b> Referral speciality and motivation for referral for imaging.</p> <p><b>Notes:</b> Discrepancy between total included in study(n=328), and group totals (n=326)</p> <p>*cysts were considered as group 1 as they were small and had a lack of mass effect.</p>

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis



Study Details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Sempere et al, 2005<sup>712</sup></p> <p><b>Study design:</b> Prospective</p> <p><b>Setting:</b> Neurology clinics, Spain.</p> <p><b>Duration of follow-up:</b> At least 3 months</p>	<p><b>Patient group:</b> &gt;15 years with non-acute headache</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Consecutive patients &gt;15 years attending neurology clinic with non acute headache as main symptom. Defined as any headache which began at least 4 weeks before. Referred by family physician working in the health area.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Patients with facial pain alone and pregnant women.</p> <p><b>All patients</b>  <b>N:</b> 1876  <b>Age (mean, range):</b> 38 (15-95)  <b>F/M:</b> 1243 (66.3%)/ 633 (33.7%)  <b>Drop outs:</b> NR  <b>Migraine:</b> 919 /1876 (49%)*  <b>TTH:</b> 664/1876 (35.4%)*  <b>Cluster:</b> 21/1876 (1.1%)*  <b>Indeterminate:</b> 203/1876 (10.8%)*  <b>New-onset headache:</b> 629 (33.5%)  <b>Headache for &gt;1 year:</b> 1247 (66.5%)  <b>Normal neurological examination:</b> 1857 (99.2%)  <b>CT scan:</b> 1432/ 1876 (76.3%)  <b>MRI:</b> 580/ 1876 (30.9%)</p>	<p>Every patient received CT or MRI- choice made on individual basis.</p> <p>MRI performed with 1.5-T imagers (sagittal and axial T1 weighted and axial T2 weighted imaging with 6mm thickness. CT studies performed with high resolution scanners- slice thickness was 5mm in posterior fossa and 10mm in the supratentorial cavity. Choice of contrast medium made on individual basis by radiologist.</p> <p>Neuroimaging results classified as significant abnormalities, nonsignificant abnormalities or normal.</p> <p>MRI performed after a normal CT if patient's headache did not respond to treatment or in patients with abnormalities on CT to improve their diagnosis.</p>	<b>Tumour / neoplasm</b>	7/1857 (0.37%) (3 pituitary adenomas, 1 low grade astrocytomas, 2 meningioma, 1 brain stem glioma) 1 new onset common migraine, 1 indeterminate type headache, 1 history of episodic cluster headache	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b> MRI carried out in 119 patients with normal CT and revealed 1 meningioma and 1 acoustic neurinoma. Unclear why MRI carried out in this subgroup and whether results reported with main results. Dropouts NR</p> <p><b>Additional outcomes:</b> Likelihood ratios for a significant abnormality on neuroimaging.</p> <p><b>Notes:</b> Radiologist who performed evaluation of CT and MRI did not access patients' clinical history.  Results from patients with normal neurological examinations only.</p>
			<b>Hydrocephalus</b>	2/1857 (0.11%) 1 had history of episodic migraine, 1 had chronic indeterminate type headache	
			<b>Arteriovenous malformation</b>	1/1857 (0.05%) Episodic migraine for previous 6 years	
			<b>Cyst</b>	2 /1857 (0.11%) (1 colloid, 1 arachnoid) 1 chronic indeterminate and 1 new onset migraine	
			<b>Stroke</b>	1 /1857 (0.05%) (acute stroke) New onset headache of indeterminate type.	

