



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering – 25 mei 2023

## Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK

.be



**NATIONAAL INSTITUUT VOOR VERZEKERINGEN  
MALADIE-INVALIDITEIT  
GEZONDHEIDSDIENST**

Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**

Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

# Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine

Literatuuronderzoek:  
syntheserapport

**Consensusvergadering**

25 mei 2023

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Deze literatuurstudie werd uitgevoerd door BCFI/CBIP

**Onderzoekers**

Hoofdonderzoeker:

Barbara Bosier, PharmD, PHD (BCFI/CBIP)

Medeonderzoekers:

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Abdelbari Baitar, MSc., PHD (BCFI/CBIP)

# Inhoudsopgave

<b>INHOUDSOPGAVE</b> .....	<b>3</b>
<b>1 AFKORTINGEN</b> .....	<b>1</b>
<b>2 METHODOLOGIE</b> .....	<b>2</b>
2.1 INTRODUCTIE .....	2
2.2 JURYVRAGEN .....	2
2.3 OPDRACHT VAN DE LITERATUURGROEP .....	3
2.3.1 <i>Richtlijnen</i> .....	6
2.3.2 <i>Studietypes</i> .....	7
2.3.3 <i>Specifieke zoekcriteria</i> .....	9
2.4 ZOEKSTRATEGIE .....	14
2.4.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	14
2.4.2 <i>Brondocumenten</i> .....	14
2.4.3 <i>Details zoekstrategie</i> .....	15
2.5 SELECTIEPROCEDURE .....	15
2.6 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	16
2.7 SAMENVATTINGEN VAN DE STUDIERESULTATEN .....	19
<b>3 KRITISCHE REFLECTIES VAN DE LITERATUURGROEP</b> .....	<b>20</b>
3.1 SCOPE VAN HET LITERATUURONDERZOEK .....	20
3.1.1 <i>Populatie</i> .....	20
3.1.2 <i>Interventies</i> .....	20
3.2 GENERAL REMARKS .....	22
3.2.1 <i>Zoekstrategie</i> .....	22
3.2.2 <i>Meta-analyses</i> .....	23
3.2.3 <i>Statistisch significant versus klinisch relevant</i> .....	24
3.3 RICHTLIJNEN .....	25
3.4 ACUTE BEHANDELING BIJ VOLWASSENEN .....	26
3.4.1 <i>Populatie</i> .....	26
3.4.2 <i>Studies over een enkele dosis</i> .....	27
3.4.3 <i>Ongewenste effecten</i> .....	27
3.4.4 <i>Medicatie-afhankelijke hoofdpijn</i> .....	28
3.4.5 <i>Eindpunten</i> .....	28
3.5 PREVENTIEVE BEHANDELING BIJ VOLWASSENEN .....	29
3.6 ACUTE EN PREVENTIEVE BEHANDELING BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN .....	30
3.7 CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEIDSASPECTEN BIJ OUDERE PERSONEN .....	31
<b>4 ALGEMENE INFORMATIE OVER GESELECTEERDE RICHTLIJNEN</b> .....	<b>32</b>
4.1 GESELECTEERDE RICHTLIJNEN .....	32
4.2 GRADEN VAN AANBEVELING .....	34
4.3 AGREE II SCORE .....	34
4.4 OPGENOMEN POPULATIES - INTERVENTIES - BELANGRIJKSTE RESULTATEN .....	34
4.5 LEDEN VAN DE ONTWIKKELINGSGROEP - DOELGROEP .....	34
<b>5 SAMENVATTING VAN INFORMATIE EN AANBEVELINGEN UIT DE RICHTLIJNEN</b> .....	<b>35</b>

5.1	ACUTE FARMACOLOGISCHE BEHANDELING .....	35
5.2	FARMACOLOGISCHE PREVENTIE .....	40
5.3	HOOFDPIJN DOOR MEDICATIEOVERGEBRUIK .....	43
5.4	SPECIFIEKE POPULATIES - OUDEREN .....	46
5.5	SPECIFIEKE POPULATIES - MIGRAINE GEASSOCIEERD MET MENSTRUATIE .....	46
5.5.1	<i>Acute farmacologische behandeling</i> .....	46
5.5.2	<i>Farmacologische preventie</i> .....	46
5.6	SPECIFIEKE POPULATIES - ZWANGERSCHAP, ANTICONCEPTIE EN MENOPAUZE .....	48
5.7	SPECIFIEKE POPULATIES - KINDEREN .....	51
5.7.1	<i>Acute farmacologische behandeling</i> .....	51
5.7.2	<i>Farmacologische preventie</i> .....	53
5.8	FOLLOW-UP VAN DE BEHANDELING .....	54
5.8.1	<i>Volwassenen</i> .....	54
5.8.2	<i>Kinderen</i> .....	59
5.9	NIET-FARMACOLOGISCHE BEHANDELING .....	60
5.10	APPARATUUR VOOR DE BEHANDELING VAN MIGRAINE .....	62
<b>6</b>	<b>BEHANDELING VAN ACUTE MIGRAINEAANVALLEN BIJ VOLWASSENEN: SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK .....</b>	<b>63</b>
6.1	PARACETAMOL .....	63
6.1.1	<i>Paracetamol vs placebo</i> .....	63
6.2	ACETYLSALICYLZUUR .....	66
6.2.1	<i>Acetylsalicylzuur vs placebo</i> .....	66
6.2.2	<i>Acetylsalicylzuur vs ibuprofen</i> .....	70
6.2.3	<i>Acetylsalicylzuur vs sumatriptan</i> .....	71
6.3	NSAID .....	74
6.3.1	<i>Diclofenac vs placebo</i> .....	74
6.3.2	<i>Ibuprofen vs placebo</i> .....	77
6.3.3	<i>Naproxen vs placebo</i> .....	85
6.3.4	<i>Diclofenac vs sumatriptan</i> .....	89
6.3.5	<i>Ibuprofen vs rizatriptan</i> .....	90
6.3.6	<i>Ibuprofen vs sumatriptan</i> .....	92
6.3.7	<i>Naproxen vs sumatriptan</i> .....	94
6.3.8	<i>Naproxen vs naratriptan</i> .....	96
6.4	ASSOCIATIES MET CAFÉÏNE .....	96
6.4.1	<i>Paracetamol + ASA + cafeïne vs placebo</i> .....	96
6.4.2	<i>Paracetamol + ASA + cafeïne vs paracetamol + ASA</i> .....	100
6.4.3	<i>Paracetamol + ASA + cafeïne vs paracetamol</i> .....	102
6.4.4	<i>Paracetamol + ASA + cafeïne vs ASA</i> .....	104
6.4.5	<i>Paracetamol + ASA + cafeïne vs ibuprofen</i> .....	106
6.4.6	<i>Paracetamol + ASA + cafeïne vs sumatriptan</i> .....	109
6.4.7	<i>Paracetamol + cafeïne vs sumatriptan</i> .....	113
6.5	ANTI-EMETICA .....	114
6.5.1	<i>Metoclopramide vs placebo</i> .....	114
6.5.2	<i>Metoclopramide vs paracetamol</i> .....	116
6.6	TRIPTANEN .....	116
6.6.1	<i>Almotriptan vs placebo</i> .....	116
6.6.2	<i>Eletriptan vs placebo</i> .....	118
6.6.3	<i>Frovatriptan vs placebo</i> .....	121
6.6.4	<i>Naratriptan vs placebo</i> .....	124

6.6.5	<i>Rizatriptan vs placebo</i> .....	126
6.6.6	<i>Sumatriptan (oraal) vs placebo</i> .....	130
6.6.7	<i>Sumatriptan (sc) vs placebo</i> .....	147
6.6.8	<i>Sumatriptan (nasaal) vs placebo</i> .....	152
6.6.9	<i>Zolmitriptan (oraal) vs placebo</i> .....	156
6.6.10	<i>Zolmitriptan (nasaal) vs placebo</i> .....	164
6.6.11	<i>Almotriptan vs zolmitriptan</i> .....	167
6.6.12	<i>Eletriptan vs zolmitriptan</i> .....	169
6.6.13	<i>Naratriptan vs rizatriptan</i> .....	171
6.6.14	<i>Naratriptan vs sumatriptan</i> .....	172
6.6.15	<i>Naratriptan vs zolmitriptan</i> .....	175
6.6.16	<i>Rizatriptan vs zolmitriptan</i> .....	176
6.6.17	<i>Sumatriptan vs almotriptan</i> .....	179
6.6.18	<i>Sumatriptan vs eletriptan</i> .....	182
6.6.19	<i>Sumatriptan vs rizatriptan</i> .....	188
6.6.20	<i>Zolmitriptan vs frovatriptan</i> .....	192
6.6.21	<i>Zolmitriptan vs sumatriptan</i> .....	193
6.7	COMBINATIES MET TRIPTANEN .....	199
6.7.1	<i>Sumatriptan + naproxen vs placebo</i> .....	199
6.7.2	<i>Sumatriptan + naproxen vs sumatriptan</i> .....	205
6.7.3	<i>Sumatriptan + naproxen vs naproxen</i> .....	209
6.7.4	<i>Naratriptan + naproxen vs naratriptan</i> .....	213
6.8	GEPANTS .....	213
6.8.1	<i>Rimegepant vs placebo</i> .....	214
6.8.2	<i>Ubrogepant vs placebo</i> .....	217
<b>7</b>	<b>PROFYLAXE VAN MIGRAINE BIJ VOLWASSENEN: SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN DE LITERAATUURSTUDIE</b> .....	<b>222</b>
7.1	BËTABLOKKERS .....	222
7.1.1	<i>Atenolol vs placebo</i> .....	222
7.1.2	<i>Bisoprolol vs placebo</i> .....	223
7.1.3	<i>Metoprolol vs placebo</i> .....	224
7.1.4	<i>Propranolol vs placebo</i> .....	225
7.1.5	<i>Timolol vs placebo</i> .....	227
7.1.6	<i>Metoprolol vs bisoprolol</i> .....	228
7.1.7	<i>Propranolol vs metoprolol</i> .....	230
7.1.8	<i>Timolol vs propranolol</i> .....	230
7.1.9	<i>Propranolol vs topiramaat</i> .....	231
7.1.10	<i>Propranolol vs riboflavine</i> .....	232
7.2	SARTANEN .....	234
7.2.1	<i>Candesartan vs placebo</i> .....	234
7.2.2	<i>Telmisartan vs placebo</i> .....	235
7.3	CALCIUMANTAGONISTEN .....	236
7.3.1	<i>Verapamil vs controle</i> .....	236
7.3.2	<i>Flunarizine vs placebo</i> .....	236
7.3.3	<i>Flunarizine vs metoprolol</i> .....	237
7.3.4	<i>Flunarizine vs propranolol</i> .....	238
7.3.5	<i>Flunarizine vs topiramaat</i> .....	240
7.4	ANTI-EPILEPTICA .....	241
7.4.1	<i>Topiramaat vs placebo</i> .....	241

7.4.2	<i>Topiramaat vs amitriptyline</i> .....	247
7.4.3	<i>valproaat vs placebo</i> .....	248
7.4.4	<i>Valproaat vs topiramaat</i> .....	248
7.4.5	<i>valproaat vs magnesium</i> .....	249
7.4.6	<i>valproaat vs riboflavine</i> .....	251
7.4.7	<i>Lamotrigine vs placebo</i> .....	253
7.5	ANTIDEPRESSIVA .....	253
7.5.1	<i>Amitriptyline vs placebo</i> .....	253
7.5.2	<i>Amitriptyline vs melatonine</i> .....	256
7.5.3	<i>Venlafaxine</i> .....	257
7.6	GEPANTS .....	257
7.6.1	<i>Rimegepant vs placebo</i> .....	257
7.6.2	<i>Atogepant 10 mg vs placebo</i> .....	259
7.6.3	<i>Atogepant 30 mg vs placebo</i> .....	262
7.6.4	<i>Atogepant 60 mg vs placebo</i> .....	264
7.7	SUPPLEMENTEN .....	265
7.7.1	<i>Magnesium vs placebo</i> .....	265
7.7.2	<i>Co-enzym Q10 vs placebo</i> .....	268
7.7.3	<i>Riboflavine vs placebo</i> .....	270
7.7.4	<i>Foliumzuur (vitamine B9) vs placebo</i> .....	270
7.7.5	<i>Melatonine vs placebo</i> .....	270
<b>8</b>	<b>ACUTE BEHANDELING VAN MIGRAINEAANVALLEN BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN: SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK</b> .....	<b>273</b>
8.1	PARACETAMOL VS PLACEBO BIJ KINDEREN .....	273
8.2	IBUPROFEN VS PLACEBO BIJ KINDEREN .....	275
8.3	IBUPROFEN VS PLACEBO BIJ ADOLESCENTEN .....	276
8.4	IBUPROFEN VS PARACETAMOL BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN .....	278
<b>9</b>	<b>PROFYLAXE VAN MIGRAINE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN: SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK</b> .....	<b>280</b>
9.1	MAGNESIUM VERSUS PLACEBO BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN .....	280
9.2	RIBOFLAVINE VERSUS PLACEBO BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN .....	281
<b>10</b>	<b>CARDIOVASCULAIRE VEILIGHEIDSASPECTEN BIJ OUDERE MIGRAINEPATIËNTEN: SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN DE LITERATUURSTUDIE</b> .....	<b>283</b>
<b>11</b>	<b>AANVULLENDE VEILIGHEIDSINFORMATIE UIT ANDERE BRONNEN</b> .....	<b>285</b>
11.1	PARACETAMOL.....	285
11.1.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	285
11.1.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	285
11.1.3	<i>Interacties</i> .....	286
11.1.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	286
11.1.5	<i>Specifieke populaties</i> .....	287
11.2	ACETYSALICYLZUUR.....	287
11.2.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	287
11.2.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	287
11.2.3	<i>Interacties</i> .....	288
11.2.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	288
11.2.5	<i>Specifieke populaties</i> .....	289
11.3	NSAID's .....	290



11.3.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	290
11.3.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	290
11.3.3	<i>Interacties</i> .....	292
11.3.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	292
11.3.5	<i>Specifieke populaties</i> .....	293
11.4	ASSOCIATIES VAN PARACETAMOL EN/OF ACETYLSALICYLZUUR MET CAFÉÏNE .....	294
11.4.1	<i>Ongewenste effecten</i> .....	295
11.4.2	<i>Interacties</i> .....	295
11.4.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	295
11.4.4	<i>Specifieke populaties</i> .....	296
11.5	GASTROPROKINETICA .....	296
11.5.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	296
11.5.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	297
11.5.3	<i>Interacties</i> .....	297
11.5.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	298
11.5.5	<i>Specifieke populatie</i> .....	298
11.6	TRIPTANEN.....	300
11.6.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	300
11.6.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	300
11.6.3	<i>Interacties</i> .....	301
11.6.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	302
11.6.5	<i>Specifieke populaties</i> .....	302
11.7	CGRP-RECEPTORANTAGONISTEN.....	302
11.7.1	<i>Ongewenste effecten</i> .....	302
11.7.2	<i>Interacties</i> .....	303
11.7.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	303
11.7.4	<i>Specifieke populaties</i> .....	303
11.8	BÈTA-BLOKKERS .....	303
11.8.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	303
11.8.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	303
11.8.3	<i>Interacties</i> .....	304
11.8.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	304
11.8.5	<i>Specifieke populaties</i> .....	305
11.9	SARTANEN.....	305
11.9.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	305
11.9.2	<i>Ongewenste voorvallen</i> .....	306
11.9.3	<i>Interacties</i> .....	306
11.9.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	306
11.9.5	<i>Specifieke populaties</i> .....	307
11.10	VERAPAMIL.....	307
11.10.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	307
11.10.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	307
11.10.3	<i>Interacties</i> .....	308
11.10.4	<i>Specifieke populaties</i> .....	308
11.11	FLUNARIZINE .....	309
11.11.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	309
11.11.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	309
11.11.3	<i>Interacties</i> .....	309
11.11.4	<i>Specifieke populaties</i> .....	309
11.12	ANTIDEPRESSIVA : TCA (AMITRIPTYLINE) EN SNRI (VENLAFAXINE).....	309

11.12.1	<i>Contra-indicaties van TCA (amitriptyline)</i> .....	309
11.12.2	<i>Contra-indicaties van SNRI (venlafaxine)</i> .....	309
11.12.3	<i>Ongewenste effecten: antidepressiva in het algemeen</i> .....	310
11.12.4	<i>Ongewenste effecten: TCA (amitriptyline)</i> .....	310
11.12.5	<i>Ongewenste effecten SNRI (venlafaxine)</i> .....	311
11.12.6	<i>Interacties: antidepressiva in het algemeen</i> .....	311
11.12.7	<i>Interacties: TCA (amitriptyline)</i> .....	312
11.12.8	<i>Interacties: SNRI (venlafaxine)</i> .....	312
11.12.9	<i>Bijzondere voorzorgen: TCA (amitriptyline)</i> .....	312
11.12.10	<i>Bijzondere voorzorgen : SNRI (venlafaxine)</i> .....	313
11.12.11	<i>Specifieke populaties</i> .....	313
11.13	ANTI-EPILEPTICA .....	314
11.13.1	<i>Contra-indicaties : topiramaat</i> .....	314
11.13.2	<i>Contra-indicaties: valproaat</i> .....	314
11.13.3	<i>Ongewenste effecten : anti-epileptica in het algemeen</i> .....	314
11.13.4	<i>Interacties : anti-epileptica in het algemeen</i> .....	316
11.13.5	<i>Interacties : topiramaat</i> .....	316
11.13.6	<i>Interacties: valproaat</i> .....	316
11.13.7	<i>Interacties: lamotrigine</i> .....	317
11.13.8	<i>Bijzondere voorzorgen, anti-epileptica in het algemeen</i> .....	317
11.13.9	<i>Bijzondere voorzorgen, topiramaat</i> .....	317
11.13.10	<i>Bijzondere voorzorgen, valproaat</i> .....	317
11.13.11	<i>Bijzondere voorzorgen, lamotrigine</i> .....	317
11.13.12	<i>Specifieke populaties</i> .....	318
11.14	MONOKLONALE ANTILICHAMEN .....	319
11.14.1	<i>Ongewenste effecten</i> .....	319
11.14.2	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	319
11.14.3	<i>Specifieke populaties</i> .....	319
11.15	BOTULINETOXINE .....	320
11.15.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	320
11.15.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	320
11.15.3	<i>Specifieke populaties</i> .....	320
11.16	MELATONINE .....	320
11.16.1	<i>Ongewenste effecten</i> .....	320
11.16.2	<i>Interacties</i> .....	321
11.16.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	321
11.16.4	<i>Specifieke populaties</i> .....	321
11.17	FOLIUMZUUR.....	322
11.17.1	<i>Contra-indicaties</i> .....	322
11.17.2	<i>Ongewenste effecten</i> .....	322
11.17.3	<i>Interacties</i> .....	322
11.17.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	322
11.18	MAGNESIUM.....	322
11.18.1	<i>Ongewenste effecten</i> .....	322
1.18.2	<i>Interacties</i> .....	322
11.19	RIBOFLAVINE (VITAMINE B2).....	323
11.19.1	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	323
11.20	VITAMINE B12 .....	323
11.20.1	<i>Ongewenste effecten</i> .....	323
11.20.2	<i>Interacties</i> .....	323

11.20.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i> .....	323
<b>12</b>	<b>REFERENTIES</b> .....	<b>324</b>

# 1 Afkortingen

APC: ASA + paracetamol + cafeïne

ASA: acetylsalicylic acid

CHD: coronary heart disease

CI: betrouwbaarheidsinterval

CO: crossover RCT

CVD: cardiovasculaire ziekte

DB: dubbelblind

HIT-6: Hoofdpijn Impact Test-6

HR: hazard ratio

HRQoL: Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit

ITT: intention-to-treat analyse

MA: meta-analyse

MCID: minimaal klinisch belangrijk verschil

MD: gemiddeld verschil

MIDAS: Migraine Disability Assessment Questionnaire

MSQ: Migraine-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst v2.1

n: aantal patiënten

N: aantal studies

NA: not applicable

NR: niet gerapporteerd

NS: niet statistisch significant

NT: geen statistische test

OL: open label

PG: parallele groep

PO: primair resultaat

QoL: Kwaliteit van leven

SAE: Ernstig ongewenst voorval: Een ernstig ongewenst voorval werd gedefinieerd als elk ongewenst medisch voorval dat de dood tot gevolg had, levensbedreigend was, opname in een ziekenhuis of verlenging van een bestaande ziekenhuisopname vereiste, of resulteerde in blijvende of significante invaliditeit/arbeidsongeschiktheid.

SB: single blind

SD: standaardafwijking

SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey

SS: statistisch significant

VAS: Visuele Analoge Schaal

## 2 Methodologie

### 2.1 Introductie

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering "**Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine**", die op 25 mei 2023 zal plaatsvinden.

### 2.2 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

1.
  - a. Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?
  - b. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?
2.
  - a. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?
  - b. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?
  - c. Welke zijn hun mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn)?
  - d. Welke zijn hun mogelijke contra-indicaties?
3. Aanpak van migraine in verschillende populaties:
  - a. Volwassenen. Welke is de aanbevolen aanpak
    - i. van migraineaanvallen?
    - ii. om aanvallen te voorkomen?
  - b. Kinderen en adolescenten. Welke is de aanbevolen aanpak
    - i. van migraineaanvallen?
    - ii. om aanvallen te voorkomen?
  - c. Ouderen. Welke is de aanbevolen aanpak
    - i. van migraineaanvallen?
    - ii. om aanvallen te voorkomen?
  - d. Menstruatiegebonden migraine. Welke is de aanbevolen aanpak
    - i. van menstruele migraineaanvallen?
    - ii. om menstruele aanvallen te voorkomen?
    - iii. wat met hormonale contraceptie?
  - e. Zwangerschap en lactatie. Welke is de aanbevolen aanpak

- i. van migraineaanvallen?
- ii. om aanvallen te voorkomen?

4. Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?
  - a. qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, ...)?
  - b. qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?
  - c. Rolverdeling/samenwerking 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn?
5. Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, ...) bij de hulp aan migrainepatiënten?
6. Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?

## 2.3 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- De **geselecteerde richtlijnen** bespreken.
  - Zie 2.3.1 voor de inclusiecriteria van de richtlijnen.
- Een literatuuronderzoek uitvoeren:
  - Om relevante **RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's**, en voor bepaalde vragen, **observationale studies**, op te zoeken en te rapporteren om een antwoord te geven op bepaalde onderzoeksvragen.
  - Zie 2.3.2 voor informatie over inclusiecriteria per studietype en 2.3.3 voor zoekdetails.
- Informatie bespreken van **bijkomende bronnen** voor informatie over veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring.
  - Zie hoofdstuk **11 voor informatie over bijkomende bronnen**.

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de zoekopdracht van de literatuurgroep per juryvraag. Er wordt ook aangegeven in welk hoofdstuk de resultaten kunnen worden gevonden.

### Vraag 1

- a. Wat is migraine? Hoe te diagnosticeren? Hoe te onderscheiden van andere soorten hoofdpijn? Welke zijn de verschillende vormen van migraine?
- b. Wat zijn de mogelijke oorzaken/uitlokkende factoren van (deze verschillende vormen van) migraine en migraineaanvallen?

- Deze vraag wordt beantwoord door een expert-spreker.

### Vraag 2

- a. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op migraineaanvallen?
- b. Welke behandelingen en/of welke farmaceutische klassen hebben een aangetoond effect op het voorkomen van migraine(aanvallen)?
- c. Welke zijn hun mogelijke ongewenste effecten (incl. bij gebruik op langere termijn)?
- d. Welke zijn hun mogelijke contra-indicaties?

- De literatuurgroep bespreekt de geselecteerde **richtlijnen**. Deze bespreking staat in hoofdstuk 5.1 en 5.2.
- De literatuurgroep verricht een literatuuronderzoek naar **RCT's of systematische reviews/meta-analyses** van RCT's. De resultaten van het literatuuronderzoek staan in hoofdstuk 6 tot en met 9 en details in bijlage 12-15.
- De literatuurgroep geeft in hoofdstuk 10 (en bijlage 16) aanvullende informatie uit **observationeel onderzoek** naar cardiovasculaire bijwerkingen bij ouderen met migraine.
- Voor de veiligheidsresultaten zullen ook **aanvullende bronnen** (zie 2.3.2) worden geraadpleegd. De resultaten van aanvullende bronnen staan in hoofdstuk 11.
- Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.

### Vraag 3

Aanpak van migraine in verschillende populaties:

- a. Volwassenen. Welke is de aanbevolen aanpak
  - iii. van migraineaanvallen?
  - iv. om aanvallen te voorkomen?
- b. Kinderen en adolescenten. Welke is de aanbevolen aanpak
  - v. van migraineaanvallen?
  - vi. om aanvallen te voorkomen?
- c. Ouderen. Welke is de aanbevolen aanpak
  - vii. van migraineaanvallen?
  - viii. om aanvallen te voorkomen?
- d. Menstruatiegebonden migraine. Welke is de aanbevolen aanpak
  - ix. van menstruele migraineaanvallen?
  - x. om menstruele aanvallen te voorkomen?
  - xi. wat met hormonale contraceptie?
- e. Zwangerschap en lactatie. Welke is de aanbevolen aanpak
  - xii. van migraineaanvallen?
  - xiii. om aanvallen te voorkomen?

- Vraag 3a:
  - De literatuurgroep bespreekt de geselecteerde **richtlijnen**. Deze bespreking staat in hoofdstuk 5.1 en 5.2.

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ De literatuurgroep verricht een literatuuronderzoek naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van het literatuuronderzoek staan in de hoofdstukken 6 en 7 en details in de bijlagen 12 en 13.</li> <li>● Vraag 3b: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze bespreking staat in hoofdstuk 5.7.</li> <li>○ De literatuurgroep zal een (beperkte, zie 2.3.3 voor de specifieke zoekcriteria) literatuursearch uitvoeren naar <b>RCT's of systematische reviews/meta-analyses</b> van RCT's. De resultaten van het literatuuronderzoek staan in de hoofdstukken 8 en 9 en details in de bijlagen 14 en 15.</li> </ul> </li> <li>● Vraag 3c: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ De literatuurgroep zal de geselecteerde <b>richtlijnen</b> bespreken. Deze bespreking staat in hoofdstuk 5.4.</li> <li>○ De literatuurgroep geeft in hoofdstuk 10 (en bijlage 16) aanvullende informatie uit <b>observationeel onderzoek</b> naar cardiovasculaire bijwerkingen bij ouderen met migraine.</li> </ul> </li> <li>● Vraag 3d en 3e: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zal worden beantwoord door een deskundige spreker.</li> <li>○ De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde <b>richtlijnen</b>. Deze bespreking staat in hoofdstuk 5.5 en 5.6.</li> </ul> </li> <li>● Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.</li> <li>● Voor de veiligheidsresultaten zullen ook <b>aanvullende bronnen</b> (zie punt 2.3.2) worden geraadpleegd. De resultaten van aanvullende bronnen staan in hoofdstuk 11.</li> </ul>
<p><b>Vraag 4</b> Hoe patiënten met migraine optimaal opvolgen?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. qua effect van de behandeling(en) (incl. juiste moment van evaluatie, duur, afbouw en stopzetting van de behandeling, tools om de effectiviteit te evalueren, ...)?</li> <li>b. qua mogelijke ongewenste effecten (rekening houdend met eventuele comorbiditeiten)?</li> <li>c. Rolverdeling/samenwerking 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde <b>richtlijnen</b>. Deze bespreking staat in hoofdstuk 5.8.</li> <li>● Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.</li> </ul>
<p><b>Vraag 5</b> Welke kan de rol zijn van andere gezondheidszorgberoepen (andere artsen dan huisartsen en neurologen, apothekers, psychologen, verpleegkundigen, kinesitherapeuten, ...) bij de hulp aan migrainepatiënten?</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● De taak van de literatuurgroep beperkt zich tot de bespreking van de geselecteerde <b>richtlijnen</b>. Deze bespreking staat in de hoofdstukken 5.9 en 5.10.</li> <li>● Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.</li> </ul>
<p><b>Vraag 6</b> Zijn de huidige terugbetalingsregels van de specialiteiten ter behandeling van migraine up-to-date?</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Deze vraag wordt beantwoord door een expert-spreker.</li> </ul>



### 2.3.1 Richtlijnen

Richtlijnen werden in samenspraak met het organiserend comité geselecteerd en goedgekeurd op basis van relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria:

- Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2017 komen in aanmerking. Uitzonderingen konden worden gemaakt wanneer enkel oudere richtlijnen beschikbaar waren over een bepaald onderwerp.
- Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die niveaus van evidentie en sterkte van aanbeveling geven (Levels of Evidence/Recommendation) worden in aanmerking genomen.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische search en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein “Rigour of development”. Meer informatie hierover kan op <http://www.agreetrust.org/> worden gevonden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II-score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table: Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Domeinscores worden berekend door de scores op elk individueel item in een domein op te tellen en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan worden gebruikt om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven, zoals ze beoordeeld worden door de literatuurgroep.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn door andere stakeholders (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen... of vertegenwoordigers van de patiënten), en of deze richtlijnen ook bestemd zijn voor deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

### 2.3.2 Studietypes

Wij onderzoeken meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies.

Om in ons literatuuroverzicht te worden geïncludeerd, moeten de geselecteerde studies aan bepaalde criteria voldoen.

#### Meta-analyses en systematische reviews

- Onderzoeksvraag stemt overeen met een onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
- Systematische rapportering van resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenstemmen met onze geselecteerde eindpunten)
- Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerkmeta-analyses)

Indien een meta-analyse niet overeenstemt met alle inclusiecriteria van het literatuuronderzoek voor onze Consensusvergadering (bijvoorbeeld: ze kan studies met een kleine sample size includeren, of studies met geneesmiddelen die niet op de Belgische markt beschikbaar zijn), kan deze meta-analyse in ons onderzoek worden geïncludeerd indien ze voldoende relevant wordt beoordeeld. In dat geval zullen de tegenstrijdigheden met onze inclusiecriteria duidelijk besproken worden.

#### **RCT's**

- Onderzoeksvraag komt overeen met de onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studiegroep (arm). Voor studies met meerdere studiegroepen zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III-trials (geen fase II-trials)
- Post-hoc (subgroep)analyses zijn geëxcludeerd

#### **Observationele studies**

- prospectieve of retrospectieve cohortstudies met een controlegroep
- minimale steekproefgrootte van 1000
- observationele studies worden alleen gezocht voor het onderwerp “cardiovasculaire veiligheid bij ouderen met migraine”

#### **Andere bronnen voor veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring**

- *BCFI : Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium(1)*
- *BCFI: Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 40th edition(2)

#### **Sommige publicaties worden om praktische redenen uitgesloten:**

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan het Nederlands, Frans, Duits en Engels
- Ongepubliceerde studies

### 2.3.3 Specifieke zoekcriteria

#### 2.3.3.1 Acute behandeling van episodische migraine bij volwassenen

Populatie	Volwassenen met episodische migraine (met of zonder aura)  <u>Uitgesloten:</u> Chronische migraine Vestibulaire migraine Zwangerschap Menstruele migraine Behandeling op de spoedafdeling
Interventies	Paracetamol Acetylsalicylzuur NSAID: diclofenac, naproxen, ibuprofen Associaties: paracetamol + cafeïne, acetylsalicylzuur + cafeïne, paracetamol + acetylsalicylzuur + cafeïne, paracetamol + NSAID Metoclopramide, domperidon, alizipride Triptanen: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan. Combinatie van triptanen en NSAID Rimegepant, ubrogepant, atogepant Placebo/geen behandeling  <u>Uitgesloten:</u> Intraveneuze medicatie, behalve anti-emetica Opioiden Corticoïden Ketamine Propofol Ergotamine
Vergelijkingen	Interventie vs placebo of geen behandeling Interventie vs. interventie
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none"><li>● Afwezigheid van pijn (2 uur na aanvang van de behandeling)</li><li>● Pijnverlichting (na 2 uur)</li><li>● Blijvende afwezigheid van pijn (24 uur)</li><li>● Aanhoudende pijnstilling (24 uur)</li><li>● Verbeterde functie</li><li>● Herstelde functie</li><li>● Geassocieerde symptomen (fotofobie, fonofobie, misselijkheid, braken, duizeligheid)</li><li>● Chronificatie (ontwikkeling van medicatie-afhankelijke hoofdpijn)</li><li>● Gebruik van reddingsmedicatie</li><li>● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none"><li>○ Totaal aantal gebeurtenissen</li><li>○ Ernstige ongewenste effecten</li><li>○ Specifieke cardiovasculaire ongewenste effecten</li></ul></li></ul>
Studie-ontwerp	RCT's of meta-analyses van RCT's Geen post hoc analyses

	Geen minimale behandelingsperiode Minimaal 40 deelnemers per behandelingsarm
--	---

### 2.3.3.2 Profylactische behandeling van episodische migraine bij volwassenen

Populatie	<p>Volwassenen met episodische migraine (met of zonder aura)</p> <p><u>Uitgesloten:</u>            Chronische migraine            Vestibulaire migraine            Zwangerschap            Menstruele migraine</p>
Interventies	<p>Bètablokkers: propranolol, metoprolol, bisoprolol, atenolol            Candesartan, telmisartan            Calcium-antagonisten: flunarizine, verapamil            Anticonvulsiva: topiramaat, valproaat, lamotrigine            Antidepressiva: amitriptyline, venlafaxine            Rimegepant, atogepant, ubrogepant            Supplementen: magnesium, co-enzym Q10, melatonine, riboflavine (vitamine B2), foliumzuur (vitamine B9).</p> <p><u>Uitgesloten:</u>            Botulinum-toxine            Monoklonale antilichamen</p>
Vergelijkingen	<p>Interventie vs placebo of geen behandeling            Interventie vs. interventie</p>
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Verandering in hoofdpijnfrequentie (gedefinieerd als vermindering van het aantal migrainedagen per maand, vermindering van het aantal hoofdpijndagen per maand, of 50% vermindering van deze frequenties)</li> <li>● Verandering in ernst van de hoofdpijn (bepaald door visuele analoge schaal of numerieke beoordelingsschaal)</li> <li>● Responspercentage</li> <li>● Kwaliteit van leven (specifiek voor hoofdpijn)</li> <li>● Gebruik van acute farmacologische behandeling</li> <li>● Functionele gezondheidstoestand en levenskwaliteit</li> <li>● Geassocieerde handicap</li> <li>● Ongewenste effecten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Totaal aantal gebeurtenissen</li> <li>○ Ernstige ongewenste effecten</li> <li>○ Specifieke cardiovasculaire ongewenste effecten</li> </ul> </li> </ul>
Opzet van de studie	<p>Alleen RCT's of meta-analyses van RCT's            Geen post hoc analyses            Minimale behandelperiode 3 maanden            Minimaal 40 deelnemers per behandelingsarm</p>

### 2.3.3.3 Acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten

Populatie	Kinderen (jonger dan 12 jaar) met episodische migraine Adolescenten (12-18 jaar) met episodische migraine  <u>Uitgesloten:</u> Chronische migraine
Interventies	Paracetamol NSAID Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	Interventie vs placebo of geen behandeling Interventie vs. interventie
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Afwezigheid van pijn (2 uur na aanvang van de behandeling)</li> <li>● Pijnverlichting (na 2 uur)</li> <li>● Blijvende afwezigheid van pijn (24 uur)</li> <li>● Aanhoudende pijnstilling (24 uur)</li> <li>● Verbeterde functie</li> <li>● Herstelde functie</li> <li>● Geassocieerde symptomen (fotofobie, fonofobie, misselijkheid, braken, duizeligheid)</li> <li>● Chronificatie (ontwikkeling van medicatie-afhankelijke hoofdpijn)</li> <li>● Gebruik van reddingsmedicatie</li> <li>● Ongewenste effecten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Totaal aantal gebeurtenissen</li> <li>○ Ernstige ongewenste effecten</li> <li>○ Specifieke cardiovasculaire ongewenste effecten</li> </ul> </li> </ul>
Opzet van de studie	RCT Geen post hoc analyses Geen minimale behandeling/ follow-up periode Minimaal 40 deelnemers per behandelingsarm

### 2.3.3.4 Profylactische behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten

Populatie	Kinderen (jonger dan 12 jaar) met episodische migraine Adolescenten (12-18 jaar) met episodische migraine  <u>Uitgesloten:</u> Chronische migraine
Interventies	Riboflavine (vitamine B2) Magnesium
Vergelijkingen	Interventie vs placebo of geen behandeling Interventie vs. interventie
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Verandering in hoofdpijnfrequentie (gedefinieerd als vermindering van het aantal migrainedagen per maand, vermindering van het aantal hoofdpijndagen per maand, of 50% vermindering van deze frequenties)</li> <li>● Verandering in ernst van de hoofdpijn (bepaald door visuele analoge schaal of numerieke beoordelingsschaal)</li> <li>● Responspercentage</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kwaliteit van leven (specifiek voor hoofdpijn)</li> <li>● Gebruik van acute farmacologische behandeling</li> <li>● Functionele gezondheidstoestand en levenskwaliteit</li> <li>● Geassocieerde handicap</li> <li>● Ongewenste effecten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Totaal aantal gebeurtenissen</li> <li>○ Ernstige ongewenste effecten</li> <li>○ Specifieke cardiovasculaire ongewenste effecten</li> </ul> </li> </ul>
Opzet van de studie	RCT Geen post hoc analyses Minimale behandelperiode 3 maanden Minimaal 40 deelnemers per behandelingsarm



### 2.3.3.5 Veiligheidsaspecten bij ouderen

Populatie	Ouderen (65+) met migraine
Interventies	Alle acute en preventieve behandelingen voor volwassenen
Vergelijkingen	Interventie vs placebo of geen behandeling Interventie vs. interventie
Uitkomsten	Cardiovasculaire ongewenste effecten
Opzet van de studie	RCT – Geen post hoc analyses – Minimaal 40 deelnemers per behandelingsarm  Observationele studies – Cohortstudies - meer dan 1000 patiënten

## 2.4 Zoekstrategie

### 2.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie

*Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.*

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, systematische reviews voor geïncorporeerde richtlijnen) die een antwoord bieden op sommige of al onze onderzoeksvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden alle referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is in de Medline (PubMed) elektronische database systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en systematische reviews (en soms observationele studies) die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

*Richtlijnen werden gezocht via de website van CEBAM Digital Library for Health ([www.cdih.be](http://www.cdih.be)) . Deze bevat links naar nationale en de meest geraadpleegde internationale richtlijnen. Er is ook gezocht in zoekmachines voor richtlijnen, zoals G-I-N, TRIP-database en Dynamed.*

### 2.4.2 Brondocumenten

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocumenten en uitgangspunten om relevante publicaties voor onze literatuurstudie te vinden:

Onderwerp	Brondocument
Acute behandeling van migraine bij volwassenen	VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. <b>Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-</b>

	<b>analysis.</b> JAMA. 2021;325(23):2357–2369. doi:10.1001/jama.2021.7939
Profylactische behandeling van migraine bij volwassenen	Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, Kane RL. <b>Preventieve farmacologische behandelingen voor episodische migraine bij volwassenen.</b> J Gen Intern Med. 2013 Sep;28(9):1225-37. doi: 10.1007/s11606-013-2433-1. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23592242; PMCID: PMC3744311.
Acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten	Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, Durec T, Klassen TP, Hartling L. <b>Geneesmiddelen voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten.</b> Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. Nr: CD005220. DOI: 10.1002/14651858.CD005220.pub2
Profylactische behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten	Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al. <b>Werkzaamheid, veiligheid en aanvaardbaarheid van farmacologische behandelingen voor kindermigraine profylaxe: A Systematic Review and Network Meta-analysis.</b> JAMA Pediatr. 2020;174(4):341-349. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5856.

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 januari 2023. Voor de andere onderwerpen werd geen brondocument gevonden, en werd een search zonder startdatum in Medline uitgevoerd.

### 2.4.3 Details zoekstrategie

Alle details van de zoekstrategieën zijn in hoofdstuk 17 van het volledige rapport beschreven.

## 2.5 Selectieprocedure

De selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven om een beslissing te nemen, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie. In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies zijn te vinden in hoofdstuk 2.3.3 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteriën.

De selectie van de te bestuderen geneesmiddelen en voedingssupplementen werd gemaakt op basis van overleg met experts van het Organisatiecomité.

De lijst van geëxcludeerde studies na lectuur van de volledige tekst is in hoofdstuk 18 van het volledig document te vinden.

## 2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Het GRADE-systeem werd gebruikt om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen. In andere systemen die "levels of evidence" toekennen, wordt een meta-analyse vaak beschouwd als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidentie.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidentie wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE-systeem beoordeelt volgende items:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
<b>SUM</b>		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Table. Items assessed by the GRADE system

In dit literatuuronderzoek werd het item "publication bias" niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Studiedesign (Study design)**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als HOGE kwaliteit van evidentie (4 punten). Observationele studies starten als LAGE kwaliteit van evidentie (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als "hoog risico op bias" worden beoordeeld.

### **Studiekwaliteit (Study quality)**

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

**Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer...)?

**Afscherming van de toewijzing (allocation concealment):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing...) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen...)?

**Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo...) of niet (vergelijking van tablet versus injectie zonder dubbel placebo)?

**Ontbrekende uitkomstgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.

### **Selectieve uitkomstrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de geïncludeerde studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die in de meta-analyse/systematische review werden opgenomen.

#### Toepassing in GRADE:

Als geoordeeld werd dat één van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt "mortaliteit", maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt "pijn" een punt afgetrokken.

Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistentie (Consistency)**

Goede "consistentie" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistentie" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable, niet toepasbaar).

Deze "consistency" is beoordeeld door de literatuurgroep op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directheid (Directness)**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens van een studie naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en de controlegroep of de

bestudeerde eindpunten niet relevant zijn, kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen worden gemaakt, wordt een punt afgetrokken.

**Onnauwkeurigheid (Imprecision)**

Een punt wordt afgetrokken voor "imprecision" of onnauwkeurigheid als het 95% betrouwbaarheidsinterval ZOWEL het punt van merkbaar nadeel ALS het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR = 95% BI  $\leq 0,5$  tot  $\geq 1,5$ ).

**Bijkomende overwegingen voor observationele studies**

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risico op bias in één van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere biasrisico's ons vertrouwen in het geschatte effect doen toenemen.

**Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bv. 1 kleine studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website van de GRADE Working Group:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

## 2.7 Samenvattingen van de studieresultaten

Het volledige rapport bevat:

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- De evidentietabellen (in het Engels) van de systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn.
- Een korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem (in het Engels).

Het syntheserapport bevat:

- Een (korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- Een korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem.

De conclusies van dit rapport werden besproken en aangepast door overleg tussen de auteurs van het literatuuronderzoek.

## 3 Kritische reflecties van de literatuurgroep

### 3.1 Scope van het literatuuronderzoek

In overleg met het Organisatiecomité bepaalden we over welke specifieke populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten gerapporteerd moest worden en waarvoor een literatuursearch moest worden uitgevoerd. De onderzochte populaties en interventies worden hier kort besproken. Meer details over de bestudeerde populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten zijn te vinden in 2.3.3. "Specifieke zoekcriteria".

Zowel de acute behandeling als de profylaxe van episodische migraine waren het onderwerp van onze literatuursearch. Chronische migraine en andere bijzondere vormen van migraine zoals oftalmische migraine of vestibulaire migraine en spanningshoofdpijn werden niet meegenomen in het literatuuronderzoek. Informatie uit de geselecteerde richtlijnen over de behandeling van chronische migraine is wel opgenomen in dit rapport, aangezien huisartsen ook betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met chronische migraine.

#### 3.1.1 Populatie

De vragen aan de jury hebben betrekking op de behandeling van migraine (acute behandeling en migraineprofylaxe) in verschillende populaties:

- volwassenen
- kinderen en/of adolescenten
- oudere personen

Andere juryvragen gaan ook over de aanpak van migraine tijdens zwangerschap en borstvoeding en de aanpak van menstruele migraine. Gezien de specialistische zorgsetting hebben wij voor deze populaties geen literatuuronderzoek verricht. Ook zijn er geen richtlijnen geselecteerd die specifiek over migraine tijdens de zwangerschap gaan, vanwege het gespecialiseerde karakter van deze richtlijnen. Wel is informatie over deze onderwerpen verzameld uit de (meer algemene) richtlijnen die wel zijn geselecteerd.

#### 3.1.2 Interventies

We hebben een exhaustieve zoektocht uitgevoerd naar verschillende therapeutische benaderingen van migraine die onder twee brede categorieën vallen: acute behandelingen en preventie. Alleen in België beschikbare geregistreerde geneesmiddelen werden in de literatuursearch opgenomen, met uitzondering van de "gepants"; een onlangs goedgekeurde nieuwe klasse van CGRP-receptorantagonisten voor de behandeling van acute migraineaanvallen en voor profylaxe. Alleen rimegepant is momenteel in België op de markt. Er worden echter nog twee andere middelen verwacht die mogelijk in België zullen worden goedgekeurd en daarom in de literatuurstudie zijn opgenomen: ubrogepant en atogepant. Rimegepant is bestemd voor de behandeling van

migraineaanvallen en voor profylaxe, ubrogepant voor de acute behandeling van migraine en atogepant voor de preventie van episodische migraine bij volwassenen.

Tevens werd in de literatuur gezocht naar vergelijkingen op basis van associaties van triptanen met NSAID, hoewel in België geen vaste associatie beschikbaar is. Volgens de deskundigen van het organisatiecomité is dit een opkomende behandeling in de omliggende landen van België en is een dergelijke combinatie mogelijk met enkelvoudige preparaten.

Voor de meeste vergelijkingen werden gegevens gevonden en afzonderlijk geanalyseerd voor een reeks doses. Om de omvang van dit verslag te beperken, zijn in dit document alleen de in België beschikbare/aanbevolen doses volgens de goedgekeurde indicatie opgenomen.

Gezien het grote aantal therapeutische klassen dat bij de behandeling van migraine wordt gebruikt, moesten wij de geïncorporeerde interventies voor ons literatuuronderzoek enigszins beperken.

Wat de acute behandeling betreft:

- Werd gezocht naar specifieke geneesmiddelen voor migraineaanvallen (triptanen en "gepants"), met uitzondering van de combinatie van ergotamine en cafeïne, die volgens de deskundigen van het Organisationscomité een nutteloze en gevaarlijke behandeling is die geen plaats heeft in de eerstelijnsbehandeling van migraineaanvallen.
- Naast specifieke behandelingen voor migraineaanvallen wordt ook een aantal andere geneesmiddelen, met een bredere indicatie dan migraineaanvallen, vaak gebruikt. Hiervan zijn vele als OTC-geneesmiddel verkrijgbaar. Er is gezocht naar alle beschikbare OTC-middelen, inclusief combinaties, die door patiënten (soms op eenvoudig verzoek) in het kader van hoofdpijn worden gebruikt: acetylsalicylzuur, paracetamol en ibuprofen. Ook andere NSAID's worden vaak gebruikt. Alleen diclofenac en naproxen, met als indicaties migraineaanvallen met of zonder aura, zijn onderzocht.
- Opioïden (en combinaties met opioïden, waaronder codeïne), corticosteroïden, ketamine en propofol werden niet onderzocht omdat zij als "te vermijden" worden beschouwd en/of niet bestemd zijn voor huisartsen, zoals besproken met het Organisationscomité. Haloperidol en droperidol worden in België ook niet gebruikt door huisartsen voor de behandeling van acute migraine.

Wat betreft migraineprofylaxe :

- Er bestaan talrijke klassen van farmacologische interventies om de frequentie, de ernst en de duur van de aanvallen te verminderen. De meeste zijn niet specifiek bedoeld voor migraineprofylaxe en worden "off label" gebruikt.
- De selectie van de te onderzoeken individuele interventies is gemaakt op basis van het advies van de deskundigen van het Organisationscomité en volgens hun klinische expertise.
- We hebben niet gezocht naar lisinopril, clonidine, carbamazepine, pregabaline, gabapentine, SSRI's, nimodipine en nifedipine omdat deze geneesmiddelen volgens het Organisationscomité ofwel niet bestemd zijn voor huisartsen ofwel in België niet gebruikt worden in het kader van migraine.



- Naar de nieuwe klasse van antilichamen gericht tegen de CGRP-receptor is evenmin gezocht omdat deze niet bestemd zijn voor de eerstelijnszorg, hoewel huisartsen deze patiënten ook verzorgen. Daarom werd informatie over CGRP-monoklonale antilichamen uit de geselecteerde richtlijnen in het verslag opgenomen.

## 3.2 General remarks

Gezien de omvang van het onderwerp is een aanzienlijk aantal studies gevonden en gerapporteerd, met name in vergelijking met placebo.

Voor de acute behandeling werden de meeste studies gevonden voor triptanen, hoofdzakelijk in vergelijking met placebo. Voor paracetamol en ibuprofen zijn zeer weinig studies gevonden, met een beperkt aantal patiënten. In al deze studies werden verschillende acute behandelingen voor migraine in verband gebracht met verbeteringen van pijn, van migraine geassocieerde symptomen en functie (met wisselende kwaliteit van evidentie), maar ook met een verhoogd risico op ongewenste effecten.

Niettemin werd een beperkt aantal studies (vergeleken met aantal placebogecontroleerde studie), gevonden waarin triptanen met andere triptanen werden vergeleken, en er werden slechts enkele studies gevonden waarin triptanen met andere actieve behandelingen werden vergeleken. Ook studies met actieve comparatoren voor andere soorten geneesmiddelen dan triptanen zijn er bijna niet. Er zijn meer studies nodig die actieve behandelingen direct vergelijken en studies die combinaties van behandelingen evalueren, om hun onderlinge efficaciteit beter te kunnen beoordelen.

Over het algemeen worden triptanen beschouwd als de meest gebruikte geneesmiddelen voor de acute behandeling van migraine, maar er wordt ook verondersteld dat een aantal patiënten die triptanen krijgen cardiovasculaire symptomen ontwikkelen. Vanwege hun krachtige vasoconstrictieve effecten zijn triptanen gecontra-indiceerd voor patiënten met hart- en vaatziekten. Bovendien wordt het gebruik van NSAID's beperkt als patiënten bepaalde gastro-intestinale, renale of cardiale comorbiditeiten hebben. Uit de literatuur komt soms naar voren dat rimegepant, evenals andere stoffen van deze nieuwe farmacologische klasse die in België nog niet in de handel zijn, een goed alternatief vormt voor deze patiënten. Er zijn echter enkele beperkingen in de gevonden studies met deze nieuwe therapeutische klasse waarmee rekening moet worden gehouden. Er was geen evaluatie bij patiënten met meer dan 8 migraineaanvallen per maand, noch specifiek bij patiënten bij wie de migraineaanvallen resistent waren tegen triptanen of bij wie triptanen gecontra-indiceerd zijn. De meeste patiënten met ongecontroleerde, onstabiele of recent gediagnosticeerde hart- en vaatziekten en met ongecontroleerde hypertensie (hoge bloeddruk) werden uitgesloten van de verschillende studies met rimegepant. Tot op heden hebben weinig RCT's CGRP-receptorantagonisten vergeleken met triptanen, en er zijn geen studies gevonden die rimegepant of ubrogepant rechtstreeks vergeleken met een van de triptanen.

### 3.2.1 Zoekstrategie

In overeenstemming met onze methodologie werd een zoektocht uitgevoerd vanaf de zoekdatum van onze geselecteerde brondocumenten.

Een van onze brondocumenten (VanderPluym 2021, *Acute treatment of migraine in adults*(3)), was een systematische review van acute farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische behandeling in vergelijking met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscntrole bij volwassenen met migraine. Gezien het aantal studies en de talrijke systematische reviews waarin de evidentie voor het gebruik van triptanen en NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur) bij de acute behandeling van migraine al is samengevat, is in deze review geen nieuwe systematische zoektocht naar deze onderwerpen uitgevoerd, maar is een overzicht gegeven van eerder gepubliceerde systematische reviews (aanpak ook wel "*umbrella systematic review*" genoemd). Voor de overige vergelijkingen werd wel een systematische review met MA uitgevoerd.

De auteurs van het brondocument meldden dat veel systematische reviews updates of recente evaluaties hadden die wezen op stabiliteit van de evidentie en dat toekomstige trials met de bestaande triptanen en NSAID's minder waarschijnlijk zijn. Voorts is een jaarlijkse update van hun zoekstroom uitgevoerd vanaf de zoekdatum van het brondocument, die geen aanvullende studies heeft opgeleverd die aan onze inclusiecriteria voldoen. Daarom, en om zo volledig mogelijk te zijn, hebben wij besloten om voor de onderwerpen triptanen en AINS elk van deze in VanderPluym opgenomen systematische reviews afzonderlijk te rapporteren. Een van de reviews waarin rizatriptan werd vergeleken met placebo was geen systematische review in de strikte zin van het woord, maar we hebben deze review toch in dit verslag opgenomen omdat de meeste reviews volgens ons brondocument als "zeer betrouwbaar" werden beoordeeld.

Bovendien hebben wij, in plaats van ons brondocument te gebruiken voor vergelijkingen met rimegepant, een andere systematische review geselecteerd met een iets vroegere publicatiedatum. Deze laatste bevatte een bijkomende ongepubliceerde studie (met enigszins inferieure resultaten) die om dezelfde reden uit het brondocument was geweerd. Over het geheel genomen zijn de resultaten van deze twee MA's vrij gelijklopend.

### 3.2.2 Meta-analyses

Wij hebben veel meta-analyses gerapporteerd. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting mogelijk maakt dan een individuele RCT, moet men voorzichtig zijn bij de interpretatie van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende populaties, verschillende proefduur, verschillende aanpak van drop-outs en ontbrekende waarden en RCT's van verschillende methodologische kwaliteit worden samengevoegd. Het kan misleidend zijn deze gepoolde resultaten te generaliseren naar de gehele populatie.

Er werden ook enkele netwerk-meta-analyses gevonden en gebruikt om de vergelijkende gegevens met actieve comparatoren te rapporteren. Zoals vermeld in onze methodologie werden in die gevallen alleen de directe vergelijkingen gerapporteerd.

Hoewel het vanwege het aantal gerapporteerde vergelijkingen verleidelijk is te proberen een hiërarchie tussen behandelingen aan te brengen, willen wij er nogmaals op wijzen dat het ongepast is verschillende puntschattingen of gegevens van actieve armen uit afzonderlijke gecontroleerde proeven met elkaar te vergelijken.

### 3.2.3 Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan een voordeel van een bepaald geneesmiddel aantonen in vergelijking met een andere behandeling. Meestal worden een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze schatting gegeven. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (on)nauwkeurigheid van de schatting en van de range waarin het ware effect waarschijnlijk ligt. Het is belangrijk te beseffen dat het ware effect overal binnen dit betrouwbaarheidsinterval kan liggen.

De GRADE-score geeft aan hoe zeker we zijn dat deze schatting dicht bij het ware effect ligt. Op deze manier worden de resultaten in dit document gerapporteerd.

Of het in een studie gevonden verschil ook klinisch relevant is (d.w.z. een merkbaar verschil zal maken voor de patiënt), is een andere kwestie.

Voor bepaalde uitkomsten, zoals gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, worden gevalideerde functionele schalen gebruikt. Klinische relevantie bij deze schalen wordt vaak gedefinieerd door het "minimaal klinisch belangrijk verschil" (MCID). In de volgende tabel worden enkele migraine-specifieke schalen voor gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit gedefinieerd, samen met hun MCID's om het verschil tussen groepen te vergelijken.

Schaal	Uitleg	MCID
<b>MSQ</b> Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1	Vragenlijst met 14 items, ontworpen om migraine-specifieke gezondheidsgerelateerde QoL over de afgelopen 4 weken te meten, met 3 domeinen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RFR-domein (Role-function restrictive) meet de mate waarin migraine de uitvoering van dagelijkse sociale en werkgerelateerde activiteiten beperkt.</li> <li>• RFP-domein (Role-function preventive) meet de mate waarin migraine de uitvoering van dagelijkse sociale en werkgerelateerde activiteiten onderbreekt of verhindert.</li> <li>• EF domein (emotionele functie) beoordeelt emoties geassocieerd met migraine</li> <li>•</li> </ul> Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren	MSQ-RFR: 3.2 punten MSQ-RFP : 4.6 punten MSQ-EF : 7.5 punten  (4)
<b>HIT-6</b>	meet de impact van hoofdpijn op het normale dagelijkse leven en het vermogen om te	-1.5 punten

Headache Impact Test-6	functioneren op het werk, op school, thuis en in sociale situaties in de afgelopen 4 weken.  Lagere scores betekenen minder impact van hoofdpijn	(4)
<b>MIDAS</b> Migraine Disability Assessment Questionnaire	meet hoofdpijngerelateerde invaliditeit in de afgelopen 3 maanden  Hogere scores betekenen meer invaliditeit	-5 punten  (5)

### 3.3 Richtlijnen

Wij zochten naar richtlijnen, gepubliceerd in de afgelopen 5 jaar, met betrekking tot acute farmacologische behandeling en farmacologische profylaxe van migraine. We selecteerden richtlijnen die niveaus van bewijs rapporteerden in hun aanbevelingen en die gebaseerd waren op een goede systematische search en review van de literatuur.

Uitzonderingen werden gemaakt voor deze richtlijnen die veel in de praktijk worden gebruikt, zoals Eigenbrodt 2021(6) die niet op alle gebieden aan onze selectiecriteria voldeed en eigenlijk een consensusstatement is. Deze consensusstatement stelt echter een bruikbare stapsgewijze zorgaanpak in 10 stappen voor. De standpunten in Eigenbrodt 2021 worden onderschreven door de European Headache Federation en de European Academy of Neurology.

In totaal werden 9 richtlijnen geselecteerd. Vijf richtlijnen (SIGN 2022(7), NICE 2021(8), NHG 2021(9), Eigenbrodt 2021(6), FR 2021(10)) richten zich op de behandeling van migraine (acute behandeling en preventie). Een aparte richtlijn (FR\_non-med 2021(11)) van de Franse hoofdpijnvereniging werd opgenomen voor de niet-farmacologische behandeling van migraine bij volwassenen.

Eén richtlijn (EUR 2019(12)) gaat specifiek over monoklonale antilichamen die inwerken op CGRP of zijn receptor voor migrainepreventie.

Wat betreft de behandeling van migraine bij kinderen zijn twee Amerikaanse richtlijnen (US\_treatment 2019(13), US\_prevention 2019(14)) van dezelfde groep opgenomen. De aanpak van migraine kan verschillen tussen de VS en Europa, maar we vonden geen Europese richtlijnen voor kinderen die aan onze inclusiecriteria voldeden.

Er werden geen richtlijnen gevonden specifiek voor de oudere populatie.

Er werden geen richtlijnen geselecteerd die specifiek gaan over migraine tijdens de zwangerschap vanwege het gespecialiseerde karakter van deze richtlijnen. Uit de geselecteerde (meer algemene) richtlijnen werd wel informatie over dit onderwerp gerapporteerd.