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis

Study details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Tsushima &amp; Endo, 2005<sup>805</sup></p> <p><b>Study design:</b> Retrospective</p> <p><b>Setting:</b> Department of radiology, Japan.</p> <p><b>Duration of follow-up:</b> N/A</p>	<p><b>Patient group:</b> Adults with chronic or recurrent headache</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Chief complaint of chronic or recurrent headache with duration of 1 month or more. No other neurologic symptoms or focal findings on examination, no prior head surgery, head trauma, or seizure.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> NR</p> <p><b>All patients</b>  <b>N:</b> 306  <b>Age (mean, SD):</b> 54.2 (15.2)  <b>Drop outs:</b> N/A  <b>M/F:</b> 136 (40%)/170 (50%)</p>	<p>All patients underwent examination with MR imager. Transverse T1 weighted spin echo, proton density weighted and T2 weighted fast spin echo image were obtained. Section thickness was 5mm with a gap of 2.5mm for all sequences.. Contrast enhanced transverse T1 weighted images were obtained by using gadopentetate dimeglutamine if a more detailed examination was recommended by the patient's physician or demanded by the patient.</p> <p>MR imaging results were divided into 3 groups: those with no abnormality, those with minor abnormality, those with clinically important intracranial abnormality</p>	<p><b>Tumour / neoplasm</b></p> <p><b>Subdural haematoma</b></p>	<p>1 /306 (0.33%) (pituitary macroadenoma)</p> <p>1 /306 (0.33%)</p>	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b> 23 patients underwent repeat MRI scans due to patient demand-no abnormality found in any scan. Does not state type of headache that included patients were diagnosed with.</p> <p><b>Additional outcomes:</b> N/A</p> <p><b>Notes:</b> All MRI images were interpreted by one of the authors with 15 years experience as a general radiologist. The images were not reinterpreted for this study.</p>

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis

Study details	Patients	Interventions	Outcome measures	Effect size	Comments
<p><b>Author &amp; Year:</b> Wang et al, 2001<sup>836</sup></p> <p><b>Study design:</b> Retrospective</p> <p><b>Setting:</b> Patients referred to department of radiology, New York, USA.</p> <p><b>Duration of follow-up:</b> N/A</p>	<p><b>Patient group:</b> Adults referred for MRI evaluation of headache.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Primary complaint of headache with a duration of 3 months or more who have had an evaluation by the neurology service.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Other neurologic symptom</p> <p><b>All patients</b> <b>N:</b> 402 <b>Age (range):</b> 18-85 <b>Drop outs:</b> N/A <b>M/F:</b> 116 (28.9%)/ 286 (71.1%) <b>Migraine:</b> 161/402 <b>TTH:</b> 71/402 <b>Mixed:</b> 27/402 <b>Atypical:</b> 64/402 <b>Other:</b> 79/402</p>	<p>Sagittal T1 weighted, axial proton density weighted and axial T2 weighted images were obtained. In 84 patients, iv gadoliniumbased contrast material was administered and additional axial and coronal images were obtained.</p> <p>MRI findings categorised as negative or positive for major abnormality.</p>	<p><b>Tumour / neoplasm</b></p> <p><b>Cyst</b></p> <p><b>Arteriovenous malformation</b></p> <p><b>Subdural haematoma</b></p> <p><b>Hydrocephalus</b></p>	<p>4 /402 (1%) (1 glioma, 1 meningioma, 1 pituitary macroadenoma, 1 metastases) All had atypical headache</p> <p>2 /402 (0.5%) (1 petrous apex cholesterol cyst, 1 large arachnoid cyst) 1 had migraine 1 had atypical headache</p> <p>1/402 (0.25%) Atypical headache</p> <p>1/402 (0.25%) Atypical headache</p> <p>3/402 (0.75%) 2 had atypical headache 1 tension type headache</p>	<p><b>Funding:</b> NR</p> <p><b>Limitations:</b> Paper also includes patients with secondary headaches, but separates results for primary headache.</p> <p><b>Additional outcomes:</b> N/A</p> <p><b>Notes:</b> Abnormality defined as major if it was a mass, caused mass effect or was believed to be the likely cause of the patient's headache.</p>

Abbreviations: NR=not reported, NA=not applicable, M/F=male/female, N=total number of patients randomised, SD=Standard deviation, SE=Standard error, ITT=Intention to treat analysis