## 3.4 Acute behandeling bij volwassenen

### 3.4.1 Populatie

De meeste publicaties onderzochten een algemene migrainepopulatie (ongespecificeerde migraine/meerdere typen). Episodische migraine was vooral destijds voor veel publicaties geen algemeen gebruikte term. Niettemin zouden veel publicaties waarschijnlijk zijn geclassificeerd als "episodische migraine", beoordeeld aan de hand van de huidige standaard <15 maandelijke hoofdpijndagen zoals gedefinieerd door de International Headache Society (IHS), aangezien de meeste studies deelnemers rekruteerden die ongeveer één tot acht aanvallen per maand hadden en met een voorgeschiedenis van aanvallen gedurende ten minste zes maanden, en meestal gedurende ten minste één jaar. Het gebruik van profylactische medicatie tijdens de studieperiode varieerde, waarbij sommige studies eisten dat de deelnemers alle profylactische medicatie stopzetten, terwijl andere stabiele profylactische medicatie toestonden, en andere daarover geen opmerkingen maakten.

In het algemeen leek er geen bijzondere bias te bestaan voor een bepaald type migrainepatiënten. Het is belangrijk op te merken dat:

- Veel studies deelnemers aanwerven via hoofdpijnklinieken, waardoor mogelijk een overselectie plaatsvond van mensen met ernstiger of moeilijker te behandelen pijn in vergelijking met de gemiddelde populatie migrainepatiënten.
- Sommige studies deelnemers excludeerden die hoofdpijnaanvallen hadden die gewoonlijk ernstig invaliderend of incapaciterend waren en/of ten minste 20% van de tijd gepaard gingen met braken, terwijl andere uitdrukkelijk dergelijke deelnemers niet uitsloten. Deze studies zijn gepoold in de verschillende meta-analyses.
- Populaties met bepaalde aandoeningen, met name cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen of deelnemers met een contra-indicatie voor een studiemedicatie of die resistent zijn aan bepaalde geneesmiddelen, uit de meeste studies werden geweerd. Dit kan betekenen dat de studiepopulatie geen weerspiegeling is van de algemene bevolking. Dit kan met name van belang zijn voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen, aangezien patiënten bij deze geneesmiddelen ervoor kunnen kiezen de geneesmiddelen zelf toe te dienen, ongeacht de aandoening. Bijgevolg is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij de meer algemene populaties ook een beperking.

In verschillende meta-analyses van dezelfde groep auteurs zijn studies met een enkele dosis medicatie bij pijn van minstens matige intensiteit apart geanalyseerd ten opzichte van studies waarin medicatie werd gebruikt vóór de pijn duidelijk aanwezig was (milde pijnintensiteit) of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. Telkens wanneer dit onderscheid expliciet werd gemaakt, vermeldden wij ook de categorie migraineaanval waarop de vergelijking betrekking had. Wij verwijzen slechts naar "migraineaanval bij volwassenen" wanneer een onderscheid niet expliciet bedoeld was in de meta-analyse, wanneer de studie of de meta-analyse verwezen naar een gemengde populatie wat betreft de baseline pijnintensiteit of wanneer dit niet werd gespecificeerd. Niettemin moesten in de overgrote meerderheid van de studies aanvallen van een matige of ernstige pijnintensiteit zijn, voordat medicatie kon worden gebruikt.

Op dit punt wijken de studies enigszins af van wat patiënten over het algemeen doen, aangezien in de klinische praktijk veel mensen hun hoofdpijn eerder behandelen, wanneer de pijn nog mild is, en niet wachten tot de pijn matig tot ernstig wordt. In dit uitvoerige verslag hebben wij weinig bewijs gevonden voor het voordeel van diverse geneesmiddelen bij de behandeling van aanvallen in een vroeg stadium.

Meer studies die consequent rapporteren over vroegtijdige behandeling en over het verschil in efficaciteit afhankelijk van het stadium van de pijnintensiteit zouden nodig zijn om beter te informeren over het beste klinische gebruik.

### 3.4.2 Studies over een enkele dosis

Sommige meta-analyses hebben specifiek studies onderzocht waarin een tweede dosis van de interventie werd gegeven in geval van een ineffectieve eerste dosis. Dit werd beschouwd als een ander doseringsschema en daarom besloten wij die specifieke analyses uit te sluiten.

De meeste studies evalueerden de efficaciteit van één enkele dosis medicatie voor één enkele migraineaanval, maar dit werd niet altijd duidelijk gerapporteerd. De meeste beoordeelde meta-analyses verzamelden en poolden gegevens van *alleen de eerste* aanval.

Informatie over de consistentie van het effect van de medicatie bij gebruik voor herhaalde aanvallen binnen een langere periode wordt door dit type analyse niet verstrekt. Dergelijke informatie is in dit verslag niet gevonden.

Verdere studies zijn nodig om uitkomsten te evalueren zoals het behoud of de afname van de respons in de loop van de tijd.

### 3.4.3 Ongewenste effecten

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van gegevens over ongewenste effecten:

- Studies naar eenmalige toediening van medicatie leveren slechts beperkte informatie op over ongewenste effecten en zullen waarschijnlijk geen zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten aan het licht brengen. Bovendien rapporteerden sommige studies alleen gegevens over ongewenste effecten als deze zich in een bepaalde frequentie voordeden, hetgeen per studie verschilde en onvermijdelijk betekent dat sommige ongewenste effecten met een lagere frequentie niet werden gerapporteerd.
- In veel studies werd reddingsmedicatie, of een tweede dosis studiemedicatie, toegestaan als de studiemedicatie niet voldoende verlichting bood, of in geval van recidief hoofdpijn, en dit kan het aantal ongewenste effecten in de placebogroep onevenredig doen toenemen.
- Verdere studies zijn nodig om de resultaten van deze geneesmiddelen te evalueren, zoals ongewenste effecten op lange termijn en ongewenste effecten bij herhaald gebruik.
- Individuele RCT's zijn doorgaans niet ontworpen om ongewenste effecten te beoordelen en hebben vaak te weinig *power* om verschillen in veiligheidsresultaten te detecteren. Het poolen van gegevens over ongewenste effecten uit soortgelijke studies kan robuustere

schattingen mogelijk maken, maar voor zeldzame effecten kan zelfs het poolen van studies onvoldoende gevallen opleveren om verschillen aan te tonen of vertrouwen in de grootte van het effect te verschaffen.

- Sommige studies specificeerden niet over welke periode de gegevens werden verzameld, en indien dit wel het geval was, gebruikten de meeste studies verschillende tijdsperiodes, waardoor de gegevens niet konden worden samengevoegd.

In dit verslag hebben wij alleen de totale ongewenste effecten en de ernstige ongewenste effecten gedocumenteerd. Gezien de controverse over de potentiële cardiovasculaire ongewenste effecten van triptanen en de bestaande contra-indicaties hieromtrent, hebben wij ook de cardiovasculaire ongewenste effecten vermeld voor alle in onze zoektocht opgenomen geneesmiddelenklassen.

Er moet echter worden opgemerkt dat veel meta-analyses over triptanen specifieke ongewenste effecten hebben ingedeeld in categorieën, waaronder benauwdheid, warmtegevoel of pijn op de borst. Hoewel deze categorieën verband kunnen houden met bepaalde cardiovasculaire ongewenste effecten, werd dit niet expliciet beschreven en zou het ook kunnen gaan om andere soorten ongewenste effecten. Daarom hebben wij alleen de categorieën gemeld die expliciet betrekking hebben op cardiovasculaire ongewenste effecten.

#### **3.4.4 Medicatie-afhankelijke hoofdpijn**

Medicatie-afhankelijke hoofdpijn wordt gedefinieerd aan de hand van de frequentie van de hoofdpijn (15 of meer dagen per maand gedurende meer dan 3 maanden) en het aantal dagen per maand waarop specifieke geneesmiddelen worden gebruikt. In de literatuur wordt algemeen erkend dat frequent gebruik van triptanen en pijnstillers kan leiden tot medicatie-afhankelijke hoofdpijn. Tot nu toe zijn uitkomsten zoals de ontwikkeling van medicatie-afhankelijke hoofdpijn niet geëvalueerd voor de onlangs goedgekeurde medicatieklasse "gepants".

Geen enkel geïncludeerd onderzoek in ons literatuuronderzoek evalueerde dit risico voor welke klasse van geneesmiddelen dan ook. Relevante informatie uit de geselecteerde richtlijnen en uit onze "andere bronnen" over medicatie-afhankelijke hoofdpijn werd in dit verslag opgenomen.

#### **3.4.5 Eindpunten**

Hoewel de International Headache Society (IHS) en andere organisaties en instanties richtlijnen hebben gepubliceerd om de kwaliteit van klinisch onderzoek naar acute migraine te helpen verbeteren, vertonen deze onderzoeken een grote mate van variabiliteit in de gebruikte uitkomsten, evenals een variabiliteit in de wijze waarop de uitkomsten worden gemeten en in het tijdstip waarop deze verschillende uitkomsten worden beoordeeld.

De IHS-richtlijnen gaan over de selectie van proefpersonen (definitie van migraine, aanvalsfrequentie, duur van migraine, beginleeftijd), studie-ontwerp (blinding, randomisatie, placebo-controle, aantal behandelde aanvallen, reddingsmedicatie), evaluatie van resultaten (hoofdpijndagboeken, (co)primaire eindpunten, secundaire eindpunten, ongewenste effecten), en statistische analyses (hiërarchie van eindpunten, poweranalyses, alfa-correcties, statistische analyseplannen).

Deze richtlijnen zijn geactualiseerd in 2000 (tweede editie), 2012 ( derde editie), en 2019 (vierde editie). Er zijn andere gerelateerde richtlijnen gepubliceerd, onder meer door de The US Food and Drug Administration (FDA), American Headache Society (AHS), het European Medicines Agency (EMA), en het US National Institute for Neurologic Diseases (NINDS) om klinische studies en de klinische praktijk te helpen verbeteren. Wij hebben in het algemeen de referentie waarnaar de meta-analyse verwijst gemeld.

Volgens de meest recente IHS (2019) voor gecontroleerde onderzoeken naar acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen moet het primaire eindpunt om de effectiviteit te bepalen *afwezigheid van pijn na 2 uur* zijn, of als coprimair eindpunt de *afwezigheid van het meest hinderlijke migrainegeassocieerde symptoom na 2 uur*.

Voor zover mogelijk hebben wij geprobeerd gemeenschappelijke uitkomsten in alle trials te rapporteren die in overeenstemming zijn met de richtlijnen van de International Headache Society, de Food and Drug Administration en andere regelgevende instanties. Pijn (afwezigheid van pijn of verlichting) en geassocieerde symptomen 1 uur en 2 uur na de behandeling werden het vaakst gerapporteerd en zijn in dit document vermeld telkens wanneer deze gegevens beschikbaar waren. Gezien de diversiteit van de in de studies gerapporteerde resultaten, zijn andere tijdstippen niet systematisch opgenomen. Het gebruik van de meest hinderlijke symptomen en hoofdpijngelateerde *patient reported outcome measures* (PROMs) in acute migraine studies was veel minder frequent. Wij hebben deze gerapporteerd wanneer ze beschikbaar waren.

Hoewel de meeste van deze eindpunten gebaseerd zijn op een continu kwantificatiesysteem, worden zij gerapporteerd als dichotome variabelen. Meestal impliceert de vermelding van een toename of afname voor een van deze uitkomsten (afwezigheid van pijn, pijnverlichting, verbetering van geassocieerde symptomen of functie) dat er meer of minder gevallen zijn ten opzichte van het aantal patiënten of migraineaanvallen. In de verschillende studies was het niet altijd duidelijk of de noemer het aantal patiënten of het aantal migraine-aanvallen was. Wanneer expliciet werd vermeld dat het om het aantal aanvallen ging, hebben we dat ook gemeld. Anders zijn er geen verdere details gegeven. Soms (vooral in de Franse vertaling van dit document) gebruiken we gewoon de algemene termen: "% patiënten", of "een groter/kleiner aantal patiënten".

### 3.5 Preventieve behandeling bij volwassenen

De laatste versie van de richtlijnen van de *International Headache Society* voor "gecontroleerd onderzoek naar preventieve behandeling van migraineaanvallen bij episodische migraine bij volwassenen" (15) beveelt de "verandering ten opzichte van de baseline-waarde in migrainedagen per tijdseenheid" aan als primair eindpunt voor de evaluatie van de werkzaamheid in onderzoeken naar preventieve behandeling van migraine.

Deze uitkomst werd echter niet altijd gebruikt of goed gedefinieerd in studies, met name in oudere studies van vóór de ontwikkeling van deze richtlijnen. De uitkomst "migrainefrequentie" kan zowel het aantal migraineaanvallen per periode als het aantal migrainedagen per periode betekenen. Deze



uitkomsten zijn niet hetzelfde en vaak is het aantal dagen met migraine hoger dan het aantal migraineaanvallen. In meta-analyses worden deze resultaten soms samengevoegd.

Deze problemen maken het moeilijk om de resultaten nauwkeurig te vergelijken, vooral als het gaat om oudere geneesmiddelen.

### 3.6 Acute en preventieve behandeling bij kinderen en adolescenten

Gezien de verschillen die kunnen bestaan tussen verschillende dosisbereiken, de verschillen in indicaties die kunnen bestaan tussen kinderen en adolescenten, en het feit dat adolescenten soms als volwassenen worden beschouwd, werd ons tijdens de besprekingen met het Organisatiecomité specifiek gevraagd kinderen en adolescenten afzonderlijk te beschouwen.

Er werd één meta-analyse gevonden waarin kinderen werden gedefinieerd als jonger dan 12 jaar en adolescenten als 12-17 jaar en waarin paracetamol en ibuprofen versus placebo afzonderlijk werden geanalyseerd in deze twee leeftijdsgroepen. Een andere meta-analyse die dezelfde RCT's gebruikte maar alle leeftijdscategorieën poolde, rapporteerde ook gegevens voor de vergelijking tussen paracetamol en ibuprofen en deze meta-analyse werd gebruikt voor deze vergelijking (zonder onderscheid naar leeftijd). Er werden slechts drie kleine RCT's met een zeer beperkt aantal deelnemers gevonden die de werkzaamheid en veiligheid van ibuprofen en paracetamol evalueerden.

Desondanks worden ibuprofen en paracetamol door de WHO aanbevolen als pijnstillers voor de behandeling van acute migraineaanvallen bij kinderen.

Er zijn ook bijna geen gegevens over het gebruik van magnesium of riboflavine voor migraineprofylaxe bij kinderen en adolescenten. Voor deze vergelijkingen zijn respectievelijk 1 en 3 RCT's gevonden met een gering aantal deelnemers.

Het bewijsniveau van de resultaten voor alle geïnccludeerde vergelijkingen is dan ook beperkt door de opname van dergelijke *underpowered* RCT's en door een verhoogd risico op bias van de geïnccludeerde studies.

Voor een relevante analyse van het beschikbare bewijs in de context van studies naar migraine bij kinderen is het ook waardevol om enkele van de opmerkingen van de auteurs van de in dit document gerapporteerde systematische reviews in overweging te nemen:

- Voor meer dan de helft van de studies met kinderen zijn geen resultaten beschikbaar, wat wijst op een aanzienlijke publicatiebias.
- De optimale duur van de preventieve behandeling en de aanhoudende voordelen en nadelen van preventieve geneesmiddelen bij kinderen met migraine blijven onduidelijk.
- Omdat specifieke effecten van geneesmiddelen geassocieerd zijn met de omvang van het placebo-effect [...] zijn er indirecte aanwijzingen dat het placebo-effect bij kinderen en adolescenten sterker is dan bij volwassenen. Voor de kwantificering van het placebo-effect is dus een vergelijking met een niet-behandelde groep nodig, die zelden in klinische proeven wordt opgenomen.

Toekomstige studies moeten de leeftijdsgroepen kinderen en adolescenten scheiden om afzonderlijke meta-analyses van deze groepen mogelijk te maken. Meer onderzoek naar eenvoudige pijnstillers die vaak bij de behandeling van migraine worden gebruikt, zoals paracetamol en ibuprofen, andere NSAID's, preventieve behandeling, en rechtstreeks vergelijkende studies zijn aangewezen.

### **3.7 Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere personen**

65-plussers zijn slecht vertegenwoordigd in migraine-onderzoeken. Personen met een cardiovasculair risico worden ook vaak uitgesloten.

Er bestaan vaak contra-indicaties voor bepaalde behandelingen, zoals NSAID en triptanen. Nieuwere geneesmiddelen, zoals de *gepants*, worden voorgesteld als potentieel veiliger alternatieven, maar zelfs in die studies zijn er zeer weinig gegevens over ouderen en is er nog niet veel bekend over de (cardiovasculaire) langetermijneffecten.

Wij hebben gezocht naar cardiovasculaire ongewenste effecten van migrainemedicatie bij oudere personen. Wij vonden zeer beperkte observationele gegevens met een hoog risico op bias voor een klein aantal interventies.

De gegevens uit studies kunnen voorlopig niet bepalen welke farmacologische interventies veilig gebruikt kunnen worden bij ouderen met cardiovasculaire risicofactoren.

## 4 Algemene informatie over geselecteerde richtlijnen

### 4.1 Geselecteerde richtlijnen

Onderstaande tabellen tonen de geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

#### Farmacologische behandeling van acute migraine en farmacologische preventie

Abbreviation	Guideline
<b>SIGN 2022(7)</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2022. (SIGN publication no. 155). [February 2022]. Available from URL: <a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>
<b>NICE 2021(8)</b>	Headaches Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical Guideline 150. September 2012/update december 2021
<b>NHG 2021(9)</b>	NHG-Standaard Hoofdpijn (M19) versie 5.0, September 2021
<b>Eigenbrodt 2021(6)</b>	Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. <i>Nat Rev Neurol</i> . 2021;17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
<b>FR 2021(10)</b>	Ducros A, de Gaalon S, Roos C, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. <i>Rev Neurol (Paris)</i> . 2021;177(7):734-752. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.006

Tabel 1: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit verslag.

#### Specifieke richtlijn over monoklonale antilichamen gericht tegen de CGRP-pathway (preventie)

<b>EUR 2022(12)</b>	Simona Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 2022 ;23 (1): 67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.
---------------------	--

Tabel 2: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit verslag.

### Specifieke richtlijnen voor kinderen

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>US_prevention 2019(14)</b>	Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in Neurology. 2020 Jan 7;94(1):50]. Neurology. 2019;93(11):500-509. doi:10.1212/WNL.00000000000008105
<b>US_treatment 2019(13)</b>	Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2020;94(1):50. doi:10.1212/WNL.00000000000008728

**Tabel 3:** Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit verslag.

### Specifieke richtlijn voor niet-farmacologische behandeling

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>FR_non-med_2021(11)</b>	Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021;177(7):753-759. doi:10.1016/j.neurol.2021.07.009

**Tabel 4:** Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit verslag.

## 4.2 Graden van aanbeveling

Graden van aanbeveling en niveaus van bewijskracht, zoals gedefinieerd in elke richtlijn, zijn terug te vinden in hoofdstuk 4.2 van het volledige (Engelse) document.

## 4.3 Agree II score

Informatie over de Agree II-score is terug te vinden in het onderdeel "Methodologie".

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn is terug te vinden in onderstaande tabel. De totale domeinscore wordt eveneens weergegeven in deze tabel.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
SIGN 2022	7	6	6	6	5	6	5	6	47	84
NICE 2021	7	7	7	4	7	7	4	5	48	86
NHG 2021	7	5	4	5	6	7	5	5	44	79
Eigenbrodt 2021	1	3	2	3	3	5	2	1	20	36
FR 2021	2	1	3	3	4	4	2	2	21	38
EUR 2012	5	5	7	4	5	6	1	2	35	63
US_prevention 2019	7	7	6	7	6	7	6	7	53	95
US_treatment 2019	7	6	6	7	6	7	6	7	52	93
FR_non-med 2021	2	1	3	3	4	4	2	2	21	38

Tabel 11: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item " Rigour of development ", zie methodologie voor een beschrijving van de items.

## 4.4 Opgenomen populaties - interventies - belangrijkste resultaten

De beschouwde populaties, interventies en belangrijkste eindpunten in de geselecteerde richtlijnen zijn te vinden in hoofdstuk 4.4 van het volledige (Engelse) document.

## 4.5 Leden van de ontwikkelingsgroep - doelgroep

De leden van de ontwikkelingsgroep die de richtlijnen opstelden en het doelpubliek voor wie de richtlijnen bestemd zijn, zijn te vinden in hoofdstuk 4.5 van het volledige (Engelse) document.

## 5 Samenvatting van informatie en aanbevelingen uit de richtlijnen

### Overzicht van de geselecteerde richtlijnen

In totaal werden 9 richtlijnen geselecteerd.

Vijf richtlijnen (SIGN 2022, NICE 2021, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) richten zich op de aanpak van migraine: acute behandeling en preventie. Enkele daarvan richten zich ook op andere vormen van hoofdpijn dan migraine.

De Franse richtlijn (FR 2021) heeft een aparte publicatie (FR\_non-med 2021) voor richtlijnen met betrekking tot de niet-farmacologische behandeling van migraine.

Eén richtlijn (EUR 2019) gaat specifiek over monoklonale antilichamen die inwerken op CGRP of zijn receptor voor de preventie van migraine.

Twee Amerikaanse richtlijnen (US\_treatment 2019, US\_prevention 2019) van dezelfde groep richten zich specifiek op de behandeling van migraine bij kinderen. Eén richtlijn gaat over de acute farmacologische behandeling en de andere richtlijn over farmacologische preventie.

Er werden geen richtlijnen geselecteerd die specifiek gaan over migraine tijdens de zwangerschap vanwege het gespecialiseerde karakter ervan. Uit de geselecteerde (meer algemene) richtlijnen is wel informatie over dit onderwerp verzameld.

### 5.1 Acute farmacologische behandeling

#### Samenvatting

Het doel van acute behandeling is volledige verlichting van de hoofdpijn twee uur na inname van medicatie met 24 uur aanhoudende respons zonder bijwerkingen (FR 2021).

Alle richtlijnen bespreken een stapsgewijze aanpak voor de acute behandeling van episodische migraine. Twee richtlijnen vermelden ook (SIGN 2022, FR 2021) een gestratificeerde behandelingsaanpak waarbij de behandeling afhangt van de intensiteit van de hoofdpijn. De meeste richtlijnen geven behandelingsalgoritmen. Er bestaan verschillen tussen de richtlijnen in de manier waarop zij paracetamol, NSAID en triptanen aanbevelen. Er bestaan ook verschillen in de aanbevelingen betreffende het gebruik van anti-emetica.

De richtlijnen bevelen aan acute medicatie te gebruiken zodra de patiënt weet dat hij een migraineaanval krijgt (SIGN 2022, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021).

De richtlijnen bevelen aan de effectiviteit van de behandeling na 2-3 aanvallen te evalueren.

Alle richtlijnen wijzen erop dat frequent, herhaald gebruik van acute medicatie het risico inhoudt van ontwikkeling van hoofdpijn door medicatieovergebruik.

Alleen NHG 2021 beveelt duidelijk paracetamol aan als eerste behandelingsstap en NSAID als tweede behandelingsstap. SIGN 2022 beveelt aspirine of ibuprofen aan als eerste keuze en paracetamol kan worden overwogen voor patiënten die niet in staat zijn andere acute therapieën te nemen. NICE 2021 geeft in het algemeen de voorkeur aan een orale triptaan in combinatie met een NSAID of paracetamol. De richtlijnwerkgroep maakt de overweging dat mensen misschien liever één dan twee geneesmiddelen gebruiken, maar dat het echter waarschijnlijk is dat de meeste mensen die een professionele zorgverlener voor migraine raadplegen, vrij verkrijgbare preparaten zoals paracetamol of NSAID zullen hebben geprobeerd voordat zij op consult gaan. Voor patiënten die de voorkeur geven aan monotherapie, moet een orale triptaan, NSAID, aspirine of paracetamol worden overwogen, rekening houdend met de voorkeur van de persoon, comorbiditeiten en het risico op bijwerkingen.

Eigenbrodt 2021 beveelt NSAID aan als eerstelijns medicatie en paracetamol alleen bij degenen die NSAID niet verdragen.

De aanbevelingen van FR 2021 hangen af van de intensiteit van de hoofdpijn. Bij milde hoofdpijn wordt een NSAID aanbevolen en bij onvoldoende respons na een uur de toevoeging van een triptaan. Bij matige of ernstige hoofdpijn wordt een triptaan aanbevolen en de toevoeging van een NSAID bij onvoldoende respons na een uur.

Van de NSAID beveelt SIGN 2022 ibuprofen aan. Zij bevelen ook afzonderlijk aspirine aan. NICE 2021 noemt geen voorkeur onder de NSAID, maar ze bevelen apart aspirine aan naast de NSAID. NHG 2021 heeft een voorkeur voor ibuprofen of naproxen. Eigenbrodt 2021 beveelt aspirine, ibuprofen en diclofenac kalium aan. FR 2021 noemt geen voorkeur.

SIGN 2022 beveelt sumatriptan aan als eerste keuze onder de triptanen op basis van werkzaamheid, veiligheidsprofiel en kosten. NICE 2021 en NHG 2021 (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan) adviseren te starten met het goedkoopste triptaan. Eigenbrodt 2021 en FR 2021 selecteren in hun aanbevelingen geen eerste keuze onder de triptanen.

In de richtlijnen worden verschillende strategieën aanbevolen om de effectiviteit en/of verdraagbaarheid te optimaliseren. Deze omvatten dosisverhogingen van NSAID en/of triptanen indien van toepassing, combinatietherapieën, overschakeling op een niet-orale farmaceutische vorm, overschakeling van het NSAID naar een ander NSAID, en overschakeling van het triptaan naar een andere triptaan.

In de richtlijnen worden opioïden en ergotderivaten niet aanbevolen voor de acute behandeling van migraine.

Eigenbrodt 2021 nemen de recente ditans en gepants op in hun aanbevelingen. Deze middelen zouden kunnen worden gebruikt na falen van alle beschikbare triptanen. Zij stellen dat een indirecte vergelijking van gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken erop wijst dat de werkzaamheid van de ditan lasmiditan (niet beschikbaar in België) vergelijkbaar is met die van triptanen, maar dat het gebruik ervan gepaard gaat met tijdelijke rijbepanking, hetgeen waarschijnlijk een wijdverbreid gebruik zal ontmoedigen.

FR 2021 beschrijft het beschikbare bewijs voor ditans en gepants, maar formuleert geen aanbevelingen.

Sommige richtlijnen geven specifieke aanbevelingen voor patiënten met migraine met aura. Verschillende richtlijnen (SIGN 2022, NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) bevelen geen triptanen aan bij het begin van de aura, triptanen moeten worden gestart bij het begin van de hoofdpijn. FR 2021 beveelt een NSAID aan bij het begin van de aura en een triptaan bij het begin van de hoofdpijn. Zij stellen echter ook dat er momenteel geen farmacologische behandeling bestaat die effectief is gebleken bij het stoppen van aura.

Voor migraine met misselijkheid en/of braken bevelen alle richtlijnen metoclopramide aan. SIGN 2022 en NICE 2021 bevelen ook prochlorperazine aan (niet beschikbaar in België). NHG 2021 en Eigenbrodt 2021 bevelen ook domperidon aan. SIGN 2022, NICE 2021, FR 2021 overwegen ook anti-emetica voor de behandeling van migraine bij afwezigheid van misselijkheid en/of braken.

SIGN 2022 beveelt aspirine (900 mg) en ibuprofen (400-600 mg) aan als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met acute migraine. Paracetamol kan worden overwogen voor patiënten die niet in staat zijn andere acute therapieën te gebruiken. Als de behandeling na drie hoofdpijnaanvallen niet aanslaat, wordt overgegaan op triptanen. De eerste keuze onder de triptanen is sumatriptan (50-100 mg), maar andere triptanen moeten worden gegeven als sumatriptan faalt. Probeer combinaties van triptanen en NSAID. Combinatietherapie met sumatriptan (50-85 mg) en naproxen (500 mg) moet worden overwogen.



Bij de behandeling van hoofdpijn bij patiënten met acute migraine kan metoclopramide (10 mg) of prochlorperazine (10 mg) worden overwogen. Zij kunnen zowel oraal als parenteraal worden gebruikt, afhankelijk van de presentatie en de setting.

Metoclopramide (10 mg) of prochlorperazine (10 mg) moet worden overwogen voor patiënten met migraine-geassocieerde symptomen van misselijkheid of braken. Deze middelen kunnen oraal of parenteraal worden toegediend, afhankelijk van de presentatie en de setting.

NICE 2021 adviseert combinatietherapie aan te bieden met een orale triptaan en een NSAID of paracetamol, rekening houdend met de voorkeur van de persoon, comorbiditeiten en het risico op ongewenste effecten. Voor mensen die de voorkeur geven aan monotherapie, overweeg een oraal triptaan, NSAID, aspirine (900 mg) of paracetamol, rekening houdend met de voorkeur van de persoon, comorbiditeiten en het risico op bijwerkingen.

Wanneer een triptaan wordt voorgeschreven, start met de goedkoopste triptaan; als dit consequent niet werkt, probeer dan een of meer alternatieve triptanen. Overweeg een anti-emeticum naast andere acute behandeling van migraine, zelfs als misselijkheid en braken ontbreken.

Voor mensen bij wie orale preparaten (of nasale preparaten bij jongeren van 12 tot 17 jaar) voor de acute behandeling van migraine niet werken of niet worden verdragen:

- overweeg een niet-oraal preparaat van metoclopramide of prochlorperazine en
- als niet-orale metoclopramide of prochlorperazine wordt gebruikt, overweeg dan een niet-orale NSAID of triptaan toe te voegen als die nog niet zijn geprobeerd.

NHG 2021 beveelt paracetamol aan als eerste stap bij het begin van de hoofdpijn. Rectale toediening van paracetamol wordt alleen aanbevolen bij ernstige misselijkheid.

Na falen van paracetamol in een adequate dosis (evaluatie van de effectiviteit na 2-3 aanvallen) worden NSAID aanbevolen als tweede stap. Er is een voorkeur voor ibuprofen en naproxen. In geval van ernstige misselijkheid en/of braken wordt rectale toediening van NSAID (naproxen of diclofenac) aanbevolen. Een voldoende hoge dosis is vereist en de behandeling wordt aanbevolen bij het begin van de hoofdpijn. Zo nodig ibuprofen herhalen bij aanhoudende of terugkerende pijn na 6 uur en naproxen na 12 uur.

Na falen van NSAID (evaluatie effectiviteit na 2-3 aanvallen) worden orale triptanen aanbevolen als derde stap. De keuze van het triptaan is gebaseerd op de kosten: sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan. Alleen de dosering van sumatriptan en zolmitriptan kan worden verhoogd. Als het triptaan effectief is maar de hoofdpijn terugkeert, kan na twee uur nog een tablet worden

toegediend of worden gekozen voor een combinatietherapie (zie vierde stap). Na falen (onvoldoende effect, intolerantie) van het triptaan bij een maximale dosis na 2-3 aanvallen, overschakelen op andere triptanen. Na 2-3 aanvallen opnieuw evalueren. Sumatriptan injectie of neusspray voorschrijven bij ernstige misselijkheid met of zonder braken bij wie orale triptanen ondanks het gebruik van anti-emetica onvoldoende werken.

Als vierde stap wordt combinatietherapie aanbevolen. Bij onvoldoende effect met alleen paracetamol, NSAID en triptanen, overweeg combinatietherapie: paracetamol + NSAID of als dit onvoldoende pijnverlichting geeft triptaan + paracetamol of NSAID overwegen. Overweeg combinatietherapie (triptaan + NSAID) als eerste behandeling bij patiënten bij wie een triptaan aanvankelijk effectief was maar de migraine binnen 24 uur terugkeerde.

Domperidon (max. 7 dagen) of metoclopramide (max. 5 dagen) zijn te overwegen bij migraine met misselijkheid en/of braken. Evalueer de effectiviteit na 2-3 aanvallen en staak het anti-emeticum bij onvoldoende effectiviteit.

Eigenbrodt 2021 adviseert een stapsgewijze aanpak met eerstelijns, tweedelijns, derdelijns behandelingen. Ga naar een volgende behandelingslijn (of bij het wisselen tussen triptanen) na drie opeenvolgende aanvallen zonder behandelingsucces.

Eerstelijns geneesmiddelen zijn NSAID (acetylsalicylzuur, ibuprofen of diclofenac kalium). Paracetamol is minder effectief en mag alleen worden gebruikt bij personen die NSAID niet verdragen. Tweedelijns geneesmiddelen zijn triptanen. Als triptanen onvoldoende pijnstilling geven, combineer ze dan met snelwerkende NSAID. Overweeg een combinatie van triptanen met snelwerkende NSAID om een recidief te voorkomen. Sumatriptan via subcutane injectie kan nuttig zijn wanneer alle andere triptanen hebben gefaald of bij patiënten die snel de piekintensiteit van de hoofdpijn bereiken of geen orale triptanen kunnen innemen wegens braken. Na falen van alle beschikbare triptanen zijn de derdelijns geneesmiddelen ditans of gepants te overwegen. Voor patiënten die misselijkheid en/of braken ervaren tijdens migraineaanvallen, zijn gastroprokinetica zoals domperidon en metoclopramide nuttige orale middelen om toe te voegen.

FR 2021 beveelt een NSAID aan bij lichte hoofdpijn en de toevoeging van een triptaan bij onvoldoende respons na een uur. Bij matige of ernstige hoofdpijn wordt een triptaan aanbevolen en de toevoeging van een NSAID bij onvoldoende respons na één uur. Bij patiënten met contra-indicaties of intolerantie voor NSAID, aspirine en triptanen wordt een combinatie van paracetamol en metoclopramide aanbevolen. Bij aanvallen met ernstige misselijkheid of braken wordt orale of parenterale metoclopramide (zetpil of intraveneus) aanbevolen.

De auteurs bevelen verschillende strategieën aan om de effectiviteit en/of tolerantie te optimaliseren. Zij bevelen aan de dosis NSAID en/of triptaan te verhogen indien van toepassing, een triptaan en een NSAID tegelijkertijd te combineren wanneer de aanvallen resistent zijn tegen een triptaan alleen en/of wanneer recidieven hinderlijk zijn, over te schakelen op een niet-orale farmaceutische formulering (NSAID zetpil; sumatriptan neusspray of subcutaan) en/of metoclopramide toe te voegen in geval van hinderlijke digestieve symptomen, het NSAID te vervangen door een ander NSAID, en een triptaan te combineren.

## 5.2 Farmacologische preventie

### Samenvatting

Het doel van profylactische behandeling volgens FR 2021 is het aantal maandelijks migrainedagen met 50% te verminderen bij episodische migraine en met 30% bij chronische migraine. Profylaxe heeft ook tot doel de consumptie van acute behandelingen, de intensiteit en de duur van de aanvallen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren.

De NHG 2021 stelt ook dat preventieve behandeling naar verwachting migraineaanvallen met 20-50% zal verminderen.

De beslissing over wanneer te beginnen met migraine profylaxe kan het best gebaseerd zijn op het vaststellen van de impact van migraine op elke patiënt, in plaats van alleen te focussen op het absolute aantal hoofdpijnaanvallen of migraineaanvallen per maand (SIGN 2022). Hoewel sommige richtlijnen ook vermelden om preventieve behandeling te overwegen na ten minste 2 migrainedagen per maand (NHG 2021, Eigenbrodt 2021).

SIGN 2022 beveelt propranolol (80-160 mg per dag) aan als eerstelijns profylactische behandeling voor patiënten met episodische of chronische migraine. Topiramaat (50-100 mg per dag) wordt ook aanbevolen.

Amitriptyline (25-150 mg 's nachts) moet worden overwogen en bij patiënten die amitriptyline niet verdragen moet een minder sederend tricyclisch antidepressivum worden overwogen.

Candesartan (16 mg per dag) en natriumvalproaat (400-1500 mg per dag) kunnen worden overwogen. Flunarizine (10 mg per dag) moet worden overwogen. Er is onvoldoende bewijs om een aanbeveling voor pizotifen te ondersteunen, maar het is een beproefde therapie die veel wordt gebruikt.

Botulinetoxine A en de CGRP-monoklonale antilichamen worden alleen aanbevolen wanneer overmatig medicijngebruik is aangepakt en patiënten adequaat zijn behandeld met drie of meer orale profylactische behandelingen voor migraine. Botulinetoxine A wordt alleen aanbevolen voor chronische migraine. Fremanezumab en galcenezumab worden aanbevolen voor episodische migraine en zijn te overwegen voor chronische migraine. Erenumab wordt alleen aanbevolen voor episodische migraine.

Een profylactische behandeling moet ten minste drie maanden worden toegepast bij de maximaal getolereerde dosis alvorens te besluiten of zij al dan niet doeltreffend is.

NICE 2021 beveelt aan topiramaat of propranolol aan te bieden, rekening houdend met de voordelen en risico's van elke optie. Zij waarschuwen bijvoorbeeld voor de risico's van topiramaat: foetale misvormingen, verminderde effectiviteit van hormonale anticonceptiva. Zij bevelen aan amitriptyline te overwegen. Verder adviseren zij mensen te adviseren dat riboflavine (400 mg eenmaal daags) bij sommige mensen effectief kan zijn om de frequentie en intensiteit van migraine te verminderen. Evalueer 6 maanden na het begin van de profylactische behandeling de noodzaak van voortzetting van de migraineprofylaxe.

NHG 2021 beveelt bèta-blokkers (metoprolol, propranolol) of candesartan aan als eerste stap voor de profylactische behandeling van episodische migraine. Op basis van het veiligheidsprofiel is er onder de bèta-blokkers een voorkeur voor metoprolol (selectief) boven propranolol (niet-selectief). Bouw na 3 maanden de bèta-blokkers of candesartan op maximale dosis af, ingeval van onvoldoende effectiviteit. In geval van effectiviteit, de bèta-blokkers of candesartan na 6-12 maanden afbouwen.

NHG 2021 beveelt als tweede stap aan om bij onvoldoende effectiviteit te wisselen tussen bèta-blokkers en candesartan.

Amitriptyline wordt aanbevolen als derde stap na falen (of contra-indicatie) met bèta-blokkers en candesartan. Patiënten mogen in de eerste week van de behandeling tot doses van 75 mg niet autorijden. Overweeg een ECG vóór aanvang van amitriptyline bij patiënten met bekende hart- en vaatziekten en bij oudere patiënten (>65 jaar). Bij onvoldoende effectiviteit, amitriptyline na 3 maanden afbouwen. Bij voldoende effectiviteit, de behandeling na 6-12 maanden afbouwen. Voor alle profylactische behandelingen beveelt de richtlijn aan de effectiviteit na ten minste 3 maanden gebruik te evalueren. Bij goede effectiviteit de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden voortzetten. Daarna de behandeling op proef afbouwen en opnieuw beginnen als de symptomen toenemen.

Volg voor chronische migraine de profylactische behandeling zoals aanbevolen voor episodische migraine na uitsluiting van hoofdpijn door medicatieovergebruik of na aanhoudende symptomen ondanks het staken van alle pijnstillers en triptanen.

In de tweedelijnszorg zijn topiramaat en valproaat ook opties naast candesartan, bèta-blokkers en amitriptyline. Botulinetoxine A heeft een beperkte plaats in de behandeling van chronische migraine.

Voor Eigenbrodt 2021 kunnen preventieve behandelingen, net als voor acute geneesmiddelen, worden ingedeeld in eerstelijns, tweedelijns en derdelijns opties. Medicatiekeuze en volgorde van gebruik zijn echter afhankelijk van lokale praktijkrichtlijnen en lokale beschikbaarheid, kosten en beleid rond terugbetaling. Eigenbrodt 2021 beveelt bèta-blokkers (atenolol, bisoprolol, metoprolol of propranolol), topiramaat of candesartan aan als eerstelijnsmedicatie. Flunarizine, amitriptyline of (bij mannen) natriumvalproaat worden aanbevolen als tweedelijns geneesmiddelen. CGRP-monoklonale antilichamen zijn te overwegen als derdelijns geneesmiddelen.

Er worden geen aanbevelingen gedaan voor andere therapeutische opties, zoals melatonine, magnesium en riboflavine, aangezien er weinig bewijs voor de doeltreffendheid ervan beschikbaar is en het gebruik ervan in de klinische praktijk beperkt is.

Als een therapeutische dosis van een oraal preventief geneesmiddel na 2-3 maanden niet werkzaam is, moet een alternatief worden geprobeerd. Voor CGRP-monoklonale antilichamen moet de effectiviteit pas na 3-6 maanden worden beoordeeld. Voor onabotulinumtoxineA moet de effectiviteit na 6-9 maanden worden beoordeeld.

FR 2021 beveelt propranolol of metoprolol aan als eerstelijns medicatie voor episodische migraine. Als bèta-blokkers niet geschikt zijn, worden amitriptyline, candesartan of topiramaat aanbevolen als eerstelijns medicatie, afhankelijk van de voorkeuren en comorbiditeiten van de patiënt. Na falen van de eerste profylaxe, schakel over op een tweede aanbevolen geneesmiddel. Na falen van 2 profylactische medicijnen en minder dan 8 migrainedagen/maand, schakel over op een ander aanbevolen medicijn, afhankelijk van de voorkeuren en comorbiditeiten van de patiënt. Na falen van ten minste 2 profylactische medicijnen en ten minste 8 migrainedagen/maand worden CGRP-monoklonale antilichamen (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) aanbevolen. Na falen van een CGRP-monoklonaal antilichaam bij een patiënt met refractaire migraine, schakel over op een ander CGRP-monoklonaal antilichaam met of zonder orale profylactische medicatie. Bij chronische migraine wordt topiramaat aanbevolen als eerstelijns medicatie. Als topiramaat niet geschikt is, schrijf dan een andere aanbevolen profylaxe voor, afhankelijk van de voorkeuren en

comorbiditeiten van de patiënt. Na falen van de eerste orale profylaxe, schakel over op een tweede aanbevolen oraal geneesmiddel. Na falen van ten minste 2 profylactische orale behandelingen, waaronder topiramaat, wordt onabotulinumtoxine A of een CGRP-monoklonaal antilichaam (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) aanbevolen. Na falen van een CGRP-monoklonaal antilichaam bij een patiënt met refractaire migraine, schakel over op een ander CGRP-monoklonaal antilichaam of op onabotulinumtoxine A, beide met of zonder orale profylactische medicatie.

Bij chronische migraine met hoofdpijn door medicatieovergebruik wordt eerstelijns profylactische medicatie aanbevolen en het ambulant afbouwen van de overmatig gebruikte acute medicatie. Aanbevolen wordt de profylaxe gedurende 6-12 maanden voort te zetten, in geval van effectiviteit en goede verdraagbaarheid, daarna langzaam af te bouwen alvorens stopzetting te overwegen.

EUR 2022 is een richtlijn over CGRP-monoklonale antilichamen voor de preventie van migraine. Voor episodische en chronische migraine worden eptinezumab (niet beschikbaar in België), erenumab, fremanezumab en galcanezumab aanbevolen. Voorts beveelt EUR 2022 erenumab boven topiramaat aan als preventieve behandeling.

De richtlijn bevat ook verschillende consensusverklaringen van experts. De auteurs stellen voor CGRP-monoklonale antilichamen op te nemen als eerstelijnsbehandeling. Er wordt voorgesteld de effectiviteit te evalueren na een behandeling van minimaal 3 opeenvolgende maanden. Er wordt voorgesteld een pauze in te lassen in de behandeling met CGRP-monoklonale antilichamen na 12-18 maanden onafgebroken behandeling en de behandeling te hervatten als de migraine verergert. Als dat nodig wordt geacht, moet de behandeling worden voortgezet zolang dat nodig is. Er is onvoldoende bewijs om suggesties te doen voor de combinatie met andere profylactische medicatie. Er is onvoldoende bewijs voor de mogelijke voordelen van het wisselen tussen CGRP-monoklonale antilichamen, maar het kan een optie zijn.

De auteurs suggereren voorzichtigheid en beslissingen geval per geval te nemen bij het overwegen van CGRP-monoklonale antilichamen in aanwezigheid van vaatziekten of risicofactoren en het fenomeen van Raynaud. Zij suggereren voorzichtigheid bij het gebruik van erenumab bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige constipatie.

### 5.3 Hoofdpijn door medicatieovergebruik

#### Samenvatting

Opioïden buiten beschouwing gelaten, geven de meeste richtlijnen de voorkeur aan abrupt stoppen boven langzaam afbouwen van analgetica en triptanen (NICE 2021, NHG 2021, Eigenbrodt 2021). SIGN 2022 beveelt aan de strategie af te stemmen op de individuele patiënt.

Er bestaan verschillen tussen de richtlijnen over preventieve therapie en de vraag of deze tijdens het stoppen van medicatie passend is. Eigenbrodt 2021 vermeldt dat dit onderwerp onderwerp van discussie blijft. Voor SIGN 2022 moet het worden afgestemd op de individuele patiënt. Voor NICE 2021 en Eigenbrodt 2021 kan het naast stoppen van medicatie worden overwogen. Eigenbrodt 2021 vermeldt dat recent bewijs suggereert dat de beste therapeutische strategie stoppen van medicatie is in combinatie met preventieve behandeling vanaf het begin. Voor NHG 2021 kan het nut van preventieve behandeling pas worden beoordeeld nadat triptanen gedurende 2 maanden en pijnstillers gedurende 3 maanden zijn gestopt, rekening houdend met eventueel resterende symptomen na deze periode.

SIGN 2022 stelt dat de keuze van de strategie om overmatig medicijngebruik aan te pakken moet worden afgestemd op de individuele patiënt en kan worden beïnvloed door comorbiditeiten. Tot de strategieën behoren abrupt stoppen alleen en een preventieve behandeling kan dan later worden overwogen; abrupt stoppen en onmiddellijk een preventieve behandeling starten; een preventieve behandeling starten zonder stoppen van medicatie. Prednisolon mag niet routinematig worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met hoofdpijn door medicatieovergebruik.

NICE 2021 beveelt aan om mensen te adviseren om gedurende ten minste 1 maand te stoppen met het gebruik van alle overgebruikte acute medicatie tegen hoofdpijn en om abrupt in plaats van geleidelijk te stoppen. Aanbevolen wordt om naast het staken van overgebruikte medicatie ook profylactische behandeling te overwegen. De richtlijn beveelt aan niet routinematig *inpatient withdrawal* aan te bieden voor hoofdpijn door medicatieovergebruik. Specialistische verwijzing en/of *inpatient withdrawal* van overgebruikte medicatie moet worden overwogen bij mensen die sterke opioïden gebruiken, of relevante comorbiditeiten hebben, of bij wie eerdere herhaalde pogingen tot stoppen van overgebruikte medicatie niet succesvol waren. Evalueer de diagnose van hoofdpijn door medicatieovergebruik en de verdere aanpak 4-8 weken na het begin van het stoppen van overgebruikte medicatie.

NHG 2021 adviseert abrupte stopzetting van analgetica en triptanen. Stop triptanen gedurende 2 maanden en analgetica gedurende 3 maanden. Pas na deze periode kunnen eventueel resterende symptomen worden beoordeeld en kan worden nagegaan of preventieve behandeling zinvol is. Bij het staken van triptanen treedt sneller verbetering op (na 7-10 dagen) dan bij het staken van pijnstillers (na 2-3 weken).

Prednison wordt niet aanbevolen als ondersteuning tijdens het stoppen van pijnstillers en/of triptanen. Frequentie controle na stoppen is belangrijk om terugval te voorkomen. Verwijzing voor klinische opname als ondersteuning bij staken van analgetica en triptanen wordt niet aanbevolen. Overweeg verwijzing naar een in hoofdpijn gespecialiseerde neuroloog/hoofdpijncentrum voor poliklinische begeleiding na een eerder mislukte poging tot staken van de medicatie of als de huisarts en/of de patiënt inschatten dat staken van de medicatie moeizaam is, op basis van factoren als inzicht van de patiënt, mate van probleemoplossend vermogen van de patiënt (motivatie en medewerking) en comorbiditeit.

Eigenbrordt 2021 geeft de voorkeur aan het abrupt staken van overgebruikte medicatie (geen opioïden). Dit kan in de eerstelijnszorg worden aangepakt, tenzij het gaat om verslavende middelen (bijv. opioïden). De richtlijnen stellen dat preventieve therapie kan worden gestart parallel aan het stoppen van overgebruikte medicatie of bij het opnieuw optreden van de hoofdpijn, hoewel dit onderwerp onderwerp van discussie blijft.

Voor patiënten met chronische migraine wordt verwijzing naar gespecialiseerde zorg aanbevolen.

FR 2021 beveelt voor chronische migraine met hoofdpijn door medicatieovergebruik eerstelijns profylactische medicatie aan en adviseert overgebruikte acute medicatie ambulant te stoppen.

EUR 2022 stelt voor CGRP-monoklonale antilichamen aan te bieden aan patiënten met migraine en medicatieovergebruik.



## 5.4 Specifieke populaties - Ouderen

### Samenvatting

De richtlijnen bevatten geen aanbevelingen voor de farmacologische behandeling van oudere patiënten met migraine. Eigenbrodt 2021 vermeldt voor deze leeftijdsgroep de beperkte evidentie voor alle geneesmiddelen en het verhoogde risico op geneesmiddelspecifieke bijwerkingen. Verder vermelden zij dat klinici wordt geadviseerd de bloeddruk bij oudere patiënten met migraine die triptanen gebruiken regelmatig te controleren, naast periodieke beoordeling van cardiovasculaire risicofactoren.

## 5.5 Specifieke populaties - Migraine geassocieerd met menstruatie

### 5.5.1 Acute farmacologische behandeling

### Samenvatting

Voor de acute behandeling van menstruele migraine wordt aanbevolen de aanbevelingen voor elke migraineaanval te volgen (NHG 2021, FR 2021).

SIGN 2022 beveelt triptanen aan voor de behandeling van acute migraine die gepaard gaat met menstruatie. Er zijn geen andere aanbevelingen voor deze populatie.

NHG 2021 heeft een voorkeur voor NSAID boven triptanen omdat NSAID vaak ook effectief zijn tegen menstruatieklasten zoals hevige menstruatiebloedingen. Bovendien gaat kortdurend gebruik van NSAID gepaard met minder bijwerkingen dan bij triptanen.

### 5.5.2 Farmacologische preventie

### Samenvatting

Bij menstruele migraine moet onderscheid worden gemaakt tussen "menstruatiegerelateerde" migraine en "pure menstruele migraine". Bij pure menstruele migraine treden de aanvallen uitsluitend op tijdens de menstruatie. Bij menstruatiegerelateerde migraine treden de aanvallen ook op andere momenten van de maand op. Beide soorten migraine zijn vaak moeilijker te behandelen dan andere soorten migraine.

De richtlijnen bevelen aan om een perimenstruele preventieve behandeling te overwegen wanneer geoptimaliseerde acute medicatietherapie niet volstaat voor patiënten met menstruele migraine. Triptanen of NSAID worden aanbevolen op de dagen dat migraine wordt verwacht. Dit is vaak 2 dagen voor tot 3 dagen na de menstruatie bij patiënten met voorspelbare menstruatiegerelateerde migraine.

SIGN 2022 stelt dat frovatriptan (2,5 mg tweemaal daags) moet worden overwogen en dat zolmitriptan (2,5 mg driemaal daags) of naratriptan (2,5 mg tweemaal daags) alternatieven zijn voor de behandeling van perimenstruele migraine. NICE 2021 stelt ook dat frovatriptan (2,5 mg tweemaal daags) of zolmitriptan (2,5 mg tweemaal of driemaal daags) moeten worden overwogen voor de behandeling van voorspelbare menstruatiegerelateerde migraine.

NHG 2021 adviseert het gebruik van NSAID (ibuprofen of naproxen) als eerste keus en triptanen als tweede keus voor de profylactische behandeling van pure menstruele migraine. Voor menstruatiegerelateerde migraine, waarvoor ook op andere momenten van de maand geneesmiddelen worden gebruikt, kan profylactisch gebruik van NSAID of triptanen leiden tot hoofdpijn door medicatieovergebruik, en wordt daarom afgeraden voor menstruatiegerelateerde migraine.

Eigenbrodt 2021 raadt aan een langwerkend NSAID (bijvoorbeeld naproxen) of triptaan (bijvoorbeeld frovatriptan of naratriptan) te overwegen.

FR 2021 beveelt perimenstruele profylactische strategieën op korte termijn met NSAID, triptanen en estradiol voor transdermale toediening niet aan. (Sterkte van de aanbeveling: sterk tegen)

Meerdere richtlijnen stellen dat vrouwen met pure menstruele migraine zonder aura baat kunnen hebben bij continu gebruik (dus zonder pauze) van gecombineerde hormonale anticonceptiva (NHG 2021, Eigenbrodt 2021, FR 2021) of bij een verkort hormoonvrij interval (FR 2021). De patiënte moet deze anticonceptiva (NHG 2021, FR 2021) echter al gebruiken en een regelmatige menstruatiecycclus hebben. Gecombineerde hormonale anticonceptiva zijn gecontra-indiceerd bij vrouwen met migraine met aura.

Anticonceptiva met alleen progestagenen als profylactische behandeling voor menstruele migraine wordt niet aanbevolen (NHG 2021).

## 5.6 Specifieke populaties - Zwangerschap, anticonceptie en menopauze

### Samenvatting

#### Zwangerschap: acute behandeling

In de richtlijnen wordt paracetamol aanbevolen als eerste keuze tijdens elk trimester van de zwangerschap, vanwege het veiligheidsprofiel.

Tijdens de zwangerschap zijn NSAID in het 3e trimester gecontra-indiceerd (alle richtlijnen). NHG 2021 stelt alleen NSAID incidenteel te gebruiken in een zo laag mogelijke dosis in de eerste 2 trimesters. Volgens Eigenbrodt 2021 kunnen NSAID alleen in het 2<sup>e</sup> trimester worden gebruikt. Voor FR 2021 zijn NSAID en aspirine (> 500 mg/dag) gecontra-indiceerd na het 2<sup>e</sup> trimester, en wordt aanbevolen het gebruik ervan te beperken vóór het 2<sup>e</sup> trimester. SIGN 2022 stelt ook dat aspirine, in doses voor migraine, niet mag worden gebruikt in het derde trimester van de zwangerschap.

Triptanen kunnen worden gebruikt na falen van paracetamol of NSAID. Triptanen kunnen in alle trimesters van de zwangerschap worden gebruikt.

Van de triptanen heeft sumatriptan de voorkeur (SIGN 2022, NHG 2021, FR 2021). NHG 2021 beveelt naast sumatriptan geen andere triptanen aan. Voor FR 2021 kan rizatriptan of zolmitriptan worden gebruikt na falen van sumatriptan (na falen van paracetamol). Eigenbrodt 2021 stelt dat triptanen alleen onder strikte supervisie van een specialist mogen worden gebruikt vanwege beperkte veiligheidsdata.

Voor misselijkheid geassocieerd met migraine tijdens de zwangerschap kan metoclopramide worden gebruikt (NHG 2021, Eigenbrodt 2021). Domperidon wordt ontraden (NHG 2021).

FR 2021 geeft ook aanbevelingen voor vrouwen met een zwangerschapswens. Paracetamol wordt aanbevolen voor lichte aanvallen en triptanen voor matige tot ernstige aanvallen. NSAID en aspirine (> 500 mg/dag) moeten worden vermeden vanwege het mogelijke risico van een vroege miskraam.

### Zwangerschap: preventie

SIGN 2022 vermeldt dat vrouwen met migraine zonder aura ernaar moeten streven om vóór de zwangerschap te stoppen met profylactische behandelingen, aangezien migraine zonder aura vaak verbetert tijdens de zwangerschap.

Verder vermeldt de richtlijn dat er geen bewijs is gevonden waarop aanbevelingen voor preventieve behandelingen voor vrouwen tijdens de zwangerschap kunnen worden gebaseerd.

NICE 2021 raadt aan advies van de specialist in te winnen als profylactische behandeling voor migraine nodig is.

NHG 2021 adviseert de profylactische behandeling van migraine te stoppen als er sprake is van een kinderwens. Verwijs naar de neuroloog bij ernstige klachten en/of onvoldoende effect van de acute behandeling.

Eigenbrodt 2021 stelt dat profylactische behandeling tijdens de zwangerschap het beste kan worden vermeden. Indien geïndiceerd, ondersteunen de beste beschikbare gegevens propranolol of, indien propranolol gecontra-indiceerd is, amitriptyline. Beide moeten onder toezicht van een specialist worden gebruikt. Topiramaat, candesartan en natriumvalproaat zijn gecontra-indiceerd.

Wanneer farmacologische profylaxe noodzakelijk is, beveelt FR 2021 propranolol, metoprolol of amitriptyline aan tijdens de zwangerschap. Valproïnezuur, topiramaat, candesartan, lisinopril en alle ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. In geval van hinderlijke migraine tijdens de zwangerschap moet de patiënt zowel door een neuroloog als door een gynaecoloog worden behandeld.

Wegens het ontbreken van gegevens mogen CGRP-monoklonale antilichamen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (SIGN 2022, FR 2021). Een *washout* van 6 maanden wordt geadviseerd alvorens een zwangerschap te proberen (SIGN 2022). EUR 2022 stelt voor CGRP-monoklonale antilichamen te vermijden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

### Tijdens de lactatie

SIGN 2022 raadt aan geen CGRP-monoklonale antilichamen te gebruiken tijdens de borstvoeding wegens beperkte gegevens. Topiramaat mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het aanwezig kan zijn in de moedermelk.

NHG 2021 stelt dat tijdens de lactatie paracetamol, NSAID (bij voorkeur ibuprofen), domperidon en metoclopramide veilig kunnen worden gebruikt. Domperidon heeft de voorkeur boven metoclopramide. Overweeg sumatriptan bij onvoldoende effect van deze middelen.

De richtlijn beveelt aan patiënten met ernstige symptomen tijdens de lactatie door te verwijzen naar de neuroloog.

Eigenbrodt 2021 adviseert bij vrouwen die borstvoeding geven paracetamol als eerste keus (hoewel ibuprofen en sumatriptan ook veilig worden geacht) voor acute behandeling. Het is aanbevolen preventieve medicatie waar mogelijk te vermijden. Als preventieve medicatie nodig is, is propranolol de aanbevolen eerste keus, omdat dit het beste veiligheidsprofiel heeft.

EUR 2022 stelt voor CGRP-monoklonale antilichamen te vermijden bij vrouwen die borstvoeding geven.

## Samenvatting

### Patiënten met aura: anticonceptie

Twee richtlijnen (Eigenbrodt 2021, FR 2021) stellen dat gecombineerde hormonale anticonceptiva voor anticonceptie gecontra-indiceerd zijn vanwege een verhoogd risico op een beroerte.

Anticonceptiva met alleen progestagenen zijn wel mogelijk (FR 2021). NICE 2021 adviseert deze niet routinematig aan te bieden. NHG 2021 stelt dat ze relatief gecontra-indiceerd zijn en in combinatie met roken een absolute contra-indicatie.

### Patiënten zonder aura: anticonceptie

FR 2021 geeft aanbevelingen.

Elke hormonale anticonceptie kan worden gebruikt in afwezigheid van enige arteriële risicofactor.

Bij aanwezigheid van  $\geq 1$  arteriële risicofactor is orale gecombineerde anticonceptie gecontra-indiceerd; anticonceptiva met alleen progestagenen zijn mogelijk. Arteriële risicofactoren zijn: leeftijd > 35; roken; familiale voorgeschiedenis van beroerte of myocardinfarct; arteriële hypertensie; dyslipidemie; diabetes; obesitas.

Voor continu gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva ter preventie van menstruele migraine: zie rubriek "migraine geassocieerd met menstruatie".

## Samenvatting

### Menopauze

NHG 2021 beveelt geen hormonale behandeling aan voor een toename van migraineaanvallen tijdens de menopauze.

FR 2021 vermeldt dat de impact van hormonale substitutie therapie op het verloop van migraine onderwerp van discussie is. Hormonale substitutie therapie is niet gecontra-indiceerd bij migraine zonder andere vasculaire risicofactoren.

## 5.7 Specifieke populaties - Kinderen

### 5.7.1 Acute farmacologische behandeling

#### Samenvatting

US\_treatment 2019 is een richtlijn voor migraine bij zowel kinderen als adolescenten. De richtlijn beveelt ibuprofen orale oplossing (10 mg/kg) aan als initiële behandelingsoptie voor kinderen en adolescenten. Voor adolescenten worden sumatriptan/naproxen orale tablet (10/60, 30/180, 85/500 mg), zolmitriptan neusspray (5 mg), sumatriptan neusspray (20 mg), rizatriptan orale desintegrerende tablet (5 of 10 mg), of almotriptan orale tablet (6,25 of 12,5 mg) aanbevolen. Het wordt aanbevolen triptanen te wisselen om het meest effectieve middel te vinden. Niet-orale geneesmiddelen worden aanbevolen wanneer de hoofdpijn snel in hevigheid toeneemt, gepaard gaat met misselijkheid of braken, of wanneer orale formuleringen geen verlichting van de pijn bieden.

Na falen van triptanen bij adolescenten wordt ibuprofen of naproxen naast een triptaan aanbevolen. Triptanen zijn veilig voor adolescenten tijdens een typische aura, maar triptanen kunnen effectiever zijn als zij bij het begin van de hoofdpijn worden ingenomen. Triptanen worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische vaatziekten of bijkomende geleidingsstoornissen.

Anti-emetica worden aanbevolen voor kinderen en adolescenten die veel misselijkheid of braken ervaren; neussprayformules van zolmitriptan en sumatriptan kunnen bij deze patiënten gemakkelijker zijn.

De aanbevelingen van SIGN 2022 en NICE 2021 gelden naast volwassenen ook voor adolescenten. NICE 2021 beveelt aan bij jongeren van 12 tot 17 jaar een nasale triptaan te overwegen in plaats van een orale triptaan. Aspirine bevattende preparaten mogen niet worden aangeboden aan jongeren onder de 16 jaar vanwege het verband met het syndroom van Reye.

NHG 2021 beveelt paracetamol aan als eerste stap bij het begin van migraine bij kinderen. Na falen van paracetamol wordt ibuprofen aanbevolen als tweede stap. Andere NSAID en aspirine worden niet aanbevolen voor kinderen. Combinaties van paracetamol met ibuprofen worden niet aanbevolen.

Na falen van paracetamol of ibuprofen worden triptanen aanbevolen als derde stap. Voor leeftijd <12 jaar wordt verwijzing naar een (kinder)neuroloog of kinderarts aanbevolen. Voor leeftijd  $\geq 12$  jaar, overweeg sumatriptan neusspray of orale rizatriptan. Triptanen worden aanbevolen bij het begin van migraine. Ze worden niet aanbevolen bij het begin van aura of in de prodromale fase. Als er geen effect is, heeft een tweede dosis triptaan geen zin. Als er een respons is, is een tweede dosis sumatriptan na 2 uur toegestaan. Een tweede dosis rizatriptan is niet zinvol.

Voor de leeftijd <12 jaar of <35 kg, schrijf geen anti-emetica zoals metoclopramide, domperidon en ondansetron voor wegens extrapiramidale bijwerkingen en het gebrek aan bewijs bij migraine. Voor leeftijd  $\geq 12$  jaar of  $\geq 35$  kg, overweeg domperidon naast paracetamol of NSAID voor ernstige misselijkheid en/of braken. Domperidon zo kort mogelijk en in een zo laag mogelijke dosering voorschrijven.

Eigenbrodt 2021 stelt dat bij kinderen en adolescenten met migraine bedrust alleen voldoende kan zijn. Zo niet, dan wordt ibuprofen in een dosis aangepast aan het lichaamsgewicht aanbevolen voor acute behandeling. De richtlijn geeft geen formele aanbevelingen voor triptanen, maar vermeldt dat een voordeel van triptanen niet is aangetoond bij kinderen, waarschijnlijk door een hoge placeborespons in klinisch onderzoek. Voorts wordt vermeld dat voor adolescenten (12-17 jaar) er aanwijzingen zijn dat neussprayformules van sumatriptan en zolmitriptan het meest effectief zijn.

Domperidon kan worden gebruikt tegen misselijkheid bij adolescenten van 12-17 jaar, hoewel orale toediening het braken waarschijnlijk niet zal voorkomen.

## 5.7.2 Farmacologische preventie

### Samenvatting

Behalve voor volwassenen gelden de aanbevelingen van SIGN 2022 en NICE 2021 ook voor adolescenten.

De richtlijnen benadrukken het gebrek aan bewijs voor preventieve behandeling bij kinderen en de noodzaak om door te verwijzen naar gespecialiseerde zorg.

US\_prevention\_2019 beveelt aan de hoge placeborespons in klinische studies te bespreken en dat de meeste preventieve geneesmiddelen niet superieur waren aan placebo bij kinderen en adolescenten. Rekening houdend met de beperkingen van het huidige beschikbare bewijs, is *shared decision making* vereist voor een kortdurende testbehandeling (minimaal 2 maanden) met preventieve geneesmiddelen. Het wordt aanbevolen het bewijs voor amitriptyline in combinatie met cognitieve gedragstherapie, topiramaat en propranolol voor de preventie van migraine in deze populatie te bespreken. Dit omvat de mogelijke bijwerkingen van amitriptyline zoals het risico op suïcide en de bijwerkingen van topiramaat en propranolol bij kinderen en adolescenten.

US\_prevention\_2019 geeft ook aanbevelingen voor de begeleiding van patiënten die zwanger kunnen worden. Het wordt aanbevolen het teratogene effect van topiramaat en valproaat in overweging te nemen en patiënten die deze geneesmiddelen krijgen aangeboden te adviseren over mogelijke effecten op de ontwikkeling van foetussen en kinderen. Adviseer deze patiënten over de mogelijke verminderde effectiviteit van orale gecombineerde hormonale anticonceptiva in combinatie met topiramaat, met name bij doses van meer dan 200 mg per dag. Wanneer topiramaat of valproaat wordt voorgeschreven, bespreek dan met hun zorgverlener de optimale anticonceptiemethoden tijdens de behandeling. Dagelijkse foliumzuursuppletie aan patiënten in de vruchtbare leeftijd die topiramaat of valproaat gebruiken, wordt aanbevolen.

NHG 2021 stelt dat de werkzaamheid van preventieve behandeling bij kinderen onzeker is en dat in de tweedelijnszorg propranolol, candesartan en flunarizine worden gebruikt. Overweeg verwijzing voor preventieve behandeling naar een specialist bij hoge frequentie van aanvallen ( $\geq 2$  per maand), langdurige aanvallen, ineffectieve acute behandeling, of frequent schoolverzuim.



Eigenbrodt 2021 adviseert verwijzing naar specialistische zorg als acute medicatie onvoldoende pijnstilling geeft. Zij stellen dat propranolol, amitriptyline en topiramaat in de praktijk worden gebruikt voor preventieve behandeling.

## 5.8 Follow-up van de behandeling

### 5.8.1 Volwassenen

#### Samenvatting

SIGN 2022 biedt een checklist voor informatieverstrekking aan patiënten. Daarin worden punten besproken waarmee rekening moet worden gehouden bij het eerste consult van de huisarts, bij de eerste follow-up na 2-8 weken, bij een vervolgcontrole na 6-8 weken en verdere follow-ups.

Voor hoofdpijn door medicatieovergebruik: zie rubriek "hoofdpijn door medicatieovergebruik".

Eigenbrodt 2021 stelt dat de eerstelijnszorg verantwoordelijk zou moeten zijn voor de zorg van patiënten met migraine op lange termijn, het handhaven van stabiliteit en het reageren op veranderingen. Terugverwijzing van specialist naar eerstelijnszorg moet tijdig gebeuren en gepaard gaan met een uitgebreid behandelplan. De patiënt kan worden terugverwezen naar de eerstelijnszorg zodra duurzame effectiviteit met preventieve therapie gedurende maximaal 6 maanden is verkregen zonder substantiële behandelingsgerelateerde bijwerkingen.

#### Acute farmacologische behandeling

In de aanbevelingen over de timing van de behandeling is de volgende informatie gevonden. SIGN 2022 stelt dat een acute behandeling één keer wordt gegeven, met de mogelijkheid van herhaling na twee uur (met dezelfde of een andere behandeling) indien de respons onvoldoende is.

NHG 2021 adviseert zo nodig ibuprofen bij aanhoudende of terugkerende pijn na 6 uur te herhalen en naproxen na 12 uur. Als een triptaan effectief is maar de hoofdpijn terugkeert, kan na twee uur nog een tablet worden toegediend of gekozen worden voor een combinatietherapie. Overweeg combinatietherapie (triptaan + NSAID) als eerste behandeling bij patiënten bij wie een triptaan aanvankelijk effectief was maar de migraine binnen 24 uur terugkeerde.

Eigenbrodt 2021 stelt dat bij terugval (terugkeer van de symptomen binnen 48 uur) na een schijnbaar succesvolle behandeling met triptanen, patiënten hun triptaanbehandeling kunnen herhalen of het triptaan kunnen combineren met gelijktijdige inname van snelwerkende formuleringen van naproxen natrium, ibuprofen lysine of diclofenac kalium.

FR 2021 beveelt een NSAID aan bij lichte hoofdpijn en de toevoeging van een triptaan bij onvoldoende respons na een uur. Bij matige of ernstige hoofdpijn wordt een triptaan aanbevolen en de toevoeging van een NSAID bij onvoldoende respons na één uur.

De richtlijnen bevelen aan de effectiviteit van de acute behandeling na 2-3 aanvallen te evalueren. Wanneer de behandeling als effectief wordt beschouwd, beveelt NHG 2021 aan de behandeling eenmaal per jaar te controleren.

Eigenbrodt 2021 en FR 2021 adviseren The Migraine Treatment Questionnaire (mTOQ) bij elk bezoek om de acute behandeling te beoordelen. Eigenbrodt 2021 beveelt ook de acht-item HURT-vragenlijst (Headache Under-Response to Treatment) aan om de effectiviteit van een interventie te beoordelen. Dit instrument genereert ook suggesties voor veranderingen om de effectiviteit te verbeteren. Andere richtlijnen bevelen het gebruik van hoofdpijndagboeken aan, maar specificeren niet welke instrumenten.

FR 2021 bevat aanbevelingen voor de diagnose van resistentie tegen NSAID of triptanen. Resistentie tegen NSAID wordt pas vastgesteld na volledige ineffectiviteit van ten minste twee NSAID, gebruikt in adequate dosis en adequate toedieningsvorm, elk getest op ten minste drie verschillende aanvallen. Dezelfde aanbeveling geldt voor triptanen. Andere richtlijnen bevelen aan om te wisselen tussen NSAID of tussen triptanen, maar stellen geen limiet aan het aantal keren dat men kan wisselen voordat de diagnose resistentie wordt gesteld. Eigenbrodt 2021 wijst erop dat een conclusie dat de behandeling heeft gefaald met de nodige voorzichtigheid moet worden genomen en altijd moet worden voorafgegaan door een grondig onderzoek van de onderliggende redenen. In sommige gevallen kunnen schijnbare onsuccesvolle behandelingen worden verholpen.

#### Farmacologische preventie

SIGN 2022 vermeldt dat profylactische behandeling gedurende ten minste drie maanden in de maximaal getolereerde dosis moet worden gebruikt alvorens te besluiten of zij al dan niet doeltreffend is. Bij veel patiënten kan profylactische medicatie met succes weer worden

afgebouwd en moet na zes tot twaalf maanden worden overwogen of voortdurende profylaxe nodig is.

NHG 2021 adviseert de preventieve behandeling na 2 weken op te volgen. Controleer op bijwerkingen en beoordeel de bloeddruk en hartslag bij gebruik van candesartan of een bèta-blokker. Verder, bepaal 2 weken na start van candesartan de eGFR.

Voor alle profylactische behandelingen beveelt de richtlijn aan de effectiviteit na ten minste 3 maanden gebruik te evalueren.

De auteurs bevelen aan de bèta-blokkers, candesartan of amitriptyline na 3 maanden in de maximumdosis af te bouwen bij onvoldoende effectiviteit (zie rubriek "farmacologische preventie"). Bij onvoldoende effect de bèta-blokkers of candesartan in 14 dagen afbouwen (een week halve dosis, dan een week kwart dosis). Bij goede effectiviteit de bèta-blokkers of candesartan in 14 dagen afbouwen (een week halve dosis, dan een week kwart dosis) op proef na 6-12 maanden. Bij onvoldoende effect amitriptyline na 3 maanden in 2-4 weken afbouwen (elke 1-2 weken de dosis halveren). Bij een goed effect na 6-12 maanden, amitriptyline op proef in 2-4 weken afbouwen (elke 1-2 weken de dosis halveren).

De frequentie van verdere controles wordt bepaald op basis van de effectiviteit, de noodzaak tot ophogen van de dosis en bijwerkingen. Bij een goed effect van de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden voortzetten. Daarna de behandeling op proef afbouwen en opnieuw starten als de klachten toenemen. Bij voortgezet gebruik eenmaal per jaar controleren.

Eigenbrodt 2021 beveelt aan de respons op de behandeling te evalueren kort na aanvang (na 2-3 maanden) of na een verandering van de behandeling en daarna regelmatig (om de 6-12 maanden).

Eigenbrodt 2021 stelt dat indien een therapeutische dosis van een oraal preventief geneesmiddel na 2-3 maanden niet werkzaam is, een alternatief moet worden geprobeerd. Voor CGRP-monoklonale antilichamen moet de effectiviteit pas na 3-6 maanden worden beoordeeld. Voor onabotulinumtoxineA moet de effectiviteit na 6-9 maanden worden beoordeeld.

In de richtlijnen staat dat voor de meeste preventieve geneesmiddelen de klinische ervaring leert dat een pauze kan worden overwogen wanneer de behandeling gedurende 6-12 maanden succesvol is geweest. Het doel van pauzeren is na te gaan of de preventieve behandeling kan worden gestaakt, waardoor het risico van onnodige blootstelling aan geneesmiddelen tot een minimum wordt beperkt en sommige patiënten hun migraine alleen met acute geneesmiddelen kunnen behandelen. Een nuttige maatstaf om de mate van succes van de preventieve behandeling te kwantificeren is de berekening van de procentuele vermindering van het aantal maandelijks

migrainedagen of het aantal maandelijks dagen met matige tot ernstige hoofdpijn. Er is echter een pragmatische aanpak nodig en klinici moeten per geval beslissen om preventieve therapie te pauzeren.

FR 2021 beveelt aan de effectiviteit van preventieve behandeling te evalueren in de derde maand van de behandeling (weken 8-12), behalve voor onabotulinumtoxineA waarvan de effectiviteit na zes maanden moet worden geëvalueerd. De richtlijn beveelt het systematische gebruik van HIT-6- en HAD-schalen bij elk bezoek aan. De richtlijn geeft aanbevelingen voor het wisselen van profylaxe bij episodische en chronische migraine en voor profylaxe van resistente of refractaire migraine (zie rubriek "farmacologische preventie").

Als patiënten goed reageren op profylactische behandeling, bevelen de richtlijnen aan de noodzaak van profylactische behandeling te evalueren of deze na 6-12 maanden af te bouwen.

Voor CGRP-monoklonale antilichamen stelt EUR 2022 voor om de effectiviteit te evalueren na een behandeling van minimaal 3 opeenvolgende maanden. De richtlijn stelt voor een pauze in de behandeling met CGRP-monoklonale antilichamen te overwegen na 12-18 maanden onafgebroken behandeling en de behandeling te hervatten als de migraine verergert.

### **Setting van zorg of de rol van andere professionele zorgverleners**

SIGN 2022 beveelt aan verwijzing naar een neurologie/hoofdpijnkliniek te overwegen als drie of meer preventieve therapieën hebben gefaald.

NHG 2021 adviseert verwijzing naar een neuroloog met expertise in hoofdpijn als preventieve behandeling onvoldoende effect heeft.

De richtlijn vermeldt dat CGRP-monoklonale antilichamen mogelijke behandelingsopties zijn in de secundaire zorg.

Voor chronische migraine adviseert NHG 2021 de profylactische behandeling te volgen zoals aanbevolen voor episodische migraine na uitsluiting van hoofdpijn door medicatieovergebruik of na aanhoudende klachten ondanks het staken van alle pijnstillers en triptanen. De auteurs stellen zelf een behandeling te starten (eventueel in overleg met de neuroloog) of te verwijzen naar de neuroloog met expertise in hoofdpijn.

Wat betreft eerstelijnszorg en verwijzing tussen specialistische zorg en eerstelijnszorg, zie bovenstaande uitspraken van Eigenbrodt 2021.

#### Hoofdpijn door medicatieovergebruik

NICE 2021 beveelt aan niet routinematig *inpatient withdrawal* aan te bieden voor hoofdpijn door medicatieovergebruik. Specialistische verwijzing en/of *inpatient withdrawal* van overgebruikte medicatie moet worden overwogen bij mensen die sterke opioïden gebruiken, of relevante comorbiditeiten hebben, of bij wie eerdere herhaalde pogingen tot stoppen van overgebruikte medicatie niet succesvol waren.

NHG 2021 adviseert verwijzing naar een neuroloog gespecialiseerd in hoofdpijn/hoofdpijncentrum te overwegen voor poliklinische begeleiding na een eerder mislukte poging tot staken van medicatie of als de huisarts en/of patiënt inschatten dat staken van de medicatie moeilijk is, op basis van factoren als inzicht van de patiënt, mate van probleemoplossend vermogen (motivatie en medewerking) en comorbiditeit.

Eigenbrodt 2021 geeft de voorkeur aan het abrupt staken van te veel gebruikte medicijnen (geen opioïden). Dit kan worden beheerd in de eerstelijnszorg, tenzij het gaat om verslavende middelen (bijv. opioïden).

Voor patiënten met chronische migraine wordt aangeraden door te verwijzen naar gespecialiseerde zorg.

FR 2021 beveelt voor chronische migraine met hoofdpijn door medicatieovergebruik eerstelijns profylactische medicatie aan en adviseert overgebruikte acute medicatie ambulant te stoppen.

#### Menstruele migraine

FR 2021 beveelt aan om voor vrouwen met hinderlijke menstruele migraine de behandeling en vooral hormonale interventies te laten bepalen door de huisarts en een gynaecoloog.

#### Zwangerschap

SIGN 2022 beveelt in zijn aanbevelingen voor natriumvalproaat aan nader advies in te winnen over migraineprofylaxe voor vrouwen die zwanger zijn of een zwangerschap plannen.

NICE 2021 raadt aan specialistisch advies in te winnen als profylactische behandeling voor migraine nodig is.

NHG 2021 adviseert om bij ernstige klachten tijdens zwangerschap en/of lactatie en onvoldoende effect van acute behandeling door te verwijzen naar de neuroloog.

Eigenbrodt 2021 stelt dat triptanen alleen onder strikt toezicht van een specialist mogen worden gebruikt vanwege de beperkte veiligheidsgegevens.

Eigenbrodt 2021 stelt dat profylactische behandeling tijdens de zwangerschap het beste kan worden vermeden. Indien geïndiceerd, ondersteunen de beste beschikbare gegevens propranolol of, indien propranolol gecontra-indiceerd is, amitriptyline. Beide moeten onder toezicht van een specialist worden gebruikt.

FR 2021 beveelt aan dat patiënten bij hinderlijke migraine tijdens de zwangerschap zowel door een neuroloog als door een gynaecoloog worden begeleid.

## 5.8.2 Kinderen

### Samenvatting

US\_treatment 2019 en US\_prevention 2021 geven meerdere aanbevelingen over hoe kinderen, adolescenten en hun gezinnen te begeleiden. Bijvoorbeeld met betrekking tot migraine-gezonde gewoonten, waaronder aanpassing van levensstijl, het identificeren/ontkrachten/oplossen van migraine-triggers/verergerende factoren, en het vermijden van overmatig medicatiegebruik.

US\_prevention 2021 beveelt aan om bij het voorschrijven van preventieve behandelingen tegen migraine periodiek de effectiviteit van de medicatie en de bijwerkingen te controleren, en de patiënt en het gezin te adviseren over de risico's en voordelen van het stoppen met preventieve medicatie zodra de migraine goed onder controle is. Er is weinig informatie over wanneer preventieve behandeling moet worden gestopt, en het risico op terugval na stopzetting varieert.

NHG 2021 geeft aanbevelingen voor de follow-up van de acute behandeling van kinderen die in het algemeen vergelijkbaar zijn voor volwassenen. Bijvoorbeeld de evaluatie van de effectiviteit van de acute behandeling na 2-3 aanvallen.

Er zijn echter enkele verschillen. Na falen van paracetamol of ibuprofen worden triptanen aanbevolen als derde stap voor acute behandeling. Maar voor de leeftijd <12 jaar wordt verwijzing naar een (kinder)neuroloog of kinderarts aanbevolen. (zie rubriek "specifieke populatie-kinderen").

De auteurs bevelen aan een (kinder)neuroloog of kinderarts, met expertise in hoofdpijn bij kinderen, te raadplegen of door te verwijzen in geval van: twijfel over de diagnose, onvoldoende effect van acute behandeling, het starten van preventieve behandeling.

De auteurs bevelen voor kinderen aan ontspanningstherapie te overwegen of doorverwijzing naar een kinderpsycholoog als veel klachten blijven bestaan ondanks voorlichting en medicamenteuze behandeling en analyse door de neuroloog of kinderarts.

### **Setting van zorg of de rol van andere professionele zorgverleners**

Zie de NHG 2021-richtlijn in de paragraaf hierboven.

NHG 2021 stelt dat de effectiviteit van preventieve behandeling onzeker is en dat propranolol, candesartan en flunarizine in de tweedelijnszorg worden gebruikt. Overweeg verwijzing voor preventieve behandeling naar een specialist bij hoge frequentie van aanvallen ( $\geq 2$  per maand), langdurige aanvallen, ineffectieve acute behandeling, of frequent schoolverzuim.

Eigenbrodt 2021 adviseert verwijzing naar specialistische zorg als acute medicatie onvoldoende pijnstilling geeft.

## **5.9 Niet-farmacologische behandeling**

### **Samenvatting**

Er zijn verschillen tussen de richtlijnen wat betreft de aanbevelingen voor acupunctuur, lichaamsbeweging en voedingssupplementen. Voor neuromodulatie-apparaten: zie rubriek "apparatuur voor migrainetherapie".

Wat acupunctuur betreft, beveelt NICE 2021 aan een kuur van maximaal 10 sessies acupunctuur gedurende 5 tot 8 weken te overwegen indien zowel topiramaat als propranolol niet geschikt of

niet effectief zijn. Verder adviseren zij mensen te adviseren dat riboflavine (400 mg eenmaal daags) bij sommige mensen effectief kan zijn om de frequentie en intensiteit van migraine te verminderen.

Zij stellen dat er onvoldoende bewijs was om een aanbeveling te doen voor of tegen het gebruik van manuele therapieën, psychologische therapieën of lichaamsbeweging voor de profylactische behandeling van migraine.

NHG 2021 beveelt acupunctuur niet aan als preventieve behandeling van migraine.

Voor kinderen met migraine raden zij aan ontspanningstherapie te overwegen of doorverwijzing naar een kinderpsycholoog als veel klachten blijven bestaan ondanks voorlichting en medicamenteuze behandeling en analyse door de neuroloog of kinderarts.

Eigenbrodt 2021 beveelt aan om neuromodulatie-apparaten, bio-gedragstherapie en acupunctuur te overwegen als aanvulling op acute en preventieve medicatie of als op zichzelf staande preventieve behandeling wanneer medicatie gecontra-indiceerd is. Zij vermelden ook dat, in tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht, er weinig tot geen bewijs bestaat voor fysiotherapie, spinale manipulatie en een aangepast dieet. Zij doen geen aanbevelingen voor andere therapeutische opties, zoals melatonine, magnesium en riboflavine, omdat er weinig bewijs is voor de doeltreffendheid ervan en het gebruik ervan in de klinische praktijk beperkt is.

FR-non-med\_2021 beveelt wekelijkse aerobe lichaamsbeweging aan als alternatief voor of aanvulling op farmacologische profylaxe. Zij vermelden dat het bewijsmateriaal tot dusver te gering is om aanbevelingen voor yoga te doen.

Zij raden aan co-enzym Q10, hooggedoseerde riboflavine of melatonine voor te stellen bij patiënten met episodische migraine die vragen om een profylactische behandeling met beperkte bijwerkingen. Planten voor migraine profylaxe worden niet aanbevolen omdat moederkruid geen bewezen werkzaamheid heeft en groot hoefblad een heterogene samenstelling heeft met een risico op hepatotoxiciteit. Zij vermelden dat specifieke diëten (glutenvrij, lactosevrij...) niet moeten worden aanbevolen omdat de gegevens te schaars zijn.

Bij patiënten met episodische migraine die vragen om niet-farmacologische behandelingen of onvoldoende effect bereiken met farmacologische behandelingen, stel acupunctuur voor als alternatief voor of aanvulling op farmacologische profylaxe.

Stel bij patiënten met episodische of chronische migraine met aanzienlijke stress, angst of door migraine veroorzaakte invaliditeit gedragstherapieën voor (ontspanning, biofeedback en



cognitieve gedragstherapieën) of op mindfulness gebaseerde stressvermindering als aanvullende therapie bij farmacologische behandelingen.

## 5.10 Apparatuur voor de behandeling van migraine

### Samenvatting

SIGN 2022 wijst erop dat er weinig onderzoek is gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid van hulpmiddelen voor migrainetherapie. Er worden geen aanbevelingen gedaan. Zij beschrijven enkele van de weinige beschikbare gegevens voor nervus vagus stimulatie en transcraniële magnetische stimulatie. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden voor transcutane supra-orbitale zenuwstimulatie

Eigenbrodt 2021 beveelt aan neuromodulatie-apparaten te overwegen als aanvulling op acute en preventieve medicatie of als zelfstandige preventieve behandeling wanneer medicatie is gecontra-indiceerd. Zij stellen dat er enig bewijs is voor het gebruik van niet-invasieve neuromodulatie-apparatuur. Er werden geen verdere details verstrekt.

FR\_non-med\_2021 beveelt aan therapieën met neuromodulatie voor te stellen bij patiënten met episodische migraine die vragen om niet-farmacologische behandelingen of onvoldoende doeltreffendheid bereiken met farmacologische behandelingen. Zij geven de voorkeur aan *remote* elektrische neuromodulatie voor de behandeling van acute migraine en supra-orbitale transcutane elektrische zenuwstimulatie voor de preventie van migraine.

## 6 Behandeling van acute migraineaanvallen bij volwassenen: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 6.1 Paracetamol

#### 6.1.1 Paracetamol vs placebo

<b>Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR VanderPluym 2021(3)			
Including Lipton 2000(16), Prior 2010(17)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	729 (2 studies)	Paracetamol: 57/366 Placebo: 30/363  <b>RR (95% CI): 1.89 (1.24 to 2.86)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>  $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 24h</b>	729 (2 studies)	Paracetamol: 124/366 Placebo: 69/363  <b>RR (95% CI): 1.78 (1.38 to 2.30)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>  $I^2 = 0.00\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	729 (2 studies)	Paracetamol: 177/366 Placebo: 109/363  <b>RR (95% CI): 1.61 (1.33 to 1.95)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>  $I^2 = 0.00\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 24h</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from	729 (2 studies)	Paracetamol: 196/366 Placebo: 114/363  <b>RR (95% CI): 1.71 (1.43 to 2.04)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

baseline at defined assessment time)		<b>SS in favour of paracetamol</b>	
		$I^2=0.00\%$	
<b>Restored function at 2h</b> (No restriction to perform work or usual activities)	729 (2 studies)	Paracetamol: 76/366 Placebo: 42/363  <b>RR: 1.8; 95% CI: 1.27 to 2.54</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Restored function at 24h</b> (No restriction to perform work or usual activities)	729 (2 studies)	Paracetamol: 155/366 Placebo: 88/363  <b>RR: 1.75; 95% CI: 1.41 to 2.17</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain scale at 2h</b>	729 (2 studies)	<b>SMD (95% CI): 0.39 (0.25 to 0.54)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain scale at 24h</b>	351 (1 study)	<b>SMD (95% CI): 0.31 (0.10 to 0.52)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with moderate risk of bias for randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function scale at 2h</b>	378 (1 study)	<b>SMD (95% CI): 0.38 (0.18 to 0.59)</b>  <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 single study Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	194 (2 studies)	RR: 0.99; 95% CI 0.06 to 15.86  NS  $I^2= 0\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; moderate risk randomization in one study; risk of missing data for serious adverse events Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Total adverse events</b>	729 (2 studies)	RR: 0.82; 95% CI: 0.64 to 1.06;  NS  $I^2=0.00\%$	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; moderate risk randomization in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 5

Deze systematische review van VanderPluym 2021 zoekt naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere

farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werden twee RCT's gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met placebo en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Paracetamol 1000 mg werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: één RCT had een matig risico van bias met betrekking tot de randomisatie.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in **meer afwezigheid van pijn na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol na 2 uur** in **meer pijnverlichting** dan placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in **meer pijnverlichting na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in **meer functieherstel na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in **meer functieherstel na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in een **betere pijnschaalscore na 2 uur** dan placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in een **betere pijnschaalscore na 24 uur** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **paracetamol** in een **grotere verbetering van de functieschaal na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **ernstige ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **het totaal aantal ongewenste voorvallen** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.2 Acetylsalicylzuur

### 6.2.1 Acetylsalicylzuur vs placebo

<b>ASA vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Kirthi 2013(18)			
Including Boureau 1994(19), Diener 2004a(20), Diener 2004b(21), Lange 2000(22), Lipton 2005(23), MacGregor 2002(24)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2027 (6 studies)	Acetylsalicylic acid: 240/1008 (24%) Placebo: 117/1019 (11%)  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.7 to 2.6)</b> NNT (95% CI): 8.1 (6.4 to 11)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies, unclear randomization in 4 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

			I <sup>2</sup> :0.0%
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1288 (4 studies)	Acetylsalicylic acid: 236/641 (37%) Placebo: 99/647 (15%)  <b>RR (95% CI): 2.4 (2.0 to 3.0)</b> NNT (95% CI): 4.7 (3.8 to 5.9)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :28%
<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	2027 (6 studies)	Acetylsalicylic acid: 525/1008 (52%) Placebo: 23/1019 (32%)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.5 to 1.8)</b> NNT (95% CI): 4.9 (4.1 to 6.2)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 4 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :0.0%
<b>Pain relief over 24h</b> (Headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	1142 (3 studies)	Acetylsalicylic acid: 223/568 (39%) Placebo: 138/574 (24%)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.4 to 2.0)</b> NNT (95% CI): 6.6 (4.9 to 10)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 1 study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :0.0%
<b>Relief of nausea at 2h</b>	878 (4 studies)	Acetylsalicylic acid: 56% Placebo: 44%  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.1 to 1.4)</b> NNT (95% CI): 9.0 (5.6 to 22)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :84%
<b>Relief of vomiting at 2h</b>	139 (3 studies)	Acetylsalicylic acid: 73% Placebo: 66%  RR (95% CI): 1.1 (0.94 to 1.3)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 2 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok

			I <sup>2</sup> :35%	Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1235 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 47% Placebo: 33%	<b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.6)</b> NNT (95% CI): 7.7 (5.4 to 13)	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :68%	
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	1217 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 49% Placebo: 34%	<b>RR (95% CI): 1.4 (1.3 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 6.6 (4.9 to 10)	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :52%	
<b>Improvement of functional disability</b>	73 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 22/53 Placebo: (3/61)	<b>RR (95% CI): 1.4 (1.3 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 6.6 (4.9 to 10)	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1881 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 44% Placebo: 63%	<b>RR (95% CI): 0.67 (0.61 to 0.73)</b> NNT to prevent (95% CI): 4.8 (3.9 to 6.0)	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
			I <sup>2</sup> :0.0%	
<b>Adverse events over 24h</b>	1892 (5 studies)	Acetylsalicylic acid: 12% Placebo: 9%	RR (95% CI): 1.3 (1.00 to 1.7)	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, unclear randomization in 3 studies, unclear blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		NS		
			I <sup>2</sup> :4.0%	

Tabel 6

Deze systematische review van Kirthi 2010 zocht naar alle dubbelblinde RCT's waarin aspirine werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute migraine-episode bij volwassenen.

Er werden zes RCT's gevonden waarin acetylsalicylzuur (ASA) werd vergeleken met placebo en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Studies waarbij een enkele dosis aspirine werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit werden afzonderlijk geanalyseerd van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóóordat de pijn duidelijk was doorgebroken of van studies waarbij een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle behandelingen werden oraal toegediend, en wanneer de hoofdpijn matig of ernstig was, behalve in één studie, waar tot 15% van de deelnemers "lichte" hoofdpijn had bij aanvang.

Acetylsalicylzuur doses van 900 mg en 1000 mg werden voldoende vergelijkbaar geacht om te combineren voor de analyse. Er werden verschillende formuleringen gebruikt: orale tabletten, oraal dispergeerbare of bruisende formuleringen.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle geïncludeerde RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 4 RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de randomisatie, en één RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de blinding.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer pijnverlichting na 1 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer pijnverlichting na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer pijnverlichting gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur dan** placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*



*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en placebo voor **verlichting van het braken na 2 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA in meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ASA in meer verbetering van functionele invaliditeit** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ASA in minder gebruik van reddingsmedicatie in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en placebo wat betreft **ongewenste effecten gedurende 24 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.2.2 Acetylsalicylzuur vs ibuprofen

<b>ASA vs ibuprofen for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Kirthi 2013(18)			
Including Diener 2004b(21)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 60/221 Ibuprofen: 70/211	<b><i>Insufficient data</i></b>
		<b>Insufficient data for analysis</b>	

<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 76/221 Ibuprofen: 65/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 116/221 Ibuprofen: 127/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Use of rescue medication</b>	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 99/221 Ibuprofen: 87/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>
<b>Adverse events</b>	212 (1 study)	Acetylsalicylic acid: 36/221 Ibuprofen: 26/211  <b>Insufficient data for analysis</b>	<b>Insufficient data</b>

Tabel 7

Deze systematische review van Kirthi 2010 zocht naar alle dubbelblinde RCT's waarin aspirine werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute migraine-episode bij volwassenen.

Er werd één RCT gevonden waarin acetylsalicylzuur (ASA) met ibuprofen werd vergeleken en die aan onze inclusiecriteria voldeed.

Studies waarin een enkele dosis aspirine werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit werden afzonderlijk geanalyseerd van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of van studies waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle behandelingen werden toegediend wanneer de hoofdpijn matig of ernstig was. In de studie werd ASA 1000 mg vergeleken met ibuprofen 400 mg.

*Alleen voor vergelijkingen en uitkomsten waar er ten minste twee studies en 200 deelnemers waren, poolden de auteurs gegevens berekende ze effectgroottes. Aangezien in deze SR slechts één studie werd gevonden voor de vergelijking acetylsalicylzuur met ibuprofen, werd geen gegevensanalyse uitgevoerd.*

Er zijn **onvoldoende gegevens om** ASA te vergelijken met ibuprofen.

### 6.2.3 Acetylsalicylzuur vs sumatriptan

**ASA vs sumatriptan for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Kirthi 2013(18)

Including Diener 2004a(20), Diener 2004b(21)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2h</b>	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 97/367 (26%) Sumatriptan: 116/359 (32%) RR (95% CI): 0.82 (0.65 to 1.03)  NS  I <sup>2</sup> :48%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 138/367 (38%) Sumatriptan: 85/359 (24%) <b>RR (95% CI): 1.6 (1.3 to 2.0)</b> NNT (95% CI) 7.2 (4.9 to 14)  <b>SS in favour of acetylsalicylic acid</b>  I <sup>2</sup> :16%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 188/367 (51%) Sumatriptan: 191/359 (53%) RR (95% CI): 0.96 (0.84 to 1.1)  NS  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	575 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 60% Sumatriptan 66% RR (95% CI): 0.91 (0.80 to 1.03)  NS  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	540 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 63% Sumatriptan 65% RR (95% CI): 0.98 (0.86 to 1.1) NS  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	726 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 44% Sumatriptan: 40% RR (95% CI): 1.1 (0.92 to 1.3)  NS  I <sup>2</sup> :0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Adverse events over 24h</b>	730 (2 studies)	Acetylsalicylic acid: 55/369 (15%) Sumatriptan: 64/361 (18%) RR (95% CI): 0.85 (0.61 to 1.2)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in all studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		NS	
		I <sup>2</sup> :0.0%	

Tabel 8

Deze systematische review van Kirthi 2010 zocht naar alle dubbelblinde RCT's waarin aspirine werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute migraine-episode bij volwassenen.

Er werden twee RCT's gevonden waarin acetylsalicylzuur (ASA) werd vergeleken met sumatriptan en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Studies waarin een enkele dosis aspirine werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit werden afzonderlijk geanalyseerd van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of van studies waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle behandelingen werden toegediend wanneer de hoofdpijn matig of ernstig was.

Acetylsalicylzuur doses van 900 mg en 1000 mg werden voldoende vergelijkbaar geacht om te combineren voor de analyse. Er werden verschillende formuleringen gebruikt: orale tabletten, oraal dispergeerbare of bruisende formuleringen en deze werden vergeleken met sumatriptan 50 mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: beide geïnccludeerde RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **ASA na 1 uur in meer pijnverlichting** dan sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor **verlichting van fotofobie na 2 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor **verlichting van fonofobie na 2 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor **het gebruik van reddeningsmedicatie bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige basispijnintensiteit.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ASA en sumatriptan voor **ongewenste effecten gedurende 24 uur bij volwassenen met een migraineaanval met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.3 NSAID

### 6.3.1 Diclofenac vs placebo

<b>Diclofenac vs placebo for the acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: Derry 2013(25)			
Including DKSMMSG 1999(26), Diener 2006(27), Lipton 2010(28), Vecsei 2007(29)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>  (Number of attacks reduced to less than 20 mm on a 100 mm VAS)	1477 (2 studies)	Diclofenac: 195/873 (22%) Placebo: 67/604 (11%)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.6 to 2.6)</b> NNT (95% CI): 8.9 (6.7 to 13)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 40%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 1 RCT and randomization in 1 RCT, unclear blinding and incomplete data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 2h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1477 (2 studies)	Diclofenac : 482/873 (55%) Placebo: 236/604 (39%)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.3 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 6.2 (4.7 to 9.1)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 0.0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 1 RCT and randomization in 1 RCT, unclear blinding and incomplete data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	1578 (2 studies)	Diclofenac : 175/932 (19%) Placebo: 53/646 (8.2%)  <b>RR (95% CI): 2.3 (1.7 to 3.0)</b> NNT (95% CI): 9.5 (7.2 to 14)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 1 RCT and randomization in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	873 (2 studies)	Diclofenac : 143/431 Placebo: 62/442  <b>RR (95% CI): 2.36 (1.8 to 3.08)</b> NNT (95% CI): 5.2 (4.1 to 7.3)  <b>SS in favour of diclofenac</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1578 (3 studies)	Diclofenac : 109/596 (18%) Placebo: 78/479 (16%)  RR (95% CI): 1.1 (0.86 to 1.5)  NS  I <sup>2</sup> : 20%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs and randomization in 3 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

**Tabel 9**

Deze systematische review van Derry 2013 zocht naar dubbelblinde RCT's die diclofenac vergeleken met placebo of een actieve controle voor de acute behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden die diclofenac vergeleken met placebo.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis diclofenac werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, **afzonderlijk** van studies waarin de medicatie werd ingenomen vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. In één studie kregen de deelnemers de instructie te wachten tot de pijnintensiteit matig of ernstig was alvorens de

studiemedicatie in te nemen, en in twee andere studies had de overgrote meerderheid (90%) bij aanvang ten minste matige pijn, zodat deze subgroep samen werd geanalyseerd.

In één RCT nam de meerderheid van de deelnemers een tweede dosis. De auteurs combineerden de verschillende doseringsschema's niet voor de analyse. Wij vermelden deze studie niet omdat het om een doseringsschema gaat dat niet aan onze inclusiecriteria voldoet.

De in de MA gepresenteerde resultaten betreffen diclofenac kalium 50 mg. Er waren onvoldoende gegevens voor analyse van de dosis van 100 mg in vergelijking met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: drie van de RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. Eén RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blinding en onvolledige uitkomstgegevens.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **diclofenac** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **diclofenac** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **diclofenac** in **meer langdurige afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **diclofenac** in **meer verbetering van functionele invaliditeit** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen diclofenac en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.2 Ibuprofen vs placebo

<b>Ibuprofen 200 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Rabbie 2013(30)			
Including Codispoti 2001(31), Kellstein 2001(32)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	777 (2 studies)	Ibuprofen: 84/414 (20%) Placebo: 36/363 (10%)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.4 to 2.8)</b> <b>NNT (95% CI): 9.7 (6.5 to 18)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>  (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	777 (2 studies)	Ibuprofen: 217/414 (52%) Placebo: 133/363 (37%)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.6)</b> <b>NNT (95% CI): 6.3 (4.4 to 11)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	777 (2 studies)	Ibuprofen: 141/414 (34%) Placebo: 83/363 (23%)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.2 to 1.8)</b> <b>NNT (95% CI): 8.9 (5.7 to 20)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	340 (1 study)	Ibuprofen: 54% Placebo: 35%  <b>No analysis provided</b>	Insufficient data
<b>Relief of nausea at 2h</b>	429 (2 studies)	Ibuprofen: 115/234 Placebo: 70/195  <b>RR (95% CI): 1.33 (1.06 to 1.67)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok



		<b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	751 (2 studies)	Ibuprofen: 102/401 Placebo: 62/350  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.05 to 1.85)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	724 (2 studies)	Ibuprofen: 113/386 Placebo: 68/338  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.08 to 1.82)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	757 (2 studies)	Ibuprofen: 187/406 Placebo: 104/351  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.18 to 1.66)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	777 (2 studies)	Ibuprofen: 112/414 Placebo: 1147/363  <b>RR (95% CI): 0.7 (0.58,0.86)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  <b>I<sup>2</sup>: 55%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24h</b>	780 (2 studies)	Ibuprofen: 90/416 (22%) Placebo: 101/364 (28%)  RR (95% CI): 0.85 (0.67 to 1.1)  NS  <b>I<sup>2</sup>: 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; one RCT with unclear allocation concealment and randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 10

**Ibuprofen 400 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Rabbie 2013(30)

Including Codispoti 2001(31), Diener 2004(33), Goldstein 2006(34), Misra 2004(35), Misra 2007(36), Saper 2006(37), Kellstein 2001(32), Sandrini 1998(38)

<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2575 (6 studies)	Ibuprofen: 401/1553 (26%) Placebo: 128/1042 (12%)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.6 to 2.3)</b> <b>NNT (95% CI): 7.2 (5.9 to 9.2)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2$ : 81%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 4 RCTs; unclear randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>  (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1815 (7 studies)	Ibuprofen: 528/931 (57%) Placebo: 224/884 (25%)  <b>RR (95% CI): 2.2 (1.9 to 2.5)</b> <b>NNT (95% CI): 3.2 (2.8 to 3.7)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2$ : 90%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 3 RCTs; unclear randomization in 1 RCT, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	1269 (4 studies)	Ibuprofen: 226/655 (35%) Placebo: 108/614 (18%)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.5 to 2.3)</b> <b>NNT (95% CI): 5.9 (4.6 to 8.2)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2$ : 77%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	376 (1 study)	Ibuprofen: 18% Placebo: 3%  No analysis provided	Insufficient data
<b>Sustained pain relief over 24h</b> (headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use	879 (4 studies)	Ibuprofen: 208/467 (45%) Placebo: 80/412 (19%)  <b>RR (95% CI): 2.2 (1.8 to 2.7)</b> <b>NNT (95% CI): 4.0 (3.2 to 5.2)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs unclear randomization in 1 RCT, unclear blinding in 1 RCT, unclear

of rescue medication or a second dose of study medication)		<p><b>SS in favour of ibuprofen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 75%</p>	<p>risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Relief of nausea at 2h</b>	336 (3 studies)	<p>Ibuprofen: 170/328 Placebo: 102/306</p> <p><b>RR (95% CI): 1.54 (1.27 to 1.86)</b></p> <p><b>SS in favour of ibuprofen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 30%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in and randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Relief of vomiting at 2h</b>	93 (2 studies)	<p>Ibuprofen: 40/44 Placebo: 30/49</p> <p><b>RR (95% CI): 1.53 (1.21 to 1.92)</b></p> <p><b>SS in favour of ibuprofen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 86%</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1328 (4 studies)	<p>Ibuprofen: 260/689 Placebo: 159/639</p> <p><b>RR (95% CI): 1.51 (1.29 to 1.77)</b></p> <p><b>SS in favour of ibuprofen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 43%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	1261 (4 studies)	<p>Ibuprofen: 274/652 Placebo: 159/609</p> <p><b>RR (95% CI): 1.63 (1.39 to 1.90)</b></p> <p><b>SS in favour of ibuprofen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 21%</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<b>Improvement of functional disability</b>	114 (3 studies)	<p>Ibuprofen: 245/583 Placebo: 129/531</p> <p><b>RR (95% CI): 1.61 (1.38 to 1.89)</b></p> <p><b>SS in favour of ibuprofen</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 78%</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in and randomization in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok</p>

<b>Use of rescue medication</b>	1815 (7 studies)	Ibuprofen: 353/931 Placebo: 516/884  <b>RR (95% CI): 0.67 (0.61 to 0.74)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 66%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 3 RCTs; unclear randomization in 1 RCT, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24h</b>	1767 (7 studies)	Ibuprofen: 231/1557 (15%) Placebo: 206/1079 (19%)  RR (95% CI): 0.97 (0.82 to 1.2) NS I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in 4 RCTs; unclear randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 1 RCT, unclear risk of incomplete outcome data in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 11

<b>Ibuprofen 600 mg vs placebo for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Rabbie 2013(30)			
Including Kellstein 2001(32)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	340 (1 study)	Ibuprofen: 58/198 Placebo: 19/142  <b>RR (95% CI): 2.19 (1.37 to 3.51)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>  (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	340 (1 study)	Ibuprofen: 142/198 Placebo: 71/142  <b>RR (95% CI): 1.43 (1.19 to 1.73)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 12

Deze systematische review van Rabbie 2013 zoekt naar alle dubbelblinde RCT's die ibuprofen vergeleken met placebo of actieve controle voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 9 RCT's gevonden die ibuprofen vergeleken met placebo. Rabbie 2013 poolde de resultaten voor ibuprofen 200 mg (2 studies), ibuprofen 400 mg (8 studies) en ibuprofen 600 mg (1 studie) afzonderlijk.

De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis ibuprofen werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, **afzonderlijk** van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóóordat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. Alle studies behandelden een aanval met een enkele dosis studiemedicatie wanneer de pijn ten minste matig ernstig was.

Eén studie met gegevens voor alle doseringen gebruikte een orale liquigelformulering (opgeloste ibuprofen kalium), en de studie met gegevens voor de dosering van 400 mg gebruikte orale ibuprofen arginine. Andere studies gebruikten een standaard oraal tablet.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: Twee van de studies voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte; van de overige studies hadden er 4 een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, twee hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de randomisatie, één RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de blinding en één had onvolledige uitkomstgegevens. De heterogeniteit was groot voor sommige uitkomsten.*

### **Ibuprofen 200 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er zijn **onvoldoende gegevens om aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** te vergelijken bij ibuprofen 200 mg versus placebo.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **meer verbetering van functionele invaliditeit** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 200 mg** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen 200 mg en placebo wat betreft **ongewenste effecten gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **Ibuprofen 400 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er zijn **onvoldoende gegevens om aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur te** vergelijken bij ibuprofen 400 mg versus placebo.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer verlichting van het braken na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** leidde **ibuprofen 400 mg** tot **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **meer verbetering van functionele invaliditeit** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **ibuprofen 400 mg** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen 400 mg en placebo wat betreft **ongewenste effecten gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## **Ibuprofen 600 mg**

Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde **ibuprofen 600 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde **ibuprofen 600 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.3 Naproxen vs placebo

<b>Naproxen vs placebo for the acute treatment of migraine attacks of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: Law 2013(39)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(40), Smith 2005(41), Wentz 2008(42)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2149 (4 studies)	Naproxen: 17% (183/1064) Placebo: 8.5% (92/1085)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.6 to 2.6)</b> NNT (95%CI): 11 (8.7 to 17)  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 59%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2149 (4 studies)	Naproxen: 45% (482/1064) Placebo: 29% (311/1085)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.4 to 1.8)</b> NNT (95%CI): 6 (4.8 to 7.9)  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe	2149 (4 studies)	Naproxen: 12% (129/1064) Placebo: 6.7% (73/1085)  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.4 to 2.4)</b> NNT (95%CI): 19 (13 to 34)  <b>SS in favour of naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok



pain within 24 hours.)		I <sup>2</sup> : 62%	
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2149 (4 studies)	Naproxen: 30% (315/1064) Placebo: 18% (190/1085)  <b>RR (95% CI): 1.7 (1.5 to 2.0)</b> NNT (95%CI): 8.3 (6.4 to 12)  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	782 (3 studies)	Naproxen: 156/398 Placebo: 88/384  <b>RR (95% CI): 1.73 (1.38 to 2.16)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 70%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1342 (3 studies)	Naproxen: 215/666 Placebo: 126/676  <b>RR (95% CI): 1.73 (1.43 to 2.10)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	1313 (3 studies)	Naproxen: 221/637 Placebo: 140/676  <b>RR (95% CI): 1.68 (1.40 to 2.01)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2h</b>	1346 (3 studies)	Naproxen: 131/667 Placebo: 62/679  <b>RR (95% CI): 2.14 (1.62 to 2.84)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 2 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	2174 (4 studies)	Naproxen: 15% (165/1078) Placebo: 12% (128/1096)  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.1 to 1.6)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and

		NNH (95%CI): 28 (15 to 132)	randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of placebo (more adverse events with naproxen)</b>	
		I <sup>2</sup> : 48%	
<b>Use of rescue medication</b>	2149 (4 studies)	Naproxen: 440/1064 Placebo: 630/1085	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment and randomization in 3 RCTs, unclear blinding in 2 RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 0.71 (0.65 to 0.78)</b>	
		<b>SS in favour of naproxen (less rescue medication with naproxen)</b>	
		I <sup>2</sup> : 48%	

**Tabel 13**

Deze systematische review van Law 2013 zocht naar alle dubbelblinde RCT's die naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migraine bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden die naproxen vergeleken met placebo.

Auteurs analyseerden studies met een enkele dosis naproxen bij pijn van ten minste matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

In alle studies moest de medicatie worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was.

Voor de analyse van de placebogecontroleerde studies kozen de auteurs ervoor de resultaten van de drie studies met naproxen 500 mg te combineren met de studie met naproxen 825 mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: 3 RCT's hadden onduidelijke randomisatie en allocation concealment; 2 RCT's hadden onduidelijke blinding.*

**Bij volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **naproxen** in **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **naproxen** in **meer verlichting van functionele invaliditeit na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **naproxen** in **meer ongewenste voorvallen** dan placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraineaanvallen met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **naproxen** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.4 Diclofenac vs sumatriptan

<b>Diclofenac vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including DKSMMSG 1999(26)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1 h</b>	115 (1 study)	OR (95% CI): 1.19 (0.54 to 2.63)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Absence of nausea at 2 h</b>	115 (1 study)	OR (95% CI): 1.25 (0.87 to 1.81)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	115 (1 study)	OR (95% CI): 0.88 (0.54 to 1.43)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	115 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.43 (0.26 to 0.71)</b>  <b>SS in favour of diclofenac (fewer AE with diclofenac)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 14

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden waarin diclofenac werd vergeleken met sumatriptan.

De medicatie werd ingenomen bij het eerste teken van een migraineaanval.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit is één klein onderzoek met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot*

randomisatie en allocation concealment. Het uitvalpercentage was hoog: 20%, 12% om andere redenen dan de afwezigheid van hoofdpijn.

Er was **geen verschil** tussen diclofenac en sumatriptan voor **afwezigheid van pijn na 1 uur bij volwassenen met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen diclofenac en sumatriptan voor de **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen diclofenac en sumatriptan voor **terugkeer van de migraine-aanval bij volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **diclofenac** in **minder ongewenste effecten** dan sumatriptan.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Ons vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven is laag

### 6.3.5 Ibuprofen vs rizatriptan

Ibuprofen vs rizatriptan for the acute treatment of migraine in adults			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including Misra 2007(36)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 2 h	155 (1 study)	OR (95% CI): 0.86 (0.40 to 1.85)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: -1, study included patients as young as 16 y Imprecision: ok
Pain relief at 2h	155 (1 study)	OR (95% CI): 0.72 (0.39 to 1.35)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: -1, study included patients as young as 16 y Imprecision: ok

<b>Use of rescue medication</b>	(155 (1 study))	OR (95% CI): 1.75 (0.82, 3.74) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events</b>	155 (1 study)	OR (95% CI): 0.91 (0.33, 2.53) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2; single small study with unclear allocation concealment and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

Tabel 15

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden die ibuprofen vergeleek met rizatriptan. Ibuprofen 400 mg werd vergeleken met rizatriptan 10 mg.

De medicatie moest worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele kleine studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en blinding. Deze studie beschreef zichzelf als dubbelblind, maar gebruikte behandelingen die mogelijk te onderscheiden waren als ze rechtstreeks werden vergeleken. Zij behandelde twee of meer aanvallen met enkelvoudige doses van dezelfde studiemedicatie. Het is niet duidelijk hoe de gegevens voor meerdere aanvallen in deze studies werden gecombineerd. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid, aangezien in deze studie patiënten van 16 jaar werden opgenomen.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en rizatriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en rizatriptan voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en rizatriptan voor **het gebruik van reddingsmedicatie bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en rizatriptan wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.6 Ibuprofen vs sumatriptan

<b>Ibuprofen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including Diener 2004(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1 h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.87 (0.90 to 3.89)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.30 (0.87 to 1.96)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 0.90 (0.62 to 1.30)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.09 (0.80 to 1.49)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.01 (0.71 to 1.43)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 0.84 (0.53 to 1.32)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok

			Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	312 (1 study)	OR (95% CI): 1.07 (0.07 to 17.2)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

**Tabel 16**

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden die ibuprofen vergeleek met sumatriptan.

De medicijnen moesten worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was. Ibuprofen 400 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias in verband met allocation concealment.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan voor **afwezigheid van pijn na 1 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan voor **pijnverlichting na 1 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan voor **het gebruik van reddingsmedicatie bij volwassenen met migraine**.



GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan voor **terugkeer van de migraine-aanval** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en sumatriptan wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.3.7 Naproxen vs sumatriptan

<b>Naproxen vs sumatriptan for the acute treatment of migraine of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: Law 2013(39)			
Including Smith 2005(41)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	474 (1 study)	Naproxen: 45/248 (18%) Sumatriptan: 45/226 (20%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	474 (1 study)	Naproxen: 114/248 (46%) Sumatriptan: 111/226 (49%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	474 (1 study)	Naproxen: 30/248 (12%) Sumatriptan: 25/226 (11%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Sustained pain relief over 24 h</b>  (Headache relief at two hours, sustained	474 (1 study)	Naproxen: 62/248 (25%) Sumatriptan: 66/226 (29%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na

for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)			Directness: ok Imprecision: na
<b>Use of rescue medication</b>	474 (1 study)	Naproxen: 129/248 Sumatriptan: 115/226  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Adverse events within 24 h</b>	474 (1 study)	Naproxen: 43/250 (17%) Sumatriptan: 55/229 (24%)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

**Tabel 17**

Deze systematische review van Law 2013 zocht naar alle dubbelblinde RCT's die naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migraine bij volwassenen.

Er werd 1 RCT gevonden die naproxen vergeleek met sumatriptan. Naproxen 500 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis naproxen werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóóordat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

De medicatie moest worden ingenomen wanneer de pijnintensiteit ten minste matig was.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit was een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment.*

Er was **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan voor **pijnverlichting na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan voor **het gebruik van reddingsmedicatie bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naproxen en sumatriptan wat betreft **ongewenste effecten binnen 24 uur bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.3.8 Naproxen vs naratriptan

Een systematische review van Law 2013(39) zocht naar alle dubbelblinde RCT's die naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migraine bij volwassenen.

Er werden 2 RCT's gevonden die naproxen met naratriptan vergeleken, maar die voldeden niet aan onze inclusiecriteria (ze rapporteerden geen van onze voorgespecificeerde uitkomsten, en de resultaten waren gecombineerde gegevens voor alle aanvallen gedurende 12 weken en dus niet bruikbaar).

## 6.4 Associaties met cafeïne

### 6.4.1 Paracetamol + ASA + cafeïne vs placebo

APC vs placebo for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: Diener 2022(44)			
Including Lipton 1998 (study 1, 2 and 3)(45), Goldstein 2005(46), Diener 2005(47), Goldstein 2006(48), Novartis 2012(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain free at 2 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “no pain” pain reduced by 90% from baseline)	2934 (6 studies)	APC: 567/1879 ; median:19.6% (95% CI: 12.9 to 29.9) Placebo: 141/1055 ; median: 9%  <b>RR: 2.2 (95% CI: 1.5 to 3.1)</b> NNT: 9.4 (95% CI 4.8–25.6)  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 82%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache relief at 2 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “mild” or “no pain”, or pain reduced by 50% from baseline)	1771 (5 studies)	APC: 679/1025 ; median: 54.3% (95% CI: 48.7 to 60.2) Placebo: 265/746 ; median: 31.2%  <b>RR: 1.7 (95% CI: 1.6 to 1.9)</b> NNT: 4.3 (95% CI: 3.4 to 5.7)  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “no pain” pain reduced by 90% from baseline)	2565 (5 studies)	APC: 159/1631 ; median: 7.4% (95% CI: 5.1 to 10.6) Placebo: 36/934 ; median : 4.1%  <b>RR: 1.80 (95% CI: 1.25 to 2.58)</b>  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache relief at 1 h</b> (Pain reduced from “severe” or “moderate” to “mild” or “no pain”, or pain reduced by 50% from baseline)	1771 (5 studies)	APC: 420/1025 ; median: 36.3 (95 % CI: 30.6to 43.1) Placebo: 142/746 ; median: 17.8  <b>RR: 2.04 (95 % CI: 1.72 to 2.42)</b>  <b>SS in favour of APC</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>No/little functional disability at 2 h</b>	1691 (4 studies)	APC: 542/975 Placebo: 237/716  <b>RR: 1.74 (95% CI: 1.53 to 1.98)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		<b>SS in favour or APC</b>	
		$I^2$ : 0%	
<b>No nausea at 2h</b>	1587 (4 studies)	APC: 552/850 Placebo: 426/737 <b>RR:1.10 (95% CI:1.00 to 1.20)</b> <b>p = 0.04</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		$I^2$ : 26 %	
<b>No photophobia at 2h</b>	1587 (4 studies)	APC: 328/849; median: 30.1% (95% CI: 20.6–44.2) Placebo: 153/738 ; median: 17.0% <b>RR: 1.77 (1.21 to 2.60)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of APC</b>	
		$I^2$ : 81%	
<b>No phonophobia at 2h</b>	1586 (4 studies)	APC: 351/849 ; median: 33.0% (95% CI: 23.9 to 45.8) Placebo: 173/737 ; median:19.9% <b>RR: 1.66 (95% CI: 1.20 to 2.30)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of APC</b>	
		$I^2$ : 78%	
<b>Use of rescue medication</b>	1323 (4 studies)	No pooled data: <u>Lipton 1998: (3 studies)</u> APC: 12.5% Placebo: 27.2% $p < 0.001$	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: na
		<b>SS in favour of APC</b>	
		<u>Goldstein 2005: 1 study</u> APC: 1.5% Placebo: 14.3% $p = 0.043$	
		<b>SS in favour of APC</b>	
<b>Adverse events</b>	3202 (6 studies)	APC: 226/2078 ; median: 18.5% (95%-CI: 14.5 to 23.48) Placebo: 88/1124 ; median: 10.8% <b>RR: 1.71 (95%CI: 1.3 to 2.2)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

	RD: 7.7% (95%-CI: 3.7–12.6)
	<b>SS in favour of placebo</b>
	I <sup>2</sup> : 0%

**Tabel 18**

Deze systematische review van Diener 2022 zocht naar RCT's waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne ("APC") werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een migraineaanval met ten minste een matige hoofdpijntensiteit.

Er werden zeven RCT's gevonden waarin APC met placebo werd vergeleken.

In alle studies werd de medicatie ingenomen wanneer de pijn van de behandelde migraineaanval matig of ernstig was. De studies onderzochten twee tabletten van de gebruikelijke APC-combinaties, overeenkomend met 500/400/100 mg aspirine/paracetamol/cafeïne, of 500/500/130 mg.

*De geïnccludeerde studies, zoals beoordeeld door Diener 2022, zijn van redelijke methodologische kwaliteit. Eén studie had een zeer kleine steekproefgrootte in de placebogroep.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC na 1 uur** in **meer pijnverlichting** dan placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer deelnemers met geen/weinig functionele beperkingen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer deelnemers zonder misselijkheid na 2 uur** dan placebo.

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer deelnemers zonder fotofobie 2 uur in** vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer deelnemers zonder fonofobie 2u in** vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer ongewenste effecten** dan placebo.

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

#### 6.4.2 Paracetamol + ASA + cafeïne vs paracetamol + ASA

APC vs paracetamol + ASA for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Diener 2005(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Time to 50% pain relief (PO)</b>  (pain intensity recorded on a 100 mm visual analogue scale)	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h5min PAR+ASA: 1h13min p = 0.0181  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Time until reduction of pain intensity to 10 mm VAS(PO).</b>	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h56min PAR+ASA: 2h25min  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na

<b>Pain intensity difference at 2h relative to baseline</b> (mm on a 100 mm visual analogue scale)	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 44.7 PAR+ASA: 40.2  <b>Difference: -4.6 (-7.4 to -1.7)</b> <b>p = 0.0019</b>  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% patients with impairment of daily activities at 2h</b> (somewhat, greatly, impossible activity)	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 34.6%, 10.6%, 0.8% PAR+ASA: 39.4%, 10%, 1.2% p = 0.0813  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% of patients with any adverse events</b>	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 8% PAR+ASA: 7.8%  No statistics provided	Insufficient data
<b>% patients with palpitations</b>	980 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 0.4% PAR+ASA: 0.2%  No statistics provided	Insufficient data

Tabel 19

Wij vonden één RCT (Diener 2005) waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne ("APC") werd vergeleken met een combinatie van paracetamol en ASA.

De hoofdpijn moest ten minste van matige intensiteit zijn om patiënten te kunnen includeren. Paracetamol 400mg + acetylsalicylzuur 500mg + cafeïne 100mg werd vergeleken met paracetamol 400mg + acetylsalicylzuur 500mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en de blinding van de beoordelaars. Er was een hoog risico op bias met betrekking tot onvolledige gegevens en selectief rapporteren. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid omdat 13% van de patiënten leed aan episodische spanningshoofdpijn en 3% niet kon worden geclassificeerd als migraine volgens de IHS.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **een kortere tijd tot 50% pijnverlichting** in vergelijking met paracetamol + ASA.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **een kortere tijd tot vermindering van de pijnintensiteit tot 10 mm VAS** in vergelijking met paracetamol + ASA.



GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in een **groter verschil in pijnintensiteit na 2 uur ten opzichte van de baseline-waarde** dan paracetamol + ASA.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen APC en paracetamol + ASA voor het **% patiënten met beperkingen van de dagelijkse activiteiten na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met ongewenste effecten** te vergelijken bij APC versus paracetamol + ASA.

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met hartkloppingen** te vergelijken bij APC versus paracetamol + ASA.

### 6.4.3 Paracetamol + ASA + cafeïne vs paracetamol

APC vs paracetamol for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Diener 2005(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Time to 50% pain relief (PO)</b>  (pain intensity recorded on a 100 mm visual analogue scale)	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h5min PAR: 1h21min p = 0.0016  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Time until reduction of pain intensity to 10 mm VAS(PI).</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h56min PAR: 2h35min  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Pain intensity difference at 2h</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 44.7 PAR: 39.5	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete

<b>relative to baseline</b> (mm on a 100 mm visual analogue scale)		<b>Difference: -5.2 (-8.7 to -1.7)</b> <b>p = 0.0032</b>	outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
		<b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	
<b>% patients with impairment of daily activities at 2h</b> (somewhat, greatly, impossible activity)	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 34.6%, 10.6%, 0.8% PAR : 39%, 11.2%, 1.2% <b>p = 0.0765</b>  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% of patients with any adverse events</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 8% PAR: 5.8%  No statistics provided	Insufficient data
<b>% patients with palpitations</b>	733 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 0.4% PAR: /  No statistics provided	Insufficient data

Tabel 20

Wij vonden één RCT (Diener 2005) waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne ("APC") werd vergeleken met paracetamol.

De hoofdpijn moest ten minste van matige intensiteit zijn om patiënten te kunnen includeren. Paracetamol 400mg + acetylsalicylzuur 500mg + cafeïne 100mg werd vergeleken met acetylsalicylzuur 1000mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en de blinding van de beoordelaars. Er was een hoog risico op bias in verband met onvolledige gegevens en selectief rapporteren.*

*Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid, aangezien 13% van de patiënten leed aan episodische spanningshoofdpijn en 3% niet kon worden geclassificeerd als migraine volgens de IHS.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **een kortere tijd tot 50% pijnverlichting** in vergelijking met paracetamol.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **een kortere tijd tot vermindering van de pijnintensiteit tot 10 mm VAS** in vergelijking met paracetamol.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in een **groter verschil in pijnintensiteit na 2 uur ten opzichte van de baseline-waarde** dan paracetamol.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen APC en paracetamol voor **% patiënten met beperkingen in de dagelijkse activiteiten na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met ongewenste effecten** bij APC versus paracetamol te vergelijken.

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het **% patiënten met hartkloppingen** te vergelijken bij APC versus paracetamol.

#### 6.4.4 Paracetamol + ASA + cafeïne vs ASA

APC vs ASA for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Diener 2005(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Time to 50% pain relief (PO)</b>  (pain intensity recorded on a 100 mm visual analogue scale)	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h5min ASA: 1h19min p = 0.0398  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Time until reduction of pain intensity to 10 mm VAS(PI).</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 1h56min ASA: 2h31min  <b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>Pain intensity difference at 2h</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 44.7 PAR: 40.7	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete

<b>relative to baseline</b> (mm on a 100 mm visual analogue scale)		<b>Difference: -4.0 (-7.5 to -0.6)</b> <b>p = 0.0228</b>	outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
		<b>SS in favour of PAR+ASA+CAF</b>	
<b>% patients with impairment of daily activities at 2h</b> (somewhat, greatly, impossible activity)	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 34.6%, 10.6%, 0.8% ASA: 37.3%, 12.7%, 1.6% <b>p = 0.0446</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of incomplete outcomes, selective reporting, and unclear allocation concealment and blinding of assessors Consistency: na Directness: -1 Imprecision: na
<b>% of patients with any adverse events</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 8% ASA: 9.7%	Insufficient data
		No statistics provided	
<b>% patients with palpitations</b>	734 (1 study)	PAR+ASA+CAF: 0.4% ASA: /	Insufficient data
		No statistics provided	

**Tabel 21**

Wij vonden één RCT (Diener 2005) waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne ("APC") werd vergeleken met ASA.

De hoofdpijn moest ten minste van matige intensiteit zijn om patiënten te kunnen includeren. Paracetamol 400mg + acetylsalicylzuur 500mg + cafeïne 100mg werd vergeleken met acetylsalicylzuur 1000mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en de blinding van de beoordelaars. Er was een hoog risico op bias in verband met onvolledige gegevens en selectief rapporteren.*

*Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor de directheid, aangezien 13% van de patiënten leed aan episodische spanningstype hoofdpijn en 3% niet kon worden geclassificeerd als migraine volgens de IHS.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in een kortere tijd tot **50% pijnverlichting** in vergelijking met ASA.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in een kortere tijd tot **vermindering van de pijnintensiteit tot 10 mm VAS** in vergelijking met ASA.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met migraine resulteerde APC in een groter verschil in pijnintensiteit na 2 uur ten opzichte van de baseline-waarde dan ASA.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met migraine resulteerde APC in een kleiner % van patiënten met beperkingen van de dagelijkse activiteiten na 2 uur in vergelijking met ASA.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Wij hebben onvoldoende gegevens om het % patiënten met ongewenste effecten te vergelijken bij APC versus ASA.

Wij hebben onvoldoende gegevens om het % patiënten met hartkloppingen te vergelijken bij APC versus ASA.

#### 6.4.5 Paracetamol + ASA + cafeïne vs ibuprofen

APC vs ibuprofen for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Goldstein 2006(48)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Sum of pain relief score at 2 h (PO)</b>  (on a 5-point scale (0 = no relief; 1 = a little relief; 2 = some relief; 3 = a lot of relief; and 4 = complete relief))	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 2.7 Ibuprofen: 2.4 P < 0.03  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Time to meaningful pain relief</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 128.4 min Ibuprofen: 147.9 min  p = 0.036  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Sum of pain intensity difference relative to baseline at 2h</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 1.5 Ibuprofen: 1.4  P < 0.045	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective

(on a 4-point scale (0 = no pain; 1 = mild pain; 2 = moderate pain; and 3 = severe pain))		<b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with pain reduced to mild or none at 2h</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 67% Ibuprofen: 62%  p < 0.046  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Functional disability</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated nausea</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated vomiting</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated photophobia</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated phonophobia</b>	1335 (1 study)	Quantitative data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of selective reporting, unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with any adverse events</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 9.7% Ibuprofen: 5.1%  No statistic provided	Insufficient evidence

<b>% patients with cardiovascular event (palpitation or tachycardia)</b>	1335 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 0.3% Ibuprofen: no event  No statistic provided	Insufficient evidence
--	-------------------	---	-----------------------

**Tabel 22**

Wij vonden één RCT van Goldstein 2006 waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne ("APC") werd vergeleken met ibuprofen 400 mg.

Paracetamol 500mg+ acetylsalicylzuur 500mg + cafeïne 130 mg werd vergeleken met ibuprofen 400mg.

De hoofdpijn moest bij de inname van de medicatie ten minste van matige intensiteit zijn.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met onduidelijke randomisatie en allocation concealment, en een hoog risico van selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC na 2 uur** in een **betere score van pijnverlichting** dan ibuprofen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in vergelijking met ibuprofen in **minder tijd tot betekenisvolle pijnverlichting**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in een **groter verschil in pijnintensiteit ten opzichte van de baseline-waarde na 2 uur** in vergelijking met ibuprofen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in een **groter percentage patiënten bij wie de pijn na 2 uur was afgenomen tot matig of geen pijn**, vergeleken met ibuprofen.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en ibuprofen voor **functionele beperkingen** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en ibuprofen voor **geassocieerde misselijkheid** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en ibuprofen voor **geassocieerd braken bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en ibuprofen voor **geassocieerde fotofobie bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en ibuprofen voor **geassocieerde fonofobie bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het % **patiënten met ongewenste effecten** bij APC versus ibuprofen te vergelijken.

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het % **patiënten met hartkloppingen of tachycardie** te vergelijken bij APC versus ibuprofen.

#### 6.4.6 Paracetamol + ASA + cafeïne vs sumatriptan

APC vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Goldstein 2005(46)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>pain intensity difference relative to baseline at 2h</b> (on a 4-point scale (0 = no pain; 1 = mild pain; 2 = moderate pain; and 3 = severe pain))	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 1.1 Sumatriptan: 0.6 p < 0.05  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain relief score at 2 h</b> (on a 5-point scale (0 = no relief; 1 = a little relief; 2 = some relief; 3 = a lot of relief; and 4 = complete relief))	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 2.5 Sumatriptan: 1.9 p < 0.05  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na



<b>% patients with pain reduced to mild or none at 30 min</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 6% Sumatriptan: 29%  P = 0.012  <b>In favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with pain reduced to mild or none at 2h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 84% Sumatriptan: 65%  P≤.027  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain recurrence after 2h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 10% Sumatriptan: 6.5%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Use of rescue medication at 4h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 1.5% Sumatriptan: 11.9%  <b>SS in favour of PAR + ASA + CAF (less with PAR + ASA + CAF)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patient without functional disability at 4h</b>	170 (1 study)	PAR +ASA +CAF: 81% Sumatriptan: 62%  P = 0.044  <b>SS in favour of PAR +ASA +CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated nausea</b>	170 (1 study)	Raw data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated vomiting</b>	170 (1 study)	Raw data not reported  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

<b>Associated photophobia at 90 min</b>	170 (1 study)	Raw data not reported P ≤ .015 <b>SS in favour of PAR +ASA +CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Associated phonophobia at 2 h</b>	170 (1 study)	Raw data not reported P ≤ .044 <b>SS in favour of PAR +ASA +CAF</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with cardiovascular event (palpitation or tachycardia)</b>	170 (1 study)	No events	Insufficient evidence

Tabel 23

Wij vonden één RCT van Goldstein 2006 waarin een combinatie van paracetamol, acetylsalicylzuur (ASA) en cafeïne ("APC") werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

De studiemedicatie moest worden ingenomen wanneer de eerste symptomen die gewoonlijk worden herkend als het begin van een migraineaanval zich voordeden. 72% van de proefpersonen meldde bij de inname van de medicatie een matige of ernstige pijnintensiteit.

Paracetamol 500 mg + acetylsalicylzuur 500 mg + cafeïne 130 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met onduidelijke blindering van personeel en beoordelaars en een onduidelijk risico van bias door selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **meer verschil in pijnintensiteit ten opzichte van de baseline-waarde na 2 uur in** vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC na 2 uur in een betere score van pijnverlichting** dan sumatriptan.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in vergelijking met sumatriptan in **een lager percentage patiënten bij wie de pijn na 30 minuten was afgenomen tot mild of geen pijn.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in vergelijking met sumatriptan in **een hoger percentage patiënten bij wie de pijn na twee uur was afgenomen tot matig of afwezig**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en sumatriptan voor **terugkeer van de pijn na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **minder gebruik van reddingsmedicatie na 4 uur in** vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC** in **een hoger percentage patiënten zonder functionele beperkingen na 4 uur in** vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en sumatriptan voor **geassocieerde misselijkheid bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen APC en sumatriptan voor **geassocieerd braken bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC na 90 minuten in minder geassocieerde fotofobie** dan sumatriptan.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **APC na 90 minuten in minder geassocieerde fonofobie** dan sumatriptan.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Wij hebben **onvoldoende gegevens** om het % patiënten met palpitaties of tachycardie te vergelijken bij APC versus sumatriptan.

.

### 6.4.7 Paracetamol + cafeïne vs sumatriptan

Paracetamol + caffeine vs sumatriptan for the treatment of a migraine attack in adults			
Bibliography: RCT Pini 2012(50)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain intensity difference at 4h</b> (between pre and post dose) (on a 4-point scale: 0 'absent', 1 'mild', 2 'moderate', 3 'severe')	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 3.2 ± 3.8 Sumatriptan: 3.2 ± 3.7 p = 0.88 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Total pain relief at 4h</b> (sum of hourly assessments) (on a 5-point scale: 0 'no relief', 1 'little relief', 2 'some relief', 3 'much relief', 4 'complete relief')	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 7.0 ± 3.6 Sumatriptan: 7.4 ± 3.6 p = 0.48 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with complete relief at 4h</b>	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 74.1% Sumatriptan: 72.2%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>% patients with no adverse event</b>	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 52.7% Sumatriptan: 42.1%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Palpitations</b>	92 (1 study)	Paracetamol + caffeine: 9.1% Sumatriptan: 11.6%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear blinding of personnel and assessors Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

Tabel 24

Wij vonden één RCT van Pini 2012 waarin een combinatie van paracetamol en cafeïne werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

De proefmedicatie moest worden ingenomen wanneer de hoofdpijn optrad en wanneer de patiënten normaal hun gebruikelijke pijnstiller zouden hebben ingenomen. Paracetamol 1000 mg + cafeïne 130 mg werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het is één klein onderzoek met onduidelijke blindering van personeel en beoordelaars.*

*Opmerking: wij hebben de resultaten na 4 uur gerapporteerd omdat dit het enige geëvalueerde tijdstip was.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol + cafeïne en sumatriptan voor het **verschil in pijnintensiteit na 4 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol + cafeïne en sumatriptan voor **totale pijnverlichting na 4 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol + cafeïne en sumatriptan voor het **% patiënten met volledige pijnverlichting na 4 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol + cafeïne en sumatriptan voor het **percentage patiënten zonder ongewenste effecten bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol + cafeïne en sumatriptan voor **hartkloppingen bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.5 Anti-emetica

### 6.5.1 Metoclopramide vs placebo

Metoclopramide vs placebo for the acute treatment of migraine in adults			
Bibliography: VanderPluym 2021(3)			
Including Coppola 1995(51), Dogan 2019(52), Jones 1996(53), Tek 1990(54)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain relief (2h)</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	268 (3 studies)	Metoclopramide: 85/122 Placebo: 45/124  <b>RR (95% CI): 1.91 (1.47 to 2.48)</b>  <b>SS in favour of metoclopramide</b>  $I^2=67.30\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small studies Consistency: -1 Directness: -1 ;emergency department setting, IV in 3 RCTs Imprecision: ok
<b>Pain scale</b>	198 (2 studies)	SMD (95% CI): -0.12 (-0.40 to 0.17)  NS  $I^2=90.46\%$	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small studies Consistency: -1 Directness: -1 ;emergency department setting, IV in 3 RCTs Imprecision: ok
<b>Total adverse events</b>	124 (2 studies)	Rate Ratio: 1.21 95% CI: 0.37 to 4.03  NS  $I^2=N/A$	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small studies Consistency: na Directness: -1 ;emergency department setting, IV in 3 RCTs Imprecision: -1

Tabel 25

Deze systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin metoclopramide werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: alle vier de RCT's waren zeer klein van omvang (de steekproefgrootte voldeed niet aan onze inclusiecriteria), maar wij hebben wel de gepoolde resultaten gerapporteerd als de gepoolde steekproefgrootte aan onze criteria voldeed. Bovendien werden alle gerapporteerde RCT's uitgevoerd op een spoeddienst, en 3 RCT's onderzochten een intraveneuze toediening van metoclopramide.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **metoclopramide na 2 uur** in **meer pijnverlichting** dan placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen metoclopramide en placebo voor de resultaten op een **pijnschaal** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen metoclopramide en placebo voor **het totaal aantal ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen)** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 6.5.2 Metoclopramide vs paracetamol

Een systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werd één studie gevonden waarin paracetamol versus metoclopramide werd geëvalueerd bij 98 patiënten. De studie gebruikte alleen I.V.-formuleringen voor beide geneesmiddelen en voldoet daarom niet aan onze inclusiecriteria.

## 6.6 Triptanen

### 6.6.1 Almotriptan vs placebo

<b>Almotriptan 12.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults</b>			
Bibliography: SR Chen 2007(55)			
Including Pascual 2000(56), Dahlof 2001(57), Dowson 2002(58), Diener 2005(59), Mathew 2007(60)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	1590 (5 studies)	Almotriptan: 351/981 Placebo: 102/609  <b>RR (95% CI): 2.15 (1.64 to 2.80)</b>  NNT (95%CI): 5.2 (4.0, 7.2)  <b>SS in favour of almotriptan</b>  I <sup>2</sup> : 40%	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h (PO)</b> Headache relief was defined as a decrease from an	1429 (5 studies)	Almotriptan: 555/880 Placebo: 195/549  <b>RR (95% CI): 1.68 (1.42 to 1.98)</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

initial moderate or severe headache to mild or none.		NNT (95%CI) : 4.0 (3.2, 5.3)	
		<b>SS in favour of almotriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 42%	
<b>Sustained pain free over 24 h</b> (Defined as patients who were pain free at 2 hours post-dose and did not experience any pain from 2 to 24 hours post-dose as well as no use of rescue medication.)	1617 (5 studies)	<b>RR (95% CI): 2.12 (1.64 to 2.75)</b> NNT (95% CI): 7.0 (5.6 to 9.5)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	4 studies	<b>RR (95% CI): 1.77 (1.19 to 2.63)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.	4 studies	<b>RR (95% CI): 1.47 (1.21 to 1.79)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	1617 (5 studies)	<b>RR (95% CI): 1.10 (0.87 to 1.40)</b>  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 3 studies with moderate risk of bias Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 26

Deze systematische review van Chen zocht naar dubbelblinde RCT's waarin naratriptan werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

5 RCT's evalueerden almotriptan 12,5 mg versus placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: slechts één studie had een Jadad-score van 5, één had een score van 4 en 3 studies hadden een Jadad-score van 3. Voor verscheidene uitkomsten werd niet gerapporteerd welke studie tot de gegevens had bijgedragen, zodat het niet mogelijk was het aantal deelnemers te bepalen, noch de gegevens voor deze uitkomsten nauwkeurig te beoordelen. Aangezien echter 4 van de 5 studies voor*



deze uitkomsten waren geïnccludeerd, hebben wij onze beoordeling gebaseerd op alle 5 studies samen.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **almotriptan 12,5 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **almotriptan 12,5 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **almotriptan 12,5 mg** in **meer langdurige afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **almotriptan 12,5 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **almotriptan 12,5 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen almotriptan 12,5 mg en placebo voor **ongewenste effecten** gedurende 24 uur bij **volwassenen met een migraineaanval**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 6.6.2 Eletriptan vs placebo

Eletriptan 40 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults			
Bibliography: SR Pascual 2007(61)			
Including Diener 2002(62), Garcia-Ramos 2003(63), Goadsby 2000(64), Mathew 2003(65), Sakai 2004(66), Sandrini 2002(67), Sheftell 2003(68), Stark 2002(69), Steiner 2003(70)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain free at 2 h</b>	4380 (9 studies)	<b>RR (95% CI): 4.83 (3.05 to 7.66)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>P</i> < 0.001 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b>	4096 (8 studies)	<b>RR (95% CI): 2.48 (1.99 to 3.11)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>P</i> < 0.001 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	2647 (4 studies)	<b>RR (95% CI): 7.94 (2.88 to 21.87)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>p</i> = 0.3 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊕ <b>High</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 30 min</b>	866 (2 studies)	<b>RR (95% CI): 1.17 (0.29 to 4.80)</b>  NS  <i>p</i> = 0.04 for heterogeneity	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 (large CI)
<b>Pain relief at 1 h</b>	3247 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 2.54 (1.95 to 3.31)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>  <i>p</i> = 0.07 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Recurrence of migraine</b> (Reappearance of moderate-to-severe pain before 24 hours elapsed since response at 2 hours or at 4h)	1680 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 0.72 (0.59 to 0.87)</b>  <b>SS in favour of eletriptan (less with eletriptan)</b>  <i>p</i> = 0.26 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	2362 (4 studies)	<b>RR (95% CI): 1.01 (0.73 to 1.38)</b>  NS  <i>p</i> = 0.001 for heterogeneity	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 27

In deze systematische review van Pascual 2007 werd gezocht naar dubbelblinde RCT's waarin eletriptan werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 9 RCT's gevonden waarin eletriptan 40 mg versus placebo werd geëvalueerd.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: voor de meeste uitkomsten werd heterogeniteit tussen de studies gevonden. De meeste studies hadden een Jadad kwaliteitsscore van 5. 2 studies hadden een Jadad kwaliteitsscore van 3.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **eletriptan 40 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **eletriptan 40 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **eletriptan 40 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **eletriptan 40 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **eletriptan 40 mg** in **minder terugkeer van de migraine-aanval** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan 40 mg en placebo voor **pijnverlichting na 30 min** bij **volwassenen met een migraineaanval**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan 40 mg en placebo voor **ongewenste effecten** bij **volwassenen met een migraineaanval**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.6.3 Frovatriptan vs placebo

<b>Frovatriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults</b>			
Bibliography: SR Poolsup 2005(71)			
Including Goldstein 2002(72), Rapoport 2002(73), Ryan 2002 (Study1, Study2, and Study3)(74)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 209/1804 Placebo: 34/1062  <b>RR: 3.70 (95% CI: 2.59 to 5.29)</b> NNT (95% CI): 12 (10 to 15)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.81	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache response at 2 h</b> (Headache severity changed from moderate or severe (grade 2, 3) to mild or no headache (grade 0, 1), according to International Headache Society (IHS) criteria.)	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 719/1804 Placebo: 116/1062 <b>RR: 1.66 (95% CI: 1.47 to 1.88)</b> NNT (95% CI): 7 (6 to 9)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.55	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 4 h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 526/1804 Placebo: 252/1062  <b>RR: 2.67 (95% CI: 2.21 to 3.22)</b> NNT (95% CI): 6 (5 to 7)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 3.51	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache response at 4 h</b> (Headache severity changed from moderate or severe (grade 2, 3) to mild or no headache (grade 0, 1), according to	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 1097/1804 Placebo: 352/1062 <b>RR: 1.83 (95% CI: 1.66 to 2.00)</b> NNT (95% CI): 4 (4 to 5)  <b>SS in favour of frovatriptan</b>  Q-statistic for heterogeneity = 2.39	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

International Headache Society (IHS) criteria.)			
<b>Headache recurrence after 4 h</b> (Headache relieved at 4 h, but subsequently recurred within 24 h of initial dose.)	1449 (5 studies)	Frovatriptan: 192/1092 Placebo: 83/352 <b>RR: 0.74 (95% CI: 0.59 to 0.93)</b> NNT (95% CI): 17 (9 to 100)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 3.74	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine associated nausea at 2h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 774/1804 Placebo: 523/1062 <b>RR: 0.86 (95% CI: 0.80 to 0.94)</b> NNT (95% CI): 15 (10 to 34)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 3.88	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine associated photophobia at 2h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 971/1804 Placebo: 693/1062 <b>RR: 0.83 (95% CI: 0.78 to 0.88)</b> NNT (95% CI): 10 (7 to 13)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.59	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine associated phonophobia at 2h</b>	2866 (5 studies)	Frovatriptan: 863/1804 Placebo: 598/1062 <b>RR: 0.86 (95% CI: 0.80 to 0.93)</b> NNT (95% CI): 13 (10 to 25)  <b>SS in favour of frovatriptan (less with frovatriptan)</b>  Q-statistic for heterogeneity = 0.90	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	672 (2 studies)	RR: 1.31 (95% CI: 1.07 to 1.62) NNH (95% CI): 10 (6 to 50)  <b>SS in favour of placebo (more with frovatriptan)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 two studies with Jada score of 3 Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 28

In deze systematische review van Poolsup 2005 werd gezocht naar dubbelblinde RCT's waarin frovatriptan werd vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

5 RCT's evalueerden frovatriptan 2,5 mg versus placebo. (3 werden gerapporteerd in dezelfde publicatie)

Twee RCT's evalueerden de doeltreffendheid van frovatriptan bij patiënten met een matige of ernstige migraineaanval. Deze informatie werd niet gerapporteerd in de publicatie die de 3 studies omvat.

Twee studies werden van deze MA uitgesloten: één onderzocht de cardiovasculaire effecten van frovatriptan bij patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekten. Het andere vergeleek het vroege gebruik van frovatriptan voor een milde migraineaanval met een toediening nadat de hoofdpijn tot matige of ernstige intensiteit was toegenomen.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: twee studies hebben een Jadad-kwaliteitsscore van 3. De derde studie vatte de resultaten van drie studies samen. Hoewel de auteurs dit in de MA behandelden als drie afzonderlijke studies, meldden zij dat de beschreven details van deze drie studies summier waren, en dat het niet mogelijk was de methodologische kwaliteit van deze studies te beoordelen. Hoewel deze studies ongeveer de helft van de patiënten betroffen, werd het niveau van bewijs beoordeeld op basis van het risico van bias van de twee andere publicaties.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **meer pijnrespons na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **meer pijnrespons na 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **minder terugkeer van hoofdpijn na 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **minder migraine-geassocieerde misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **minder migraine-geassocieerde fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **minder migraine-geassocieerde fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **frovatriptan 2,5 mg** in **meer ongewenste effecten** dan placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.6.4 Naratriptan vs placebo

<b>Naratriptan 2.5 mg versus placebo for acute migraine attacks in adults</b>			
Bibliography: SR Ashcroft 2004(75)			
Including Klassen 1997(76), Mathew 1997(77), Bates 1998(78), Bomhof 1999(79), Schoenen 1999(80), Havanka 2000(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2358 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 2.52 (1.78–3.57)</b>  <b>SS in favour of naratriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b>	2358 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 1.81 (1.55 to 2.11)</b>  <b>SS in favour of naratriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b>	2358 (6 studies)	Naratriptan: 578/1302 Placebo: 196/1056 <b>RR (95% CI): 2.43 (2.11 to 2.80)</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		<b>SS in favour of naratriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain free at 4 h</b>	2358 (6 studies)	Naratriptan: 528/1302 Placebo: 162/1056 <b>RR (95% CI): 2.58 (1.99 to 3.35)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of naratriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 45%	
<b>Pain relief at 4 h</b>	2358 (6 studies)	Naratriptan: 827/1302 Placebo: 326/1056 <b>RR (95% CI): 2.11 (1.75 to 2.54)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of naratriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 54%	
<b>Adverse events</b>	2049	Naratriptan: 315/1150 Placebo: 259/899 <b>RR (95% CI): 1.03 (0.89–1.18)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: N.D. Directness: ok Imprecision: ok
		<b>NS</b>	

Tabel 29

In deze systematische review van Ashcroft 2004 werd gezocht naar dubbelblinde RCT's waarin naratriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

6 RCT's evalueerden naratriptan 2,5 mg versus placebo.

De auteurs gebruikten als noemer het aantal gerandomiseerde patiënten die een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit hadden.

Er werd niet vermeld welke specifieke studies gebruikt zijn voor de uitkomst "ongewenste effecten". Wij beoordelen het niveau van bewijs niettemin op basis van het gemiddelde risico van bias voor alle in de MA opgenomen studies.

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde naratriptan 2,5 mg in meer afwezigheid van pijn na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: HOGЕ kwaliteit van evidentie*



*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **naratriptan 2,5 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **naratriptan 2,5 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **naratriptan 2,5 mg** in **meer pijnverlichting na 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige uitgangintensiteit** resulteerde **naratriptan 2,5 mg** in **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en placebo **voor ongewenste effecten** bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit bij aanvang**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.6.5 Rizatriptan vs placebo

<b>Rizatriptan 10 mg versus placebo for acute migraine attacks of in adults</b>			
Bibliography: Ferrari 2001(82)			
Including Teall 1998(83), Kramer 1998(84), Tfelt-Hansen 1998(85), Merk and Co. 1999(86), Goldstein 1998(87), Ahrens 1999(88), study 52 (unpublished)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 41% (39 to 43) Placebo: 10% (8 to 12) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>

<b>Pain relief at 2 h</b> (% of patients with a reduction of pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 71% (69 to 73) Placebo: 38% (35 to 40) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Sustained pain free over 24 h</b> (% of patients who had pain free at 2 h and who did not have recurrence within 2-24 h without any additional medication)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 25% (23 to 27) Placebo: 7% (5 to 8) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Sustained pain relief up to 24h</b> (% of patients who had pain relief at 2 h and who did not have recurrence within 2-24 h without any additional medication)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 37% (35 to 39) Placebo: 18% (16 to 20) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Pain free at 1 h</b>	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 12 % (11 to 13) Placebo: 3 % (2 to 4) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Pain relief at 1 h</b> (% of patients with a reduction of pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none)	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 45% (43 to 47) Placebo: 25 % (23 to 28 ) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Relief of disability at 2 h</b> (% of patients with no functional disability (grade 0	3168 (studies nd)	Rizatriptan: 44% (42 to 47) Placebo: 19% (17 to 21) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	<b>Unable to assess</b>

on the 4 grade scale in the group of patient who had disability grade 1,2 or 3)		Studies were homogenous	
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	1915 (studies nd)	Rizatriptan: 66% (63 to 68) Placebo: 45% (41 to 49) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	1708 (studies nd)	Rizatriptan: 52% (50 to 55) Placebo: 24 % (21 to 26) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	2442 (studies nd)	Rizatriptan: 56% (54 to 59) Placebo: 30 % (27 to 33) P<0.001  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  Studies were homogenous	<b>Unable to assess</b>
<b>Adverse events over 24 h</b>	3305 (7 studies)	Rizatriptan: 43% Placebo: 30%  <b>No analysis provided</b>	<b>No enough evidence</b>

**Tafel 30**

Deze systematische review van Ferrari synthetiseerde alle dubbelblinde RCT's van Merk en Co die rizatriptan 10 mg vergeleken met placebo voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 7 RCT's geïncludeerd waarin rizatriptan 10 mg werd vergeleken met placebo.

In alle studies kregen de patiënten instructies om de medicatie te nemen wanneer zij matige of ernstige migraine hadden.

In 5 studies werden tabletten gebruikt en in 2 studies een smelttablet ("wafer formulation").

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit overzicht is geen systematische review, maar een synthese van (louter) door Merk en Co gefinancierde studies. Er werden geen details gerapporteerd voor individuele studies. Alleen voor de uitkomsten "pijn vrij na 2 uur" en "pijnstilling na 2 uur" werden details gegeven over welke studie*

heeft bijgedragen aan de gepoolde gegevens; voor de andere uitkomsten werden geen details verstrekt; niettemin hebben wij aangenomen dat dezelfde studies aan de gegevens hebben bijgedragen telkens wanneer hetzelfde aantal deelnemers werd gerapporteerd. Er werden geen statistieken verstrekt betreffende de heterogeniteit, de auteurs verklaarden dat er geen heterogeniteit was voor verschillende uitkomsten. Wij hadden onvoldoende informatie om het niveau van bewijs voor deze gegevens te bepalen.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer verlichting van de functionele beperking na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan 10 mg** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: Niet te beoordelen.*

Er zijn **onvoldoende gegevens** over **ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen)** voor de vergelijking tussen rizatriptan 10 mg en placebo bij volwassenen met migraine.

## 6.6.6 Sumatriptan (oraal) vs placebo

### 6.6.6.1 Sumatriptan 50 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een matige of ernstige basispijnintensiteit bij volwassenen

<b>Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including 160-104(90), Bussone 2000(91), Carpay 2004(92), Cutler 1995(93), Dahlof 2009(94), Diener 2004a(20), Diener 2004b(21), Goldstein 1998(87), Goldstein 2005(95), Ishkanian 2007(96), Jelinski 2006(97), Kolodny 2004(98), Kudrow 2005(99), Lines 2001(100), Lipton 2000(101), Nett 2003(102), Pfaffenrath 1998(103), Pini 1999(104), Sandrini 2002(67), Sargent 1995(105), Savani 1999(106), Sheftell 2005a(107), Sheftell 2005b(107), Smith 2005(41), Tfelt-Hansen 2006(108), Winner 2003a(109), Winner 2003b(109)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	6447 (13 studies)	Sumatriptan: 28% (1080/3922) Placebo: 11% (282/2525)  <b>RR (95% CI): 2.7 (2.4 to 3.1)</b> NNT (95%CI): 6.1 (5.5 to 6.9)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 53%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	8102 (19 studies)	Sumatriptan: 57% (2822/4955) Placebo: 32% (1007/3147)  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.7 to 1.9)</b> NNT (95%CI): 4.0 (3.7 to 4.4)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 52%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	2526 (4 studies)	Sumatriptan: 17% (226/1309) Placebo: 7% (82/1217)  <b>RR (95% CI): 2.6 (2.1 to 3.4)</b> NNT (95%CI): 9.5 (7.7 to 12)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2526 (4 studies)	Sumatriptan: 35% (454/1309) Placebo: 18% (220/1217)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.7 to 2.2)</b> NNT (95%CI): 6.0 (5.0 to 7.6)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	1735 (5 studies)	Sumatriptan: 5% (45/902) Placebo: 2% (16/833)  <b>RR (95% CI): 2.6 (1.5 to 4.6)</b> NNT (95%CI): 33 (21 to 73)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2766 (9 studies)	Sumatriptan: 454/1655 Placebo: 157/1111  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.52 to 2.13)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 18%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	1063 (7 studies)	Sumatriptan: 268/596 Placebo: 123/377  <b>RR (95% CI): 1.38 (1.16 to 1.65)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 45%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	1144 (6 studies)	Sumatriptan: 284/638 Placebo: 160/506  <b>RR (95% CI): 1.42 (1.22 to 1.65)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	852 (4 studies)	Sumatriptan: 244/490 Placebo: 134/362  <b>RR (95% CI): 1.37 (1.16 to 1.6)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	607 (4 studies)	Sumatriptan: 49% (186/378) Placebo: 31% (72/229)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.2 to 1.8)</b> NNT (95% CI): 5.6 (3.9 to 10)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 46%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	2079 (4 studies)	Sumatriptan: 20% (266/1339) Placebo: 42% (309/740)  <b>RR (95% CI): 0.77 (0.68 to 0.87)</b> NNT to prevent (95% CI): 4.6 (3.8 to 5.6)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 40%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 4 h</b>	2098 (5 studies)	Sumatriptan: 23% (296/1278) Placebo: 45% (366/820)  <b>RR (95% CI): 0.56 (0.49 to 0.63)</b> NNT to prevent (95% CI): 4.7 (3.9 to 5.8)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 50%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	3728 (10 studies)	Sumatriptan: 32% (667/2114) Placebo: 24% (389/1614)  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.2 to 1.4)</b> NNH (95% CI): 13 (9.7 to 22)  <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 31

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïnccludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blinding.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer afwezigheid van pijn na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer pijnverlichting na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer afwezigheid van pijn na 1 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer verbetering van functionele beperking** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen) gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

### 6.6.6.2 Sumatriptan 50 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een milde basispijnintensiteit bij volwassenen

<b>Sumatriptan 50 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including 160-104(90), Bussone 2000(91), Carpay 2004(92), Cutler 1995(93), Dahlof 2009(94), Diener 2004a(20), Diener 2004b(21), Goldstein 1998(87), Goldstein 2005(95), Ishkanian 2007(96), Jelinski 2006(97), Kolodny 2004(98), Kudrow 2005(99), Lines 2001(100), Lipton 2000(101), Nett 2003(102), Pfaffenrath 1998(103), Pini 1999(104), Sandrini 2002(67), Sargent 1995(105), Savani 1999(106), Sheftell 2005a(107), Sheftell 2005b(107), Smith 2005(41), Tfelt-Hansen 2006(108), Winner 2003a(109), Winner 2003b(109)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	1514 (7 studies)	Sumatriptan: 46% (357/783) Placebo: 23% (168/731)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.7 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 4.4 (3.8 to 5.7)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 7%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; half of included studies with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	866 (4 studies)	Sumatriptan: 28% (124/436) Placebo: 10% (44/430)  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.1 to 3.9)</b> NNT (95% CI): 5.5 (4.3 to 7.6)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; half of included studies with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	1246 (5 studies)	Sumatriptan: 26% (161/624) Placebo: 14% (87/622)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.5 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 8.5 (6.2 to 13)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	280 (2 studies)	Sumatriptan: 78/145 Placebo: 10/135  <b>RR (95% CI): 6.88 (3.78 to 12.51)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok

			Imprecision: ok
		<b>SS in favour of sumatriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 82%	
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	483 (2 studies)	Sumatriptan: 135/237 Placebo: 44/246	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.95 (2.2 to 3.97)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 80%	
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	413 (2 studies)	Sumatriptan: 105/202 Placebo: 37/211	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.99 (2.15 to 4.16)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 85%	
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	384 (2 studies)	Sumatriptan: 30% (66/221) Placebo: 58% (94/163)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 0.54 (0.42 to 0.68)</b>	
		NNTp (95% CI): 3.6 (2.7 to 5.5)	
		<b>SS in favour of sumatriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	1242 (6 studies)	Sumatriptan: 16% (104/642) Placebo: 7% (43/600)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.3 (1.6 to 3.2)</b>	
		NNH (95% CI): 11 (8.0 to 18)	
		<b>SS in favour of placebo</b>	
		I <sup>2</sup> : 18%	

Tabel 32

Deze systematische review van Derry 2012 zoekt naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij gevestigde pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorbroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blinding.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer afwezigheid van pijn na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer afwezigheid van pijn na 1 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer verlichting van misselijkheid na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan 50 mg in meer ongewenste effecten gedurende 24 uur in vergelijking met placebo.

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.6.3 Sumatriptan 100 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met matige of ernstige basispijnintensiteit bij volwassenen

<b>Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including: Carpay 2004(92), Cutler 1995(93), Dahlof 1991(110), DKSMMSG 1999(26), Dodick 2002(111), Dowson 2002(58), Ensink 1991(112), Geraud 2000(113), Goadsby 1991(114), Goadsby 2000(64), Havanka 2000(81), Jelinski 2006(97), Kaniecki 2006, Mathew 2003(115), Myllyla 1998(116), Nappi 1994(117), Nett 2003(102), Patten 1991(118), Pfaffenrath 1998(103), Pini 1995(119), Sandrini 2002(67), Sargent 1995(105), Sheftell 2005a(107), Sheftell 2005b(107), Tfelt-Hansen 1995(120), Tfelt-Hansen 1998(85), Visser 1996(121), Winner 2003a (109), Winner 2003b(109)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	6571 (16 studies)	Sumatriptan: 32% (1291/4017) Placebo: 11% (272/2554)  <b>RR (95% CI): 3.2 (2.8 to 3.6)</b> NNT (95% CI): 4.7 (4.3 to 5.1)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 37%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	7811 (21 studies)	Sumatriptan: 61% (2877/4751) Placebo: 32% (967/3060)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.8 to 2.0)</b> NNT (95% CI): 3.5 (3.2 to 3.7)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 67%	
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	2891 (6 studies)	Sumatriptan: 24% (374/1590) Placebo: 8% (106/1301)  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.4 to 3.5)</b> NNT (95%CI): 6.5 (5.6 to 7.8)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 31%	
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	4116 (6 studies)	Sumatriptan: 36% (922/2538) Placebo: 17% (270/1578)  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.9 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 5.2 (4.6 to 6.0)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain free at 1h</b>	3176 (6 studies)	Sumatriptan: 7% (158/2216) Placebo: 2% (15/960)  <b>RR (95% CI): 4.0 (2.3 to 6.8)</b> NNT (95% CI): 18 (15 to 24)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 38%	
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none)	3983 (10 studies)	Sumatriptan: 795/2709 Placebo: 317/1041  <b>RR (95% CI): 1.52 (1.37 to 1.69)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 11%	

<b>Relief of nausea at 2 h</b>	2996 (14 studies)	Sumatriptan: 880/1955 Placebo: 187/1274  <b>RR (95% CI): 1.88 (1.62 to 2.18)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  $I^2$ : 31%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	2494 (9 studies)	Sumatriptan: 834/1703 Placebo: 201/791  <b>RR (95% CI): 1.85 (1.63 to 2.11)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  $I^2$ : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	2128 (7 studies)	Sumatriptan: 736/1492 Placebo: 164/626  <b>RR (95% CI): 1.83 (1.59 to 2.11)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  $I^2$ : 33%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Improvement of functional disability</b>	1827 (6 studies)	Sumatriptan: 58% (651/1113) Placebo: 31% (220/714)  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.7 to 2.1)</b> NNT (95% CI): 3.6 (3.1 to 4.3)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  $I^2$ : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	2810 (6 studies)	Sumatriptan: 33% (621/1877) Placebo: 58% (543/933)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: -1

		<b>RR (95% CI): 0.57 (0.52 to 0.62)</b> NNTp (95% CI): 4.0 (3.5 to 4.7)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 79%	Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 4 h</b>	1027 (3 studies)	Sumatriptan: 27% (179/675) Placebo: 54% (189/352)  <b>RR (95% CI): 0.55 (0.47 to 0.65)</b> NNTp (95% CI): 3.7 (3.0 to 4.8)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 15%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	3257 (12 studies)	Sumatriptan: 43% (931/2171) Placebo: 23% (255/1086)  <b>RR (95% CI): 1.7 (1.5 to 1.9)</b> NNH (95%CI): 5.2 (4.4 to 6.2)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 75%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Palpitation/tachycardia</b>	261 (1 study)	Sumatriptan: 7/130 Placebo: 2/131  RR (95% CI): 3.53 (0.75 to 16.66)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study with unclear blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

**Tabel 33**

Deze systematische review van Derry 2012 zoekt naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.



De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóóordat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blinding.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verbetering van functionele invaliditeit** dan placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder gebruik van reddingsmedicatie tot 4 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer ongewenste voorvallen gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

Er was **geen verschil** tussen **sumatriptan 100 mg** en placebo voor **palpataties/tachycardie** bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### **6.6.6.4 Sumatriptan 100 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een milde basispijnintensiteit bij volwassenen**

**Sumatriptan 100 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of mild baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Derry 2012(89)

Including: Carpay 2004(92), Cutler 1995(93), Dahlof 1991(94), DKSMMSG 1999(26), Dodick 2002(111), Dowson 2002(58), Ensink 1991(112), Geraud 2000(113), Goadsby 1991(114), Goadsby 2000(64), Havanka 2000(81), Jelinski 2006(97), Kaniecki 2006(122), Mathew 2003(115), Myllyla 1998(116),

Nappi 1994(117), Nett 2003(102), Patten 1991(118), Pfaffenrath 1998(103), Pini 1995(119), Sandrini 2002(67), Sargent 1995(105), Sheftell 2005a(107), Sheftell 2005b(107), Tfelt-Hansen 1995(120), Tfelt-Hansen 1998(85), Visser 1996(121), Winner 2003a(109)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2 h</b>	1240 (5 studies)	Sumatriptan: 58% (358/618)  Placebo: 24% (151/622) <b>RR (95% CI): 2.4 (2.1 to 2.8)</b> NNT (95%CI): 3.0 (2.6 to 3.5)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 64%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	771 (3 studies)	Sumatriptan: 33% (127/389) Placebo: 10% (39/382)  <b>RR (95% CI): 3.2 (2.3 to 4.5)</b> NNT (95%CI): 4.5 (3.6 to 5.9)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 40%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	1240 (5 studies)	Sumatriptan: 31% (189/618) Placebo: 14% (87/622)  <b>RR (95% CI): 2.2 (1.8 to 2.8)</b> NNT (95%CI): 6.0 (4.7 to 8.3)  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	265 (3 studies)	Sumatriptan: 58/130 Placebo: 10/135  <b>RR (95% CI): 5.89 (3.18 to 10.91)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

		<b>SS in favour of sumatriptan</b>	
		I <sup>2</sup> : 77%	
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	475 (3 studies)	Sumatriptan: 131/229 Placebo: 44/246  <b>RR (95% CI): 3.23 (2.41 to 4.33)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 78%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	400 (3 studies)	Sumatriptan: 120/189 Placebo: 37/211  <b>RR (95% CI): 3.7 (2.69 to 5.08)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 63%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	941 (4 studies)	Sumatriptan: 19% (89/471) Placebo: 7% (32/470)  <b>RR (95% CI): 2.8 (1.9 to 4.1)</b> NNT (95%CI): 8.3 (6.1 to 13)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Palpitation/tachycardia</b>	238 (1 study)	No events  Not estimable	Insufficient data

Tabel 34

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

27 RCT's evalueerden sumatriptan 50 mg en 29 RCT's evalueerden sumatriptan 100 mg versus placebo. De verschillende doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, randomisatie of blinding.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer afwezigheid van pijn gedurende 1 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **meer ongewenste effecten** dan placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We hebben **onvoldoende gegevens** om het risico op palpitaties/tachycardie te vergelijken bij sumatriptan 100 mg versus placebo.

### 6.6.7 Sumatriptan (sc) vs placebo

<b>Sumatriptan 6 mg (subcutaneous route of administration) for acute migraine of moderate or severe baseline pain intensity attacks in adults.</b>			
Bibliography: SR Derry 2012sc(123)			
Including: Akpunonu 1995(124), Bates 1994(125), Bousser 1993(126), Cady 1991 (study 1 and 2)(127), Cady 1993(128), Cady 1998(129), Dahlof 1998(130), Diener 1999(131), Diener 2001(132), Facchinetti 1995(133), Ferrari 1991(134), Gross 1994(135), Henry 1993(136), Jensen 1995(137), Mathew 1992(138), Mushet 1996 (study 1 and 2)(139), Pfaffenrath 1991(140), Russell 1994(141), S2BM03(142), Sang 2004(143), Schulman 2000(144), SUM40286(145), SUM40287(145), Winner 2006 (study 1 and 2)(146)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2522 (13 studies)	Sumatriptan s.c.: 59% (799/1351) Placebo: 15% (174/1171) <b>RR (95% CI): 3.9 (3.3 to 4.5)</b> NNT (95% CI): 2.3 (2.1 to 2.4)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 62%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication)	2738 (14 studies)	Sumatriptan s.c.: 79% (1152/1459) Placebo: 31% (395/1279) <b>RR (95% CI): 2.5 (2.3 to 2.7)</b> NNT (95% CI): 2.1 (2.0 to 2.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 75%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	3592 (16 studies)	Sumatriptan s.c.: 41% (905/2198) Placebo: 7% (99/1394) <b>RR (95% CI): 5.6 (4.6 to 6.8)</b> NNT (95% CI): 2.9 (2.7 to 3.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 35%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild)	5177 (24 studies)	Sumatriptan s.c.: 71% (2229/3139) Placebo: 26% (532/2038) <b>RR (95% CI): 2.7 (2.5 to 2.9)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding or very small size

without the use of rescue medication)		NNT (95% CI): 2.2 (2.1 to 2.4)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 68%	Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free over 24h</b> (Headache relief at 2 hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication)	1336 (5 studies)	Sumatriptan s.c.: 31% (222/713) Placebo: 15% (91/623) <b>RR (95% CI): 2.2 (1.8 to 2.8)</b> NNT (95% CI): 6.1 (4.8 to 8.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 1 h</b>	1461 (8 studies)	<b>RR (95% CI): 1.9 (1.7 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 3.1 (2.7 to 3.7)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding, or very small size Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	667 (5 studies)	Sumatriptan s.c.: 76% (276/364) Placebo: 34% (103/303) <b>RR (95% CI): 2.2 (1.9 to 2.6)</b> NNT (95% CI): 2.4 (2.1 to 2.9)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 80%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 1 h</b>	1460 (6 studies)	<b>RR (95% CI): 3.0 (2.5 to 3.7)</b> NNT (95% CI): 2.7 (2.4 to 3.1)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding, or very small size Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	631 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: 71% (245/343) Placebo: 36% (105/288) <b>RR (95% CI): 1.9 (1.6 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 2.9 (2.4 to 3.6)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 1 h</b>	300 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: Placebo: <b>RR (95% CI): 2.6 (1.8 to 3.7)</b> NNT (95% CI): 2.4 (1.9 to 3.3)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 1 RCT with unclear allocation concealment, 2 with very small size Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	572 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: 72% (223/310) Placebo: 39% (101/262) <b>RR (95% CI): 1.8 (1.5 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 3.0 (2.4 to 3.9)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : not provided	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Partial relief of functional disability at 1 h</b> (Moderate or severe functional disability to mild or none)	1328 (4 studies)	Sumatriptan s.c.: 72% (649/899) Placebo: 22% (96/429) <b>RR (95% CI): 3.2 (2.7 to 3.8)</b> NNT (95% CI): 2.0 (1.8 to 2.2)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 49%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2 h</b> (Any functional disability at baseline to none)	750 (3 studies)	Sumatriptan s.c.: 56% (213/377) Placebo: 17% (62/373) <b>RR (95% CI): 3.4 (2.7 to 4.4)</b> NNT (95% CI): 2.5 (2.2 to 3.3)  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 92%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 1 study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication (up to 24h)</b>	987 (5 studies)	Sumatriptan s.c.: 168/621 Placebo: 176/366 <b>RR (95% CI): 0.52 (0.45 to 0.60)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan s.c.</b>  I <sup>2</sup> : 77%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment or blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1342 (9 studies)	Sumatriptan s.c.: 44% (341/767) Placebo: 24% (137/575) <b>RR (95% CI): 2.1 (1.8 to 2.5)</b> NNH (95% CI): 4.9 (3.9 to 6.4)  <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> : 49%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization or blinding, or very small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 35

Deze systematische review van Derry 2012sc zoekt naar dubbelblinde RCT's die subcutane sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 27 RCT's gevonden die subcutane sumatriptan vergeleken met placebo.



De auteurs analyseerden studies met een enkele dosis sumatriptan bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóóordat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan. De meeste studies werden uitgevoerd bij migraineaanvallen met pijn van ten minste matige intensiteit. De andere studies werden gedomineerd door deelnemers met matige of ernstige migraineaanvallen ten tijde van de dosering.

Niet alle studies meldden de basisincidentie van geassocieerde symptomen op basis waarvan de verlichting kon worden berekend. Deze studies werden niet samengevoegd in de analyse. Vijf van de studies met gegevens over verlichting van geassocieerde symptomen (Cady 1993; Facchinetti 1995; Pfaffenrath 1991; Wendt 2006; Winner 2006 studie 1) omvatten een klein aantal (< 10%) deelnemers met een milde pijnintensiteit bij aanvang.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het merendeel van de geïnccludeerde studies had een onduidelijk risico van bias in verband met allocation concealment, randomisatie, blinding, of een zeer kleine steekproefgrootte.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 6 mg SC** in **meer verlichting van misselijkheid na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in meer verlichting van misselijkheid na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6mg SC in meer verlichting van de fotofobie na 1 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in meer verlichting van de fonofobie na 1 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in meer gedeeltelijke verlichting van functionele beperking na 1 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in meer verlichting van functionele beperking na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6 mg SC in minder gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 6mg SC in meer ongewenste effecten dan placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.8 Sumatriptan (nasaal) vs placebo

<b>Nasal sumatriptan vs placebo for cute migraine attacks in adults</b>			
Bibliography: SR Menshawy 2018(147)			
Including: Rao 2016(148), Cady 2014(149), Djupesland 2010(150), Wang 2007(151), Winner 2006(152), Ahonen 2004(153), S2B-340(154), Peikert 1999(155), Diamond 1998(156), Ryan 1997 (study 1 and study 2)(157), Salonen 1994(158), Salonen 1991(159)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
Pain free at 2h	ND	RR = 1.70, 95% CI [1.31 to 2.21] p < 0.0001  <b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 53%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok
Pain free at 1h	ND	RR = 1.56, 95% CI [1.10, 2.21] p = 0.01  <b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 35%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok
Sustained pain-free over 24h	310 (2 studies)  (Cady 2014, Rao 2016)	Sumatriptan: 41/157 Placebo: 18/153  RR = 2.21, 95% CI [1.33, 3.68] p = 0.002  <b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (low number of events, ans study sizes)
Headache relief at 1h	ND	RR = 1.47, 95%CI [1.24, 1.73] p < 0.00001	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization,

		<p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 59%</p>	<p>allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Headache relief at 2 h	ND	<p>RR = 1.58, 95%CI [1.35, 1.84] p &lt; 0.00001</p> <p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 69%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: -1 Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Meaningful relief	ND	<p>RR = 1.66, 95% CI [1.41, 1.95] p &lt; 0.00001</p> <p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 0%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Disability-free patients at 1h	ND	<p>RR = 1.17, 95% CI [0.98, 1.41] p = 0.08</p> <p>NS I<sup>2</sup>: 69%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: -1 Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Disability-free patients at 2 h	ND	<p>RR = 1.38, 95% CI [1.20, 1.60] p &lt; 0.00001</p> <p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 45%</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1 , 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Use of rescue medication at 2h	ND	<p>RR = 0.75, 95%CI [0.60, 0.94] p = 0.01</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding,</p>

		<p><b>SS in favour of intranasal sumatriptan (less with intranasal sumatriptan)</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 35%</p>	<p>incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>
Adverse events	ND	<p>RR = 2.54, 95% CI [1.66, 378] p &lt; 0.0001</p> <p><b>SS in favour of placebo (less with placebo)</b></p> <p>I<sup>2</sup>: 64%</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in several RCTs, unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, reporting in one RCT Consistency: ok Directness: -1, 2 studies including adolescents and children Imprecision: ok</p>

**Tabel 36**

Deze systematische review van Menshawy 2018 zocht naar RCT's die intranasale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle neusspray voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn.

Er werden 13 RCT's gevonden die intranasale sumatriptan vergeleken met placebo.

De meeste studies omvatten patiënten met migrainehoofdpijn zonder aura van matige tot ernstige ernst.

Deze resultaten zijn afkomstig van gepoolde studies met verschillende doseringen sumatriptan, gaande van 1 mg tot 40 mg. Verschillende toedieningsystemen werden ook samengevoegd.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het merendeel van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias in verband met allocation concealment, randomisatie, blinding, of een zeer kleine steekproefgrootte.*

*Er werden geen details verstrekt over de studies die aan elke gepoolde uitkomst bijdroegen. Daarom was het niet mogelijk om het aantal in de analyse opgenomen patiënten te bepalen, noch om het risico van bias en de uiteindelijke kwaliteit van het bewijs naar behoren te evalueren. De uiteindelijke kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld op basis van alle 13 RCT's samen.*

*Eén grote studie omvatte alleen patiënten van 12 tot 17 jaar en één kleine studie betrof alleen kinderen en adolescenten van 8 tot 17 jaar. Omdat er geen details werden verstrekt over de exacte bijdrage van deze studies voor elke uitkomst, en omdat dit meer dan 10% van alle geïncludeerde patiënten vertegenwoordigt, werd het niveau van bewijs verlaagd voor directheid voor alle uitkomsten.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur in** vergelijking met placebo.

**GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie**

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan na 1 uur** in **meer verlichting van de hoofdpijn** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan na 2 uur** in **meer verlichting van de hoofdpijn** dan placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasaal sumatriptan** in **meer betekenisvolle verlichting** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen intranasale sumatriptan en placebo voor **patiënten vrij van beperking na 1 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan** in **meer patiënten vrij van beperking na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** leidde **intranasaal sumatriptan** tot **minder gebruik van reddingsmedicatie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **intranasale sumatriptan** in **meer ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen)** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 6.6.9 Zolmitriptan (oraal) vs placebo

### 6.6.9.1 Zolmitriptan 2,5 mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met een matige of ernstige basispijnintensiteit bij volwassenen

<b>Zolmitriptan 2.5 mg (mainly oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(160)			
Including 311CIL/0099 2000(161), Charlesworth 2003(162), Dib 2002(163), Dowson 2002(164), Klapper 2004(165), Loder 2005(166), Pascual 2000(167), Rapoport 1997(168), Ryan 2000(169), Sakai 2002(170), Solomon 1997(171), Steiner 2003(172), Tuchman 2006(173), Visser 1996(174)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	5825 (11 studies)	Zolmitriptan: 30% (1030/3455) Placebo: 10% (243/2370)  <b>RR (95% CI): 3.0 (2.6 to 3.5)</b> NNT (95% CI): 5.1 (4.7 to 5.7).  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 33%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	4904 (11 studies)	Zolmitriptan: 60% (1758/2921) Placebo: 29% (584/1983)  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.9 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 3.3 (3.0 to 3.6).  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 45%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h (PO)</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	984 (2 studies)	Zolmitriptan: 19% (129/694) Placebo: 6% (16/290)  <b>RR (95% CI): 3.5 (2.1 to 5.8)</b> NNT (95% CI): 7.7 (6.0 to 11)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; one study with unclear randomization, allocation concealment and binding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache	2059 (4 studies)	Zolmitriptan: 39% (557/1436) Placebo: 14% (85/623)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear

relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)		<b>RR (95% CI): 2.9 (2.4 to 3.6)</b> <b>NNT (95% CI): 4.0 (3.5 to 4.7)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	2140 (7 studies)	Zolmitriptan: 662/1250 Placebo: 322/890  <b>RR (95% CI): 1.53 (1.37 to 1.69)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 42%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	2700 (7 studies)	Zolmitriptan: 790/1558 Placebo: 300/1142  <b>RR (95% CI): 1.99 (1.78 to 2.23)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 70%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	2068 (6 studies)	Zolmitriptan: 607/1138 Placebo: 249/930  <b>RR (95% CI): 2.03 (1.8 to 2.3)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 77%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	5020 (11 studies)	Zolmitriptan: 1019/2960 Placebo 1308/2060  <b>RR (95% CI): 0.54 [0.51,0.57]</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan (less with zolmitriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 74%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	6055 (12 studies)	Zolmitriptan: 32% (1167/3628) Placebo: 17% (422/2427)  <b>RR (95% CI): 1.7 (1.6 to 1.9)</b> <b>NNH (95% CI): 6.8 (5.9 to 7.9)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: -1



		<b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>	Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 74%	
<b>Vasodilation/warm feeling</b>	2784 (6 studies)	Zolmitriptan: 38/1566 Placebo: 13/1218  <b>RR (95% CI): 2.23 (1.18 to 4.22)</b>  <b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear randomization and allocation concealment, some with unclear blinding and unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
		I <sup>2</sup> : 0%	

Tabel 37

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

14 RCT's evalueerden zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg), en 3 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg) versus placebo. De verschillende toedieningswijzen en doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

In alle studies werd de orale toedieningsroute gebruikt (zowel orale tabletten als oraal desintegrerende tabletten). In één studie werden zowel orale als nasale toedieningswegen gebruikt. De gegevens zijn gepoold.

Eén kleine studie includeerde alleen deelnemers die een diagnose menstruele migraine hadden. Twee studies includeerden een klein aantal deelnemers van 12-18 jaar.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïnccludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment of de randomisatie, sommige hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de blinding of ontbrekende uitkomstgegevens.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde zolmitriptan 2,5 mg (voornamelijk orale toedieningsweg) in meer afwezigheid van pijn na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde zolmitriptan 2,5 mg (voornamelijk orale toedieningsweg) in meer pijnverlichting na 2 uur in vergelijking met placebo.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 2,5 mg** (voornamelijk **orale** toedieningsweg) in **meer ongewenste effecten** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit resulteerde zolmitriptan 2,5 mg (voornamelijk orale toedieningsweg) in meer vasodilatatie of een warmtegevoel in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.9.2 Zolmitriptan 5mg versus placebo voor acute migraineaanvallen met milde basispijnintensiteit bij volwassenen

<b>Zolmitriptan 5 mg (oral route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(160)			
Including Charlesworth 2003(162), Dahlof 1998(175), Geraud 2000(113), Ho 2008(176), Rapoport 1997(168), Ryan 2000(169), Sakai 2002(170), Spierings 2004(177), Visser 1996(174)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h (PO)</b>	4277 (8 studies)	Zolmitriptan: 750/2445 Placebo: 181/1832  <b>RR (95% CI): 3.2 (2.7 to 3.7)</b> NNT (95% CI): 4.8 (4.3 to 5.4)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 42%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	4292 (8 studies)	Zolmitriptan: 1452/2450 Placebo: 560/1842  <b>RR (95% CI): 1.9 (1.8 to 2.1)</b> NNT (95% CI): 3.5 (3.2 to 3.9)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 53%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h (PO)</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe	693 (1 study)	Zolmitriptan: 62/345 Placebo: 17/348  <b>RR (95% CI): 3.68 (2.2 to 6.16)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: N.A. Directness: ok Imprecision: -1

pain within 24 hours.)			
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2827 (5 studies)	Zolmitriptan: 627/1682 Placebo: 175/1145 <b>RR (95% CI): 2.4 (2.0 to 2.8)</b> NNT (95% CI): 4.6 (4.0 to 5.3)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 24%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2310 (6 studies)	Zolmitriptan: 38% (558/1477) Placebo: 22% (183/833) <b>RR (95% CI): 1.8 (1.5 to 2.1)</b> NNT (95% CI): 6.3 (5.1 to 8.3)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	2056 (6 studies)	Zolmitriptan: 609/1187 Placebo: 316/869 <b>RR (95% CI): 1.51 [1.36 to 1.68]</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 50%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	2690 (6 studies)	Zolmitriptan: 766/1555 Placebo: 271/1135  <b>RR (95% CI): 2.03 (1.81 to 2.29)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 63%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	2512 (6 studies)	Zolmitriptan: 730/1471 Placebo: 254/1041  <b>RR (95% CI): 2.04 (1.81 to 2.3)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>  I <sup>2</sup> : 67%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	2571 (5 studies)	Zolmitriptan: 561/1539 Placebo: 596/1032	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear

		<b>RR (95% CI): 0.6 (0.55 to 0.65)</b>	randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of zolmitriptan (less rescue medication with zolmitriptan)</b>	
		I <sup>2</sup> : 78%	
<b>Adverse events</b>	4230 (7 studies)	Zolmitriptan: 1083/2620 Placebo: 318/1610	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.0 (1.8 to 2.2)</b> NNH (95% CI): 4.6 (4.2 to 5.3)	
		<b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>	
		I <sup>2</sup> : 17%	
<b>Vasodilation/warm feeling</b>	3004 (6 studies)	Zolmitriptan: 76/1738 Placebo: 15/1268	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; most of included studies with unclear randomization and allocation concealment randomization, some with unclear risk of attrition bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
		<b>RR (95% CI): 2.93 (1.65 to 5.2)</b>	
		<b>SS in favour of placebo (more with zolmitriptan)</b>	
		I <sup>2</sup> : 5%	

Tabel 38

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

14 RCT's evalueerden zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg), en 3 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg) versus placebo. De verschillende toedieningswijzen en doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

Alle studies maakten gebruik van de orale toedieningsweg, slechts één studie gebruikte een formulering met oraal desintegrerende tabletten. De resultaten voor verlichting van geassocieerde symptomen omvatten studies waarbij gebruik werd gemaakt van orale toediening en één kleine studie waarbij zolmitriptan 5 mg neusspray werd gebruikt.

Eén studie includeerde een klein aantal deelnemers van 12-18 jaar.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de geïncludeerde studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment of randomisatie, sommige hadden een onduidelijk risico van bias door uitval (ontbrekende uitkomstgegevens).*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer ongewenste effecten** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg)** in **meer vasodilatatie of een warmtegevoel** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.6.10 Zolmitriptan (nasaal) vs placebo

<b>Zolmitriptan 5 mg (nasal route of administration) versus placebo for acute migraine attacks of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(160)			
Including Charlesworth 2003(162), Dodick 2005(178), Gawel 2005(179)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h (PO)</b>	5095 (3 studies)	Zolmitriptan: 866/2579 Placebo: 300/2516  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.5 to 3.2)</b> NNT (95% CI): 4.6 (4.2 to 5.2).  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 65%	
<b>Pain relief at 2h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	3164 (3 studies)	Zolmitriptan: 1085/1596 Placebo: 518/1568  <b>RR (95% CI): 2.1 (1.9 to 2.2)</b> NNT (95% CI): 2.9 (2.6 to 3.2)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 87%	
<b>Sustained pain-free over 24h (PO)</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	4298 (2 studies)	Zolmitriptan: 284/2171 Placebo: 56/2127  <b>RR (95% CI): 4.9 (3.7 to 6.5)</b> NNT (95% CI): 9.6 (8.3 to 11)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 85%	
<b>Sustained pain relief over 24 h (PO)</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	4279 (2 studies)	Zolmitriptan: 818/2172 Placebo: 200/2107  <b>RR (95% CI): 4.0 (3.4 to 4.6)</b> NNT (95% CI): 3.6 (3.3 to 3.9)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and one study with unclear randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Pain relief at 1h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2684 (2 studies)	Zolmitriptan: 56% (763/1362) Placebo: 32% (420/1322)  <b>RR (95% CI): 1.8 (1.6 to 1.9)</b> NNT (95% CI): 4.2 (3.6 to 4.9)  <b>SS in favour of zolmitriptan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and one study with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 76%	
<b>Use of rescue medication at 2h</b>	5191 (3 studies)	Zolmitriptan: 894/2633 Placebo: 1650/2558  <b>RR (95% CI): 0.53 (0.5,0.56)</b>  <b>SS in favour of zolmitriptan (less rescue medication with zolmitriptan)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 78%	



Adverse events	4842 (3 studies)	Zolmitriptan: 2101/2445 Placebo: 742/2397	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; all studies with unclear allocation concealment and 2 studies with unclear randomization Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 2.4 (2.1 to 2.6)</b> NNH (95% CI): 4.2 (3.8 to 4.7)	
		<b>SS in favour of placebo (more adverse events with zolmitriptan)</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	

Tabel 39

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

14 RCT's evalueerden zolmitriptan 2,5 mg, 8 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (orale toedieningsweg), en 3 RCT's evalueerden zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg) versus placebo. De verschillende toedieningswijzen en doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies uitgevoerd bij pijn van minstens matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie werd toegestaan.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle geïnccludeerde studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en twee van de drie studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot de randomisatie.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **meer aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige uitgangsimpensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **meer pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige of ernstige basisintensiteit** resulteerde **zolmitriptan 5 mg (nasale toedieningsweg)** in **meer ongewenste effecten** in vergelijking met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.11 Almotriptan vs zolmitriptan

Almotriptan vs zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including Goadsby 2007(180)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 2 h	1062 (1 study)	OR (95% CI): 0.90 (0.73 to 1.11)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Pain relief at 2h	1062 (1 study)	OR (95% CI): 0.93 (0.77 to 1.12)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment

		NS	Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1062 (1 study)	OR (95% CI): 0.99 (0.74 to 1.32)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	1062 (1 study)	OR (95% CI): 1.07 (0.8 to 1.42)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 40

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden waarin almotriptan werd vergeleken met zolmitriptan. Almotriptan 12,5 mg werd vergeleken met zolmitriptan 2,5 mg. Medicatie toegediend bij matige of ernstige migrainehoofdpijn

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment.*

Er was **geen verschil** tussen almotriptan en zolmitriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen almotriptan en zolmitriptan voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen almotriptan en zolmitriptan voor **het gebruik van reddingsmedicatie bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen almotriptan en zolmitriptan voor **terugkeer van de migraine-aanval bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.12 Eletriptan vs zolmitriptan

<b>Eletriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including Steiner 2003(70)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1h</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.59 (0.96 to 2.64)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b>	1337 (1 study )	<b>OR (95% CI): 1.39 (1.06 to 1.81)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2 h</b>	1337 (1 study )	<b>OR (95% CI): 1.93 (1.50 to 2.49)</b>  <b>SS in favour of eletriptan</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.13 (0.93 to 1.38)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea absence at 2h</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.10 (0.91 to 1.34)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 0.92 (0.68 to 1.23)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1337 (1 study )	OR (95% CI): 1.08 (0.85 to 1.37)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 41

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd

voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden waarin eletriptan werd vergeleken met zolmitriptan. De studie gebruikte zolmitriptan 2,5 mg vs eletriptan 40 mg vs eletriptan 80 mg. Medicatie werd toegediend bij matige of ernstige migraine hoofdpijn.

*De studie werd beoordeeld met een laag risico op bias.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan en zolmitriptan voor **afwezigheid van pijn na 1 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **eletriptan** in **meer pijnverlichting na 1 uur** dan zolmitriptan.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **eletriptan** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met zolmitriptan.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan en zolmitriptan voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan en zolmitriptan voor **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan en zolmitriptan voor **terugkeer van de migraine-aanval bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen eletriptan en zolmitriptan wat betreft **ongewenste effecten bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.6.13 Naratriptan vs rizatriptan

<b>Naratriptan versus rizatriptan for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including Bomhof 1999(79)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 1h</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.35 (0.14 to 0.84)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b>	522 (1 study)	OR (95% CI): 0.73 (0.49 to 1.08)  NS	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2 h</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.46 (0.31, 0.69)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.70 (0.51 to 0.97)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea absence at 2h</b>	522 (1 study)	OR (95% CI): 0.86 (0.63 to 1.18)  NS	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	522 (1 study)	<b>OR (95% CI): 0.63 (0.41 to 0.96)</b>  <b>SS in favour of naratriptan (less with naratriptan)</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	522 (1 study)	OR (95% CI): 0.70 (0.44 to 1.09)  NS	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 42

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met rizatriptan. Naratriptan 2,5 mg en rizatriptan 10 mg werden gebruikt.

*De studie kreeg een Jadad-kwaliteitsscore van 4 (van 5).*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan** in **meer afwezigheid van pijn na 1 uur** in vergelijking met naratriptan.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en naratriptan voor **pijnverlichting na 1 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met naratriptan.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan** in **meer pijnverlichting na 2 uur** dan naratriptan.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en naratriptan voor **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rizatriptan** in **meer terugkeer van de migraine-aanval** dan naratriptan.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en naratriptan wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.6.14 Naratriptan vs sumatriptan

<b>Naratriptan 2.5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack in adults</b>
--

Bibliography: SR Ashcroft 2004(75)
------------------------------------

Including Bates 1998(78), Havanka 2000(81), Gobel 2000a(181)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 2 h	635 (2 studies)	RR (95% CI): 0.69 (0.53 to 0.91)  SS in favour of sumatriptan	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
Headache relief at 2 h	635 (2 studies)	RR (95% CI): 0.86 (0.74 to 1.00)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
Pain free at 4 h	635 (2 studies)	Naratriptan: 124/296 Sumatriptan: 180/339  RR (95% CI): 0.79 (0.67 to 0.93)  SS in favour of sumatriptan  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Headache relief at 4 h	635 (2 studies)	Naratriptan: 186/296 Sumatriptan: 251/339 RR (95% CI): 0.85 (0.76 to 0.95)  SS in favour of sumatriptan  I <sup>2</sup> : 3.5%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sustained pain relief up to 24h	635 (2 studies)	Naratriptan: 146/296 Sumatriptan: 161/339 RR (95% CI): 1.04 (0.88 to 1.22)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	635 (2 studies)	Naratriptan: 81/285 Sumatriptan: 131/318 RR (95% CI): 0.68 (0.55 to 0.86)  SS in favour of naratriptan (less adverse events with naratriptan)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 43



Deze systematische review van Ashcroft 2004 zocht naar RCT's van naratriptan voor de acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen.

Er werden drie RCT's gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met sumatriptan. Eén RCT werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van frequente terugkeer van hoofdpijn. De resultaten van deze populatie zijn in dit document niet gerapporteerd omdat zij geen deel uitmaken van de algemene populatie van patiënten met migraine.

Aangezien migrainestudies vaak patiënten omvatten die voor behandeling zijn gerandomiseerd maar die tijdens de studieperiode geen migraineaanval krijgen, was de noemer het aantal gerandomiseerde patiënten dat een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit kreeg.

*Alle drie de studies werden beoordeeld met een laag risico op bias.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **naratriptan 2,5 mg in minder afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan 100 mg.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en sumatriptan 100 mg voor **verlichting van de hoofdpijn na 2 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **naratriptan 2,5 mg in minder afwezigheid van pijn na 4 uur** in vergelijking met sumatriptan 100 mg.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **naratriptan 2,5 mg in minder verlichting van hoofdpijn na 4 uur** in vergelijking met sumatriptan 100 mg.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en sumatriptan 100 mg voor **aanhoudende pijnstilling tot 24 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** gaf **naratriptan 2,5 mg minder ongewenste effecten** dan sumatriptan 100 mg.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 6.6.15 Naratriptan vs zolmitriptan

<b>Naratriptan 2.5 mg versus zolmitriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Ashcroft 2004(75)			
Including Schoenen 1999(80)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 4 h</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 20/79 Zolmitriptan: 18/75  RR (95% CI): 1.05 (0.61 to 1.83)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Headache relief at 4 h</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 46/79 Zolmitriptan: 43/75  RR (95% CI) : 1.02 (0.78 to 1.33)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sustained pain relief up to 24h</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 32/79 Zolmitriptan: 29/75  RR (95% CI) : 1.05 (0.71 to 1.55)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events</b>	154 (1 study)	Naratriptan: 18/79 Zolmitriptan: 34/75  RR (95% CI) : <b>0.50 (0.31 to 0.81)</b>  <b>SS in favour of naratriptan (less adverse events with naratriptan)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

Tabel 44

Deze systematische review van Ashcroft 2004 zoekt naar RCT's van naratriptan voor de acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen.

Er werd één RCT gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met zolmitriptan.

Aangezien migrainestudies vaak patiënten omvatten die voor behandeling zijn gerandomiseerd maar tijdens de studieperiode geen migraineaanval krijgen, was de noemer het aantal gerandomiseerde patiënten dat een migraineaanval van matige of ernstige intensiteit kreeg.

*De studie werd beoordeeld als weinig vertekenend. Dit onderzoek werd echter vroegtijdig stopgezet wegens moeilijkheden bij het verkrijgen van de proefmedicatie, en het is belangrijk dat deze resultaten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, vooral omdat zij gebaseerd zijn op één enkel onderzoek.*

*Merk op dat Bird 2014 voor dezelfde vergelijking een niet-gepubliceerde trial (311CIL/0099 2000) heeft geïdentificeerd. MA Bird 2014 heeft de gegevens voor deze vergelijking niet geanalyseerd. Voor deze vergelijking worden in dit verslag geen andere resultaten gepresenteerd.*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en zolmitriptan 2,5 mg voor **afwezigheid van pijn na 4 uur** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en zolmitriptan 2,5 mg voor **hoofdpijnverlichting na 4 uur** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Er was **geen verschil** tussen naratriptan 2,5 mg en zolmitriptan 2,5 mg voor **aanhoudende pijnstilling tot 24 uur** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **naratriptan 2,5 mg** in **minder ongewenste effecten** in vergelijking met zolmitriptan 2,5 mg.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

### 6.6.16 Rizatriptan vs zolmitriptan

Rizatriptan versus zolmitriptan for acute treatment of migraine attack in adults (			
Bibliography: SR Xu 2016(43)			
Including Pascual 2000(56)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain free at 1h	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.22 (0.73 to 2.02)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation

		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.20 (0.88 to 1.63)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 2 h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.22 (0.90 to 1.66)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.05 (0.81 to 1.35)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea absence at 2h</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 1.12 (0.87 to 1.44)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine recurrence</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 0.96 (0.68 to 1.36)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	727 (1 study)	OR (95% CI): 0.89 (0.63 to 1.27)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
		NS	concealment, randomization and blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 45

In deze NMA voerden de auteurs een systematisch onderzoek uit naar dubbelblinde RCT's die NSAID's en triptanen vergeleken. Zij voerden eerst een conventionele paarsgewijze meta-analyse uit waarbij elk paar behandelingen rechtstreeks wordt vergeleken, waarna de NMA werd uitgevoerd

voor elk eindpunt. In dit document hebben wij alleen gegevens van directe vergelijkingen gerapporteerd.

Er werd één RCT gevonden waarin naratriptan werd vergeleken met rizatriptan. Zolmitriptan 2,5 mg en rizatriptan 10 mg werden gebruikt. Medicatie werd toegediend bij matige of ernstige migrainehoofdpijn.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het is een enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blinding.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan voor **afwezigheid van pijn na 1 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan voor **pijnverlichting na 1 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan voor **afwezigheid van misselijkheid na 2 uur bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan voor **terugkeer van de migraine-aanval bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rizatriptan en zolmitriptan wat betreft **ongewenste effecten bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.17 Sumatriptan vs almotriptan

<b>Oral sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe basal pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including Spierings 2001(182)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 143/582 (25%) Almotriptan: 106/591 (18%)  ( <i>P</i> = 0.005, <b>SS in favour of sumatriptan</b> as reported in the original study)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1173 (1 study)	Sumatriptan: 333/582 (57%) Almotriptan: 343/591 (58%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data
<b>Use of rescue medication up to 24 h</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 193/582 (33%) Almotriptan: 217/591 (37%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data
<b>Adverse events over 24 h</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 113/582 (19%) Almotriptan: 90/591 (15%)  ( <i>P</i> = 0.06, NS as reported in the original study)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Palpitations</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 0/582 (1.3%) Almotriptan: 2/591 (1.0%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data
<b>Vasodilation</b>	1173 (1 study)	Sumatriptan: 8/582 (1.3%) Almotriptan: 6/591 (1.0%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data

Tabel 46

**Oral sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12.5 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including Dodick 2002(111), Dowson 2002(58)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2h</b>	754 (2 studies)	Sumatriptan: 129/387 Almotriptan: 102/367  RR (95% CI): 1.2 (0.97 to 1.49)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	754 (2 studies)	Sumatriptan: 111/387 Almotriptan: 110/367  RR (95% CI): 0.96 (0.77 to 1.19)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events over 24 h</b>	378 (1 study)	Sumatriptan: 43/194 (22%) Almotriptan: 16/184 (8.6%)  Insufficient data for analysis	Insufficient data

Tabel 47

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden drie RCT's gevonden waarin sumatriptan werd vergeleken met almotriptan. Eén RCT gebruikte sumatriptan 50 mg, terwijl twee RCT's sumatriptan 100 mg gebruikten. De twee doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis sumatriptan werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóódat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle voor deze vergelijking opgenomen studies werden uitgevoerd bij patiënten met een baseline pijn van ten minste matige intensiteit.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle drie de RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment, en twee RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blinding.*

### **Sumatriptan 50 mg vs almotriptan 12,5 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met almotriptan 12,5 mg.  
*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er zijn **onvoldoende gegevens om** de pijnverlichting na 2 uur te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.

We hebben **onvoldoende gegevens om** het gebruik van reddingsmedicatie tot 24 uur te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en almotriptan 12,5 mg voor **ongewenste effecten bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We hebben **onvoldoende gegevens om** palpataties te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.

We hebben **onvoldoende gegevens om** vasodilatatie te vergelijken bij sumatriptan 50 mg versus almotriptan 12,5 mg.

#### **Sumatriptan 100 mg vs almotriptan 12,5 mg**

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en almotriptan 12,5 mg voor **afwezigheid van pijn na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en almotriptan 12,5 mg voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We hebben **onvoldoende gegevens om** de ongewenste effecten over 24 uur te vergelijken bij sumatriptan 100 mg versus almotriptan 12,5 mg.



### 6.6.18 Sumatriptan vs eletriptan

<b>Oral sumatriptan 50 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including 160-104(90), Sandrini 2002(67)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h (PO)</b>	721 (2 studies)	Sumatriptan: 18% (64/362) Eletriptan: 24% (86/359)  <b>RR (95% CI): 0.74 (0.55 to 0.98)</b>  NNT (95% CI): 16 (8.2 to 270)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 48%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	721 (2 studies)	Sumatriptan: 51% (186/362) Eletriptan: 60% (217/359)  <b>RR (95% CI): 0.85 (0.75 to 0.97)</b>  NNT (95% CI): 11 (6.1 to 54)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 19%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h (PO)</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	721 (2 studies)	Sumatriptan: 25% (90/362) Eletriptan: 25% (90/359)  RR (95% CI): 0.99 (0.77 to 1.3)  NS  I <sup>2</sup> :73%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea</b>	374 (2 studies)	Sumatriptan: 71/188 Eletriptan: 93/186  <b>RR (95% CI): 0.76 (0.6 to 0.95)</b>  NNT: 8.2  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> :46%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Relief of photophobia</b>	528 (2 studies)	Sumatriptan: 107/261 Eletriptan: 132/267  RR (95% CI): 0.83 (0.69 to 1.00)  NS  I <sup>2</sup> : 60%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia</b>	513 (2 studies)	Sumatriptan: 120/257 Eletriptan: 139/260  RR (95% CI): 0.87 (0.73 to 1.04)  NS  I <sup>2</sup> : 66%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2h</b>	590 (2 studies)	Sumatriptan: 51% (153/298) Eletriptan: 62% (180/292)  <b>RR (95% CI): 0.83 (0.72 to 0.96)</b> NNT (95% CI): 9.7 (5.5 to 43)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 73%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear randomization and allocation concealment in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 48

<b>Oral sumatriptan 100 mg versus eletriptan 40 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including Goadsby 2000(64), Mathew 2003(115), Sandrini 2002(67)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 24% (271/1130) Eletriptan: 32% (366/1133)  <b>RR (95% CI): 0.74 (0.65 to 0.85)</b> NNT (95% CI): 12 (8.3 to 22)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 55% (622/1130) Eletriptan: 62% (706/1133)  <b>RR (95% CI): 0.88 (0.82 to 0.95)</b> NNT (95% CI): 14 (8.9 to 31)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain free at 1 h</b>	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 5% (59/1130) Eletriptan: 7% (75/1133)  RR (95% CI): 0.79 (0.57 to 1.1)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 25% (282/1130) Eletriptan: 32% (368/1133)  <b>RR (95% CI): 0.77 (0.67 to 0.88)</b> NNT (95% CI): 13 (8.9 to 26)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 32%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision:
<b>Sustained pain-relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1998 (2 studies)	Sumatriptan: 34% (340/1001) Eletriptan: 43% (430/997)  <b>RR (95% CI): 0.79 (0.70 to 0.88)</b> NNT (95% CI): 11 (7.5 to 20)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea</b>	1478 (3 studies)	Sumatriptan: 352/719 Eletriptan: 420/759  <b>RR (95% CI): 0.87 (0.79 to 0.96)</b> NNT 16  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 87%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

<b>Relief of photophobia</b>	1692 (3 studies)	Sumatriptan: 438/855 Eletriptan: 500/837  <b>RR (95% CI): 0.85 (0.78 to 0.93)</b> NNT 12  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of phonophobia</b>	1361 (3 studies)	Sumatriptan: 352/691 Eletriptan: 405/670  <b>RR (95% CI): 0.84 (0.76 to 0.92)</b> NNT 11  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2h</b>	2263 (3 studies)	Sumatriptan: 59% (553/936) Eletriptan: 68% (645/944)  <b>RR (95% CI): 0.86 (0.81 to 0.92)</b> NNT (95% CI): 11 (7.4 to 20)  <b>SS in favour of eletriptan</b>  I <sup>2</sup> : 36%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	1998 (2 studies)	Sumatriptan: 27% (261/960) Eletriptan: 21% (203/958)  <b>RR (95% CI): 1.3 (1.1 to 1.5)</b> NNT (95% CI): 17 (10 to 46)  <b>SS in favour of eletriptan (more use of rescue medication with sumatriptan)</b>  I <sup>2</sup> : 50%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment in 2 studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 49

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden vier RCT's gevonden waarin sumatriptan werd vergeleken met eletriptan. Twee RCT's gebruikten sumatriptan 50 mg, terwijl drie RCT's sumatriptan 100 mg gebruikten. De twee doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis sumatriptan werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle voor deze vergelijking opgenomen studies werden uitgevoerd bij patiënten met baseline pijn van ten minste matige intensiteit.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: drie RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment.*

#### **Sumatriptan 50 mg vs eletriptan 40 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en eletriptan 40 mg voor **pijnverlichting na 1 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder verlichting van misselijkheid** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en eletriptan 40 mg voor **verlichting van fotofobie** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en eletriptan 40 mg voor **verlichting van fonofobie** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder verlichting van functionele beperkingen** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **Sumatriptan 100 mg vs eletriptan 40 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en eletriptan 40 mg voor **afwezigheid van pijn na 1 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met eletriptan 40 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder verlichting van misselijkheid** dan eletriptan 40 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 100 mg in minder verlichting van de fotofobie dan eletriptan 40 mg.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 100 mg in minder verlichting van de fonofobie dan eletriptan 40 mg.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan 100 mg in minder verlichting van functionele beperkingen na 2 uur in vergelijking met eletriptan 40 mg.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit resulteerde sumatriptan 100 mg in meer gebruik van reddingsmedicatie in vergelijking met eletriptan 40 mg.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.6.19 Sumatriptan vs rizatriptan

Oral sumatriptan 50 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults			
Bibliography: SR Derry 2012(89)			
Including Goldstein 1998(87), Kolodny 2004(98)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2 h</b>	2230 (2 studies)	Sumatriptan: 35% (394/1116) Rizatriptan: 39% (440/1114) RR (95% CI): 0.89 (0.80 to 1.0)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2230 (2 studies)	Sumatriptan: 64% (710/1116) Rizatriptan: 70% (780/1114) <b>RR (95% CI): 0.91 (0.86 to 0.97)</b> NNT (95% CI): 16 (9.9 to 43)  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 72%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	2230 (2 studies)	Sumatriptan: 37% (409/1116) Rizatriptan: 41% (456/1114) <b>RR (95% CI): 0.90 (0.81 to 0.99)</b>  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Presence of nausea at 2 h</b>	2230 (2 studies)	RR (95% CI): 1.2 (1.0 to 1.4)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Presence of photophobia</b>	2230 (2 studies)	RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.2)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Presence of phonophobia</b>	2230 (2 studies)	RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.2)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: nd Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication up to 4h</b>	1714 (2 studies)	Sumatriptan: 20% (167/851) Rizatriptan: 20% (175/863) RR (95% CI): 0.97 (0.80 to 1.2)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events within 24h</b>	1177 (2 studies)	Sumatriptan: 48% (276/578) Rizatriptan: 46% (276/599) RR (95% CI): 1.0 (0.92 to 1.2)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tafel 50

**Oral sumatriptan 100 mg versus rizatriptan 10 mg for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Derry 2012(89)

Including Tfelt-Hansen 1998(85); Visser 1996(121)



Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2h</b>	936 (2 studies)	Sumatriptan: 31% (143/460) Rizatriptan: 37% (178/476)  <b>RR (95% CI): 0.82 (0.69 to 0.98)</b> NNT (95% CI): 16 (8.1 to 41)  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 1 h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	936 (2 studies)	Sumatriptan: 26% (120/460) Rizatriptan: 34% (163/476)  <b>RR (95% CI): 0.76 (0.62 to 0.92)</b> NNT (95% CI): 12 (7.1 to 43)  <b>SS in favour of rizatriptan</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events within 24 h</b>	856 (2 studies)	Sumatriptan: 52% (217/421) Rizatriptan: 47% (203/435)  RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.3)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment in two RCTs, unclear randomization in one RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 51

Deze systematische review van Derry 2012 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden vier RCT's gevonden waarin sumatriptan werd vergeleken met rizatriptan. Twee RCT's gebruikten sumatriptan 50 mg, en twee RCT's gebruikten sumatriptan 100 mg. De twee doseringen werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies waarin een enkele dosis sumatriptan werd gebruikt bij pijn van ten minste matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken of waarin een tweede dosis medicatie was toegestaan.

Alle voor deze vergelijking opgenomen studies werden uitgevoerd bij patiënten met baseline pijn van ten minste matige intensiteit.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment en twee hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie.*

### Sumatriptan 50 mg vs rizatriptan 10 mg

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor **afwezigheid van pijn na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met rizatriptan 10 mg.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 50 mg** in **minder pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met rizatriptan 10 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor **het gebruik van reddingsmedicatie tot 4 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor de **aanwezigheid van nausea na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor **aanwezigheid van fotofobie** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor **aanwezigheid van fonofobie** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 50 mg en rizatriptan 10 mg voor **ongewenste effecten binnen 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **Sumatriptan 100 mg vs rizatriptan 10 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met rizatriptan 10 mg.  
*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan 100 mg** in **minder pijnverlichting na 1 uur** in vergelijking met rizatriptan 10 mg.  
*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan 100 mg en rizatriptan 10 mg voor **ongewenste effecten binnen 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **6.6.20 Zolmitriptan vs frovatriptan**

<b>Zolmitriptan 2.5 mg versus frovatriptan 2.5 mg for acute treatment of migraine attack in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(160)			
Including Tullo 2010(183)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	493 (1 study)	Zolmitriptan: 94/303 Frovatriptan: 80/308  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and unclear risk of incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	493 (1 study)	Zolmitriptan: 142/245 Frovatriptan: 141/247  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and unclear risk of incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

<b>Adverse events</b>	121 (1 study)	Zolmitriptan: 5/121 Frovatriptan: 2/121	<i>Insufficient data</i>
		No statistical analysis reported	
<b>Angina-like symptoms</b> (tachycardia, thoracic constriction, or pain)	121 (1 study)	Zolmitriptan: 4/121 Frovatriptan: 0/121	<i>Insufficient data</i>
		No statistical analysis reported	

**Tabel 52**

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werd één RCT gevonden waarin zolmitriptan werd vergeleken met frovatriptan.

De migraine-episodes in deze studie werden "zo snel mogelijk" behandeld, en hadden verschillende pijnintensiteiten bij aanvang.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het is één kleine studie met een onduidelijk risico van bias in verband met randomisatie, allocation concealment, blinding en onvolledige uitkomstgegevens.*

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan en frovatriptan voor **afwezigheid van pijn na 2 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan en frovatriptan voor **pijnverlichting na 2 uur** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van ongewenste effecten bij zolmitriptan versus frovatriptan te vergelijken.

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van angina-achtige symptomen te vergelijken bij zolmitriptan versus frovatriptan.

### 6.6.21 Zolmitriptan vs sumatriptan

**Zolmitriptan 2.5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Bird 2014(160)

Including Gruffyd-Jones 2001(184), Gallagher 2000(185)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2h</b>	1008 (1 study)	Zolmitriptan: 160/500 Sumatriptan: 187/508  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1609 (2 studies)	Zolmitriptan: 66% (521/795) Sumatriptan: 68% (554/814)  RR (95% CI): 0.96 (0.90 to 1.03)  NS  I <sup>2</sup> : 73%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment and incomplete outcome data in two RCTs, unclear randomization and blinding in one RCT Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1008 (1 study)	Zolmitriptan: 126/500 Sumatriptan: 138/508  OR 0.90 (0.73 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	3474 (1 study)	Zolmitriptan: 705/1680 Sumatriptan: 780/1794  OR 0.94 (0.78 to 1.14) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	2964 (1 study)	Zolmitriptan: 631/1271 Sumatriptan: 620/1693  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Adverse events</b>	1777 (2 studies)	Zolmitriptan: 32% (283/878) Sumatriptan: 28% (251/893)  RR (95% CI): 1.1 (0.99 to 1.3)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 53

<b>Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Bird 2014(160)			
Including Gruffyd-Jones 2001(184), Gallagher 2000(185)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h</b>	1022 (1 study)	Zolmitriptan: 190/514 Sumatriptan: 187/508  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1633 (1 study)	Zolmitriptan: 67% (545/819) Sumatriptan: 68% (554/814)  RR (95% CI): 0.98 (0.92 to 1.1)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1022 (1 study)	Zolmitriptan: 125/514 Sumatriptan: 138/508  OR 1.09 (0.88 to 1.36) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	3597 (1 study)	Zolmitriptan: 803/1803 Sumatriptan: 780/1794  OR 1.07 (0.89 to 1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear allocation concealment and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Use of rescue medication</b>	3437 (1 study)	Zolmitriptan: 608/2744 Sumatriptan: 620/2693  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Adverse events</b>	1789 (2 studies)	Zolmitriptan: 31% (280/896) Sumatriptan: 28% (251/893)  RR (95% CI): 1.1 (0.96 to 1.3)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear allocation concealment and incomplete outcome data in two RCTs, unclear randomization and blinding in one RCT Consistency: Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 54

**Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg for acute treatment of migraine attack of moderate or severe baseline pain intensity in adults**

Bibliography: SR Bird 2014(160)

Including Geraud 2000(113)

<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2h (PO)</b>	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 144/491 Sumatriptan: 150/499  P<0.05 <b>SS in favour of sumatriptan 100 mg</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2h</b> (Headache relief was defined as a decrease from an initial moderate or severe headache to mild or none.)	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 288/491 Sumatriptan: 304/498  P<0.05 <b>SS in favour of sumatriptan 100 mg</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 180/498 Sumatriptan: 195/504  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Use of rescue medication</b>	1002 (1 study)	Zolmitriptan: 189/498 Sumatriptan: 192/504  No statistical analysis	Insufficient data
<b>Adverse events</b>	983 (1 study)	Zolmitriptan: 287/491 Sumatriptan: 279/492  No statistical analysis	Insufficient data

Tabel 55

Deze systematische review van Bird 2014 zocht naar dubbelblinde RCT's waarin zolmitriptan werd vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een acute episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden drie RCT's gevonden waarin zolmitriptan werd vergeleken met sumatriptan. Verschillende doseringen (zolmitriptan 2,5 mg en 5 mg; sumatriptan 50 mg en 100 mg) werden afzonderlijk geanalyseerd.

De auteurs analyseerden studies met een enkele dosis zolmitriptan bij pijn van ten minste matige intensiteit afzonderlijk van studies waarin de medicatie werd ingenomen vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarin een tweede dosis medicatie nodig was.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, twee studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, één RCT had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blinding, en twee RCT's hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens.*

### **Zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg**

We hebben **onvoldoende gegevens om** de afwezigheid van pijn na 2 uur te vergelijken bij zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg.

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 2,5 mg en sumatriptan 50 mg voor **pijnverlichting na 2 uur bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 2,5 mg en sumatriptan 50 mg voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige baseline pijnintensiteit.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 2,5 mg en sumatriptan 50 mg voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We hebben **onvoldoende gegevens om** het gebruik van rescue medicatie te vergelijken bij zolmitriptan 2,5 mg versus sumatriptan 50 mg **van matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 2,5 mg en sumatriptan 50 mg wat betreft **ongewenste effecten bij volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg**



We hebben **onvoldoende gegevens om** de **afwezigheid van pijn op 2 uur** te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg.

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 5 mg en sumatriptan 50 mg voor **pijnverlichting na 2 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 5 mg en sumatriptan 50 mg voor **aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige baseline pijnintensiteit**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 5 mg en sumatriptan 50 mg voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 24 uur** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

We hebben **onvoldoende gegevens om** het gebruik van rescue-medicatie te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 50 mg.

Er was **geen verschil** tussen zolmitriptan 5 mg en sumatriptan 50 mg wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### **Zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg**

Bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **zolmitriptan 5 mg** in **minder afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan 100 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige of ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **zolmitriptan 5 mg** in **minder pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan 100 mg.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er zijn **onvoldoende gegevens om** duurzame pijnverlichting over 24 uur te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg.

We hebben **onvoldoende gegevens om** het gebruik van rescue-medicatie te vergelijken bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg.

We hebben **onvoldoende gegevens om** ongewenste effecten bij zolmitriptan 5 mg versus sumatriptan 100 mg te vergelijken.

## 6.7 Combinaties met triptanen

### 6.7.1 Sumatriptan + naproxen vs placebo

<b>Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of moderate to severe intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(186)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(40), TRX109011/13(187), Smith 2005(41)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	2596 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 28% (362/1293) Placebo: 7.7% (100/1303)  <b>RR (95% CI): 3.7 (3.0 to 4.5)</b> NNT (95% CI): 4.9 (4.3 to 5.7)  <b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 38%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication.)	2596 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 58% (755/1293) Placebo: 27% (352/1303)  <b>RR (95% CI): 2.2 (2.0 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 3.2 (2.9 to 3.6)  <b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	2596 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 20% (262/1293) Placebo: 5.9% (77/1303)  <b>RR (95% CI): 3.4 (2.7 to 4.4)</b> NNT (95% CI): 7.0 (5.9 to 8.7)  <b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	2596 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 43% (554/1293) Placebo: 16% (214/1303)  <b>RR (95% CI): 2.6 (2.3 to 3.0)</b> NNT (95% CI): 3.8 (3.4 to 4.3)  <b>SS in favour of sumatriptan plus naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	1984 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 245/994 Placebo: 72/990  <b>RR (95% CI): 3.36 (2.63 to 4.29)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	2793 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 21% (291/1394) Placebo: 11% (148/1399)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.6 to 2.4)</b> NNH (95% CI): 9.7 (7.7 to 13)  <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 61%	
<b>Use of rescue medication</b>	2169 (4 studies)	Sumatriptan + naproxen: 304/1083 Placebo: 643/1086  <b>RR (95% CI): 0.47 (0.42 to 0.53)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 81%	

Tabel 56

**Sumatriptan + naproxen versus placebo for the acute treatment of a migraine attack of mild intensity in adults**

Bibliography: SR Law 2016(186)			
Including Lipton 2009 (study 1 and 2)(188), Mannix 2009 (study 1 and 2)(189), Mathew 2009 (study 1 and 2)(190), Silberstein 2008 (study 1 and 2)(191)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Pain free at 2 h</b>	3395 attacks (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 50% (1008/2025) Placebo: 18% (244/1370)  <b>RR (95% CI): 2.8 (2.4 to 3.1)</b> NNT (95% CI): 3.1 (2.9 to 3.5)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 37%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	3396 attacks (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 37% (741/2026) Placebo: 12% (166/1370)  <b>RR (95% CI): 3.0 (2.6 to 3.6)</b> NNT (95% CI): 4.1 (3.7 to 4.6)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 41%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	981 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 208/496 Placebo: 71/485  <b>RR (95% CI): 2.91 (2.29 to 3.72)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 94%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2h</b>	1705 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 326/900 Placebo: 83/805  <b>RR (95% CI): 3.47 (2.79 to 4.32)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: -1 (included patients with moderate to severe basal pain intensity) Imprecision: ok

		I <sup>2</sup> : 87%	
<b>Relief of photophobia at 2h</b>	3127 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 949/1792 Placebo: 249/1335  <b>RR (95% CI): 2.77 (2.44 to 3.13)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (included patients with moderate to severe basal pain intensity) Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 33%	
<b>Relief of phonophobia at 2h</b>	3127 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 878/1614 Placebo: 246/1242  <b>RR (95% CI): 2.63 (2.33 to 2.97)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (included patients with moderate to severe basal pain intensity) Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 51%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	2823 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 14% (241/1749) Placebo: 8.2% (88/1074)  <b>RR (95% CI): 1.5 (1.2 to 1.9)</b> NNH (95% CI): 18 (13 to 30)  <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Use of rescue medication</b>	3396 (8 studies)	Sumatriptan + naproxen: 375/2026 Placebo: 698/1370  <b>RR (95% CI): 0.42 (0.38 to 0.47)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1; majority of studies with unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: -1 Directness: -1 (+/- 650 participants for menstrual migraine) Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 73%	

Tabel 57

Deze systematische review van Law 2016 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan plus naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 12 RCT's gevonden die sumatriptan + naproxen vergeleken met placebo. De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis sumatriptan plus naproxen werd gebruikt bij pijn van minstens matige intensiteit, **afzonderlijk** van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarbij een tweede dosis medicatie werd gebruikt. Vier studies werden uitgevoerd bij matige tot ernstige migraineaanvallen; 8 studies werden uitgevoerd bij milde migraineaanvallen. Law 2016 poolde de resultaten van deze twee groepen afzonderlijk.

De meeste studies gaven sumatriptan 85 mg plus naproxen 500 mg geformuleerd als een combinatietablet, terwijl 2 studies sumatriptan 50 mg plus naproxen 500 mg gaven als afzonderlijke tabletten die samen werden ingenomen.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de meerderheid van de studies had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, de randomisatie en de blinding. Sommige uitkomsten werden afgewaardeerd op directheid, aangezien 2 studies alleen deelnemers met menstruele migraine includeerden; en voor de uitkomsten betreffende verlichting van geassocieerde symptomen werden gegevens voor zowel patiënten met lichte intensiteit als patiënten met matige tot ernstige migraineaanvallen samengevoegd.*

#### **migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit**

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer aanhoudende pijnverlichting na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer ongewenste effecten gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van matige tot ernstige intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### **migraine aanval van lichte intensiteit**

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn na 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van de misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij volwassenen met een milde migraineaanval leidde sumatriptan + naproxen tot meer verlichting van de fotofobie na 2 uur in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan + naproxen in meer verlichting van de fonofobie na 2 uur in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met een migraineaanval van lichte intensiteit resulteerde sumatriptan + naproxen in meer ongewenste effecten (aantal gebeurtenissen) gedurende 24 uur in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij volwassenen met een milde migraineaanval resulteerde sumatriptan + naproxen in minder gebruik van reddingsmedicatie in vergelijking met placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.7.2 Sumatriptan + naproxen vs sumatriptan

<b>Sumatriptan + naproxen versus sumatriptan for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(186)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(40), Smith 2005(41)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	1925 (3 studies)	Sumatriptan plus naproxen: 32% (317/976) Sumatriptan: 23% (217/949)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.7)</b> NNT (95% CI): 10 (7.4 to 18)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild)	1925 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 62% (607/976) Sumatriptan: 52% (493/949)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok



without the use of rescue medication.)		<b>RR (95% CI): 1.2 (1.1 to 1.3)</b> <b>NNT (95% CI): 9.8 (6.8 to 17)</b>	Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 10%	
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1925 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 24% (236/976) Sumatriptan: 14% (135/949)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 1.7 (1.4 to 2.1)</b> <b>NNT (95% CI): 10 (7.4 to 15)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 19%	
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1925 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 46% (447/976) Sumatriptan: 33% (314/949)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 1.39 (1.24 to 1.55)</b> <b>NNT (95% CI): 7.9 (5.9 to 12)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	718 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 148/377 Sumatriptan: 89/381	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 1.51 (1.21 to 1.87)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	1186 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 253/588 Sumatriptan: 214/598	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>RR (95% CI): 1.20 (1.04 to 1.39)</b>	
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	

		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	1186 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 275/574 Sumatriptan: 217/572  <b>RR (95% CI): 1.26 (1.10 to 1.45)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 7%	
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	1353 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 220/685 Sumatriptan: 152/669  <b>RR (95% CI): 1.41 (1.18 to 1.69)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 24%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	1952 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 26% (255/988) Sumatriptan: 26% (249/964)  RR (95% CI): 1.0 (0.9 to 1.2)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Use of rescue medication</b>	1952 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 252/976 Sumatriptan: 367/949  <b>RR (95% CI): 0.66 (0.58 to 0.76)</b>  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	

Tabel 58

Deze systematische review van Law 2016 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan plus naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden die sumatriptan + naproxen vergeleken met sumatriptan.

De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis sumatriptan plus naproxen werd gebruikt bij pijn van minstens matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijke was doorgebroken, of waarbij een tweede dosis medicatie werd gebruikt. Alle studies werden uitgevoerd bij migraineaanvallen van matige tot ernstige pijnintensiteit. Twee studies gaven sumatriptan 85 mg plus naproxen 500 mg geformuleerd als een combinatietablet, terwijl 1 studie sumatriptan 50 mg plus naproxen 500 mg gaf als afzonderlijke tabletten die samen werden ingenomen.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 3 met betrekking tot de randomisatie en 2 met betrekking tot de blinding.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige baseline pijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van de fonofobie bij 2 uur** in vergelijking met sumatriptan.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van functionele beperking na 2 uur** in vergelijking met sumatriptan.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan + naproxen en sumatriptan wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met sumatriptan.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 6.7.3 Sumatriptan + naproxen vs naproxen

<b>Sumatriptan + naproxen versus naproxen for acute treatment of migraine attack of moderate to severe baseline pain intensity in adults</b>			
Bibliography: SR Law 2016(186)			
Including Brandes 2007 (study 1 and 2)(40), Smith 2005(41)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free at 2 h</b>	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 32% (317/976) Naproxen: 16% (155/968)  <b>RR (95% CI): 2.0 (1.7 to 2.4)</b> NNT (95% CI): 6.1 (5.0 to 7.9)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pain relief at 2 h</b> (Pain reduced from moderate or severe to none or mild without the use of rescue medication.)	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 62% (607/976) Naproxen: 44% (426/968)  <b>RR (95% CI): 1.4 (1.2 to 1.5)</b> NNT (95% CI): 5.5 (4.4 to 7.2)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain-free over 24 h</b> (Pain-free within two hours, with no use of rescue medication or recurrence of moderate to severe pain within 24 hours.)	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 24% (236/976) Naproxen: 11% (104/968)  <b>RR (95% CI): 2.3 (1.8 to 2.8)</b> NNT (95% CI): 7.4 (6.0 to 9.9)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief over 24 h</b> (Headache relief at two hours, sustained for 24 hours, with no use of rescue medication or a second dose of study medication.)	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 46% (447/976) Naproxen: 28% (271/968)  <b>RR (95% CI): 1.6 (1.5 to 1.9)</b> NNT (95% CI): 5.6 (4.5 to 7.4)  <b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of nausea at 2 h</b>	726 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 148/377 Naproxen: 126/349  RR (95% CI): 1.09 (0.90 to 1.32)  NS  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Relief of photophobia at 2 h</b>	1176 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 253/588 Naproxen: 182/588  <b>RR (95% CI): 1.39 (1.19 , 1.62)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of phonophobia at 2 h</b>	1135 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 275/574 Naproxen: 181/561  <b>RR (95% CI): 1.48 (1.28 to 1.72)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Relief of functional disability at 2 h</b>	1352 (2 studies)	Sumatriptan + naproxen: 220/685 Naproxen: 131/667  <b>RR (95% CI): 1.63 (1.35 to 1.97)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Adverse events over 24 h</b>	1990 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 255/988 Naproxen: 143/9982  <b>RR (95% CI): 1.77 (1.47 to 2.13)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of naproxen</b>	
		I <sup>2</sup> : 39 %	
<b>Use of rescue medication</b>	1944 (3 studies)	Sumatriptan + naproxen: 252/976 Naproxen: 407/968  <b>RR (95% CI): 0.61 (0.54 to 0.70)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear allocation concealment, randomization and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of sumatriptan + naproxen (less with sumatriptan + naproxen)</b>	
		I <sup>2</sup> : 0%	

Tabel 59

Deze systematische review van Law 2016 zocht naar dubbelblinde RCT's die orale sumatriptan plus naproxen vergeleken met placebo of een actieve controle voor de behandeling van een episode van migrainehoofdpijn bij volwassenen.

Er werden 3 RCT's gevonden die sumatriptan + naproxen vergeleken met naproxen. De auteurs analyseerden studies waarbij een enkele dosis sumatriptan plus naproxen werd gebruikt bij pijn van minstens matige intensiteit, afzonderlijk van studies waarbij de medicatie werd gebruikt vóórdat de pijn duidelijk was doorgebroken, of waarbij een tweede dosis medicatie werd gebruikt. Alle studies werden uitgevoerd bij migraineaanvallen van matige tot ernstige pijnintensiteit. Twee studies gaven sumatriptan 85 mg plus naproxen 500 mg geformuleerd als een combinatietablet, terwijl 1 studie sumatriptan 50 mg plus naproxen 500 mg gaf als afzonderlijke tabletten die samen werden ingenomen.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot allocation concealment, 3 met betrekking tot de randomisatie en 2 met betrekking tot de blindering.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit resulteerde sumatriptan + naproxen in meer afwezigheid van pijn na 2 uur in vergelijking met naproxen.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan + naproxen in meer pijnverlichting na 2 uur in vergelijking met naproxen.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige basispijnintensiteit resulteerde sumatriptan + naproxen in meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur in vergelijking met naproxen.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang resulteerde sumatriptan + naproxen in meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur in vergelijking met naproxen.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen sumatriptan + naproxen en naproxen voor **verlichting van misselijkheid na 2 uur** bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van de fotofobie na 2 uur** in vergelijking met naproxen.  
*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van de fonofobie na 2 uur** in vergelijking met naproxen.  
*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer verlichting van functionele invaliditeit na 2 uur** in vergelijking met naproxen.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **meer ongewenste effecten gedurende 24 uur** in vergelijking met naproxen.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

**Bij volwassenen met migraine met een matige tot ernstige pijnintensiteit bij aanvang** resulteerde **sumatriptan + naproxen** in **minder gebruik van reddingsmedicatie** in vergelijking met naproxen.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 6.7.4 Naratriptan + naproxen vs naratriptan

Wij vonden een systematische review (Ashcroft 2004(75)) die zocht naar RCT's die naratriptan gebruikten voor acute behandeling van migraine bij volwassenen.

Er werd één RCT gevonden waarin naratriptan 2,5 mg werd vergeleken met naratriptan 2,5 mg plus naproxen 500 mg bij 50 patiënten. Deze trial voldoet niet aan onze inclusiecriteria en wordt niet gerapporteerd in dit document.

## 6.8 Gepants



### 6.8.1 Rimegepant vs placebo

<b>Rimegepant versus placebo for acute treatment of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Gao(192)			
Including Marcus 2014(193), Croop 2019(194), Lipton 2019(195), Lipton 2018(196)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain free (2h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 20.6% Placebo: 12.5%  <b>RR (95% CI): 1.70 (1.39 to 2.08)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 43%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief (2h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 58.6% Placebo: 44.6%  <b>RR (95% CI): 1.34 (1.25 to 1.44)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 17.1 %	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from most bothersome symptom at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 36% Placebo: 25.1%  <b>RR (95% CI): 1.44 (1.23 to 1.68)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 54.5%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from nausea at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 50.3% Placebo: 44.7%  <b>RR (95% CI): 1.16 (1.07 to 1.26)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from photophobia at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 35.5% Placebo: 23.9%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization,

		<b>RR (95% CI): 1.49 (1.33 to 1.68)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 14.3%	selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Freedom from phonophobia at 2 h</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 40.1% Placebo: 29.1%  <b>RR (95% CI): 1.41 (1.23 to 1.62)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 39.1%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (24 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 22.1% Placebo: 12.3%  <b>RR (95% CI): 2.18 (1.38 to 3.44)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 86%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (48 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 12.9% Placebo: 5.9%  <b>RR (95% CI): 2.45 (1.56 to 3.84)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 66.1%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief (24 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 47.1% Placebo: 29.4%  <b>RR (95% CI): 1.69 (1.53 to 1.87)</b>  <b>SS in favour of rimegepant</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain relief (48 h)</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 39.6% Placebo: 24.1%  <b>RR (95% CI): 1.64 (1.46 to 1.86)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok

		<b>SS in favour of rimegepant</b>	Directness: ok Imprecision: ok
		I <sup>2</sup> : 0%	
<b>Total adverse events</b>	3827 (4 studies)	Rimegepant: 4.4% Placebo: 3.7%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; high risk of bias pertaining to randomization, selective outcome reporting and missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		RR (95% CI): 1.17 (0.88 to 1.55)	
		NS	
		I <sup>2</sup> : 40.5%	

**Tafel 60**

Deze systematische review van Gao 2019 zocht naar RCT's die rimegepant vergeleken met placebo voor de acute behandeling van migraine bij volwassenen.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin rimegepant werd vergeleken met placebo. In deze verschillende studies werd een dosis van 75 mg gebruikt.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er was een hoog risico van bias met betrekking tot randomisatie in één RCT, een matig tot hoog risico van bias met betrekking tot selectief rapporteren in twee RCT's; een hoog risico van ontbrekende uitkomstgegevens in één RCT.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer afwezigheid van het meest hinderlijke symptoom na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer afwezigheid van misselijkheid na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer afwezigheid van fotofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer afwezigheid van fonofobie na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn (24 uur)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn (48 uur)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer aanhoudende pijnverlichting (24 uur)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **meer aanhoudende pijnverlichting (48 uur)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 6.8.2 Ubrogapant vs placebo

Ubrogapant versus placebo for acute treatment of migraine in adults			
Bibliography: SR VanderPluym 2021(3)			
Including Dodick 2019(197), Lipton 2019(198), Voss 2016(199)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain free (2h)</b>	4192 (3 studies)	Ubrogepant: 459/2931 Placebo: 129/1261  <b>RR (95% CI): 1.58 (1.31 to 1.90)</b>  <b>SS in favour of ubrogepant</b>  I <sup>2</sup> =0.00%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief (2h)</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	4192 (3 studies))	Ubrogepant: 1357/2931 Placebo: 494/1261  <b>RR (95% CI): 1.21 (1.12 to 1.31)</b>  <b>SS in favour of ubrogepant</b>  I <sup>2</sup> =0.00%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief (24h)</b> (Improvement of pain from moderate to severe at baseline to mild or none or pain scale improved at least 50% from baseline at defined assessment time)	1686 (1 study)	Ubrogepant : 303/1123 Placebo : 93/563  <b>RR (95% CI): 1.63 (1.33 to 2.01)</b>  <b>SS in favour of ubrogepant</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (24h)</b> (No pain at initial assessment and remains at follow-up assessment with no use of rescue medication or relapse)	4192 (3 studies)	Ubrogepant: 310/2931 Placebo: 83/1261  <b>RR (95% CI): 1.63 (1.29 to 2.07)</b>  <b>SS in favour of ubrogepant</b>  I <sup>2</sup> =0.00%	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Sustained pain free (1 week)</b> (No pain at initial assessment and remains at follow-up assessment with no use of rescue medication or relapse)	834 (1 study)	Ubrogepant : 66/695 Placebo : 7/139  RR (95% CI): 1.89 (0.88 to 4.02)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Sustained pain relief (24h)</b> (pain relief at defined assessment time that remains improved at follow-up assessment)	2506 (2 studies)	Ubrogepant: 509/1808 Placebo: 125/698  <b>RR (95% CI): 1.55 (1.30 to 1.85)</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

with no use of rescue medication or relapse)		<b>SS in favour of ubrogepant</b>	
		$I^2= 66.05\%$	
<b>Sustained pain relief (1 week)</b> (Pain relief at defined assessment time that remains improved at follow-up assessment with no use of rescue medication or relapse)	834 (1 study)	Ubrogepant: 181/695 Placebo: 28/139  RR (95% CI): 1.29 (0.91 to 1.84)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Restored function (2h)</b> (No restriction to perform work or usual activities)	3358 (2 studies)	Ubrogepant : 737/2236 Placebo : 292/1122  <b>RR (95% CI): 1.27 (1.13 to 1.42)</b>  <b>SS in favour of ubrogepant</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		$I^2= 0.00\%$	
<b>Restored function (24h)</b> (No restriction to perform work or usual activities)	3358 (2 studies)	Ubrogepant: 1331/2236 Placebo: 573/1122  <b>RR (95% CI): 1.17 (1.09 to 1.25)</b>  <b>SS in favour of ubrogepant</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		$I^2= 0.00\%$	
<b>Cardiovascular adverse events</b>	834 (1 study)	Rate Ratio: 2.00 95% CI: 0.11 to 36.61  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Serious adverse events</b>	3358 (2 studies)	Rate Ratio: 2.54 95% CI: 0.28 to 23.11  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
		$I^2=N/A$	
<b>Total adverse events</b>	4192 (3 studies)	Rate Ratio: 1.11 95% CI: 0.96 to 1.28  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		$I^2=0\%$	

Tabel 61

Deze systematische review van VanderPluym 2021 zocht naar RCT's waarin farmacologische of niet-invasieve niet-farmacologische therapie werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg, een andere farmacologische therapie, niet-invasieve niet-farmacologische therapie, een wachtlijst, geen behandeling, of aandachtscontrole, met het doel een acute aanval van migraine bij volwassenen te behandelen.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin ubrogepant werd vergeleken met placebo.

In 2 RCT's werden 2 verschillende doses ubrogepant onderzocht, in 1 RCT werden 5 verschillende doses vergeleken. De gerapporteerde gegevens zijn voor ubrogepant als gepoolde groep.

*In het algemeen werd geoordeeld dat alle drie de RCT's een laag biasrisico hadden.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **ubrogepant** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **ubrogepant** in **meer pijnverlichting na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **ubrogepant** in **meer pijnverlichting gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **ubrogepant** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **ubrogepant** in **meer aanhoudende afwezigheid van pijn gedurende 1 week** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** leidde **ubrogepant** tot **meer aanhoudende verlichting van de pijn gedurende 24 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ubrogepant en placebo voor **aanhoudende pijnverlichting gedurende 1 week** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** leidde **ubrogepant** tot **meer functieherstel na 24 uur in** vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ubrogepant en placebo voor cardiovasculaire ongewenste effecten bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ubrogepant en placebo voor ernstige ongewenste effecten bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ubrogepant en placebo voor de totale ongewenste effecten bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



## 7 Profylaxe van migraine bij volwassenen: samenvatting en conclusies van de literatuurstudie

### 7.1 Bètablokkers

#### 7.1.1 Atenolol vs placebo

<b>Atenolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
Including Forssman 1983(201), Johannsson 1987(202)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month) At week 12</b>	96 (2 studies) 12-13 weeks	<b>WMD -1.7 (-3.0 to -0.32) SS in favour of atenolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2 (small sample size, unclear randomization, allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>50% improvement in headaches At week 12</b>	96 (2 studies) 12-13 weeks	<b>RR 1.8 (1.0 to 3.2) SS in favour of atenolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2 (small sample size, unclear randomization, allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache index At 12 weeks</b>	96 (2 studies) 12-13 weeks	<b>SMD -0.65 (-1.3 to -0.01) SS in favour of atenolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-2 (small sample size, unclear randomization, allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 62

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin atenolol werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: beide studies hadden een kleine tot zeer kleine steekproefgrootte, één studie had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atenolol** in **minder dagen hoofdpijn per maand** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atenolol** in **meer deelnemers met  $\geq 50\%$  verbetering van de hoofdpijn** dan placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atenolol** in **een lagere hoofdpijindex** dan placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.1.2 Bisoprolol vs placebo

<b>Bisoprolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
including Van de Ven 1997(203)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month)  At week 12</b>	226 (1 study) 12 weeks	Bisoprolol 5 mg  <b>WMD -0.90 (-1.53 to -0.27)</b> <b>SS in favour of bisoprolol</b>   Bisoprolol 10 mg  <b>WMD -0.90 (-1.6 to -0.24)</b> <b>SS in favour of bisoprolol</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)  At week 12</b>	226 (1 study) 12 weeks	WMD -1.9 (-6.5 to 2.5) NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

Tabel 63

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werd 1 RCT gevonden waarin bisoprolol werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er was slechts één studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blinding.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **bisoprolol** in **minder dagen hoofdpijn per maand** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen bisoprolol en placebo voor **de duur van de hoofdpijn bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.3 Metoprolol vs placebo

<b>Metoprolol vs placebo for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
Including Li 2006(204), Siniatchkin 2007(205), Yang 2006(206)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency (headache days per month)</b>	140 (3 studies) 12 weeks	WMD -0.90 (-2.2 to 0.41) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (3 very small RCTs not meeting our inclusion criteria for sample size) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>At week 12</b>			
<b>50% improvement in headaches</b>	140 (3 studies) 12 weeks	<b>RR 1.7 (1.0 to 2.9)</b> <b>SS in favour of metoprolol</b> <b>I<sup>2</sup> =66.1%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (3 very small RCTs not meeting our inclusion criteria for sample size) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>At week 12</b>			

Tabel 64

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin metoprolol werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de drie geïncludeerde studies waren zeer klein en voldeden afzonderlijk niet aan onze inclusiecriteria voor de steekproefgrootte. Alle drie de RCT's bestudeerden verschillende doses metoprolol (90, 125 en 200 mg).*

Er was **geen verschil** tussen metoprolol en placebo voor het **aantal dagen hoofdpijn per maand bij volwassenen met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **metoprolol** in **meer deelnemers met  $\geq 50\%$  verbetering van de hoofdpijn** dan placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 7.1.4 Propranolol vs placebo

Propranolol vs placebo for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
Including Borgesen 1974(207), Diener 2004(208), Johnson 1986(209), Mikkelsen 1986(210), Pradalier 1989(211), Standnes 1982(212), Stovner 2014(213), Tfelt-Hansen 1984(214), Wideroe 1974(215)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency (headache days per month)  At week 12	811 (9 studies) 12 weeks	<b>WMD -1.2 (-1.8 to -0.60)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 77%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: -1 Directness: -1 different doses Imprecision: ok
Headache frequency (headache days per month)  At week 24	575 (1 study) 12 weeks	<b>WMD -0.9 (-1.5 to -0.32)</b> <b>SS in favour of propranolol</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment and high risk of other bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

<b>50% improvement in headaches</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>RR 1.4 (1.1 to 1.8)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 59.5%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Analgesic medication consumption (number of doses per month)</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>WMD -2.1 (-3.2 to -0.95)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 85.2%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: -1 Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Headache Index</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>SMD -0.41 (-0.65 to -0.17)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Headache severity</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>SMD 0.18 (-0.30 to 0.01)</b> <b>NS</b> <b>I<sup>2</sup> = 46.0%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)</b> <b>At week 12</b>	811 (9 studies) 12 weeks	<b>WMD -1.6 (-3.0 to -0.11)</b> <b>SS in favour of propranolol</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (6 very small studies, 2 with unclear randomization and allocation concealment, 1 with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 different doses Imprecision: ok

Tabel 65

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 9 RCT's gevonden waarin propranolol werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: 6 RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Twee resterende studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment; één studie had een hoog risico van bias met betrekking tot selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in **minder hoofdpijndagen per maand** in vergelijking met placebo (in week 12).

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in **minder hoofdpijndagen per maand** in vergelijking met placebo (in week 24).

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in **meer deelnemers met  $\geq 50\%$  verbetering van de hoofdpijn** dan placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in **minder gebruik van pijnstillende medicatie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in **een lagere hoofdpijndindex** dan placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en placebo voor de **ernst van de hoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **propranolol** in **een kortere duur van de hoofdpijn** dan placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.5 Timolol vs placebo

Timolol vs placebo for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
including Standnes 1982(212), Tfelt-Hansen 1984(214)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Follow up			
Headache frequency (headache days per month)  At week 12	121 (2 studies) 12 weeks	WMD -1.53 (-2.5 to -0.78) SS in favour of timolol I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2; small sample sizes, 1 RCT with unclear randomization, allocation concealment and high risk of selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
50% improvement in headaches  At week 12	121 (2 studies) 12 weeks	RR 1.8 (1.4 to 2.3) SS in favour of timolol I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2; small sample sizes, 1 RCT with unclear randomization, allocation concealment and high risk of selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 66

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin timolol werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de twee RCT's zijn klein tot zeer klein van omvang. De grootste studie had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en een hoog risico van bias met betrekking tot selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **timolol** in **minder dagen hoofdpijn per maand** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **timolol** in **meer deelnemers met ≥50% verbetering van de hoofdpijn** in vergelijking met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.6 Metoprolol vs bisoprolol

<b>Metoprolol vs bisoprolol for the prevention of migraine</b>
Bibliography: SR Jackson 2019(200)

Including Worz 1992(216)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Headache frequency (headache days per month)</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD -0.09 (-0.62 to 0.44) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>At week 12</b>			
<b>Medication use (doses/month)</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD 0.01 (-0.30 to 0.32) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache severity</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD 0.19 (-0.13 to 0.3) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)</b>	125 (1 study) 12 weeks	WMD 0.30 (-4.2 to 4.8) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk pertaining to randomization, allocation concealment, incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 67

Deze systematische review van Jackson 2019 zoekt naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werd 1 RCT gevonden waarin metoprolol werd vergeleken met bisoprolol.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er is slechts één studie met een hoog risico op bias wat betreft randomisatie, allocation concealment en onvolledige uitkomstgegevens, en een onduidelijk risico op bias wat betreft de blinding.*



Er was **geen verschil** tussen metoprolol en bisoprolol voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen metoprolol en bisoprolol voor **acuut medicatiegebruik** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen metoprolol en bisoprolol voor de **ernst van de hoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen metoprolol en bisoprolol voor **de duur van de hoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.7 Propranolol vs metoprolol

Jackson 2019 rapporteerde resultaten voor propranolol vs metoprolol voor sommige uitkomsten op een tijdstip van 16 weken, 24 weken en 28 weken. Wij menen echter dat dit een onnauwkeurigheid is: het is onduidelijk uit welke studies deze resultaten zijn gehaald, aangezien de enige in Jackson 2019 gepresenteerde studies die propranolol vergelijken met metoprolol van korte duur zijn (8 weken of minder). Omdat deze RCT's niet voldoen aan onze inclusiecriteria (voor duur en steekproefgrootte), hebben we deze vergelijking niet gerapporteerd.

### 7.1.8 Timolol vs propranolol

<b>Timolol vs propranolol for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
including Standnes 1982(212), Tfelt-Hansen 1984(214)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency</b>	121 (2 studies)	WMD 0.37 (-0.45 to 1.2) NS $I^2 = 0\%$	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 2 small studies, 1 RCT with unclear randomization and high risk of bias pertaining to selective reporting

(headache days per month)	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
At week 12	

Tabel 68

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin timolol werd vergeleken met propranolol.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: beide studies hadden een kleine tot zeer kleine steekproefgrootte. Eén RCT had een onduidelijk risico van bias in verband met randomisatie en een hoog risico van bias in verband met selectief rapporteren.*

Er was **geen verschil** tussen timolol en propranolol voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand bij volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.9 Propranolol vs topiramaat

Propranolol vs topiramate for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
Including Diener 2004(208), Yuan 2005(217)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency  (headache days per month)	642 (2 studies) 12 weeks	At week 12  WMD 0.10 (-0.98 to 1.2) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; one very small study, larger study has unclear randomization and allocation bias and a high risk of other bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	575 (1 study) 26 weeks	At week 24 WMD -0.75 (-1.6 to 0.13) NS	
50% reduction in headache  At week 12	575 (1 study) 26 weeks	RR 1.2 (0.98 to 1.4) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; one very small study, larger study has unclear randomization and allocation bias and a high risk of other bias Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 69

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin propranolol werd vergeleken met topiramaat.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: één studie had een zeer kleine steekproefgrootte, terwijl de grotere studie een onduidelijk risico van bias had in verband met randomisatie en allocation concealment en een hoog risico van "andere bias" (zoals beoordeeld door Jackson 2019, geen verdere details verstrekt).*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en topiramaat voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand bij volwassenen met migraine.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en topiramaat voor **deelnemers met 50% vermindering van de hoofdpijn bij volwassenen met migraine.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.1.10 Propranolol vs riboflavine

propranolol vs riboflavin for the prevention of migraine			
Bibliography: SR Jackson 2019(200)			
Including Nambiar 2011(218)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency  (headache days per month)  At week 12	100 (1 study) 24 weeks	WMD -0.04 (-0.59 to 0.51) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Headache severity  12 weeks	100 (1 study) 24 weeks	<b>WMD 0.42 (0.02 to 0.82)</b> <b>SS in favour of riboflavin</b> <b>Lower headache severity with riboflavin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na

			Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache severity</b> <b>24 weeks</b>	100 (1 study) 24 weeks	WMD 0.11 (-0.29 to 0.50) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)</b> <b>12 weeks</b>	100 (1 study) 24 weeks	WMD -0.10 (-0.39 to 0.19) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Headache duration (hours per month)</b> <b>24 weeks</b>	100 (1 study) 24 weeks	WMD 0.30 (-0.06 to 6.6) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with high risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment, blinding, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 70

Deze systematische review van Jackson 2019 zocht naar alle RCT's van minstens 4 weken waarin bètablokkers werden vergeleken met placebo of andere farmacologische interventies in de preventie van migraine of spanningshoofdpijn.

Er werd 1 RCT gevonden waarin propranolol werd vergeleken met riboflavine.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er was slechts één kleine studie met een hoog risico op bias wat betreft randomisatie, allocation concealment, blinding en selectief rapporteren.*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en riboflavine voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **riboflavine** in **minder ernstige hoofdpijn (na 12 weken)** in vergelijking met propranolol.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en riboflavine voor **de ernst van de hoofdpijn (na 24 weken)** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en riboflavine voor **de duur van de hoofdpijn (na 12 weken)** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen propranolol en riboflavine voor **de duur van de hoofdpijn (na 24 weken)** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.2 Sartanen

### 7.2.1 Candesartan vs placebo

<b>Candesartan vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Jackson 2015(219)			
Including Stovner 2014(213), Tronvik 2003(220)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency</b> (number of headaches per month)  at 12 weeks	118 (2 studies) 12 weeks	MD -0.9 (-1.8 to 0.03) NS I <sup>2</sup> = 31.7%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; small studies, one of which with unclear risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>&gt;50% improvement</b>  at 12 weeks	57 (1 study) 12 weeks	<b>RR 18.0 (2.5 to 130.4)</b> <b>SS in favour of candesartan</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 very small study; unclear risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

**Tabel 71**

SR Jackson 2015(219) zocht naar RCT's die actieve behandelingen vergeleken met placebo of actieve controles voor de preventieve behandeling van migraine.

Er werden twee studies gevonden waarin candesartan werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: beide zijn zeer kleine studies, waarvan één met onduidelijk risico op onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.*

Er was **geen verschil** tussen candesartan en placebo voor **de frequentie van hoofdpijn bij volwassenen met migraine**.

GRADE: *MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **candesartan** in **meer deelnemers met minstens 50% verbetering** in vergelijking met placebo.

GRADE: *LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.2.2 Telmisartan vs placebo

<b>telmisartan vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Bibliography: SR Jackson 2015(219)			
Including Diener 2009(221)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency  (number of headaches per month)</b>	95 (1 study) 12 weeks	<b>MD -1.9 (-3.6 to -0.23) SS in favour of telmisartan</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; one small study with unclear risk relating to randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>&gt;50% improvement</b>	95 (1 study) 12 weeks	RR 1.6 (0.85 to 3.0) NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2; one small study with unclear risk relating to randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

Tabel 72

SR Jackson 2015(219) zocht naar RCT's die actieve behandelingen vergeleken met placebo of actieve controles voor de preventieve behandeling van migraine.

Er werd één RCT gevonden waarin telmisartan werd vergeleken met placebo.

*Deze ene kleine studie had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment, blindering, onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren. Dit beperkt sterk ons vertrouwen in de resultaten.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **telmisartan** in een **lagere hoofdpijnfrequentie** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen telmisartan en placebo voor **deelnemers met ten minste 50% verbetering bij volwassenen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.3 Calciumantagonisten

### 7.3.1 Verapamil vs controle

SR Jackson 2015(219) zocht naar RCT's die actieve behandelingen vergeleken met placebo of actieve controles voor de preventieve behandeling van migraine. Er werden twee RCT's gevonden waarin verapamil werd vergeleken met placebo. Geen enkele voldeed aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte of duur. Er werden geen RCT's gevonden waarin verapamil werd vergeleken met een actieve controle.

### 7.3.2 Flunarizine vs placebo

<b>Flunarizine vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Stubberud 2019(222)			
Including Diamond 1993(223), Frenken 1984(224), Louis 1981(225), Mentenopoulos 1985(226), Pini 1985(227), Sørensen 1986(228)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean reduction in migraine frequency</b>  (after 3 months of treatment)	249 (5 studies) 12 weeks	<b>MD -0.44 (-0.61 to -0.26)</b> <b>SS in favour of flunarizine</b> <b>I<sup>2</sup> = 27%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; studies with very small sample size, 1 study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Proportion of responders</b> (≥50% reduction in migraine frequency)	113 (3 studies)	Flunarazine: 36/55 Placebo: 11/58  <b>OR 8.86 (3.57 to 22.00)</b> <b>SS in favour of flunarizine</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; all studies with very small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	113 (3 studies)	Flunarazine: 12/55 Placebo: 10/58  RD 0.04 (-0.08 to 0.17)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; all studies with very small sample size Consistency: ok Directness: ok

	NS I <sup>2</sup> = 0%	Imprecision: ok
--	---------------------------	-----------------

**Tabel 73**

Deze systematische review van Stubberud 2019(222) zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: alle studies hadden een kleine tot zeer kleine steekproefgrootte. De ene RCT met adequate steekproefgrootte had een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blinding, en een hoog risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **flunarizine** in een **grotere gemiddelde vermindering van de migraine frequentie** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **flunarizine** in **meer deelnemers met ≥50% vermindering van de migraine frequentie** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.3.3 Flunarizine vs metoprolol

<b>Flunarizine vs metoprolol for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Stubberud 2019(222)			
Including Sørensen 1991(229)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean reduction in migraine frequency</b>	127 (1 study) 5 months	MD -0.10 (-1.08 to 0.88) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok



(after 3 months of treatment)

Tabel 74

Deze systematische review van Stubberud 2019(222) zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werd 1 RCT gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met metoprolol.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: dit was slechts één kleine studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blinding van de beoordelaars.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en metoprolol wat betreft de **gemiddelde vermindering van de migraine frequentie** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 7.3.4 Flunarizine vs propranolol

Flunarizine vs propranolol for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Stubberud 2019(222)			
Including Bordini 1997(230), Ludin 1989(231), Diener 2002(232), Gawel 1992(233), Shimell 1990(234), Soyka 1987a(235), Soyka 1987b(236)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean reduction in migraine frequency  (after 4 months of treatment)	1151 (7 studies) 4 months	MD -0.08 (-0.34 to 0.18) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 3 studies with very small sample sizes, 3 studies with unclear randomization, allocation concealment, 4 studies with unclear blinding, 3 studies with high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Intensity of migraine headache  (after 4 months of treatment)	135 (2 studies) 4 months	MD 0.22 (-0.12 to 0.57) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 1 study with very small sample size, 1 study with unclear randomization, allocation concealment, blinding and high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok

			Directness: ok Imprecision: ok
<b>Duration of migraine headache</b> (after 4 months of treatment)	1063 (5 studies) 4 months	MD 0.60 (-1.48 to 2.69) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 1 study with very small sample size, 3 studies with unclear randomization, allocation concealment, 4 studies with unclear blinding, 3 studies with high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Doses of acute medication</b>	583 (2 studies) 4 months	SMD 0.07 (-0.09 to 0.23) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; 1 study with very small sample size, 1 larger study with unclear blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	1133 (6 studies) 4 months	RD -0.04 (-0.09 to 0.02) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 2 studies with very small sample sizes, 3 studies with unclear randomization, allocation concealment, 4 studies with unclear blinding, 3 studies with high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tafel 75

Deze systematische review van Stubberud 2019(222) zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werden 7 RCT's gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met propranolol.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: 3 studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte, 3 grotere studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment, 4 studies hadden een onduidelijk risico van bias met betrekking tot blinding, 3 studies hadden een hoog risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en propranolol voor **de gemiddelde vermindering van de migraine frequentie bij volwassenen met migraine.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en propranolol voor de **intensiteit van migrainehoofdpijn bij volwassenen met migraine.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en propranolol voor de **duur van de migrainehoofdpijn** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en propranolol voor **het aantal doses acute medicatie** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en propranolol wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 7.3.5 Flunarizine vs topiramaat

Flunarizine vs topiramate for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Stubberud 2019(222)			
Including Luo 2012(237)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean reduction in migraine frequency  (after 3 months of treatment)	83 (1 study) 12 months	MD -0.30 (-0.97 to 0.37) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single unblinded study with unclear randomization and allocation concealment and high risk of incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 76

Deze systematische review van Stubberud 2019(222) zocht naar prospectieve, gerandomiseerde of pseudo-RCT's waarin flunarizine werd vergeleken met placebo of andere farmacologische en niet-farmacologische behandelingen ter preventie van migraine.

Er werd 1 RCT gevonden waarin flunarizine werd vergeleken met topiramaat.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: het was een enkel niet-geblindeerd onderzoek met een kleine steekproefgrootte, een*

onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment en een hoog risico van bias met betrekking tot onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.

Er was **geen verschil** tussen flunarizine en topiramaat wat betreft de **gemiddelde vermindering van de migraine frequentie** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 7.4 Anti-epileptica

### 7.4.1 Topiramaat vs placebo

<b>Topiramate vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(238)			
Including: Brandes 2004(239), de Tommaso 2007(240), Diener 2004(208), Diener 2007(241), Edwards 2000(242), Gupta 2007(243), Lipton 2011(244), Mei 2004(245), Silberstein 2004(246), Silberstein 2006(247), Storey 2001(248)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Headache frequency</b>	1793 (9 studies) 4 weeks – 26 weeks	<b>MD -1.2 (1.59 to -0.8)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 39%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; 4 of the RCTs did not meet our inclusion criteria (for sample size or duration). Of the remaining RCTs some had an unclear risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment and blinding. 1 RCT had a high risk of bias pertaining to selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>patients with ≥50% reduction in headache frequency</b>	1246 (9 studies) 4 weeks – 18 weeks	Topiramate 310/660 Placebo 136/586  <b>OR 3.18 (2.1 to 4.82)</b> <b>SS In favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 54%  <b>RR 2.02 (1.57 to 2.6)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 46%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2; 5 of the RCTs did not meet our inclusion criteria (for sample size or duration). Of the remaining RCTs some had an unclear risk of bias pertaining to randomization, allocation concealment and blinding. 1 RCT had a high risk of bias pertaining to selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 77

<b>Topiramate 50 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(238)			
Including: Brandes 2004(239), de Tommaso 2007(240), Diener 2004,(208) Diener 2007(241), Edwards 2000(242), Gupta 2007(243), Lipton 2011(244), Mei 2004(245), Silberstein 2004(246), Silberstein 2006(247), Storey 2001(248)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>MSQ role-function restrictive</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  <b>MD 5.83 (2.25 to 9.41)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ role-function prevention</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  MD 2.84 (-0.24 to 5.92) NS  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ- emotional function</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  <b>MD 4.58 (0.61 to 8.54)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>SF-36 general health</b>	463 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 50 mg/day vs placebo  MD 1.45 (-2.18 to 5.08) NS  I <sup>2</sup> = 5.3%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

Tabel 78

<b>Topiramate 100 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(238)			
Including: Brandes 2004(239), de Tommaso 2007(240), Diener 2004(208), Diener 2007(241), Edwards 2000(242), Gupta 2007(243), Lipton 2011(244), Mei 2004(245), Silberstein 2004(246), Silberstein 2006(247), Storey 2001(248)			

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>MSQ role-function restrictive</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  <b>MD 10.08 (6.55 to 13.6)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ role-function prevention</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  <b>MD 6.39 (3.37 to 9.41)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ- emotional function</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  <b>MD 10.22 (6.31 to 14.14)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>SF-36 general health</b>	474 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 100 mg/day vs placebo  MD 4.18 (-1.21 to 9.57) NS  I <sup>2</sup> 58.4%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Any adverse event</b>	883 (2 studies) 26 weeks	Topiramate 100 mg/day: 318/430 Placebo: 287/443  <b>RD 0.09 (0.03 to 0.15)</b> <b>SS in favour of placebo</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; unclear blinding in 2 studies, high risk of selective reporting in 1 study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tafel 79

**Topiramate 200 mg vs placebo for the prevention of migraine in adults**

Bibliography: Cochrane Linde 2013a(238)

Including: Brandes 2004(239), de Tommaso 2007(240), Diener 2004(208), Diener 2007(241), Edwards 2000(242), Gupta 2007(243), Lipton 2011(244), Mei 2004(245), Silberstein 2004(246), Silberstein 2006(247), Storey 2001(248)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>MSQ role-function restrictive</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  <b>MD 10.36 (6.68 to 14.04)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ role-function prevention</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  <b>MD 5.06 (1.87 to 8.25)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>MSQ- emotional function</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  <b>MD 8.45 (4.38 to 12.52)</b> <b>SS in favour of topiramate</b>  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>SF-36 general health</b>	458 (2 studies) 18 weeks	Topiramate 200 mg/day vs placebo  MD 2.58 (-1.6 to 1.5) NS  I <sup>2</sup> 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; unclear blinding of assessor in 2 studies, unclear randomization method in 1 RCT Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Any adverse event</b>	213 (1 study) 20 weeks	Topiramate 200 mg/day: 126/140 Placebo: 51/73  <b>RD 0.2 (0.08 to 0.32)</b> <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, high risk of selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 80

Deze systematische review van Linde 2013(238) zocht naar RCT's of pseudo-gerandomiseerde trials waarin topiramaat werd vergeleken met placebo, geen interventie, of actieve medicamenteuze behandeling in de preventie van migraine bij volwassenen (minstens 16 jaar oud).

Er werden 11 RCT's gevonden waarin topiramaat werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: 5 van de RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria (voor steekproefgrootte of duur). Van de resterende RCT's hadden sommige een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment en blinding. Twee RCT's hadden een hoog risico op bias in verband met selectief rapporteren.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat** in **een lagere hoofdpijnfrequentie** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat** in **meer patiënten met  $\geq 50\%$  vermindering van de hoofdpijnfrequentie** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **Topiramaat 50 mg**

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 50 mg** in **een hogere\* "MSQ role-function restrictive"-score** in vergelijking met placebo. (*\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren*)

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen topiramaat 50 mg en placebo voor **"MSQ role-function prevention"-score** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 50 mg** in **een hogere\* "MSQ emotional function"-score** in vergelijking met placebo. (*\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren*)

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen topiramaat 50 mg en placebo voor de **SF-36 algemene gezondheidsscore** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### **Topiramaat 100 mg**



Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 100 mg** in een hogere\* **“MSQ role-function restrictive”-score** in vergelijking met placebo. (\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren)

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 100 mg** in een hogere\* **“MSQ role-function prevention”-score** in vergelijking met placebo. (\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren)

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 100 mg** in een hogere\* **“MSQ emotional function”-score** in vergelijking met placebo. (\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren)

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen topiramaat 100 mg en placebo voor de **SF-36 algemene gezondheidsscore** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** gaf **topiramaat 100 mg** **meer ongewenste effecten** dan placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### **Topiramaat 200 mg**

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 200 mg** in een hogere\* **“MSQ role-function restrictive”-score** in vergelijking met placebo. (\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren)

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 200 mg** in een hogere\* **“MSQ role-function prevention”-score** in vergelijking met placebo. (\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren)

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **topiramaat 200 mg** in een hogere\* **“MSQ-emotional function”-score** in vergelijking met placebo. (\*Hogere scores betekenen beter dagelijks functioneren)

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen topiramaat 200 mg en placebo voor de **SF-36 algemene gezondheidsscore** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **volwassenen met migraine** gaf topiramaat **200 mg meer ongewenste effecten** dan placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

#### 7.4.2 Topiramaat vs amitriptyline

Topiramate vs amitriptyline for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Cochrane Linde 2013a(238)			
Including Dodick 2019(197)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Responders (patients with ≥50% reduction in headache frequency)</b>	330 (1 study)	Amitriptyline 50-100 mg 73/159 Topiramate 50-100 mg 95/171  OR 0.68 (95%CI 0.44 to 1.05) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, incomplete outcome data, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>MIDAS score</b>	295 (1 study)	Amitriptyline 50-100 mg Mean (SD) -14.2 (20.7) Topiramate 50-100 mg Mean (SD) -12.1 (23.4)  MD 2.1 (-2.93 to 7.13) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single study with unclear randomization, incomplete outcome data, selective reporting Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

Tabel 81

Deze systematische review van Linde 2013(238) zoekt naar RCT's of pseudo-gerandomiseerde trials waarin topiramaat werd vergeleken met placebo, geen interventie of actieve medicamenteuze behandeling in de preventie van migraine bij volwassenen (minstens 16 jaar oud).

Er werd 1 RCT gevonden waarin topiramaat werd vergeleken met amitriptyline.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er is slechts één studie met een onduidelijk risico van bias in verband met de blinding van de beoordelaars, en met onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.*

Er was **geen verschil** tussen topiramaat en amitriptyline voor **patiënten met ≥50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen topiramaat en amitriptyline voor **de MIDAS-score** bij **volwassenen met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.4.3 valproaat vs placebo

Valproate vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Cui 2020(249)			
Including Jensen 1994(250), Sarchielli 2014(251), Sadeghian 2015(252)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
≥ 50% reduction in headache frequency	278 (3 studies) 3-6 months	Valproate vs placebo  <b>OR 5.07 (2.75 to 9.36)</b> <b>SS in favour of valproate</b>  $I^2 = 42\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small sample sizes; largest study is MOH Consistency: ok Directness: -1, includes population with medication overuse headache Imprecision: ok

Tabel 82

Deze systematische review van Cui 2020 zocht naar parallele groeps-RCT's waarin valproaat werd vergeleken met placebo of andere geneesmiddelen bij de preventie van migraine.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin valproaat werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: twee studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte, en de grootste studie omvatte deelnemers met medicatie-afhankelijke hoofdpijn (populatie uitgesloten van ons literatuuronderzoek).*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **meer deelnemers met ≥ 50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie** in vergelijking met placebo.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.4.4 Valproaat vs topiramaat

Valproate vs topiramate for the prevention of migraine in adults
--

Bibliography: Cui 2020(249)			
Including Afshari 2012(253), Bartolini 2005(254), Krymchantowski 2011(255)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
≥ 50% reduction in headache frequency	278 (3 studies) 3-6 months	OR 0.74 (0.39 to 1.40) NS  I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; very small sample sizes Consistency: ok Directness: -1, includes population with chronic migraine, and one RCT with divalproex Imprecision: ok

Tabel 83

Deze systematische review van Cui 2020 zocht naar parallelgroepenstudies waarin valproaat werd vergeleken met placebo of andere geneesmiddelen bij de preventie van migraine.

Er werden 3 RCT's gevonden waarin valproaat werd vergeleken met topiramaat.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: alle studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte, één studie omvatte deelnemers met chronische migraine (populatie uitgesloten van onze literatuurstudie) en één studie gebruikte divalproex (interventie uitgesloten van onze literatuurstudie).*

Er was **geen verschil** tussen valproaat en placebo voor **deelnemers met ≥ 50% vermindering van de hoofdpijnfrequentie bij volwassenen met migraine.**

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 7.4.5 valproaat vs magnesium

<b>Valproate vs magnesium for the prevention of migraine</b>			
Bibliography: RCT Khani(256)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95% CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Migraine frequency (PO) Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -2.31 (-2.62 to -2.01)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Migraine severity Month 3	222 (1 study)	valproate vs magnesium <b>MD -0.70 (-1.00 to -0.39)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems

	12 weeks	<b>SS in favour of valproate</b>	Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Duration of attacks (hours)</b> Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -1.09 (-1.90 to -0.29)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number of painkillers used per month</b> Month 3	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>MD -0.65 (-0.89 to -0.39)</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>MIDAS score (migraine-related disabilities)</b>	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>HIT-6 score (36-78) (severity of headache impact on daily life)</b>	222 (1 study) 12 weeks	valproate vs magnesium <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of valproate</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 single study with multiple methodological problems Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 84

Wij vonden één RCT waarin valproaat werd vergeleken met magnesium.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de studie had onduidelijke allocation concealment, hoog risico op bias door uitval (38 patiënten), en hoog risico op bias door selectief rapporteren, aangezien de veiligheidseindpunten niet werden geanalyseerd wegens foutieve rapporten.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in een **lagere migraine frequentie** dan magnesium.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **minder ernstige migraine** dan magnesium.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in een **kortere aanvalsduur** dan magnesium.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **het gebruik van een lager aantal pijnstillers per maand** dan magnesium.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **minder aan migraine gerelateerde beperkingen (beoordeeld aan de hand van de MIDAS-score)** in vergelijking met magnesium.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **een lagere ernst van de impact van hoofdpijn op het dagelijks leven (beoordeeld aan de hand van de HIT-6 score)** in vergelijking met magnesium.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

#### 7.4.6 valproaat vs riboflavine

Valproate vs riboflavin for the prevention of migraine			
Bibliography: Rahimdel(257)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Frequency of headaches  (Times/month)	90 (1 study) 12 weeks	riboflavin: decreased from 9.2 (SD 6.2) to 2.4 (SD 1.6) valproate: decreased from 6.5 (SD 3.1) to 2.1 (SD 1.0)  between-group difference NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok
Duration of headaches  (hours)	90 (1 study) 12 weeks	riboflavin: decreased from 15.1 (SD 7.1) to 4.2 (SD 2.6) valproate: decreased from 16.2 (SD 10.6) to 8.2 (SD 4.7)  between-group difference NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok
Severity of headaches	90 (1 study) 12 weeks	riboflavin: 71.8% valproate: 76.2%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation

(% of patients with reduction of severity)		between-group difference NS p=0.9	concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	90 (1 study) 12 weeks	9 patients in total developed adverse events (including weight gain, dizziness and gastrointestinal problems)  <b>SS more adverse events in valproate group P=0.005</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small study with unclear randomization, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective reporting Consistency: na Directness: -1; definition of migraine not well described; population age 15-55y Imprecision: ok

Tabel 85

Wij vonden één RCT waarin valproaat werd vergeleken met riboflavine voor de preventie van migraine.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: de enige studie was klein en de geïncludeerde populatie was niet erg goed beschreven. Er was een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie, allocation concealment, blinding, onvolledige uitkomstgegevens en selectief rapporteren.*

Er was **geen verschil** tussen valproaat en riboflavine voor **de hoofdpijnfrequentie bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen valproaat en riboflavine voor **de duur van de hoofdpijn bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen valproaat en riboflavine voor **de ernst van de hoofdpijn bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **valproaat** in **meer ongewenste effecten** dan riboflavine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.4.7 Lamotrigine vs placebo

Lamotrigine vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Cochrane Linde 2013b(258)			
Including: Gupta 2007(243), Steiner 1997(259)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Headache frequency	190 (2 studies) 4 weeks – 3 months	MD -0.49 (-1.83 to 0.85) NS  $I^2 = 72\%$	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; two small to very small RCTs, one with insufficient duration Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 86

Deze systematische review van Linde 2013b(258) zocht naar alle gerandomiseerde of pseudo-gerandomiseerde onderzoeken waarin een *ander* anti-epilepticum dan gabapentine, pregabaline, topiramaat of valproaat werd vergeleken met placebo, geen interventie of actieve medicamenteuze behandeling ter preventie van migraine bij volwassenen.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin lamotrigine werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: beide studies hadden een zeer kleine steekproefgrootte en een van de RCT's had een zeer korte duur (4 weken behandeling).*

Er was **geen verschil** tussen lamotrigine en placebo voor **de frequentie van hoofdpijn bij migraine bij volwassenen**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.5 Antidepressiva

### 7.5.1 Amitriptyline vs placebo

Amitriptyline vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: SR Xu 2017{Xu, 2017 #131;			
Including Couch 1976{Couch, 1976 #380}, Gomersall 1973(260), Mathew 1981(261), Ziegler 1987(262)			
Additional RCT: Gonçalves 2016(263)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)



<b>Migraine frequency</b>	238 (4 studies) 4-26 week	<b>Std. MD -0.86 (-1.23 to -0.48)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>  <b>I<sup>2</sup> = 48%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; 3 very small studies, unclear randomization, allocation, blinding in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -1.1 amitriptyline: MD -2.2  <b>MD -1.1 (95%CI -1.5 to -0.7)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	
<b>Migraine frequency</b>  <b>At 24 weeks</b>	100 (2 studies) 26 weeks	<b>Std. MD -0.77 (-1.34 to -0.20)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>  <b>I<sup>2</sup> = 47%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; very small studies, unclear randomization, allocation, blinding Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Mean headache intensity (0-10)</b>  weeks 9-12	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD-1.8 amitriptyline: MD-3.5  <b>MD -1.3 (95%CI -1.7 to -0.9)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Mean attack duration (hours)</b>  weeks 9-12	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -2.5 amitriptyline: MD -6.9  <b>MD -4.4 (95%CI -5.1 to -3.9)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>number of analgesics used</b>  weeks 9-12	118 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -0.6 amitriptyline: MD -1.4  <b>MD -1.0 (95%CI -1.5 to -0.5)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days</b>	118 (1 study) 12 weeks	placebo: 20.4% amitriptyline: 39.1%  <b>SS in favour of amitriptyline</b> <b>P&lt;0.01</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	118 (1 study) 12 weeks	Placebo: 17/59 Amitriptyline: 46/59  <b>SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na

p<0.03

Directness: ok  
Imprecision: ok

Tabel 87

Deze systematische review en meta-analyse van Xu 2017 zocht naar alle RCT's waarin tricyclische antidepressiva werden vergeleken met placebo, en waarin amitriptyline werd vergeleken met andere antidepressiva, voor de preventie van migraine bij volwassenen.

Er werd nog een andere RCT gevonden waarin amitriptyline, melatonine en placebo werden vergeleken. De vergelijkingen amitriptyline versus melatonine en melatonine versus placebo worden elders in dit document gerapporteerd.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren het ontbreken van grotere studies en onduidelijke randomisatie, allocation concealment en blinding.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **amitriptyline** in een **lagere migraine frequentie** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.5.2 Amitriptyline vs melatonine

Amitriptyline vs melatonin for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: Gonçalves 2016(263)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Number of migraine headache days per month weeks 9-12	119 (1 study) 12 weeks	NS (no quantitative analysis reported)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts, no quantitative analysis Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days	119 (1 study) 12 weeks	<b>SS in favour of melatonin</b> <b>P&lt;0.05</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts, no quantitative information Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	119 (1 study) 12 weeks	<b>SS in favour of melatonin</b> <b>p&lt;0.03</b>  (more adverse events with amitriptyline)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts, no quantitative information Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 88

In deze RCT werden amitriptyline, melatonine en placebo vergeleken voor de preventie van migraine bij volwassenen. De duur van de behandeling was 12 weken.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: gewijzigde ITT, onduidelijke reden voor uitval, en ontbrekende kwantitatieve informatie voor sommige uitkomsten.*

Er was **geen verschil** tussen amitriptyline en melatonine voor het **aantal dagen migrainehoofdpijn per maand bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in **meer deelnemers met ≥50% vermindering van het aantal migrainedagen** dan amitriptyline.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **amitriptyline** in **meer ongewenste effecten** dan melatonine.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

### 7.5.3 Venlafaxine

SR Wang 2020(264) zocht naar alle RCT's waarin SNRI werd vergeleken met placebo of andere actieve geneesmiddelen voor de preventie van migraine bij patiënten van 16 jaar of ouder.

Geen enkele RCT voldeed aan onze inclusiecriteria.

## 7.6 Gepants

### 7.6.1 Rimegepant vs placebo

<b>Rimegepant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: Dos Santos 2022{Dos Santos, 2022 #39}			
Including Croop 2021{Croop, 2021 #29}			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Change in the mean number of migraine days per month (PO)  (weeks 9–12)</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: -4.3 (-4.8 to -3.9) Placebo: -3.5 (-4.0 to -3.0)  <b>LS MD -0.8 (-1.5 to -0.2) SS in favour of rimegepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>achievement of at least a 50% reduction from the in the mean number of moderate or severe migraine days (moderate or severe headache pain intensity) per month  (weeks 9–12)</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 49% (44 to 54) Placebo: 41% (36 to 47)  <b>LS MD 8% (0 to 15) p-value 0.044 SS in favour of rimegepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>change from the 4-week observation period in the mean number of</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: -3.6 (-4.0 to -3.2) Placebo: -2.7 (-3.1 to -2.3)	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok

<b>migraine days per month (weeks 1–12)</b>		<b>LS MD -0.8 (-1.3 to -0.3)</b> <b>SS in favour of rimegepant</b>	Imprecision: ok
<b>mean number of rescue medication days per month (week 9–12)</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 3.7 (3.3 to 4.2) Placebo: 4.0 (3.5 to 4.4)  LS MD -0.2 (-0.8 to 0.3) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>change from baseline in MSQ role function (restrictive domain score) at week 12</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 18.0 (15.5 to 20.6) Placebo: 14.6 (12.1 to 17.1)  <b>LS MD 3.5 (0.2 to 6.7)</b> <b>SS in favour of rimegepant</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Change from baseline in MIDAS total score at week 12</b>	695 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: -11.8 (-15.4 to -8.2) Placebo: -11.7 (-15.3 to -8.1)  LS MD -0.1 (-4.7 to 4.5) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; modified ITT, high risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>frequency of unique participants with: adverse events</b>	741 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 133/370 (36%) Placebo: 133/371 (36%)  No statistical testing	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; no independent assessment of adverse events Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>frequency of unique participants with: serious adverse events</b>	741 (1 study) 12 weeks	Rimegepant: 3/370 (1%) Placebo: 4/371 (1%)  No statistical testing	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1; no independent assessment of adverse events Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

#### Tafel 89

Dos Santos 2022(265) voerde een systematische search uit naar studies met rimegepant. Er werd één afgeronde RCT (Croup 2021) gevonden, waarin rimegepant werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken. Voor de efficaciteitsanalyse werd een aangepaste intention-to-treat gebruikt, waardoor slechts 695 van de 747 gerandomiseerde deelnemers in deze analyse werden opgenomen. Bovendien werden de ongewenste effecten niet onafhankelijk beoordeeld.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in **minder migrainedagen per maand** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in een **groter percentage dat ten minste 50% vermindering van het gemiddelde aantal matige of ernstige migrainedagen per maand bereikte** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Er was **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor **het gemiddelde aantal dagen gebruik van reddingsmedicatie per maand bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **rimegepant** in een **grotere verbetering in MSQ-role function (restrictive domain score)** dan placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Er was **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor **verandering in de MIDAS-totaalscore bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Er was **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor **unieke deelnemers met ongewenste effecten bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

Er was **geen verschil** tussen rimegepant en placebo voor **unieke deelnemers met ernstige ongewenste effecten bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven*

## 7.6.2 Atogepant 10 mg vs placebo

<b>Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Tao 2022 (266)			
Including Allergan 2021(267), Aliani 2021(268); Goadsby 2020(269)			
Additional RCT: Lipton 2022(4)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>mean monthly migraine days (PO)</b>	698 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.41 (-0.56 to -0.25) SS in favour of atogepant I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok

			Imprecision: ok
<b>monthly headache days</b>	698 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.43 (-0.59 to -0.28)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>acute medication use days per month</b>	698 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.45 (-0.61 to -0.30)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥50% reduction in monthly migraine days</b>	698 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 10 mg: 172/306 Placebo: 134/392  <b>RR 1.66 (1.23 to 2.23)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 65%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)</b>  <b>RFR-domain</b>  <i>MID 3.2 points</i>	428 (1 study) 12 weeks	<b>LSMD= 9.90 (5.45 to 14.36)</b> <b>SS in favour of atogepant</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 modified ITT, 11.5% dropout; unclear risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok
<b>Total adverse events</b>	722 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 10 mg: 178/314 Placebo: 218/408  RR 1.11 (0.78 to 1.56) NS <b>I<sup>2</sup> = 85%</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear blinding, unclear risk of selective reporting in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 90

Deze systematische review van Tao 2022 (266) zocht naar alle RCT's die atogepant vergeleken met placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen. Er werden drie RCT's gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria. Er werd een extra RCT gevonden, die vooraf gespecificeerde secundaire effectiviteitsuitkomsten van een van de drie eerder geïncludeerde RCT's rapporteerde.

*In het algemeen waren de RCT's methodologisch goed, hoewel sommige uitkomsten (zoals ongewenste effecten) minder goed werden gerapporteerd dan andere. Voor deze uitkomsten hebben wij minder vertrouwen in de resultaten.*

**Bij volwassenen met migraine resulteerde atogepant 10 mg in minder maandelijkse migrainedagen in vergelijking met placebo.**

**GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie**

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 10 mg** in **minder maandelijkse hoofdpijndagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 10 mg** in **minder dagen acuut medicijngebruik** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 10 mg** in **meer deelnemers met  $\geq 50\%$  vermindering van het aantal maandelijkse migrainedagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 10 mg** in **een hogere score op de migraine-specifieke vragenlijst (RFR-domein)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen **atogepant 10 mg** en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



### 7.6.3 Atogepant 30 mg vs placebo

<b>Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Tao 2022 (266)			
Including Allergan 2021(267), Aliani 2021(268); Goadsby 2020(269)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>mean monthly migraine days (PO)</b>	797 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.41 (-0.55 to -0.27)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>monthly headache days</b>	797 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.42 (-0.60 to -0.24)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 38%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>acute medication use days per month</b>	797 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.49 (-0.63 to -0.35)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥50% reduction in monthly migraine days</b>	797 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 30 mg: 228/405 Placebo:134/392  <b>RR 1.63 (1.07 to 2.49)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 85%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)</b>  <b>RFR-domain MID 3.2 points</b>	437 (1 study) 12 weeks	<b>LSMD= 10.08 (5.71 to 14.46)</b> <b>SS in favour of atogepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 modified ITT, 11.5% dropout; unclear risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok
<b>Total adverse events</b>	819 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 30 mg: 234/411 Placebo:218/408  RR 1.08 (0.79 to 1.48) NS <b>I<sup>2</sup> = 85%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 unclear blinding, unclear risk of selective reporting in one study Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 91

Deze systematische review van Tao 2022 (266) zocht naar alle RCT's die atogepant vergeleken met placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen. Er werden drie RCT's gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria. Er werd een extra RCT gevonden, die vooraf gespecificeerde secundaire effectiviteitsuitkomsten van een van de drie eerder geïncludeerde RCT's rapporteerde.

*In het algemeen waren de RCT's methodologisch verantwoord, hoewel sommige uitkomsten (zoals ongewenste effecten) minder goed werden gerapporteerd dan andere. Voor deze uitkomsten hebben wij minder vertrouwen in de resultaten.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 30 mg** in **minder maandelijke migrainedagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 30 mg** in **minder maandelijke hoofdpijndagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 30 mg** in **minder dagen acuut medicijngebruik** in vergelijking met placebo.

*GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er veel vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 30 mg** in **meer deelnemers met  $\geq 50\%$  vermindering van het aantal maandelijke migrainedagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 30 mg** in **een hogere score op de migraine-specifieke vragenlijst (RFR-domein)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen **atogepant 30 mg** en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.6.4 Atogepant 60 mg vs placebo

<b>Atogepant vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Tao 2022 (266)			
Including Allergan 2021(267), Aliani 2021(268); Goadsby 2020(269)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>mean monthly migraine days (PO)</b>	791 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.42 (-0.73 to -0.11)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 79%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>monthly headache days</b>	791 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.41 (-0.73 to -0.10)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 80%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>acute medication use days per month</b>	791 (2 studies) 12 weeks	<b>Std MD -0.46 (-0.60 to -0.32)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 80%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>≥50% reduction in monthly migraine days</b>	791 (2 studies) 12 weeks	Atogepant 60 mg: 227/399 Placebo: 134/392  <b>RR 1.64 (1.01 to 2.66)</b> <b>SS in favour of atogepant</b> <b>I<sup>2</sup> = 89%</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: ok Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)</b>  <b>RFR-domain MID 3.2 points</b>	436 (1 study) 12 weeks	<b>LSMD = 10.80 (6.42 to 15.18)</b> <b>SS in favour of atogepant</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 modified ITT, 11.5% dropout; unclear risk of attrition bias Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok
<b>Total adverse events</b>	1564 (3 studies) 12-52 weeks	Atogepant 60 mg: 454/960 Placebo: 316/604  RR 0.96 (0.79 to 1.17) NS <b>I<sup>2</sup> = 73%</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 unclear blinding, unclear risk of selective reporting in one study Consistency:-1 Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 92

Deze systematische review van Tao 2022 (266) zocht naar alle RCT's die atogepant vergeleken met placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen. Er werden drie RCT's gevonden die

voldeden aan onze inclusiecriteria. Er werd een extra RCT gevonden, die vooraf gespecificeerde secundaire effectiviteitsuitkomsten van een van de drie eerder geïncludeerde RCT's rapporteerde.

*In het algemeen waren de RCT's methodologisch verantwoord, hoewel sommige uitkomsten (zoals ongewenste effecten) minder goed werden gerapporteerd dan andere. Voor deze uitkomsten hebben wij minder vertrouwen in de resultaten.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 60 mg** in **minder maandelijkse migrainedagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 60 mg** in **minder maandelijkse hoofdpijndagen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 60 mg** in **minder dagen acuut medicijngebruik** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 60 mg** in **meer deelnemers met  $\geq 50\%$  vermindering van het aantal maandelijkse migrainedagen** vergeleken met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **atogepant 60 mg** in **een hogere score op de migraine-specifieke vragenlijst (RFR-domein)** in vergelijking met placebo.

*GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen **atogepant 60 mg** en placebo voor de **totale ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.7 Supplementen

### 7.7.1 Magnesium vs placebo

<b>Magnesium vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Okoli 2019(270)			
Including Tarighat Esfanjani 2012(271), Mahdavi 2009(272), Koseoglu 2008(273), Peikert 1996(274)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Migraine frequency</b>	266 (4 studies) 12 weeks	<b>MD -2.57 (-4.2 to -0.94)</b> <b>SS in favour of magnesium</b> <b>I<sup>2</sup> = 88%</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 unclear to high risk of bias related to allocation concealment, blinding, incomplete outcome data in most studies Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine duration</b>	81 (1 study) 12 weeks	MD -0.21 (-0.70 to 0.28) NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 single study with high risk of bias related to allocation concealment and blinding of assessors. Unclear blinding of participant and incomplete outcome data Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Migraine severity</b>	226 (3 studies) 12 weeks	RoM -0.17 ( -0.36 to 0.02) NS I <sup>2</sup> = 48%	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: : -2 unclear to high risk of bias related to allocation concealment, blinding, incomplete outcome Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Days with migraine</b>	226 (3 studies) 12 weeks	<b>MD -3.00 (-5.02 to -0.98)</b> <b>SS in favour of magnesium</b> <b>I<sup>2</sup> = 87%</b>	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: : -2 unclear to high risk of bias related to allocation concealment, blinding, incomplete outcome Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok

**Tabel 93**

Deze systematische review van SR Okoli 2019(270) zoekt naar alle parallelgroepen- en crossover-RCT's die vitaminen- en mineralensupplementen vergeleken met placebo of geen behandeling, in de preventie van migraine bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Er werden 4 RCT's gevonden waarin magnesium werd vergeleken met placebo bij volwassenen. Alle studies hadden een behandelingsduur van 12 weken.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren een aantal studies met een onduidelijk tot hoog risico op bias in verband met allocation concealment, blinding en onvolledige uitkomstgegevens. Er was een grote inconsistentie voor sommige uitkomsten.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **magnesium** in een **lagere migrainefrequentie** dan placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen magnesium en placebo voor **de duur van migraine** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen magnesium en placebo voor de **ernst van de migraine** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **magnesium** in **minder dagen met migraine** in vergelijking met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 7.7.2 Co-enzym Q10 vs placebo

Coenzyme Q10 vs placebo for the prevention of migraine in adults			
Bibliography: SR Okoli 2019(270)			
Including Khorvash 2016(275), Sandor 2005(276)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Migraine frequency	97 (2 studies) 8-12 weeks	MD -0.44 (95% CI -2.14 to 1.26) NS I <sup>2</sup> = 53%	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; included studies did not meet our inclusion criteria for sample size, duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1
Migraine duration	97 (2 studies) 8-12 weeks	MD -1.97 (95% CI -4.82 to 0.87) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; included studies did not meet our inclusion criteria for sample size, duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1
Migraine severity	97 (2 studies) 8-12 weeks	RoM -0.05 (95% CI -0.20 to 0.11) NS I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2; included studies did not meet our inclusion criteria for sample size, duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 94

Deze systematische review van SR Okoli 2019(270) zocht naar alle parallelgroep- en crossover-RCT's die vitaminen- en mineralensupplementen vergeleken met placebo of geen behandeling, in de preventie van migraine bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin co-enzym Q10 werd vergeleken met placebo bij volwassenen.

*Beide studies voldeden afzonderlijk niet aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Eén RCT voldeed niet aan onze inclusiecriteria voor duur. Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van de resultaten.*

Er was **geen verschil** tussen co-enzym Q10 en placebo voor **de frequentie van migraine bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen co-enzym Q10 en placebo voor **de duur van migraine bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen co-enzym Q10 en placebo voor **de ernst van migraine bij volwassenen met migraine.**

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



### 7.7.3 Riboflavine vs placebo

SR Okoli 2019 vond slechts één RCT bij volwassenen waarin riboflavine werd vergeleken met placebo; deze voldeed echter niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte).

### 7.7.4 Foliumzuur (vitamine B9) vs placebo

SR Liampas 2020b(277) zocht naar observationele en interventionele studies waarin vitamine B6, foliumzuur (vitamine B9) of vitamine B12 bij migraine en andere primaire hoofdpijnaandoeningen werden geëvalueerd. Geen van de gevonden studies voldeed aan onze inclusiecriteria.

### 7.7.5 Melatonine vs placebo

<b>Melatonin vs placebo for the prevention of migraine in adults</b>			
Bibliography: SR Liampas 2020a(278)			
RCT Gonçalves 2016(263)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Number of migraine days per month</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -1.1 melatonin: MD -2.7  Melatonin vs placebo <b>MD -1.6 (95%CI -2.4 to -0.9)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Weeks 9-12			
<b>Mean headache intensity (0-10)</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD-1.8 melatonin: MD -3.5  Melatonin vs placebo <b>MD -1.2 (95%CI -1.6 to -0.8)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
weeks 9-12			
<b>Mean attack duration (hours)</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -2.5 melatonin: MD -7.2  Melatonin vs placebo <b>MD -4.8 (95%CI -5.7 to -3.9)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
weeks 9-12			
<b>number of analgesics used</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: MD -0.6 melatonin: MD -1.6  Melatonin vs placebo	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts
weeks 9-12			

		<b>MD -1.0 (95%CI -1.4 to -0.6)</b> <b>SS in favour of melatonin</b>	Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days</b>	119 (1 study) 12 weeks	placebo: 20.4% melatonin: 54.4%  Melatonin vs placebo <b>SS in favour of melatonin</b> <b>P&lt;0.01</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	119 (1 study) 12 weeks	Placebo: 17/59 Melatonin: 16/60  Melatonin vs placebo NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; single study, not ITT, unclear reason for dropouts Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 95

Wij vonden een systematische review (Liampas 2020a(278)) die zocht naar RCT's of niet-gerandomiseerde studies met ten minste 1 groep deelnemers met migraine die exogene melatonine kregen. Geen van de RCT's waarin melatonine werd vergeleken met placebo voldeed aan onze inclusiecriteria, behalve één RCT waarin amitriptyline, melatonine en placebo werden vergeleken. Deze RCT rapporteerden we afzonderlijk (Gonçalves 2016(263)).

In deze RCT werden amitriptyline, melatonine en placebo vergeleken voor de preventie van migraine bij volwassenen. De duur van de behandeling was 12 weken.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: gewijzigde ITT, onduidelijke reden voor uitval, een enkele studie met een beperkt aantal deelnemers.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in **minder migrainedagen per maand** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in **een lagere gemiddelde hoofdpijnintensiteit** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in **een lagere gemiddelde aanvalsduur** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in **minder gebruik van pijnstillers** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **volwassenen met migraine** resulteerde **melatonine** in een **groter percentage patiënten met meer dan 50% minder dagen migrainehoofdpijn** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen melatonine en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **volwassenen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 8 Acute behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 8.1 Paracetamol vs placebo bij kinderen

<b>Paracetamol vs placebo for the acute treatment of migraine in children</b>			
Bibliography: SR Richer 2016(279)			
Including Hämäläinen 1997(280)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain-free at 2h</b>	88 (1 study)	RR 1.40, 95% CI 0.75 to 2.58  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Headache relief at 2h</b> (defined as a decrease in headache intensity from severe or moderate to mild or none at two hours prior to the use of rescue medication.)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess
<b>Rescue medication</b> (% of participants taking rescue medication at two hours or earlier to a maximum of six hours after the test drug.)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess
<b>Headache recurrence</b> (participants who were initially pain-free or achieved the study PO of headache relief within 2 hours without the use of rescue medication but who experienced recurrence of any headache from 2 to 48 hours.)	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess

<b>Adverse events (any)</b>	88 (1 study)	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess
-----------------------------	-----------------	---	---

Tabel 96

Deze systematische review van Richer 2016 zocht naar alle placebogecontroleerde RCT's van farmacologische interventies voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten (17 jaar of jonger) in de ambulante setting.

Er werd slechts één RCT gevonden waarin paracetamol werd vergeleken met placebo en die voldeed aan onze inclusiecriteria. De auteurs definieerden kinderen als jonger dan 12 jaar en adolescenten als 12 tot 17 jaar. In de enige studie waren de deelnemers 4 tot 15,8 jaar oud. De onderzoekers rapporteerden geen resultaten voor kinderen en adolescenten afzonderlijk. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was echter 10,7 jaar, zodat de auteurs van de meta-analyse ervan uitgingen dat de studie voornamelijk bij kinderen werd uitgevoerd.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: een kleine enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. In de studie werden meerdere afwijkingen van het oorspronkelijke protocol beschreven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **verlichting van hoofdpijn na 2 uur bij kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **het gebruik van reddingsmedicatie bij kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **het terugkeren van hoofdpijn bij kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen paracetamol en placebo voor **ongewenste effecten bij kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

## 8.2 Ibuprofen vs placebo bij kinderen

<b>Ibuprofen vs placebo for the acute treatment of migraine in children</b>			
Bibliography: SR Richer 2016(279)			
Including Hämäläinen 1997(280), Lewis 2002(281)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain-free at 2h</b>	125 (2 studies)	Ibuprofen: 32/65 Placebo: 16/60  <b>RR : 1.87, 95% CI 1.15 to 3.04</b> <b>p: 0.01</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 low n of events
<b>Headache relief at 2h</b> (defined as a decrease in headache intensity from severe or moderate to mild or none at two hours prior to the use of rescue medication.)	125 (2 studies)	Ibuprofen: 48/65 Placebo: 29/60  <b>RR : 1.49, 95% CI 1.11 to 2.00</b> <b>p: 0.008</b> <b>SS in favour of ibuprofen</b>  I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 low n of events
<b>Rescue medication</b> (% of participants taking rescue medication at two hours or earlier to a maximum of six hours after the test drug.)	164 (2 studies)	Ibuprofen: 5/85 Placebo: 24/79 RR : 0.19, 95% CI 0.02 to 1.56 p: 0.12  NS  I <sup>2</sup> : 72%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events</b> (any)	80 (1 study)	Ibuprofen: 4/40 Placebo: 4/40 RD: 0.00, 95% CI -0.13 to 0.13 p: 1.00  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 low n of event

Tabel 97

Deze systematische review van Richer 2016 zocht naar alle placebogecontroleerde RCT's van farmacologische interventies voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten (17 jaar of jonger) in de ambulante setting.

Er werden 2 RCT's gevonden waarin ibuprofen werd vergeleken met placebo en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

De auteurs definieerden kinderen als jonger dan 12 jaar en adolescenten als 12 tot 17 jaar. In 1 RCT waren de deelnemers 4 tot 15,8 jaar oud. Onderzoekers rapporteerden geen resultaten voor kinderen en adolescenten afzonderlijk. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was echter 10,7 jaar, zodat de auteurs van de meta-analyse ervan uitgingen dat de studie voornamelijk bij kinderen werd uitgevoerd. De andere RCT includeerde alleen kinderen van 6 tot 12 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 9 jaar.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: twee kleine studies met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. In één studie werden meerdere afwijkingen van het oorspronkelijke protocol beschreven.*

Bij **kinderen met migraine** resulteerde **ibuprofen** in **meer afwezigheid van pijn na 2 uur** in vergelijking met placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **kinderen met migraine** resulteerde **ibuprofen na 2 uur** in **meer verlichting van de hoofdpijn** dan placebo.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en placebo voor **het gebruik van reddingsmedicatie** bij **kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en placebo wat betreft **ongewenste effecten** bij **kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

### 8.3 Ibuprofen vs placebo bij adolescenten

Deze systematische review van Richer 2016(279) zocht naar alle placebogecontroleerde RCT's van farmacologische interventies voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten (17 jaar of jonger) in de ambulante setting.

Eén studie werd opgenomen in de MA, waarin zolmitriptan (2,5 mg, PO) vs ibuprofen en vs placebo werd geëvalueerd bij 32 kinderen en adolescenten. Er werden geen ruwe gegevens gerapporteerd en de studie voldeed niet aan onze inclusiecriteria (steekproefgrootte < 40 per groep). We hebben het daarom uitgesloten van dit document.



## 8.4 Ibuprofen vs paracetamol bij kinderen en adolescenten

<b>Ibuprofen vs paracetamol for the acute treatment of migraine in children and adolescents</b>			
Bibliography: SR Jeric 2018(282)			
Including Hämäläinen 1997(280)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain-free at 2h</b>	81 (1 study)	Ibuprofen: 24/40 Paracetamol: 16/41  OR: 2.34, 95% CI 0.96 to 5.71 p: 0.06  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Headache relief at 2h</b> (Reduction in severe or moderate headache (grades 3 on a scale of 1 to 6) by two grades)	81 (1 study)	Ibuprofen: 27/40 Paracetamol: 22/41  OR 1.79, 95% CI 0.73 to 4.42 p: 0.20  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 single small study with unclear randomization and allocation concealment Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1
<b>Adverse events (any)</b>	81 (1 study)	No events  Not estimable	Insufficient data

Tabel 98

Deze systematische review van Jeric 2018 zoekt naar alle RCT's die ibuprofen en/of paracetamol analyseren als farmacologische interventie voor de behandeling van acute migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten <18 jaar.

Er werd slechts één RCT gevonden die ibuprofen met paracetamol vergeleek en aan onze inclusiecriteria voldeed. In deze RCT waren de deelnemers 4 tot 15,8 jaar oud. De onderzoekers rapporteerden geen resultaten voor kinderen en adolescenten afzonderlijk. De gemiddelde leeftijd bij inclusie was echter 10,7 jaar, dus de auteurs beschouwden de studiepopulatie als een gemengde leeftijdsgroep.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten ernstig beperken: een kleine enkele studie met een onduidelijk risico van bias met betrekking tot randomisatie en allocation concealment. In de studie werden meerdere afwijkingen van het oorspronkelijke protocol beschreven.*

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en paracetamol voor **afwezigheid van pijn na 2 uur bij kinderen en adolescenten met migraine**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen ibuprofen en paracetamol voor **verlichting van hoofdpijn na 2 uur** bij **kinderen en adolescenten met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **ongewenste effecten** bij ibuprofen versus paracetamol bij kinderen met migraine te vergelijken.

## 9 Profylaxe van migraine bij kinderen en adolescenten: samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek

### 9.1 Magnesium versus placebo bij kinderen en adolescenten

Magnesium versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents			
Bibliography: SR Shamliyan 2013(283)			
Including Wang 2003(284)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Migraine frequency	118 (1 study) 16 weeks	No quantitative data provided  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small RCT with inadequate randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 not possible to assess, n
Severity of migraine attack	118 (1 study) 16 weeks	No quantitative data provided  <b>SS in favour of magnesium</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small RCT with inadequate randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 not possible to assess, n
Treatment discontinuation due to adverse events	118 (1 study) 16 weeks	Magnesium: 3/58 Placebo: 1/60 RR 95% CI: 3.1 (0.3 to 29.0)  NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2; single small RCT with inadequate randomization Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1

#### Tafel 99

Deze systematische review van Shamliyan zoekt naar alle studies die preventieve farmacologische behandelingen voor migraine bij kinderen onderzochten.

Er werd slechts één RCT gevonden waarin magnesium werd vergeleken met placebo. Leeftijd tussen 3 en 17 jaar.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er was slechts één kleine studie met onvoldoende randomisatie.*

Er was **geen verschil** tussen magnesium en placebo voor **de frequentie van migraine bij kinderen met migraine**.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Bij **kinderen met migraine** resulteerde **magnesium** in **een lagere ernst van de migraineaanvallen** in vergelijking met placebo.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen magnesium en placebo voor het **staken van de behandeling wegens ongewenste effecten** bij kinderen met migraine.

*GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie.*

*We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 9.2 Riboflavine versus placebo bij kinderen en adolescenten

<b>Riboflavin versus placebo for the prevention of migraine in children and adolescents</b>			
Bibliography: SR Locher 2020(285)			
Including Bruin 2010(286), MacLennan 2008(287), Talebian 2018(288)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Efficacy</b>	107 (3 studies) 12-16 weeks	SMD (95% CI): 0.19 (-0.39 to 0.78)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 3 very small RCTs (individually not meeting minimum sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1
<b>Acceptability</b>	107 (3 studies) 12-16 weeks	RR (95% CI): 0.49 (0.12 to 1.97)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1; 3 very small RCTs (individually not meeting minimum sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1

**Tabel 100**

Deze systematische review van Locher zocht naar alle RCT's van profylactische farmacologische behandelingen voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Er werden drie RCT's gevonden waarin riboflavine werd vergeleken met placebo.

*Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: de drie opgenomen studies zijn zeer klein van omvang en voldoen afzonderlijk niet aan onze inclusiecriteria voor de steekproefgrootte.*

Er was **geen verschil** tussen riboflavine en placebo wat betreft **de werkzaamheid bij het voorkomen van migraine** bij kinderen met migraine.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

Er was **geen verschil** tussen riboflavine en placebo wat betreft **de aanvaardbaarheid bij kinderen met migraine**.

*GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie*

*Wij hebben er weinig vertrouwen in dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*



## 10 Cardiovasculaire veiligheidsaspecten bij oudere migrainepatiënten: samenvatting en conclusies van de literatuurstudie

We zochten naar RCT's of grote cohortstudies die cardiovasculaire ongewenste effecten van migrainemedicatie (acuut of preventief) evalueerden bij ouderen (>65 jaar) met migraine. We vonden 2 retrospectieve cohortstudies, McKinley 2021(289) en Li 2022(290), beide met gegevens uit een Amerikaanse ziekteverzekeringsdatabase.

McKinley 2021 evalueerde het risico van ischemische beroerte en van cardiale gebeurtenissen (ziekenhuisopname voor myocardinfarct of coronaire revascularisatie) bij oudere migrainepatiënten die verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van migraine gebruikten, vergeleken met gematchte niet-migrainepatiënten (die deze geneesmiddelen niet gebruikten).

Li 2022 evalueerde het risico van een acuut myocardinfarct (AMI) bij met triptanen behandelde migrainepatiënten versus met voorgeschreven NSAID behandelde migrainepatiënten en versus onbehandelde migrainepatiënten. Een subpopulatie van patiënten >65 jaar werd geanalyseerd.

In beide studies is er een groot risico van selectiebias: het is bijvoorbeeld mogelijk dat triptanen, die gecontra-indiceerd zijn voor mensen met cardiovasculaire risicofactoren, worden voorgeschreven aan patiënten met een vermeend lager risico op cardiovasculaire events. Er is ook een risico van verkeerde classificatie, aangezien vrij verkrijgbare NSAID's niet worden geregistreerd en het mogelijk is dat patiënten die deze NSAID's gebruiken, worden geanalyseerd als patiënten die geen NSAID's gebruiken. Bovendien hebben veel migrainegeneesmiddelen die in McKinley 2021(289) zijn opgenomen, indicaties voor andere ziekten. Het is mogelijk dat patiënten met een geschiedenis van migraine deze medicijnen gebruikten om andere aandoeningen met een hoger cardiovasculair risico te behandelen (bijvoorbeeld antihypertensiva).

**Wij beoordelen deze resultaten als van ZEER LAGE bewijskwaliteit, aangezien het gaat om observationele gegevens met een hoog risico op bias.**

Er waren **SS minder cardiale events** bij migrainepatiënten **zonder CVD** die een **triptaan gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren **SS minder cardiale events** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **triptaan gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren **SS meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** en die een **NSAID** gebruikten, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren **SS meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **migrainepreventief anti-epilepticum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **zonder CVD** die een **migrainepreventief antihypertensivum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **migrainepreventief antihypertensivum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er waren SS **meer ischemische beroertes** bij migrainepatiënten **met CVD** die een **migrainepreventief antidepressivum gebruikten**, dan bij patiënten zonder migraine.

Er was **geen verschil** tussen triptanen en onbehandelde migraine; of tussen triptanen en NSAID voor AMI.

## 11 Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

### 11.1 Paracetamol

#### 11.1.1 Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie. (1)
- Ernstige leverinsufficiëntie. (1)

#### 11.1.2 Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van paracetamol zijn zeldzaam en meestal mild. (2)
- Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus. (1)
- Vanwege het aanvankelijk vaak asymptomatische verloop van een intoxicatie met paracetamol vereist elk vermoeden van overdosering een dringende ziekenhuisopname. Bij volwassenen zijn problemen te verwachten vanaf een inname van 10 g. Als er risicofactoren bestaan, kan toxiciteit al optreden vanaf lagere hoeveelheden, zelfs bij chronisch gebruik van de gebruikelijke maximale dagelijkse dosis (4 g) (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"). Bij kinderen kan hepatotoxiciteit optreden vanaf 150 mg/ kg. Als uit de meting van de paracetamolplasmaconcentratie blijkt dat er een reëel risico op hepatotoxiciteit bestaat, wordt ter preventie zo vlug mogelijk intraveneus acetylcysteïne gegeven. (1)
- Er zijn geen argumenten voor een oorzakelijk verband tussen het gebruik van paracetamol op jonge leeftijd en het risico van astma en wheezing, in tegenstelling tot wat in observationele studies werd gesuggereerd. (1)
  - Een recent gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde studie levert nu goede evidentie dat paracetamol even veilig is als ibuprofen wat betreft astmacontrole, althans bij kinderen met mild persisterend astma die pijnstilling nodig hebben vanwege pijn of koorts. Hoewel het hier niet ging over paracetamol en het ontstaan van astma, wordt met deze studie de suggestie dat paracetamol wheezing of astma bij jonge kinderen negatief beïnvloedt, verder verzwakt. (291)
  - In 2015 werd een systematische review van observationele studies over de ongewenste effecten van paracetamol gepubliceerd. De auteurs van de studie rapporteren voor paracetamol een dosisafhankelijke toename van de totale sterfte en ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten. Een kritische interpretatie van de resultaten laat echter niet toe te concluderen dat er een causaal verband bestaat tussen paracetamol en de verschillende beschreven ongewenste effecten. (292)
- Medicatie-afhankelijke hoofdpijn: langdurig, te frequent, hooggedoseerd gebruik van pijnstillers (bijv. paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met cafeïne) vanwege hoofdpijn (migraine of ander type) kan leiden tot een toename van de frequentie van hoofdpijnklachten, gaande tot nagenoeg dagelijkse klachten.(293). Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. (1) Bij patiënten met analgetica-geïnduceerde hoofdpijn moet getracht worden het oorzakelijke geneesmiddel te stoppen (293)
- Zelden:
  - Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie. (1)
  - Hematologische reacties en ernstige huidreacties zijn gemeld. (2)
  - Overgevoeligheid is ook zelden gemeld. (2)
- Bij overdosering: hepatotoxiciteit met icterus en soms fatale necrose, meestal pas na 24 tot 48 uur na massale ingestie. (1)

Acute orale overdosering met paracetamol, per ongeluk of opzettelijk, komt relatief vaak voor en kan zeer ernstig zijn vanwege de smalle marge tussen therapeutische en toxische



doses. Door paracetamol veroorzaakte hepatotoxiciteit is een belangrijke oorzaak van acuut leverfalen in westerse landen. Hepatotoxiciteit kan optreden na inname van meer dan 150 mg/kg, of zelden slechts 75 mg/kg, paracetamol binnen een periode van 24 uur. (2)

De eerste tekenen van overdosering (meestal misselijkheid en braken, maar ook lethargie en zweten) verdwijnen meestal binnen 24 uur. Buikpijn kan de eerste aanwijzing zijn van leverschade, die meestal pas na 24 tot 48 uur zichtbaar wordt en soms tot 4 tot 6 dagen na inname kan worden uitgesteld. Leverschade is over het algemeen maximaal 72 tot 96 uur na inname. Leverfalen, encefalopathie, coma en dood kunnen het gevolg zijn. Complicaties van leverfalen zijn acidose, hersenoedeem, bloedingen, hypoglykemie, hypotensie, infectie en nierfalen. (2)

Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs bij afwezigheid van ernstige leverschade. Andere niet-hepatische symptomen die zijn gemeld na overdosering van paracetamol zijn myocardafwijkingen en pancreatitis. (2)

### 11.1.3 Interacties

- Het risico van paracetamolvergiftiging kan groter zijn bij patiënten die andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of geneesmiddelen die levermicrosomale enzymen induceren. (2)
- De absorptie van paracetamol kan worden versneld door geneesmiddelen zoals metoclopramide. (2)
- De uitscheiding kan worden beïnvloed en de plasmaconcentraties kunnen worden gewijzigd wanneer ze samen met probenecide worden toegediend. (2)

### 11.1.4 Bijzondere voorzorgen

- De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij de volgende risicopatiënten: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. (1)
- In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis worden beperkt tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten <50 kg). Paracetamol moet worden vermeden bij mensen met acute leverinsufficiëntie. (1)
- In geval van ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verlaagd en moet een langer doseringsinterval van 6 tot 8 uur in acht worden genomen. (1)
- Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in vrij verkrijgbare producten (OTC) en in zowel mono- als combinatiepreparaten. (1)
- Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie. (1)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaat) kan problemen veroorzaken voor patiënten die een strikt zoutarm dieet volgen. (1)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk om bij patiënten met hoofdpijn, vooral migraine, maar ook andere vormen van hoofdpijn, het gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen te beperken tot maximaal 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een profylactische behandeling te overwegen. (293)

Analgetica (ook de preparaten die cafeïne bevatten), ergotderivaten en triptanen kunnen abrupt worden gestaakt, maar er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en het optreden van ontwenningssymptomen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Deze zijn waarschijnlijk minder langdurig wanneer een

triptan wordt gestaakt. Een overgangsbehandeling kan voor een korte periode worden gestart: bijvoorbeeld met anti-emetica, NSAID's of corticosteroiden. Soms is ziekenhuisopname noodzakelijk. (293)

#### Opmerkingen over de toedieningsweg:

- De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening verdient de voorkeur, ook bij zuigelingen. (1)
- Orodispergeerbare tabletten bieden geen voordeel wat betreft snelheid van werking of doeltreffendheid. (1)
- De absorptie kan slecht zijn door maagstilstand, die vaak voorkomt bij migraine. Daarom wordt gepleit voor dispergeerbare en bruisende preparaten en samengestelde preparaten met geneesmiddelen zoals metoclopramide die de maagstilstand verlichten. (2)

### 11.1.5 Specifieke populaties

#### 11.1.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Paracetamol lijkt veilig te zijn tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding. (1)

#### 11.1.5.2 Kinderen en adolescenten

- Het risico van ernstige toxiciteit na een acute overdosis paracetamol lijkt bij kinderen kleiner te zijn dan bij volwassenen bij vergelijkbare doses; chronisch gebruik van supratherapeutische doses bij kinderen heeft echter geleid tot onbedoelde overdoses en ernstige hepatotoxiciteit. (2)

## 11.2 Acetylsalicylzuur

### 11.2.1 Contra-indicaties

- Actieve bloedingen en verhoogd risico op bloedingen. (1)
- (Voorgeschiedenis van) gastro-duodenaal ulcus. (1)
- Kinderen jonger dan 12 jaar met virale infectie (vooral griep en varicella). (1)
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (bij hoge doses). (1)

### 11.2.2 Ongewenste effecten

- Na orale toediening, lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; het lokaal etsend effect is geringer met oplosbare preparaten, gebufferde tabletten en maagsapresistente vormen. (1).
- Hoge doses acetylsalicylzuur in elke vorm, ook parenteraal, kunnen ook gastro-intestinale letsels veroorzaken door prostaglandineremming, zoals bij NSAID's. (1)
- Overgevoelighedsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij astmapatiënten met neuspoliepen; er bestaat kruisovergevoeligheid met NSAID's. (1)
- Langdurige remming van bloedplaatjesaggregatie, met daardoor een plaats in de cardiovasculaire preventie, maar ook met bloedingsproblemen, zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen, en soms zelfs al na een enkele dosis. (1)
- Aspirine en andere salicylaten kunnen hepatotoxiciteit veroorzaken, vooral bij patiënten met juveniele idiopathische artritis of andere bindweefselaandoeningen. (2)
- Mogelijk risico op het syndroom van Reye. (1)
- Zeldzaam: hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie. (1)
- Bij hoge doses:
  - Oorsuizen. (1)

- Verhoging van de frequentie en de diepte van de ademhaling. (1)
- Medicatie-afhankelijke hoofdpijn: langdurig, te frequent, hooggedoseerd gebruik van pijnstillers (bv. paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met cafeïne) vanwege hoofdpijn (migraineachtig of ander type) kan leiden tot een toename van de frequentie van hoofdpijnklachten, bijna tot het punt van dagelijkse klachten. (293)  
Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. (1)
- Bij acute overdosering (meestal bij doses boven 10 g bij volwassenen): convulsies, ademhalingsdepressie met metabole acidose, koorts, verwarring en coma. (1)
- Milde chronische salicylaatintoxicatie, of salicylisme, treedt meestal pas op na herhaald gebruik van grote doses. De symptomen omvatten duizeligheid, oorsuizen, doofheid, zweten, misselijkheid en braken, hoofdpijn en verwarring, en kunnen worden beheerst door de dosering te verlagen. (2)

### 11.2.3 Interacties

- Verhoogd risico van bloedingen (vooral gastro-intestinaal) bij associëren met antitrombotische of anticoagulerende middelen, NSAID's, SSRI's, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), of vortioxetine, en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik. (1)
- Verhoogd risico op gastro-intestinaal letsel bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. (1)
- Geneesmiddelen zoals metoclopramide bij patiënten met migrainehoofdpijn leiden tot vroegere absorptie van aspirine en hogere piekplasma-salicylaatconcentraties. Metoprolol kan ook de piekplasma-salicylaatconcentraties verhogen. (2)
- Acetylsalicylzuur + NSAID's (indomethacine, ibuprofen, naproxen): vermoedelijk verminderd cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Wat ibuprofen betreft, kon het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur worden gehandhaafd door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen. (1)
- Acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat in hoge doses in de oncologie wordt gebruikt. Bij patiënten met een normale nierfunctie die lage doses methotrexaat gebruiken, is het risico op verhoogde toxiciteit van methotrexaat zeer laag. (1)
- Ernstige acidose en centrale toxiciteit bij associëren van hoge doses salicylaten en acetazolamide. (1)
- Theoretisch risico van het syndroom van Reye bij associëren met varicellavaccin. (1)

### 11.2.4 Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaat) kan problemen veroorzaken bij patiënten die een strikt zoutarm dieet volgen. (1)
- Aspirine moet voorzichtig worden gebruikt bij gedehydrateerde patiënten en in aanwezigheid van ongecontroleerde hypertensie. (2)
- Aspirine en andere salicylaten kunnen de schildklierfunctietests verstoren. (2)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk om bij patiënten met hoofdpijn, vooral migraine, maar ook andere vormen van hoofdpijn, het gebruik van pijnstillers en antimigrainemiddelen te beperken tot maximaal 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een profylactische behandeling te overwegen. (293)

Analgetica (ook de preparaten die cafeïne bevatten), ergotderivaten en triptanen kunnen abrupt worden gestaakt, maar er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en het optreden van ontweningsverschijnselen zoals nausea,

braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Deze zijn waarschijnlijk minder langdurig wanneer een triptan wordt gestaakt. Een overgangsbehandeling kan voor een korte periode worden gestart: bijvoorbeeld met anti-emetica, NSAID's of corticosteroiden. Soms is ziekenhuisopname noodzakelijk. (293)

#### Opmerkingen over de toedieningsweg:

- Aspirine rectaal toegediend kan plaatselijke irritatie veroorzaken; anorectale stenose is gemeld. (2)
- De absorptie kan slecht zijn door maagstilstand, die vaak voorkomt bij migraine. Daarom wordt gepleit voor dispergeerbare en bruisende preparaten en samengestelde preparaten met geneesmiddelen zoals metoclopramide die de maagstuwing verlichten. (2)

### 11.2.5 Specifieke populaties

#### 11.2.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap. (1)
  - Eerste trimester: vermoedelijk teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses. (1)
  - Derde trimester: bij chronisch gebruik van hoge doses, verlengde zwangerschap en arbeid, en vervroegde sluiting van de ductus arteriosus. (1)
  - Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene. (1)
- Het gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur (<100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester is nuttig bij bepaalde vrouwen met een hoog risico op pre-eclampsie; het wordt aanbevolen de inname van acetylsalicylzuur 5-10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen. (1)
- Borstvoeding:
  - Het gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur wordt afgeraden gezien het risico van intoxicatie bij de pasgeborene; er zijn geen gegevens met lage doses. (1)
  - Aspirine wordt in verband gebracht met metabole acidose bij de zuigeling. Het BNF beveelt ook aan aspirine te vermijden bij moeders die borstvoeding geven, wegens het mogelijke risico van het syndroom van Reye bij zogende kinderen; het adviseert ook dat zuigelingen met neonatale vitamine K-deficiëntie risico lopen van hypoprotrombinaemie na regelmatig gebruik van hoge doses aspirine bij moeders die borstvoeding geven. (2)

#### 11.2.5.2 Kinderen en adolescenten

- Bij kinderen is het gebruik van aspirine in verband gebracht met sommige gevallen van het syndroom van Reye, hetgeen heeft geleid tot strenge beperkingen van de indicaties voor de behandeling met aspirine bij kinderen. (2) Hoewel een causaal verband nog moet worden vastgesteld, wordt het gebruik van aspirine en andere geacetyleerde salicylaten als pijnstillers of koortswerende middel over het algemeen als contra-indicatief beschouwd bij kinderen jonger dan 12 jaar. (2)
- Intoxicatie: Bij kinderen komen slaperigheid en metabole acidose vaak voor; hypoglykemie kan ernstig zijn. (2)

### 11.2.5.3 Ouderen

- Permanent langdurig gebruik van aspirine moet bij ouderen worden vermeden vanwege het risico van maagdarmbloedingen. (2)

## 11.3 NSAID's

### 11.3.1 Contra-indicaties

- Derde zwangerschapstrimester. (1)
- Actief gastroduodenal ulcus. (1)
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie bij eerder gebruik van NSAID's. (1)
- Actieve colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. (1)
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen, bloeddyscrasieën.(1)
- Antecedenten van astma of urticaria door de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID. (1)
- Ernstige dehydratatie. (1)
- Matig tot ernstig hartfalen. (1)
- Voor de meeste systemisch gebruikte NSAID's worden nierfunctiestoornissen en leverinsufficiëntie als contra-indicaties vermeld in de SKP. De website "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl" beoordeelt NSAID's als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose. (1)

Diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen ( $\geq 2400\text{mg/dag}$ ): ook coronaire hartziekte, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arteriële aandoeningen en matig tot ernstig hartfalen. (1)

### 11.3.2 Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale (GI) last is het meest frequente ongewenste effect (GI last, nausea, diarree; gewoonlijk mild en omkeerbaar). (2) Echter, bij sommige patiënten ontstaan laesies van de GI mucosae: ulceratie, bloeding, perforatie. (1)
  - Alle NSAID's kunnen leiden tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen. (1)
  - GI-letsels kunnen zich voordoen bij toediening van NSAID's, ongeacht de toedieningsweg, inclusief parenteraal en rectaal. (1)
  - De mate waarin NSAID's verschillen in termen van GI-risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam en ketorolac hebben een hoger risico op GI-ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloedingen en perforaties. Met ibuprofen, COX-2 selectieve NSAID's en misschien nabumeton zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID's. (1)
- Verhoogd risico op myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten. (1)
  - Het risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2 selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac, waarschijnlijk het kleinst voor naproxen. Voor ibuprofen zijn de gegevens niet eenduidig: er zijn alleen aanwijzingen voor een verhoogd risico bij langdurig gebruik van hoge doses. Voor de andere NSAID's zijn zeer weinig gegevens beschikbaar, maar aangenomen wordt dat dit cardiovasculaire risico voor geen enkel NSAID kan worden uitgesloten. (1)
  - Het risico neemt waarschijnlijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. (1)
- Vochtretentie met verergerend hartfalen: alle NSAID's verhogen het risico van acuut hartfalen. (1)

- Bloeddrukverhoging. (1)  
Uit een meta-analyse blijkt een gemiddelde bloeddrukverhoging van 5 mmHg. Het effect is het grootst bij patiënten die antihypertensieve therapie gebruiken. (2)
- Acute en chronische nierinsufficiëntie. (1)
  - Acute nierinsufficiëntie, vooral bij volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, of bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. (1)
  - Ongeveer 1 op de 200 patiënten ouder dan 65 jaar ontwikkelt een acuut nierprobleem binnen de 45 dagen na de start van de NSAID-behandeling.
  - Een cohortstudie suggereert een beperkt verhoogd risico op nieraandoeningen bij het gebruik van NSAID's in hoge doses bij jonge gezonde volwassenen. Er zou een verband kunnen zijn met intensieve lichamelijke inspanning en onvoldoende vochtinname. In deze studie werden vooral ibuprofen en naproxen voorgeschreven. (294)
  - Bij kinderen is acuut nierinsufficiëntie waargenomen bij uitdroging (bij koorts of diarree) of bij hoge doses. (294)
  - Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom. (1)
  - Langetermijngebruik of misbruik van analgetica, waaronder NSAID's, wordt in verband gebracht met nefropathie. (2)
- Bloedingen, hematologische afwijkingen. (1)
- Overgevoeligheid (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), soms met kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur en tussen de NSAID's onderling. (1)
- Hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken. (1)
- Vermoeden van reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik. (1)
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur (waaronder diclofenac) en indoolderivaten. (1)
- NSAID's kunnen ook door geneesmiddelen veroorzaakte hoofdpijn veroorzaken. Bij patiënten met analgetica-geïnduceerde hoofdpijn moet getracht worden het oorzakelijke geneesmiddel te stoppen. (293)
- Gehoorverlies en tinnitus worden ook in verband gebracht met het gebruik van NSAID. (2)
- Hepatotoxiciteit: reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fataal acuut leverfalen. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit. (1)
- Verslechteren en uitlokken van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met piroxicam). (1)
- Verhoogde incidentie van ernstige huidcomplicaties (absces, necrose) bij patiënten met varicella of zona behandeld met een NSAID. (1)
- Maskeren van de symptomen van een infectie (koorts, pijn), wat de start van een geschikte behandeling kan vertragen en de prognose van infectie kan verergeren (vooral waargenomen bij "*community acquired*" bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella). (1)
- Fotodermatosen zijn beschreven (waarschijnlijk vooral piroxicam) en lokaal gebruik (waarschijnlijk vooral ketoprofen gel). (295)

- NSAID's (waaronder ibuprofen) zijn ook in verband gebracht met hyponatriëmie. De incidentie is vermoedelijk laag. (296)
- Optische neuropathie is beschreven met NSAID's. (297)

### 11.3.3 Interacties

- Verhoogd risico op gastro-intestinale laesies door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik. (1)
- Verhoogd risico op bloedingen door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), SSRI's en selectieve serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SRNI's). (1)
- Vermoedelijk verminderen sommige NSAID's het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur (vooral onderzocht voor ibuprofen). Het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door het NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen(1)
- Verhoogd risico op nefrotoxiciteit van cyclosporine. (1)
- Verhoogd risico op de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat in hoge doses wordt gebruikt als antitumoraal middel. Bij patiënten met een normale nierfunctie op lage doses methotrexaat (zoals bijvoorbeeld bij reumatoïde artritis) is het risico op verhoogde toxiciteit van methotrexaat zeer laag. (1)
- Verhoogd risico op melkzuuracidose uitgelokt door metformine. (1)
- Verminderd effect van diuretica en de meeste antihypertensiva. (1)
- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie in associatie met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines. (1)
- Verslechtering van de nierfunctie (met een verdere verhoging van het risico op acuut nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie, en zeker bij gelijktijdige behandeling van een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan. (1)
- Verhoogd risico op hartfalen bij associëren met pioglitazon. (1)
- Verhoging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie. (1)

Diclofenac, ibuprofen en naproxen: zijn substraten van CYP2C9. (1)

Ibuprofen: is een CYP2C8-substraat. (1)

### 11.3.4 Bijzondere voorzorgen

- Vanwege hun ongewenste effecten mogen de NSAID's alleen worden gebruikt als de risicobatenverhouding positief lijkt: in veel gevallen kan een product met minder toxiciteit volstaan (bijvoorbeeld paracetamol bij artrose of koorts). (1)
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI) of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Een dergelijke associatie wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar, en personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van ulcus pepticum (zeker indien ook complicaties van bloeding of perforatie), en bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of een anticoagulans.. (1)
- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt gezien ze de aandoening kunnen verergeren. (1)

- Sommige NSAID's kunnen de schildklierfunctietests verstoren door de serumschildklierhormoonconcentraties te verlagen. (2)
- Bij acute episoden van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24 uur duren, moet overwogen worden de dosis te verlagen of het NSAID tijdelijk te stoppen om acute nierschade te voorkomen, vooral bij kwetsbare patiënten en patiënten die een diureticum, een ACE-inhibitor of een sartaan innemen. (1)
- Bij nierinsufficiëntie (indien niet gecontra-indiceerd; zie ook onder Contra-indicaties): N vermijd NSAID's of geef de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke periode. Monitor nierfunctie, natrium -en waterretentie. (2)
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaat) kan problemen veroorzaken voor patiënten die een strikt zoutarm dieet volgen. (1)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk om bij patiënten met hoofdpijn, vooral migraine, maar ook andere vormen van hoofdpijn, het gebruik van pijnstillers en geneesmiddelen tegen migraine te beperken tot maximaal 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een profylactische behandeling te overwegen. (293)

Analgetica, ergotderivaten en triptanen kunnen abrupt worden gestaakt, maar er moet rekening worden gehouden met een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en het optreden van ontwenningverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Mogelijk treden deze minder langdurig op bij stoppen van een triptaan. Een overgangsbepaling kan voor een korte periode worden gestart: bijvoorbeeld met antiemetica, NSAID's of corticosteroïden. Soms is ziekenhuisopname noodzakelijk. (293)

Naproxen kan worden gebruikt om de verergering van de symptomen in verband met het staken van pijnstillers bij hoofdpijn door medicijngebruik te beheersen. Een orale dosis van 250 mg driemaal daags of 500 mg tweemaal daags moet regelmatig worden ingenomen; sommigen stellen een eenmalige kuur van 3 tot 4 weken voor, anderen een kuur van 6 weken waarbij de dosis naproxen geleidelijk wordt afgebouwd. (2)

Diclofenac en hoge doses ibuprofen: gezien de cardiovasculaire ongewenste effecten moet men voorzichtig zijn bij patiënten met hart- en vaatziekten (zie rubriek "Contra-indicaties"), met hypertensie en met een hoog cardiovasculair risico. (1)

### 11.3.5 Specifieke populaties

#### 11.3.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

De gepubliceerde gegevens kunnen tegenstrijdig zijn, wat een weloverwogen beslissing moeilijk maakt. De remming van de prostaglandinesynthese kan de foetus blootstellen aan cardiopulmonale toxiciteit, zoals voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie, en nierdisfunctie die kan leiden tot nierinsufficiëntie met oligohydramnios. (2)

- Een NSAID zoals ibuprofen kan gebruikt worden tot 28 weken zwangerschap indien het slechts incidenteel is. (298)
- Eerste trimester van de zwangerschap:
  - Gebruik in het eerste trimester wordt in verband gebracht met een beperkt risico op spontane abortus en teratogeniteit. (1)



- Bij kortdurend gebruik en gebruikelijke doseringen lijkt het risico zeer klein. Lareb duidt binnen de NSAID's diclofenac, ibuprofen en naproxen aan als eerste keuze omwille van de ruime gebruikservaring. (1)
- Tweede (en derde) trimester van de zwangerschap:
  - Vanaf de tweede helft van de zwangerschap is bij hoge doseringen en lang gebruik verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden. (1)
  - Herhaald of langdurig gebruik wordt afgeraden (1).
- Derde trimester van de zwangerschap:
  - NSAID's zijn gecontra-indiceerd. (1)
  - Bij herhaald gebruik: risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie, van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en van pulmonale hypertensie. (1)
  - Bij kortdurend gebruik: nierinsufficiëntie en hartfalen kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene. (1).
- Borstvoeding:
  - Met ibuprofen en in mindere mate diclofenac is er ruime ervaring zonder melding van ongewenste effecten bij het kind tot nu toe. (1)
  - Naproxen en piroxicam gaan over in de moedermelk en kunnen bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. (1)
  - Met de andere NSAID's zijn er minder of geen gegevens. (1)

#### 11.3.5.2 Kinderen en adolescenten

- Acut nierfalen, vooral bij uitdroging (koorts of diarree) of bij hoge doses. Bij kinderen met uitdroging (bijvoorbeeld bij diarree) mogen ontstekingsremmers zoals ibuprofen niet worden toegediend vanwege het risico op acut nierfalen. Anderzijds moet bij gebruik van ibuprofen bij een kind met koorts of pijn altijd extra aandacht worden besteed aan een goede hydratatie. (1)
- Uit een analyse van het resultaat van de behandeling van 83.915 kinderen bleek dat het risico van ziekenhuisopname wegens gastro-intestinale bloeding, nierinsufficiëntie of anafylaxie niet groter was bij kinderen die ibuprofen kregen dan bij kinderen die paracetamol kregen. (2)

#### 11.3.5.3 Ouderen

- De ongewenste effecten van de NSAID's komen vaker voor bij ouderen en hebben vaak ook een slechtere uitkomst in deze leeftijdsgroep. De indicatiestelling moet zeer strikt zijn, en de dosis en de duur van de behandeling moeten zoveel mogelijk worden beperkt. Bij ouderen verdienen NSAID's met een korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) de voorkeur. (1)
- Voorzichtig bij ouderen vanwege vochtretentie bij verergerend hartfalen. (2)

### 11.4 Associaties van paracetamol en/of acetylsalicylzuur met cafeïne

Cafeïne is op grote schaal gebruikt in pijnstillende preparaten om de effecten van zowel niet-opioïde als opioïde pijnstillers te versterken, maar het nut ervan is discutabel. (2)

Zie ook contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen in verband met paracetamol of acetylsalicylzuur.

#### 11.4.1 Ongewenste effecten

- In het Verenigd Koninkrijk wordt algemeen aanbevolen om cafeïnehoudende pijnstillende preparaten niet te gebruiken, niet alleen vanwege de twijfel of cafeïne het pijnstillende effect versterkt, maar ook omdat het kan bijdragen tot gastro-intestinale ongewenste effecten en in grote doses zelf hoofdpijn kan veroorzaken. (2)
- Wat theophylline betreft: (2)
  - De meest voorkomende ongewenste effecten van theophylline en xanthinederivaten, ongeacht de route, zijn gastro-intestinale irritatie en stimulatie van het CZS.
  - Theophylline kan misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en andere maagdarfstoornissen, slapeloosheid, hoofdpijn, angst, prikkelbaarheid, rusteloosheid, tremor en hartkloppingen veroorzaken. Overdosering kan ook leiden tot agitatie, diurese en herhaald braken (soms hematemeses) en daaruit voortvloeiende uitdroging, hartritmestoornissen waaronder tachycardie, hypotensie, elektrolytstoornissen waaronder diepe hypokaliëmie, hyperglykemie, hypomagnesiëmie, metabole acidose, rhabdomyolyse, convulsies en overlijden.
- Een verhoogde cafeïne-inname is in verband gebracht met een verhoging van de bloeddruk overdag. De studie, bij 82 gezonde, normotensieve adolescenten, suggereerde dat cafeïnegebruik een factor kan zijn die bijdraagt tot essentiële hypertensie bij jongeren. (2)
- Er treedt snel tolerantie op voor de stimulerende effecten van cafeïne; lichamelijke ontwenningssverschijnselen zoals prikkelbaarheid, rusteloosheid, lusteloosheid en hoofdpijn kunnen optreden als de inname abrupt wordt gestopt. (2)
- Hoofdpijn is een erkend symptoom van cafeïneontwenning en zelfs personen die matige hoeveelheden koffie drinken kunnen hoofdpijn ontwikkelen die 1 tot 6 dagen aanhoudt wanneer ze overschakelen op een cafeïnevrij merk. (2)
- In een case-control studie, waarin de mogelijke associatie van cafeïnegebruik via de voeding en medicinaal gebruik met chronische dagelijkse hoofdpijn (CDH) werd onderzocht, bleek cafeïne een bescheiden risicofactor te zijn voor het ontstaan van CDH, ongeacht het type hoofdpijn. (2)
- Medicatie-afhankelijke hoofdpijn:
  - Langdurig, te frequent, hooggedoseerd gebruik van pijnstillers (bijv. paracetamol, acetylsalicylzuur, of combinaties met cafeïne) vanwege hoofdpijn (migraineachtig of anderszins) kan leiden tot een toename van de frequentie van hoofdpijnklachten, bijna tot het punt van dagelijkse klachten. (293) Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn. (1)

#### 11.4.2 Interacties

- Cafeïne is een substraat en remmer van CYP1A2. (1)

#### 11.4.3 Bijzondere voorzorgen

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan:

- Is het belangrijk het gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen bij patiënten met hoofdpijn, in het bijzonder migraine maar ook andere vormen, te beperken tot inname op

maximum 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een profylactische behandeling te overwegen. (293)

- Combinaties moeten worden vermeden. (1)
- Analgetica (ook de preparaten die cafeïne bevatten), ergotamines en triptanen kunnen plots worden gestopt, maar men dient rekening te houden met tijdelijke verergering van de hoofdpijn, maar ook met ontweningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Mogelijk treden deze minder langdurig op bij stoppen van een triptaan. Een overgangsbehandeling kan kortdurend worden ingesteld: o.a. antiemetica, NSAID's en corticosteroiden zijn gebruikt. Soms is hospitalisatie noodzakelijk. (293)

#### 11.4.4 Specifieke populaties

##### 11.4.4.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Studies naar de inname van cafeïne door de moeder op de zwangerschapsresultaten hebben gemengde resultaten opgeleverd. Hoewel uit sommige prospectieve studies is gebleken dat de inname van cafeïne door de moeder in verband werd gebracht met een verminderde groei van de foetus werd deze conclusie in een andere studie niet bevestigd, en bleek een matige vermindering van de cafeïne-inname in de tweede helft van de zwangerschap geen effect te hebben op het geboortegewicht of de zwangerschapsduur. Ook voor het effect van cafeïne op miskramen en het risico van plotselinge kindersterfte zijn tegenstrijdige resultaten gemeld. (2)
- Borstvoeding: cafeïne wordt langzaam uitgescheiden door de zuigeling en kan in verband worden gebracht met prikkelbaarheid en een slecht slaappatroon bij inname door moeders die borstvoeding geven. Er treden echter geen effecten op bij matige inname van cafeïnehoudende dranken (2 of 3 kopjes per dag) en cafeïne is meestal verenigbaar met borstvoeding. (2)

## 11.5 Gastroprokinetica

### 11.5.1 Contra-indicaties

#### Alizapride en metoclopramide:

- Antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica. (1)
- Feochromocytoom. (1)

#### Domperidone:

- Prolactinoom. (1)
- Risicofactoren voor QT-verlenging. (1)
- gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en van CYP3A4-inhibitoren. (1)
- Levercirrose (SKP). Op de website geneesmiddelenbijlevercirrose.nl wordt domperidon beschouwd als "te vermijden" bij levercirrose. (1)

### 11.5.2 Ongewenste effecten

- Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorroe of impotentie. (1)
- Gynaecomastie. (299)
- Centrale verschijnselen: (1)
  - Slaperigheid.
  - Extrapyramidale stoornissen, vooral bij kinderen en adolescenten.
  - Tardieve dyskinesieën bij langdurig gebruik, vooral bij ouderen, minder vaak voorkomend bij domperidon.
  - Rusttremor ten gevolge van extrapyramidale stoornissen: vooral metoclopramide en alizapride, minder frequent met domperidon. (300)
- Zelden: abdominale krampen of diarree. (1)

#### Domperidone:

- Vaak: droge mond. (2)
- Domperidon passeert niet gemakkelijk de bloed-hersenbarrière en de incidentie van centrale effecten zoals extrapyramidale reacties of slaperigheid kan lager zijn dan bij metoclopramide; er zijn echter meldingen van dystonische reacties en convulsies. (2)
- Verlenging van het QT-interval bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar. De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt. (1)

#### Metoclopramide:

- Zeer zelden: neuroleptisch maligne syndroom. (2)
- Intraveneus: ook risico van ernstige bradycardie. (1)

### 11.5.3 Interacties

- Versnellen van de maaglediging, met vertraagde resorptie van sommige geneesmiddelen (bv. digoxine) en versnelde resorptie van andere geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol). (1)
- Verminderd effect van gastroprokinetica in combinatie met geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (1) of opioïde analgetica (2).
- Versterken van de ongewenste effecten van antipsychotica. (1)

#### Alizapride

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (1)

#### Domperidone:

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen. (1)
- Domperidon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (1)
- Gelijktijdig gebruik met andere QT-verlengende geneesmiddelen en CYP3A4-inhibitoren is gecontra-indiceerd. (1).

#### Metoclopramide

- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten. (1)
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol (1)

- Metoclopramide is een substraat van CYP2D6. (1)

#### 11.5.4 Bijzondere voorzorgen

##### Alizapride:

- Voorzichtig te gebruiken bij ziekte van Parkinson. (1)

##### Domperidone:

- Gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij ouderen en patiënten met elektrolytenstoornissen of onderliggend hartlijden. (1)
- Moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij intraveneuze toediening, vanwege het risico van aritmieën, vooral bij patiënten met aanleg voor hartritmestoornissen of hypokaliëmie. (2)
- Moet ook worden vermeden bij mensen met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. (2)

##### Metoclopramide:

- Voorzichtig te gebruiken bij ziekte van Parkinson. (1)
- De dosis bij volwassenen (eender welke toedieningsweg) mag maximum 10 mg 3 maal daags bedragen, en de behandelingsduur maximum 5 dagen. (1)
- Kinderen, jonge volwassenen en ouderen moeten voorzichtig worden behandeld, omdat zij een verhoogd risico lopen op extrapyramidale reacties. (2)
- Voorzichtigheid is ook geboden wanneer metoclopramide wordt gegeven aan patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen, of een voorgeschiedenis van depressie, atopie (waaronder astma) of porfyrie. (2)
- Intraveneuze metoclopramide moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire reacties, waaronder patiënten met hartgeleidingsafwijkingen zoals het sick sinus syndroom. (2)

#### 11.5.5 Specifieke populatie

##### 11.5.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

Voor geen enkel anti-emeticum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit. (1)

##### Alizapride: (301)

- Niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.
- Er zijn onvoldoende gegevens om het risico voor de foetus te beoordelen.

##### Domperidon: (301)

- Kan alleen worden gebruikt bij ernstig braken.
- Volgens Lareb zijn er onvoldoende gegevens bij mensen om het risico voor de foetus te bepalen.
- Domperidon verhoogt het risico op QT-intervalverlenging bij de moeder. Dit risico wordt verder verhoogd bij ernstig braken met de mogelijkheid van elektrolytstoornissen, een bekende risicofactor voor QT-intervalverlenging. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico van QT-intervalverlenging bij de foetus.

- Volgens het CRAT zijn de gegevens over domperidon bij zwangerschap uitgebreid en geruststellend.

#### Metoclopramide: (301)

- Kan worden gebruikt
- Gegevens over het gebruik van metoclopramide in het eerste trimester van de zwangerschap laten geen risico op aangeboren afwijkingen zien.
- Er moet rekening worden gehouden met het risico van extrapyramidale stoornissen bij de moeder en korte behandelingsperioden (max. 5 dagen) verdienen de voorkeur.
- Er is een mogelijk risico van schadelijke effecten op de foetus in geval van blootstelling in het 2e en 3e trimester van de zwangerschap (hart- en extrapyramidale stoornissen) en aan het einde van de zwangerschap (slaperigheid, stoornissen in de warmteregulatie).
- De langetermijneffecten van blootstelling in utero zijn niet bekend.

#### Borstvoeding:

##### Domperidon:

- Er zijn geen schadelijke effecten waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen en van wie de moeders domperidon kregen. (2)
- Volgens de laatste beschikbare richtlijnen van de American Academy of Pediatrics is domperidon gewoonlijk verenigbaar met borstvoeding. (2)

##### Metoclopramide:

- Wordt uitgescheiden in de moedermelk. (2)
- De American Academy of Pediatrics is van mening dat het gebruik van metoclopramide door moeders tijdens de borstvoeding zorgwekkend kan zijn, vanwege de dopamine-receptor blokkerende werking. (2)
- Volgens de in het Verenigd Koninkrijk toegelaten productinformatie zijn er geen problemen bij mensen gemeld. (2)

#### **11.5.5.2 Kinderen en adolescenten**

- Risico op extrapyramidale stoornissen (vooral bij kinderen en adolescenten). (1)

##### Domperidone:

- Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg. (1)

##### Metoclopramide:

- Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten. (1)
- Mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege het verhoogde risico op extrapyramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen. (1)
- In de EU is het gebruik van metoclopramide bij kinderen en jongvolwassenen beperkt tot een tweedelijnsopatie voor de preventie van door chemotherapie veroorzaakte uitgestelde misselijkheid en braken en de behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken. (2)

### 11.5.5.3 Ouderen

- Tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik (vooral bij ouderen), minder vaak bij domperidon. (1)

#### Domperidone:

- Gezien het risico van QT-intervalverlenging is voorzichtigheid geboden bij ouderen. (1)

## 11.6 Triptanen

### 11.6.1 Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie. (1)
- Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd). (1)
- Triptanen mogen niet gegeven worden als reeds ergotderivaten gebruikt worden. (1)

#### Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan en sumatriptan:

- Ernstige leverinsufficiëntie. (1)

#### Elepriptan en rizatriptan:

- Ernstige nierinsufficiëntie. (1)

#### Zolmitriptan:

- Hartritmestoornissen. (1)
- Wolff-Parkinson-White syndroom. (1)

### 11.6.2 Ongewenste effecten

- Nausea, braken, slaperigheid en duizeligheid. (1)
- Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek; het kan in zeldzame gevallen gaan om coronaire spasmen, maar dit risico is gering in afwezigheid van coronairlijden of niet-gecontroleerde hypertensie; hartkloppingen. (1)
- Pijn of een gevoel van zwaarte, warmte of koude, druk of benauwdheid zijn ook vaak gemeld, kunnen alle delen van het lichaam treffen, inclusief de keel en de borst, en kunnen intens zijn. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van vasospasme, dat in zeldzame gevallen heeft geleid tot ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder hartritmestoornissen, myocardische ischemie of myocardinfarct. (2)
- Kort na de behandeling kunnen voorbijgaande bloeddrukstijgingen optreden. In zeldzame gevallen zijn aanzienlijke bloeddrukstijgingen, waaronder een hypertensieve crisis met acute aantasting van orgaan systemen, opgetreden, zelfs bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hypertensie. (2)
- Hypotensie, bradycardie of tachycardie, hartkloppingen, perifere vaataandoeningen zoals het syndroom van Raynaud en ischemische colitis zijn gemeld. (2)

- Er zijn ook visuele stoornissen opgetreden. (2)
- Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (1)  
Langdurig en te frequent gebruik van te hoge doses geneesmiddelen tegen migraine (triptanen, moederkorenderivaten) of pijnstillers (bv. paracetamol, acetylsalicylzuur of combinaties met cafeïne) kan de frequentie van de hoofdpijn doen toenemen en medicatie-geïnduceerde hoofdpijn veroorzaken. Dit is een veel voorkomende oorzaak van chronische hoofdpijn. Door medicijnen veroorzaakte hoofdpijn ontwikkelt zich sneller bij triptanen en moederkorenderivaten dan bij pijnstillers. Abrupt stoppen met een overdosis geneesmiddelen is mogelijk, maar kan leiden tot een tijdelijke verergering van de hoofdpijn en ontweningsverschijnselen zoals misselijkheid, braken, hypotensie, tachycardie, angst en agitatie. (1)

#### Sumatriptan:

- Er zijn geïsoleerde meldingen van geassocieerde cerebrovasculaire voorvallen bij patiënten die sumatriptan kregen. (2)
- Of misbruik van sumatriptan het gevolg is van verslaving of terugkerende hoofdpijn, zoals bij ergotamine, is onbekend. Uit een postmarketingstudie bij 952 patiënten die sumatriptan kregen, bleek dat 36 van de patiënten (4%) sumatriptan dagelijks of meer dan 10 keer per week gebruikten. Eén studie en een anekdotisch verslag suggereren dat sumatriptan eerder geassocieerd wordt met dysforie en apathische sedatie dan met euforie of andere effecten die geassocieerd worden met morfine. (2)

#### Opmerkingen over de toedieningsweg:

- Voorbijgaande pijn op de injectieplaats is gebruikelijk na subcutane injecties. (2)
- Prikken, branden, erytheem, blauwe plekken en bloedingen zijn ook gemeld. (2)
- Irritatie van het neusslijmvlies en de keel en epistaxis zijn gemeld na intranasaal gebruik. (2)

#### **11.6.3 Interacties**

- Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan. (1)
- Een risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking is gesuggereerd, maar de onderbouwing is zwak. (1)

#### Almotriptan en eletriptan:

- Zijn substraten van CYP3A4. (1)
- Almotriptan is ook een substraat van CYP2D6. (1)
- Eletriptan is ook een substraat van P-gp. (1)

#### RizatRIPTAN, sumatriptan en zolmitriptan:

- Zijn substraten van MAO-A. Bij associëren met een MAO-inhibitor kunnen de plasmaconcentraties van deze triptanen stijgen, met verhoogd risico van ongewenste effecten (o.a. coronaire spasmen) tot gevolg(302)



- Moclobemide inhibeert hun metabolisatie (in mindere mate voor zolmitriptan), met verhoogd risico van ongewenste effecten tot gevolg. (1)
- Rizatriptan: risico van sterk verhoogde plasmaconcentraties bij associëren met propranolol. (1)
- Orale sumatriptan leek de maaglediging te vertragen en zou de absorptie van andere geneesmiddelen kunnen beïnvloeden, zoals blijkt uit het vertragende effect op de absorptie van paracetamol bij migrainepatiënten. (2)
- Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2. (1)

#### Frovatriptan:

- Is een substraat van CYP1A2. (1)

#### 11.6.4 Bijzondere voorzorgen

- Triptanen mogen alleen worden gebruikt als er een duidelijke diagnose van migraine of clusterhoofdpijn is en andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen moeten worden uitgesloten. Ze mogen niet worden gebruikt voor profylaxe en mogen niet worden gegeven aan patiënten met basilaire, hemiplegische of ophthalmoplegische migraine. (2)
- De triptanen mogen niet herhaaldelijk (meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt (1)

Om het ontstaan van analgetica-geïnduceerde hoofdpijn tegen te gaan: is het belangrijk het gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen bij patiënten met hoofdpijn, in het bijzonder migraine maar ook andere vormen, te beperken tot inname op maximum 6 tot 8 dagen per maand of 2 dagen per week, en tijdig een profylactische behandeling te overwegen. (293) .

Analgetica, ergotamines en triptanen kunnen plots worden gestopt, maar men dient rekening te houden met tijdelijke verergering van de hoofdpijn, maar ook met ontweningsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid. Mogelijk treden deze minder langdurig op bij stoppen van een triptaan. Een overgangsbehandeling kan kortdurend worden ingesteld: o.a. anti-emetica, NSAID's en corticosteroiden zijn gebruikt. Soms is hospitalisatie noodzakelijk. (293)

#### 11.6.5 Specifieke populaties

##### 11.6.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De meeste ervaring bestaat met sumatriptan, met geruststellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik, zeker in het eerste trimester. Er zijn minder gegevens beschikbaar over gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester. (1)
  - Bij sommige triptanen zijn bij dieren embryotoxische effecten gezien. (1)
- Borstvoeding:
  - Sumatriptan en eletriptan zijn waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding. (1)

#### 11.7 CGRP-receptorantagonisten

##### 11.7.1 Ongewenste effecten

- Misselijkheid. (1)
- Overgevoeligheid, waaronder dyspneu en ernstige rash. (1)

### 11.7.2 Interacties

- Rimegepant is een substraat van CYP3A4 en P-gp. Volgens de SKP is gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden. (1)

### 11.7.3 Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten. (1)
- Rimegepant wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (1).

### 11.7.4 Specifieke populaties

#### 11.7.4.1 Zwangerschap en borstvoeding:

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van rimegepant tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).(1)

## 11.8 Bèta-blokkers

### 11.8.1 Contra-indicaties

- *Sick Sinus Syndroom*. (1)
- Tweede of derde graad atrioventriculair blok. (1)
- Astma (vooral niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers-i.e.propranolol); COPD is een relatieve contra-indicatie voor niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers. (1)
- Acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen. (1)
- Associëren met verapamil intraveneus. (1)
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt metoprolol beschouwd als "te vermijden" bij levercirrose (1).

### 11.8.2 Ongewenste effecten

- Bètablokkers worden over het algemeen goed verdragen en de meeste ongewenste effecten zijn mild en van voorbijgaande aard. (2) De meest voorkomende en ernstige ongewenste effecten zijn gerelateerd aan hun beta-adrenerge blokkerende activiteit. (2)
- Moehaid en verminderde inspanningscapaciteit. (1)
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met  $\beta$ -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen. (1)
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve  $\beta$ -blokkers. (1)
- Koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de  $\beta$ -blokkers met vasodilaterend vermogen. (1)
- Erectiestoornissen. (1)
- Centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele  $\beta$ -blokkers. (1)
- Verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan. (1)
- Exacerbatie van psoriasis (1)

- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden (1)
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie. De klinische relevantie hiervan op lange termijn is onduidelijk aangezien, ondanks deze effecten, met  $\beta$ -blokkers toch een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bekomen wordt, ook bij diabetici. (1)
- Droge ogen. (303)
- Alopecia werd, waarschijnlijk met een laag incidentie, beschreven. (304)

### 11.8.3 Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt: overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie. (1)

- Verhoogd risico van ongewenste effecten van  $\beta$ -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil, in mindere mate met diltiazem, en met antiaritmica. (1)
- Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers wegens het gevaar voor hartfalen, volledig AV-blok en shock. Dit geldt ook voor de toediening van intraveneuze  $\beta$ -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil. (1).
- Verhoogd risico van bradycardie bij associëren met ivabradine. (1).
- Verhoogd risico van vaatspasmen bij associëren met ergotderivaten. (1)
- Verergeren van de hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve  $\beta$ -blokkers). (1)
- Vermindering van het effect van  $\beta_2$ -mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve  $\beta$ -blokkers. (1)
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie. (1)
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet. (1)

#### Metoprolol en propranolol:

- zijn substraten van CYP2D6. (1)

### 11.8.4 Bijzondere voorzorgen

- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor  $\alpha$ -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren. Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen. (1)
- Abrupt stoppen met bètablokkers heeft soms geleid tot angina, myocardinfarct, hartritmestoornissen en overlijden. (2) Bij stoppen van de behandeling met  $\beta$ -blokkers is het aanbevolen de dagdosis geleidelijk af te bouwen, zeker bij patiënten met coronairlijden. (1)
- Cardioselectieve  $\beta$ -blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD en eventueel bij patiënten met mild tot matig ernstig astma indien er een duidelijke indicatie is; wel moet er aandacht zijn voor optreden van bronchospasme bij inname van de eerste dosis. (1)
- Bètablokkers kunnen de symptomen van hyperthyreoïdie en hypoglykemie maskeren. (2)

- Ze kunnen myasthenia gravis ontmaskeren. (2)
- Bètablokkers verhogen de gevoeligheid voor allergenen en ook de ernst van anafylactoïde reacties; patiënten met een geschiedenis van anafylaxie op een antigeen kunnen meer reageren op een herhaalde uitdaging met het antigeen terwijl zij bètablokkers nemen. (2)

#### Propranolol:

- De dosis moet worden verlaagd bij leverinsufficiëntie (1).

### 11.8.5 Specifieke populaties

#### 11.8.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - $\beta$ -blokkers kunnen schadelijke gevolgen hebben voor de foetus en de pasgeborene wanneer ze in het laatste deel van het derde trimester worden gebruikt. (298).
  - Gebruik van  $\beta$ -blokkers door de moeder kan leiden tot hypoglykemie, hypotensie, bradycardie, sedatie en ademhalingsproblemen bij de pasgeborene. (298)
  - Indien  $\beta$ -blokkers gebruikt worden tot het einde van de zwangerschap, wordt extra monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling geadviseerd. (298)

Atenolol: langdurig gebruik: leidt mogelijk tot groeivertraging bij de foetus. (1)

Metoprolol en propranolol: zijn in verband gebracht met groeivertraging, maar bij deze  $\beta$ -blokkers is het verband minder duidelijk (1)

Andere bètablokkers: nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap. (1)

- Borstvoeding:

Metoprolol en propranolol: kunnen veilig worden gebruikt. (1)

Atenolol: bereik hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden. (1)

#### 11.8.5.2 Ouderen

- Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen. (1)

## 11.9 Sartanen

### 11.9.1 Contra-indicaties

- Zwangerschap. (1)
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier. (1)
- Hyperkaliëmie. (1)
- Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie. (1)

- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> staan alle sartanen vermeld als "te vermijden" bij levercirrose. (1)

### 11.9.2 Ongewenste voorvallen

- Deze van de ACE-inhibitoren, behalve dat hoest zeldzamer is. (1)
- Ongewenste effecten van ACE-inhibitoren:
  - Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor of na dosisverhoging, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen. (1)
  - Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie. (1)
  - Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie. (1)
  - Rash, smaakstoornissen: vooral met captopril. (1)
  - Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree). (1)
  - Angio-oedeem, dat soms pas na meerdere maanden tot jaren behandeling optreedt, en frequenter is bij patiënten van Afrikaanse afkomst en bij patiënten met antecedenten van angio-oedeem niet te wijten aan ACE-inhibitorgebruik. (1)

### 11.9.3 Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt: overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.

- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie. (1)
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een sartaan + een NSAID + een diureticum.(1).
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium. (1)

#### Candesartan:

- Is een substraat van CYP2C9(1)

### 11.9.4 Bijzondere voorzorgen

- Pas op voor orthostatische hypotensie, vooral bij hypovolemie en bij aanvang van de therapie (eerste dosis), vooral bij  $\alpha$ -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren.
  - Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie. (1)
  - Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica, raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van

het sartaan en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging. (1)

- Bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose moeten sartanen voorzichtig opgestart worden, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten. (1)
- De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling of een dosisverhoging en een tweetal weken nadien. (1)
- Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van het sartaan te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten. (1)

#### Candesartan en telmisartan:

- De dosis moet worden verlaagd bij patiënten met leverinsufficiëntie. (1)

### 11.9.5 Specifieke populaties

#### 11.9.5.1 Zwangerschap en borstvoeding

Sartanen zijn, naar analogie met de ACE-inhibitoren, gecontra-indiceerd gedurende de hele duur van de zwangerschap (risico van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen bij de foetus). (1)

### 11.10 Verapamil

#### 11.10.1 Contra-indicaties

- Tweede of derde graad atrioventriculair blok. (1)
- *Sick Sinus Syndroom*. (1)
- Gelijktijdig gebruik van ivabradine. (1)
- Hartfalen. (1)
- Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers, bij reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White en bij ventrikeltachycardie, wegens het gevaar voor hartfalen en shock(1)
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> staat verapamil vermeld als "te vermijden" bij levercirrose. (1)

#### 11.10.2 Ongewenste effecten

- Behandeling met verapamil wordt over het algemeen goed verdragen, maar er kunnen ongewenste effecten optreden die verband houden met de farmacologische effecten op de hartgeleiding en die bijzonder ernstig kunnen zijn bij patiënten met eerdere myocardschade of hypertrofische cardiomyopathieën. Ongewenste effecten op het hart zijn bradycardie, AV-blok, verergering van hartfalen en voorbijgaande asystolie. Deze effecten komen vaker voor bij parenterale dan bij orale therapie. (2)

- Hypotensie. (1)
- Vermindering van de contractiliteit van het hart en te sterke hartfrequentiedaling (1)
- Obstipatie. (1)
- Misselijkheid.
- Andere ongewenste effecten zijn duizeligheid, blozen, hoofdpijn, vermoeidheid, dyspneu en perifeer oedeem. Er zijn meldingen van huidreacties en enkele gevallen van abnormale leverfunctie en hepatotoxiciteit. (2)
- Gingival hyperplasie. (1)
- Alopecia is beschreven, waarschijnlijk met een lage incidentie.(304)
- Zeer zelden: gynaecomastie. (299)

### 11.10.3 Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt: overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, molsidomine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren, levodopa of alcohol en bij volumedepletie. (1)

- Verhoogd risico op ongewenste effecten van  $\beta$ -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardiale contractiliteit) bij associëren met verapamil. (1)
- Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder  $\beta$ -blokkers wegens het gevaar voor cardiale depressie en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze  $\beta$ -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil. (1)
- Verapamil kan de afbraak van alcohol vertragen. (1)
- Verapamil is een substraat van CYP3A4. (1)  
Sommige calciumantagonisten (bv. verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstestapassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren. (1)
- Verapamil is daarenboven inhibitor van CYP3A4 en substraat en inhibitor van P-gp. (1)

### 11.10.4 Specifieke populaties

#### 11.10.4.1 Kinderen en adolescenten

- Speciale zorg is vereist bij het gebruik van verapamil als antiaritmicum bij zuigelingen, aangezien zij gevoeliger kunnen zijn voor door verapamil veroorzaakte aritmieën. (2)

#### 11.10.4.2 Ouderen

- Uit studies waarin de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van verapamil bij ouderen (61 jaar en ouder) en jongeren worden vergeleken, is gebleken dat de klaring en de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen toenemen, en er zijn ook verhoogde plasmaconcentraties gemeld. Er kunnen echter ook veranderingen zijn in de respons op verapamil bij oudere proefpersonen die niet rechtstreeks verband houden met de plasmaconcentratie. (2)

## 11.11 Flunarizine

### 11.11.1 Contra-indicaties

- Antecedenten van depressie. (1)

### 11.11.2 Ongewenste effecten

- Sedatie. (1)
- Depressie. (1)
- Gewichtstoename. (1)
- Extrapyramidale symptomen (soms geassocieerd met depressie (2)), parkinson syndroom, tardieve bewegingsstoornissen. (305)
- Zelden: galactorroe (2)

### 11.11.3 Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (1)

### 11.11.4 Specifieke populaties

#### 11.11.4.1 Zwangerschap en borstvoeding

Over de veiligheid van het gebruik van flunarizine gedurende de zwangerschap bij de mens bestaan amper gegevens. (298)

## 11.12 Antidepressiva : TCA (amitriptyline) en SNRI (venlafaxine)

### 11.12.1 Contra-indicaties van TCA (amitriptyline)

- Associatie met MAO-inhibitoren. (1)
- Recent myocardinfarct. (1)
- Hartritme stoornissen (vooral AV-blok). (1)
- Ongewenste effecten van de anticholinergica voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline). (1)

#### Amitriptyline:

- Ernstige leverinsufficiëntie. (1)

### 11.12.2 Contra-indicaties van SNRI (venlafaxine)

- Associatie met MAO-inhibitoren. (1)

#### Venlafaxine:

- Niet-gecontroleerde hypertensie. (2)
- Verhoogd risico op ventriculaire aritmie. (2)
- De website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" beoordeelt venlafaxine als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose (1).



### 11.12.3 Ongewenste effecten: antidepressiva in het algemeen

- Vaak: seksuele stoornissen (ejaculatie en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme). (1)
- Overmatig zweten. (1)
- Beven, TCA's en venlafaxine kunnen een fysiologische tremor verergeren. (306)
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapyramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva. Ongeveer de helft van de personen die antidepressiva afbouwen, ervaart onttrekkingsverschijnselen. Deze zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden. (1)
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met TCA's, SSRI's en bupropion. (1)
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's. (1)
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers. (1)
- Verhoogd risico van agressief gedrag en zelfmoordgedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's. (1)

### 11.12.4 Ongewenste effecten: TCA (amitriptyline)

- Gewichtstoename. (1)
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ouderen, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bv. torsades de pointes), met mogelijk fatale afloop. (1)
- Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline). (1)
- Sedatie, vooral met amitriptyline. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen; de hoogste dosis of de enige dagdosis wordt bij voorkeur 's avonds ingenomen. Andere antidepressiva zijn weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend; ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid, en worden liefst niet 's avonds ingenomen. (1)
- Maagdarmklachten omvatten zure of metaalachtige smaak, stomatitis en maagirritatie met misselijkheid en braken. (2)
- Neurologische symptomen zoals perifere neuropathie, tremor, ataxie, zelden extrapyramidale symptomen. Verwarring, hallucinaties, vooral bij ouderen. (2)
- Endocriene effecten, waaronder testiculaire vergroting, gynaecomastie en borstvergroting, en galactorroe. (2)
- Seksuele disfunctie (2)
- Convulsies zijn gemeld na therapeutische doses van tricyclische antidepressiva en na overdosering, hoewel het mechanisme waarmee de aanvallen worden opgewekt onduidelijk is. (2)
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, fotosensibilisatie, bloedafwijkingen. (2)
- Bij overdosering (zelfmoordpoging): hebben de TCA's een hoger risico op een fatale afloop dan de andere antidepressiva. (1)

### 11.12.5 Ongewenste effecten SNRI (venlafaxine)

- Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem). (1)
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij gebruik van diuretica. (1)
- Onttrekkingsverschijnselen die met SSRI's en SNRI's frequenter optreden dan met andere antidepressiva. (1)
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SSRI's en de SNRI's. (1) (301)

#### Venlafaxine:

- De meest gemelde ongewenste effecten zijn misselijkheid, hoofdpijn, slapeloosheid, slaperigheid, droge mond, duizeligheid, constipatie, seksuele disfunctie, asthenie, zweten en nervositeit. (2)
- Andere veel voorkomende ongewenste effecten zijn anorexia, diarree, dyspepsie, buikpijn, angst, urinefrequentie, visuele stoornissen, mydriasis, vasodilatatie, braken, tremor, paresthesie, hypertonie, rillingen of koorts, hartkloppingen, gewichtstoename of -afname, verhoogd serum-cholesterol, agitatie, abnormale dromen, verwarring, artralgie, myalgie, tinnitus, pruritus, dyspneu, gapen en huiduitslag. (2)
- Agressief gedrag is gemeld bij venlafaxine behandeling, vooral bij aanvang en bij het stoppen van de therapie. (2)
- Verhoging van de bloeddruk (regelmatige controles worden geadviseerd). (1)
- Misbruik, vooral bij patiënten met antecedenten van verslaving. (1)
- Alopecia is beschreven, waarschijnlijk met een lage incidentie.(304) (
- In erg hoge dosissen (bij de meldingen betrof het 5 tot meer dan 10 maal de maximale dagelijkse dosis van 375 mg) *amfetamine-achtig stimulerend effect* dat bij sommige personen afhankelijkheid veroorzaakt. (307)
- In hogere dosis of bij overdosering: potentieel zeer ernstige ongewenste effecten: thoracale pijn, hypertensie, verlenging van het QT-interval, tachycardie en agitatie, maar ook bradycardie, hypotensie, spierzwakte met een verhoogd risico op vallen, slaperigheid, duizeligheid, convulsies, coma en zelfs overlijden. (307)

### 11.12.6 Interacties: antidepressiva in het algemeen

- Verhoogd risico op convulsies in combinatie met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken.(1)
- Verhoogd risico op serotoninesyndroom in combinatie met andere middelen met serotoninerge activiteit: amitriptyline, venlafaxine, duloxetine. (1)
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (1)
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, NSAID's, carbamazepine. (1)
- Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva. Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2

weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum. (1)

#### 11.12.7 Interacties: TCA (amitriptyline)

- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten. (1)
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten. (1)
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholerg effect. (1)
- Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, waaronder antiaritmica zoals amiodaron of kinidine, de antihistaminica astemizol en terfenadine, sommige antipsychotica (met name pimozide, sertindol en thioridazine), cisapride, halofantrine en sotalol, kunnen de kans op ventriculaire aritmieën vergroten wanneer ze samen met TCA worden ingenomen. Dit kan worden versterkt wanneer het interacterende geneesmiddel (zoals kinidine of sommige antipsychotica) ook het TCA-metabolisme vermindert. (2)

#### Amitriptyline:

- Is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 en van P-gp. (1)

#### 11.12.8 Interacties: SNRI (venlafaxine)

- Verhoogd risico op bloedingen bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur. (1)
- Verhoogd risico op hyponatriëmie bij associëren met diuretica. (1)
- Venlafaxine: is een substraat en inhibitor van CYP2D6 en een substraat van P-gp. (1)

#### 11.12.9 Bijzondere voorzorgen: TCA (amitriptyline)

- De antimuscarine-effecten van TCA rechtvaardigen voorzichtigheid bij patiënten met urineretentie, prostaathyperplasie of chronische constipatie; voorzichtigheid is ook geboden bij onbehandelde gesloten-hoek-glaucoom en bij feochromocytoom. (2)
- Het epileptogene potentieel van TCA vereist voorzichtigheid bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie. (2)
- Vanwege hun mogelijke cardiotoxiciteit moeten TCA met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hart- en vaatziekten en moeten ze worden vermeden bij patiënten met een hartblok, hartritmestoornissen of in de onmiddellijke herstelperiode na een myocardinfarct. Voorzichtigheid is ook aanbevolen bij patiënten met hyperthyreoïdie, aangezien TCA het risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen kan verhogen. (2)
- De bloedsuikerconcentraties kunnen veranderen bij diabetespatiënten. (2)
- TCA kunnen de speekselvorming remmen en regelmatige gebitscontroles worden aanbevolen voor patiënten die langdurig worden behandeld, vooral bij gebruik van middelen met een uitgesproken antimuscarinische werking. (2)
- TCA moet geleidelijk worden afgebouwd om het risico van ontweningsverschijnselen te verminderen. (2) Plotseling stoppen met antidepressiva na regelmatig gebruik gedurende 8 weken of langer kan ontweningsverschijnselen veroorzaken. De symptomen geassocieerd met het stoppen met TCA lijken 4 verschillende syndromen te vormen:

- maag-darmstoornissen en algemene somatische symptomen zoals malaise, koude rillingen, hoofdpijn en toegenomen transpiratie, die ook gepaard kunnen gaan met angst en agitatie,
- slaapstoornissen gekenmerkt door slapeloosheid gevolgd door excessieve en levendige dromen,
- parkinsonisme of akathisia,
- hypomanie of manie.

TCA ontwenning heeft ook geleid tot hartritmestoornissen bij sommige patiënten. (2)

#### **11.12.10 Bijzondere voorzorgen : SNRI (venlafaxine)**

- Controleer de bloeddruk tijdens de behandeling. (2)
- Voorzichtig bij voorgeschiedenis van convulsies, bloedingen, manie. (2)
- Follow-up van patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of risico op gesloten-hoek glaucoom. (2)

#### Venlafaxine:

- let op bij matige tot ernstige lever- of nierinsufficiëntie. (2)
- Ontwenningreacties kunnen vaker voorkomen bij venlafaxine dan bij sommige andere serotonerge antidepressiva (2).

#### **11.12.11 Specifieke populaties**

##### **11.12.11.1 Zwangerschap en borstvoeding, antidepressiva in het algemeen**

- Antidepressiva dienen zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap. (1)
- Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden. De meeste gegevens met geruststellende resultaten betreffen SSRI's en TCA (amitriptyline). (1)
- Problemen bij het pasgeboren kind bij gebruik kort voor de bevalling (1):
  - Ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit, risico op bevallingsbloeding (308) bij maternaal gebruik van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bijv. venlafaxine).
  - Anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen (waaronder amitriptyline). (298)

##### **11.12.11.2 Zwangerschap en borstvoeding, TCA (amitriptyline)**

- Er zijn geen nadelige effecten aangetoond bij gebruik van amitriptyline in het eerste en tweede trimester. (298)
- Het veiligheidsprofiel van amitriptyline gebruikt in het derde trimester is minder duidelijk. (298)
- Amitriptyline heeft anticholinerge eigenschappen. Het gebruik ervan kort voor de bevalling kan leiden tot anticholinerge ongewenste effecten (excitatie, zuigproblemen, en minder vaak, hartritmestoornissen, darmmotiliteitsstoornis en urineretentie). (298)
- In het algemeen komen slechts kleine hoeveelheden tricyclische antidepressiva in de moedermelk terecht. Niettemin is de American Academy of Pediatrics van mening dat het effect van alle antidepressiva, inclusief tricyclische, op zogende kinderen onbekend is, maar

wel zorgwekkend kan zijn. Bovendien adviseren de meeste fabrikanten dat tricyclische middelen door vrouwen tijdens de borstvoeding moeten worden vermeden. (2)

#### **11.12.11.3 Zwangerschap en borstvoeding, SNRI (venlafaxine)**

- De SKP beveelt aan venlafaxine niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. (2)
- Venlafaxine en zijn metaboliet O-desmethylvenlafaxine gaan over in de moedermelk. (2)
- In de SKP wordt aanbevolen venlafaxine niet te gebruiken bij vrouwen die borstvoeding geven. (2)

#### **11.12.11.4 Kinderen en adolescenten, TCA (amitriptyline)**

- Tricyclische antidepressiva worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar. (2)
- Ontwenningverschijnselen komen vaker voor en zijn ernstiger bij kinderen. (2)

#### **11.12.11.5 Kinderen en adolescenten, SNRI (venlafaxine)**

- Suïcidale ideatie is gemeld, vooral bij kinderen wanneer het wordt gebruikt voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar. (2)

#### **11.12.11.6 Ouderen, antidepressiva in het algemeen**

- Hoger risico op hyponatriëmie met kans op agitatie en verwarring, vooral bij SSRI's en venlafaxine. (1)

#### **11.12.11.7 Ouderen, TCA (amitriptyline)**

- Oudere patiënten kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de ongewenste effecten van tricyclische antidepressiva en er moet, vooral in het begin, een lagere dosis worden gebruikt. (2)
- Orthostatische hypotensie en tachycardie kunnen voorkomen bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, en kunnen vooral bij ouderen problemen geven. (2)

### **11.13 Anti-epileptica**

#### **11.13.1 Contra-indicaties : topiramaat**

- Zwangerschap, zeker wanneer gebruikt als profylactische behandeling van migraine gezien de alternatieven. (1)

#### **11.13.2 Contra-indicaties: valproaat**

- Zwangerschap. (1)
- Verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen. (1)
- Bepaalde mitochondriale aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge kinderen met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie. (1)
- Leverinsufficiëntie. (1)

#### **11.13.3 Ongewenste effecten : anti-epileptica in het algemeen**

- Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge. (1)

- Frequent (1):
  - hematologische stoornissen,
  - elektrolytenstoornissen,
  - leverfunctiestoornissen,
  - osteo-articulaire aandoeningen en,
  - vooral bij ouderen, cognitieve stoornissen.
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van zelfmoordgedachten. (1)
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica. (1)
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom, pigmentafzetting in de retina) met sommige anti-epileptica. (1)
- Tremor (vooral met valproaat), parkinson syndroom. (305)
- Stevens-Johnson syndroom en Lyell syndroom met meerdere anti-epileptica. (1)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndroom (DRESS-syndroom), vooral met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine. (1)

#### **11.13.3.1 Ongewenste effecten: topiramaat**

- ral vertraging van de cognitieve functies (bv. woordvindingsstoornissen), slaperigheid, moeheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn, gewichtsverlies, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, nierstenen. (1)
- Agitatie, angst, nervositeit, emotionele labiliteit en stemmingsstoornissen kunnen ook voorkomen. (2)
- Andere gemelde ongewenste effecten zijn buikpijn, anorexia, asthenie, diplopie, leucopenie, nystagmus, slapeloosheid, psychomotorische retardatie, verminderde spraak, veranderde smaak, visuele stoornissen. (2)
- Het risico op bloedingen of het ontstaan van nierstenen is verhoogd, vooral bij patiënten met aanleg. (2)
- Zelden: acuut glaucoom en metabole acidose. (1)
- Ook hiteslag door inhibitie van koolzuuranhydrase (met verminderde transpiratie en een diuretisch effect tot gevolg). (298)

#### **11.13.3.2 Ongewenste effecten: valproaat**

- Frequent:
  - gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree (1),
  - toegenomen eetlust (2), gewichtstoename (1).
- Minder vaak voorkomende ongewenste effecten zijn oedeem, hoofdpijn. (2)
- Leucopenie en beenmergdepressie zijn gemeld. (2)
- Pancreatitis. (1)
- Haaruitval (reversibel). (1)
- Nadelige effecten op waakzaamheid en cognitieve functie. (1)
- Duizeligheid. (1)
- Tremor: tremor bij valproaatinname is meestal een acute bewegingsstoornis maar kan ook bij een chronische behandeling optreden (in feite dus subacute of tardieve bewegingsstoornis). (305)
- Acuut leverfalen, vooral bij zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie en polyfarmacie (vooral bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne), meestal gedurende de eerste weken van de behandeling. (1)
- Trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen. (1)

- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen. (1)
- Zeer zelden: gynaecomastie. (299)
- Encefalopathie bij abrupte dosisverhoging. (1)
- Neurologische ongewenste effecten, waaronder ataxie, sedatie, lethargie en verwarring, zijn af en toe gemeld, hoewel deze vaak in verband worden gebracht met een te hoge startdosis, een te snelle verhoging van de dosis of gebruik met andere anti-epileptica. (2)

#### 11.13.3.3 Ongewenste effecten: lamotrigine

- Zeer frequent: rash; het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden andere huidafwijkingen, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS. (1)  
Het is bekend dat lamotrigine ernstige huidreacties kan veroorzaken, waaronder het syndroom van Lyell en Stevens-Johnson (incidentie van ernstige huidreacties geschat op 1/1.000 à 1/500 bij volwassenen, en op 1/300 à 1/100 bij kinderen). (309)
- Misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, duizeligheid, ataxie, tremor, diplopie. (1)
- Tics, nystagmus (2)
- Andere ongewenste effecten zijn angio-oedeem, lichtgevoeligheid, wazig zien, bindvliesontsteking, vermoeidheid, prikkelbaarheid en agressie, hallucinaties en verwarring. (2)
- Verergering van bepaalde soorten myoclonus en bepaalde epileptische syndromen. (1)
- Zelden: lupusachtige reacties (2), aseptische meningitis, hartritmestoornissen. (1)

#### 11.13.4 Interacties : anti-epileptica in het algemeen

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol. (1)
- Vele anti-epileptica zijn sterk enzyminducerend en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. en vitamine K-antagonisten), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. Een belangrijke interactie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie. (1)
- Andere anti-epileptica zijn inhibitoren. (1)

#### 11.13.5 Interacties : topiramaat

- Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 en substraat van CYP3A4. (1).
- Topiramaat in hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer):
  - induceert CYP3A4: een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie. (1)
  - versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit. (1).

#### 11.13.6 Interacties: valproaat

- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat bij associëren met carbapenems (1)
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine en fenobarbital bij associëren met valproïnezuur/valproaat. (1)

- Verhoging van het risico van encefalopathie bij associatie met fenytoïne, fenobarbital of topiramaat. (1)
- Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19. (1)

#### 11.13.7 Interacties: lamotrigine

- Verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat. (1)
- Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met orale anticonceptiva en met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine). (1)
- Ook orale anticonceptiva kunnen de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit. Er zijn gevallen van zwangerschap gemeld bij vrouwen die orale hormonale anticonceptiva en lamotrigine gebruikten (er zijn geen gegevens beschikbaar voor hormonale anticonceptiva via andere toedieningswegen). (1)
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat. (1)

#### 11.13.8 Bijzondere voorzorgen, anti-epileptica in het algemeen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs status epilepticus uitlokken; verminderen van de dosis dient geleidelijk te gebeuren. (1)

#### 11.13.9 Bijzondere voorzorgen, topiramaat

- Bij patiënten met antecedenten van nierstenen is er een grote kans op lithiasevorming. (1)

#### 11.13.10 Bijzondere voorzorgen, valproaat

- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en in het eerste jaar om de 3 maanden, daarna éénmaal per jaar. (1)
- Bij hypo-albuminemie lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect. (1)

#### 11.13.11 Bijzondere voorzorgen, lamotrigine

- Lamotrigine moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. (2)
- Alle patiënten moeten worden gewaarschuwd onmiddellijk hun arts te raadplegen indien zich huiduitslag of symptomen van overgevoeligheid voordoen. Om het risico van het ontwikkelen van ernstige huidreacties te minimaliseren, mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden. (2)
- Afbouwen van lamotrigine moet worden overwogen als uitslag, koorts, griepachtige symptomen, slaperigheid of verslechtering van de aanvalscntrole optreden. Voorzichtigheid is geboden bij het staken van de lamotriginetherapie. Abrupt stoppen moet worden vermeden, tenzij ernstige huidreacties zijn opgetreden. Lamotrigine mag niet opnieuw worden gestart bij patiënten met eerdere overgevoeligheid. (2)



### 11.13.12 Specifieke populaties

#### 11.13.12.1 *Zwangerschap en borstvoeding: anti-epileptica algemeen*

- Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit. (1)
- Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie, belangrijk. (1)
- Langetermijneffecten op de hersenen en het gedrag van kinderen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben. (1)
- Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 0.4 mg foliumzuur per dag te geven. Hogere dosissen (4 mg) worden niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen met epilepsie maar kunnen voorgeschreven worden bij antecedenten van neuraalbuisdefecten bij een vroegere zwangerschap. (1)
- Antiepileptica worden over het algemeen in de moedermelk gedistribueerd. (2)

#### 11.13.12.2 *Zwangerschap en borstvoeding: topiramaat*

- Voor topiramaat zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen. (1)

#### 11.13.12.3 *Zwangerschap en borstvoeding: valproaat*

- Valproïnezuur moet vermeden worden tijdens de hele zwangerschap en mag niet voorgeschreven worden aan vrouwen op vruchtbare leeftijd, tenzij er geen alternatieven bestaan. Het verhoogt het risico van congenitale afwijkingen (in het bijzonder aan de neuraalbuis) meer dan andere anti-epileptica en geeft later cognitieve en gedragsmatige problemen bij het kind. (1)
- Aan het voorschrijven van valproïnezuur aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn specifieke voorwaarden verbonden. (1)
- Trombocytopenische purpura en bloedarmoede traden op bij een zuigeling die borstvoeding kreeg en wiens moeder met valproïnezuur werd behandeld. (2)

#### 11.13.12.4 *Zwangerschap en borstvoeding: lamotrigine*

- Er is een theoretisch risico van teratogeniciteit met lamotrigine omdat het, net als valproaat, een foliumzuur antagonist is. (2)
- Op basis van de huidige gegevens lijkt lamotrigine in lage dosis minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica. (1)
- Lamotrigine kan zich ophopen in zuigelingen die borstvoeding krijgen, aangezien de metabole route voor lamotrigine bij pasgeborenen mogelijk niet volledig ontwikkeld is. (2)
- Het gebruik van lamotrigine door moeders tijdens de borstvoeding kan een punt van zorg zijn, aangezien de mogelijkheid bestaat dat therapeutische serumconcentraties in de zuigeling optreden. (2)

#### **11.13.12.5** *Kinderen en adolescenten: topiramaat*

- Vooral bij kinderen is er een risico op uitdroging en hitteberoerte. (1)
- Verminderd zweten met hyperthermie is vooral bij kinderen voorgekomen. (2)

#### **11.13.12.6** *Kinderen en adolescenten: valproaat*

- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en de eerste 6 maanden maandelijks bij kinderen. (1)
- Rapporten van enuresis nocturna bij kinderen. (310)
- Onregelmatige menstruatie bij adolescenten. (1)

#### **11.13.12.7** *Kinderen en adolescenten: lamotrigine*

- De incidentie van ernstige huidreacties wordt geschat op 1/300 tot 1/100 bij kinderen. (309)

#### **11.13.12.8** *Ouderen: anti-epileptica in het algemeen*

- Frequent : cognitieve stoornissen met anti-epileptica, vooral bij ouderen. (1)
- Gebruik lagere doses valproaat bij ouderen, afhankelijk van het klinisch effect. (1)

### **11.14 Monoklonale antilichamen**

#### **11.14.1 Ongewenste effecten**

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats. (1)
- Constipatie. (1)
- Pruritus. (1)
- Verergering van fenomeen van Raynaud. (1)
- Ernstige overgevoelighedsreacties (Quincke-oedeem, anafylactische reacties, urticaria,...) kunnen optreden binnen enkele minuten tot een maand na toediening. (1)

Erenumab: ook spierkrampen. (1)

Fremanezumab: ook duizeligheid, bronchitis. (1)

Galcanezumab: ook duizeligheid (1)

#### **11.14.2 Bijzondere voorzorgen**

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten. (1)
- Farmacovigilantiegegevens suggereren een verhoogd risico van hypertensie bij sommige patiënten. Dit risico is vooral gemeld met erenumab, maar niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab. (1)
- De behandeling dient te worden opgestart door een neuroloog of neuropsychiater. (1)

#### **11.14.3 Specifieke populaties**

##### **11.14.3.1 Zwangerschap en borstvoeding**

Er werden geen directe of indirecte schadelijke effecten vastgesteld bij het dier, maar uit voorzorg worden monoklonale antilichamen tijdens de zwangerschap best vermeden. (1)

## 11.15 Botulinetoxine

### 11.15.1 Contra-indicaties

- Spierziekten zoals myasthenia gravis. (1)
- Infectie op de injectieplaats. (1)
- Acute urineretentie bij de behandeling van blaasaandoeningen. (1)

### 11.15.2 Ongewenste effecten

- Injecties met botulinetoxines worden in verband gebracht met een voorbijgaand brandend gevoel, blauwe plekken op de injectieplaats en lokale zwakte. (2) Overdreven spierzwakte kan voorkomen bij therapeutische doses. (2)
- Afhankelijk van de plaats van de injectie (1) :
  - Blepharoptosis (1), hemifacial spasm, of strabismus, lachrymatie, fotofobie, oogirritatie, en gezichtszwelling (2).
  - Dysfagie (1), droge mond, verlamming van de stembanden en zwakte van de nekspieren kunnen ook voorkomen (2).
  - Vallen, pijn in de benen en plaatselijke en algemene zwakte; lusteloosheid en beenkrampen. (2)
  - Hoofdpijn is de meest voorkomende bijwerking na injectie in de spieren rond het voorhoofd bij de behandeling van glabellaire (frons)lijnen. (2)
  - Andere vaak gemelde ongewenste effecten zijn ptosis, gezichtspijn, spierzwakte en misselijkheid. (2)
- Zelden (1): anafylactische reacties.
- Zeer zelden maar mogelijk fataal (1):
  - aritmieën,
  - myocardinfarct
  - aspiratiepneumonie.
- Ook: urine-incontinentie (soms langzaam omkeerbaar).(310).

### 11.15.3 Specifieke populaties

#### 11.15.3.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Botulinetoxine bij chronische migraine. Ondanks dat het hier gaat om een lokale behandeling en botulinetoxine de placenta niet kan passeren, zijn er weinig klinische data die de veiligheid van botulinetoxine tijdens de zwangerschap kunnen aantonen. (298)
- Dierstudies wijzen op reproductietoxiciteit. (298)
- De SKP vermeldt dat botulinetoxine tijdens de zwangerschap enkel mag gebruikt worden als de behandeling duidelijk noodzakelijk is. (298)

## 11.16 Melatonine

### 11.16.1 Ongewenste effecten

- Psychomotorische hyperactiviteit. (1)

- Nachtmerries. (1)
- Duizeligheid. (1)
- Hypertensie. (1)
- Neurologische aandoeningen: syncope, slaperigheid, hoofdpijn, convulsies.(311). Melatonine kan de frequentie van convulsies bij epileptische patiënten verhogen. (1)
- Psychologische stoornissen: angst, depressieve stoornissen.(311)
- Huidaandoeningen: uitslag, maculopapulaire uitslag. (311)
- Spijsverteringsstoornissen: braken, constipatie, acute pancreatitis (311), buikpijn (1).
- Verergering van auto-immuunziekte is gemeld bij patiënten die melatonine gebruiken. (1)
- Het is niet duidelijk of er tolerantie is voor de effecten van melatonine. (1)
- Ischaemisch priapisme. (312)
- Bij overdosering (311):
  - neurologische bijwerkingen en tachycardie (in het kader van een zelfmoordpoging);
  - misselijkheid, duizeligheid, braken en slaperigheid (bij chronisch overmatig gebruik).

#### 11.16.2 Interacties

- Verhoogde sedatie in combinatie met andere geneesmiddelen met kalmerend effect of alcohol. (1)
- Melatonine is een CYP1A1 (2) en CYP1A2 (1, 2) substraat.
- Melatonine mag niet worden ingenomen met fluvoxamine, methoxsalen, cimetidine of oestrogenen, die alle de melatonineconcentratie verhogen door remming van het metabolisme. (2)

#### 11.16.3 Bijzondere voorzorgen

- Normal-release preparaat: buiten de maaltijden innemen (minimaal 2 uur voor of na de maaltijd, 3 uur bij diabetespatiënten). (1)
- Melatonine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekten of erfelijke galactose-intolerantie stoornissen, LAPP lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie. Melatonine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, omdat bij deze patiënten een verminderde klaring is gemeld. (2)

#### 11.16.4 Specifieke populaties

##### 11.16.4.1 Zwangerschap en borstvoeding

- Melatonine is te vermijden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wegens ontbrekende evidentie omtrent de veiligheid. (1)
- Bij dieren zijn problemen gezien bij hoge doses: botschade, intra-uteriene groeivertraging, embryonaal verlies, gedragsstoornissen. (311)

## 11.17 Foliumzuur

### 11.17.1 Contra-indicaties

- Vitamine B12-tekort: behandeling met hoge doses foliumzuur kan een tekort aan vitamine B12 maskeren. Bij pernicieuze anemie wordt bij monotherapie met foliumzuur enkel de anemie gecorrigeerd, maar niet de neurologische verschijnselen. (1)

### 11.17.2 Ongewenste effecten

- Foliumzuur wordt over het algemeen goed verdragen. (2)
- Maagdarmstoornissen en overgevoelighedsreacties zijn zelden gemeld. (2)

### 11.17.3 Interacties

- Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur).(1)
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine en feneturide) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag). (1)
- Foliumzuurtekorten kunnen worden veroorzaakt door geneesmiddelen zoals anti-epileptica, orale contraceptiva, antituberculose geneesmiddelen, alcohol, glucarpidase en foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat, pyrimethamine, triamteren, trimethoprim en sulfonamiden. In sommige gevallen, zoals tijdens behandeling met methotrexaat of anti-epileptica, kan vervangende therapie met folinezuur of foliumzuur nodig zijn om te voorkomen dat megaloblastaire anemie ontstaat; foliumzuursuppletie heeft naar verluidt in enkele gevallen de serum-fenytoïneconcentraties verlaagd en de mogelijkheid bestaat dat een dergelijk effect ook optreedt bij anti-epileptica op basis van barbituraten. (2)

### 11.17.4 Bijzondere voorzorgen

- Foliumzuur mag nooit alleen of met onvoldoende hoeveelheden vitamine B12 worden gegeven voor de behandeling van niet-gediagnosticeerde megaloblastaire anemie, aangezien foliumzuur een hematopoëtische respons kan veroorzaken bij patiënten met een megaloblastaire anemie als gevolg van een vitamine B12-tekort zonder verergering van de neurologische symptomen te voorkomen. Dit maskeren van de ware deficiëntietoestand kan leiden tot ernstige neurologische schade, zoals subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg. (2)

## 11.18 Magnesium

### 11.18.1 Ongewenste effecten

- Voornamelijk gastro-intestinaal (diarree, buikpijn). (1) Inname met voedsel kan het optreden van diarree verminderen. Chronische diarree bij langdurig gebruik kan leiden tot een onbalans van elektrolyten. (2)
- Voor patiënten met nierfalen is er een risico op hypermagnesemie, met blozen, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, sedatie.(313).

### 1.18.2 Interacties

- Magnesiummalabsorptie met PPI's.(314)

- Orale magnesiumzouten verminderen de absorptie van tetracyclines en bisfosfonaten, en de doses moeten een aantal uren uit elkaar liggen. (2)

## 11.19 Riboflavine (vitamine B2)

### 11.19.1 Bijzondere voorzorgen

- Grote doses riboflavine leiden tot een heldergele verkleuring van de urine die bepaalde laboratoriumtests kan verstoren. (2)

## 11.20 Vitamine B12

### 11.20.1 Ongewenste effecten

- Allergische overgevoeligheidsreacties zijn zelden opgetreden na cyanocobalamine en hydroxocobalamine en omvatten huidreacties zoals huiduitslag en jeuk, en anafylaxie. (2)
- Andere gemelde ongewenste effecten van cyanocobalamine en hydroxocobalamine zijn gastro-intestinale stoornissen, koorts, koude rillingen, opvliegers, duizeligheid, malaise, acneform en bullous eruptions, en tremor. Hoofdpijn, paresthesie en chromaturie zijn voorgekomen met hydroxocobalamine. (2)
- Hartritmestoornissen als gevolg van hypokaliëmie zijn opgetreden bij het begin van de parenterale behandeling met hydroxocobalamine. (2)

### 11.20.2 Interacties

Het is onwaarschijnlijk dat veel van deze interacties van klinisch belang zijn, maar er moet rekening mee worden gehouden bij het uitvoeren van analyses voor bloedconcentraties. (2)

- De absorptie van vitamine B12 uit het maagdkanaal kan worden verminderd door neomycine, aminosalicylzuur, histamine H2-antagonisten, omeprazol en colchicine. (2)
- Serumconcentraties kunnen dalen door gebruik van orale anticonceptiemiddelen. (2)
- Vitamine b12 malabsorptie met PPI's.(314)
- Parenteraal chlooramfenicol kan het effect van vitamine B12 bij bloedarmoede verminderen. (2)

### 11.20.3 Bijzondere voorzorgen

- Cyanocobalamine of hydroxocobalamine moet, indien mogelijk, niet worden gegeven aan patiënten met een vermoeden van vitamine B12-tekort zonder eerst de diagnose te bevestigen. (2)
- Regelmatige controle van het bloed is raadzaam. (2)
- Gebruik van doses van meer dan 10 microgram per dag kan een hematologische respons veroorzaken bij patiënten met een foliumzuurtekort; willekeurig gebruik kan de precieze diagnose verhullen. (2)
- Omgekeerd kan foliumzuur een vitamine B12 tekort maskeren. (2)
- Cyanocobalamine mag niet worden gebruikt voor de ziekte van Leber of amblyopie, omdat deze optische neuropathieën verder kunnen degenereren. (2)

## 12 Referenties

1. BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2023].
2. Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
3. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2021;325: 2357-69.
4. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld A, Li Y, Severt L, Stokes JT, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology* 2022.
5. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. 2018;38: 1622-31.
6. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener H-C, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology* 2021;17: 501-14.
7. SIGN. Pharmacological management of migraine. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>; last accessed 01/06/2022 2022.
8. NICE. Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults. NICE Clinical Guideline 2021.
9. Bendsdorp AJ, Bouma MD, F., Schep-Akkerman AE, Tellegen EVdS, R., Van Krimpen J, Verburg-Oorthuizen AFE. NHG-Standaard Hoofdpijn (M19). NHG 2021.
10. Ducros A, de Gaalon S, Roos C, Donnet A, Giraud P, Guégan-Massardier E, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue neurologique* 2021;177: 734-52.
11. Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, de Gaalon S, Donnet A, Giraud P, et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. *Revue neurologique* 2021;177: 753-9.
12. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *The journal of headache and pain* 2022;23: 67.
13. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingshurst L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93: 487-99.
14. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019;93: 500-9.
15. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2020;40: 1026-44.
16. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Archives of internal medicine* 2000;160: 3486-92.
17. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for Treatment of Migraine Headache. 2010;50: 819-33.

18. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: Cd008041.
19. Boureau F, Joubert J, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-Blind Comparison of An Acetaminophen 400 mg-Codeine 25 mg Combination Versus Aspirin 1000 mg and Placebo in Acute Migraine Attack. *1994;14: 156-61.*
20. Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G, Lange R, et al. Efficacy of 1,000 mg Effervescent Acetylsalicylic Acid and Sumatriptan in Treating Associated Migraine Symptoms. *European neurology* 2004;52: 50-6.
21. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004;24: 947-54.
22. Lange R, Schwarz J, Hohn M. Acetylsalicylic Acid Effervescent 1000 mg (Aspirin®) in Acute Migraine Attacks; A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled Parallel Group Study. *2000;20: 663-7.*
23. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin Is Efficacious for the Treatment of Acute Migraine. *2005;45: 283-92.*
24. MacGregor EA, Dowson A, Davies PTG. Mouth-Dispersible Aspirin in the Treatment of Migraine: A Placebo-Controlled Study. *2002;42: 249-55.*
25. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: CD008783.
26. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1999;19: 232-40.
27. Diener HC, Montagna P, Gács G, Lyczak P, Schumann G, Zöllner B, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2006;26: 537-47.
28. Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, Pearlman SH, Sorrentino JV, Quiring JN, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia : an international journal of headache* 2010;30: 1336-45.
29. Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, et al. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2007;27: 29-34.
30. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: CD008039.
31. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *2001;41: 665-79.*
32. Kellstein D, Lipton R, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans F, Stewart W, et al. Evaluation of a Novel Solubilized Formulation of Ibuprofen in the Treatment of Migraine Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. *2000;20: 233-43.*
33. EMSASI T, Diener H, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, et al. Placebo-Controlled Comparison of Effervescent Acetylsalicylic Acid, Sumatriptan and Ibuprofen in the Treatment of Migraine Attacks. *2004;24: 947-54.*
34. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan Jr. RE, Lipton RB. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. *2006;46: 444-53.*
35. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80: 720-3.
36. Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *The journal of headache and pain* 2007;8: 175-9.



37. Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, et al. Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. 2006;46: 264-75.
38. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. International journal of clinical pharmacology research 1998;18: 145-50.
39. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013: CD009455.
40. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. Jama 2007;297: 1443-54.
41. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache 2005;45: 983-91.
42. Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM, Aurora SK, Gold M, Investigators tCS. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine. 2008;15: 420-7.
43. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. The journal of headache and pain 2016;17: 113.
44. Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. European journal of neurology 2022;29: 350-7.
45. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Archives of neurology 1998;55: 210-7.
46. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. Headache 2005;45: 973-82.
47. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia : an international journal of headache 2005;25: 776-87.
48. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Jr., Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006;46: 444-53.
49. Novartis. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine with sumatriptan in the acute treatment of migraine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01248468>.
50. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccacese M, Prudenzeno MP, Livrea P. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. The journal of headache and pain 2012;13: 669-75.
51. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Prochlorperazine Versus Metoclopramide for Emergency Department Treatment of Migraine Headache. Annals of emergency medicine 1995;26: 541-6.
52. Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, Durmuş U, et al. Intravenous metoclopramide in the treatment of acute migraines: A randomized, placebo-controlled trial. 2019;139: 334-9.
53. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. The American journal of emergency medicine 1996;14: 262-4.
54. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. Annals of emergency medicine 1990;19: 1083-7.
55. Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. Headache 2007;47: 1169-77.

56. Pascual J, Falk R, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, et al. Consistent Efficacy and Tolerability of Almotriptan in the Acute Treatment of Multiple Migraine Attacks: Results of a Large, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *2000;20: 588-96.*
57. Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *2001;57: 1811-7.*
58. Dowson AJ, Massiou H, Láinez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache 2002;22: 453-61.*
59. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache 2005;45: 874-82.*
60. Mathew NT, Finlayson G, Smith TR, Cady RK, Adelman J, Mao L, et al. Early intervention with almotriptan: results of the AEGIS trial (AXERT Early Migraine Intervention Study). *Headache 2007;47: 189-98.*
61. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-Del-Rio M, Jimenez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache 2007;47: 1152-68.*
62. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *European neurology 2002;47: 99-107.*
63. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache 2003;23: 869-76.*
64. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000;54: 156-63.*
65. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache 2003;43: 214-22.*
66. Sakai F, Diener HC, Ryan R, Poole P. Eletriptan for the acute treatment of migraine: results of bridging a Japanese study to Western clinical trials. *Curr Med Res Opin 2004;20: 269-77.*
67. Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology 2002;59: 1210-7.*
68. Sheftell F, Ryan R, Pitman V. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *Headache 2003;43: 202-13.*
69. Stark R, Dahlöf C, Haughie S, Hettiarachchi J. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia : an international journal of headache 2002;22: 23-32.*
70. Steiner T, Diener H-C, MacGregor E, Schoenen J, Muirhead N, Sikes C. Comparative Efficacy of Eletriptan and Zolmitriptan in the Acute Treatment of Migraine. *2003;23: 942-52.*
71. Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2005;30: 521-32.*
72. Goldstein J, Keywood C. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache 2002;42: 41-8.*
73. Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The Triptan Formulations. *CNS drugs 2003;17: 431-47.*
74. Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. *Headache 2002;42 Suppl 2: S84-92.*
75. Ashcroft DM, Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety 2004;13: 73-82.*

76. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. *Headache* 1997;37: 640-5.
77. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology* 1997;49: 1485-90.
78. Bates D, Winter P. Efficacy and tolerability of naratriptan tablets (0.1–2.5mg) in the acute treatment of migraine. *European journal of neurology* 1999;5: S48-59.
79. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *European neurology* 1999;42: 173-9.
80. Schoenen J, Jones M, Kane K, van Assche P, Saiers J. Naratriptan 2.5 mg tablets have a similar efficacy in the acute treatment of migraine as zolmitriptan 2.5 mg tablets, but exhibit a longer duration of action and are better tolerated: results of a comparator study. AAN Toronto 1999 1999.
81. Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther* 2000;22: 970-80.
82. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2001;21: 129-36.
83. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan O22 Study Group. *Headache* 1998;38: 281-7.
84. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, Getson A, Amaraneni PG, Solbach MP, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology* 1998;51: 773-81.
85. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobozzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral Rizatriptan Versus Oral Sumatriptan: A Direct Comparative Study in the Acute Treatment of Migraine. 1998;38: 748-55.
86. Inc. MC. Maxalt (rizatriptan) tablets. Physicians Desk Reference Montvale, New Jersey: Medical Economics Company 1999: 1822-7.
87. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, et al. Crossover Comparison of Rizatriptan 5 mg and 10 mg Versus Sumatriptan 25 mg and 50 mg in Migraine. 1998;38: 737-47.
88. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, et al. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1999;19: 525-30.
89. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;2012: CD008615.
90. 160-104. A multicentre, double-blind, placebo controlled, parallel group study of two dose levels of oral eletriptan and two dose levels of oral sumatriptan given for the acute treatment of migraine. Pfizer clinical trial report (unpublished data) 1998.
91. Bussone G, Manzoni GC, Cortelli P, Roncolato M, Fabbri L, Benassuti C. Efficacy and tolerability of sumatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2000;21: 272-8.
92. Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26: 214-23.
93. Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995;45: S5-9.
94. Dahlöf CG, Hauge AW, Olesen J. Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2009;29 Suppl 2: 7-16.

95. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine Versus Sumatriptan Succinate in the Early Treatment of Migraine: Results From the ASSET trial. 2005;45: 973-82.
96. Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2007;29: 99-109.
97. Jelinski SE, Becker WJ, Christie SN, Ahmad FE, Pryse-Phillips W, Simpson SD. Pain free efficacy of sumatriptan in the early treatment of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2006;33: 73-9.
98. Kolodny A, Polis A, Battisti WP, Johnson-Pratt L, Skobieranda F. Comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg tablets and sumatriptan 25 mg and 50 mg tablets. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004;24: 540-6.
99. Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, Ishkanian G, Sands G, Le VH, et al. Valdecoxib for Treatment of a Single, Acute, Moderate to Severe Migraine Headache. 2005;45: 1151-62.
100. Lines CR, Vandormael K, Malbecq W. A comparison of visual analog scale and categorical ratings of headache pain in a randomized controlled clinical trial with migraine patients. *Pain* 2001;93.
101. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T, et al. Sumatriptan for the Range of Headaches in Migraine Sufferers: Results of the Spectrum Study. 2000;40: 783-91.
102. Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstetrics and gynecology* 2003;102: 835-42.
103. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and Safety of Sumatriptan Tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the Acute Treatment of Migraine: Defining the Optimum Doses of Oral Sumatriptan. 1998;38: 184-90.
104. Pini LA, Fabbri L, Cavazzuti L. Efficacy and safety of sumatriptan 50 mg in patients not responding to standard care, in the treatment of mild to moderate migraine. The Sumatriptan 50 mg Italian Study Group. *International journal of clinical pharmacology research* 1999;19: 57-64.
105. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995;45: S10-4.
106. Savani N, Brautaset NJ, Reunanen M, Szirmai I, Ashford EA, Hassani H, et al. A double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of 50 mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. Sumatriptan Tablets S2CM07 Study Group. *International journal of clinical practice Supplement* 1999;105: 7-15.
107. Sheftell FD, Dahlöf CG, Brandes JL, Agosti R, Jones MW, Barrett PS. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005;27: 407-17.
108. Tfelt-Hansen P, Bach FW, Daugaard D, Tsiropoulos I, Riddersholm B. Treatment with sumatriptan 50 mg in the mild phase of migraine attacks in patients with infrequent attacks: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The journal of headache and pain* 2006;7: 389-94.
109. Winner P, Mannix LK, Putnam DG, McNeal S, Kwong J, O'Quinn S, et al. Pain-free results with sumatriptan taken at the first sign of migraine pain: 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Mayo Clinic proceedings* 2003;78: 1214-22.
110. Group TOsD-dS. Sumatriptan--an oral dose-defining study. *European neurology* 1991;31: 300-5.
111. Dodick DW. Almotriptan Increases Sustained Pain-Free Outcomes in Acute Migraine: Results From Three Controlled Clinical Trials. 2002;42: 21-7.
112. Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. *Journal of neurology* 1991;238 Suppl 1: S66-9.

113. Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener HC, et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2000;20: 30-8.
114. Goadsby PJ, Zagami AS, Anthony M, Lance JW, Donnan GA, Bladin PF, et al. Oral sumatriptan in acute migraine. *The Lancet* 1991;338: 782-3.
115. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative Efficacy of Eletriptan 40 mg Versus Sumatriptan 100 mg. 2003;43: 214-22.
116. Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, et al. Tolfenamic Acid Rapid Release Versus Sumatriptan in the Acute Treatment of Migraine: Comparable Effect in a Double-Blind, Randomized, Controlled, Parallel-Group Study. 1998;38: 201-7.
117. Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, Roncolato M, Zerbini O. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *Journal of neurology* 1994;241: 138-44.
118. Patten JP. Clinical experience with oral sumatriptan: a placebo-controlled, dose-ranging study. Oral Sumatriptan Dose-defining Study Group. *Journal of neurology* 1991;238 Suppl 1: S62-5.
119. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, Zerbini O, Bamfi F. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. The Oral Sumatriptan Italian Study Group. *The Journal of international medical research* 1995;23: 96-105.
120. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *The Lancet* 1995;346: 923-6.
121. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Archives of neurology* 1996;53: 1132-7.
122. Kaniecki R, Ruoff G, Smith T, Barrett PS, Ames MH, Byrd S, et al. Prevalence of migraine and response to sumatriptan in patients self-reporting tension/stress headache. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22: 1535-44.
123. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;2012: CD009665.
124. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, Volinsky FG, Brickman K, Davis RL, et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Annals of emergency medicine* 1995;25: 464-9.
125. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994;44: 1587-92.
126. Bousser MG, D'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group. *Journal of internal medicine* 1993;234: 211-6.
127. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H, Jr. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *Jama* 1991;265: 2831-5.
128. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993;43: 1363-8.
129. Cady RC, Ryan R, Jhingran P, O'Quinn S, Pait DG. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine* 1998;158: 1013-8.
130. Dahlöf C, Hogenhuis L, Olesen J, Petit H, Ribbat J, Schoenen J, et al. Early clinical experience with subcutaneous naratriptan in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. 1998;5: 469-77.
131. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1999;19: 581-8; discussion 42.
132. Diener HC, Tfelt-Hansen P, de Beukelaar F, Ferrari MD, Olesen J, Dahlöf C, et al. The efficacy and safety of sc alniditan vs. sc sumatriptan in the acute treatment of migraine: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2001;21: 672-9.
133. Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. *Obstetrics and gynecology* 1995;86: 911-6.
  134. Treatment of Migraine Attacks with Sumatriptan. 1991;325: 316-21.
  135. Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. United Kingdom Study Group. *Headache* 1994;34: 559-63.
  136. Henry P, d'Allens H. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. French Migraine Network Bordeaux-Lyon-Grenoble. *Headache* 1993;33: 432-5.
  137. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, Krøis EH, Pedersen OS. Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1995;15: 423-9.
  138. Mathew NT, Dexter J, Couch J, Flamenbaum W, Goldstein J, Rapoport A, et al. Dose Ranging Efficacy and Safety of Subcutaneous Sumatriptan in the Acute Treatment of Migraine. *Archives of neurology* 1992;49: 1271-6.
  139. Mushet GR, Cady RK, Baker CC, Clements B, Gutterman DL, Davis R. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. *Clin Ther* 1996;18: 687-99.
  140. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. *European neurology* 1991;31: 323-31.
  141. Russell MB, Holm-Thomsen OE, Rishøj Nielsen M, Cleal A, Pilgrim AJ, Olesen J. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1994;14: 291-6.
  142. data) SBU. A double-blind, randomised, placebo controlled, crossover study to assess return of headache in patients treated with 6 mg subcutaneous sumatriptan early or late in a migraine attack; with optional open-label doses to assess pattern of use of sumatriptan over the subsequent 72 hour period. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>.
  143. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS, Freitag FG, Smith TR, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2004;24: 596-602.
  144. Schulman EA, Cady RK, Henry D, Batenhorst AS, Putnam DG, Watson CB, et al. Effectiveness of Sumatriptan in Reducing Productivity Loss Due to Migraine: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mayo Clinic proceedings* 2000;75: 782-9.
  145. data) Spau. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, single-attack study of sumatriptan 6 mg injection in the treatment of moderate-to-severe migraine present upon awakening. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>.
  146. Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M. Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine: two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. *Clin Ther* 2006;28: 1582-91.
  147. Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, Abushouk AI, Ghanem E, Pallanti R, et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2018;39: 31-44.
  148. Rao AS, Gelaye B, Kurth T, Dash PD, Nitchie H, Peterlin BL. A Randomized Trial of Ketorolac vs Sumatriptan vs Placebo Nasal Spray (KSPN) for Acute Migraine. 2016;56: 331-40.
  149. Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study). *Headache* 2015;55: 88-100.

150. Djupesland PG, Docekal P. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: A randomised, placebo-controlled study. *Cephalgia : an international journal of headache* 2010;30: 933-42.
151. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA. Intranasal sumatriptan study with high placebo response in Taiwanese patients with migraine. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2007;70: 39-46.
152. Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006;46: 212-22.
153. Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004;62: 883-7.
154. S2B-340. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate two dose levels (10 mg and 20 mg) of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of a migraine attack with an optional repeat dose for headache recurrence. <https://www.gskclinicalstudyregister.com/>.
155. Peikert A, Becker WJ, Ashford EA, Dahlof C, Hassani H, Salonen RJ. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. *European journal of neurology* 1999;6: 43-9.
156. Diamond S, Elkind AH, Jackson RT, Ryan RE, Debussey S, Asgharnejad MJAofm. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the treatment of migraine. 1998;7 3: 234-40.
157. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology* 1997;49: 1225-30.
158. Salonen R, Ashford E, Dahlöf C, Dawson R, Gilhus NE, Lüben V, et al. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. International Intranasal Sumatriptan Study Group. *Journal of neurology* 1994;241: 463-9.
159. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. The Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. *European neurology* 1991;31: 332-8.
160. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014: CD008616.
161. 311CIL/0099. A multicentre, randomised, double-blind trial to compare the efficacy and safety of ZOMIG 2.5 mg, NARAMIG 2.5 mg and placebo in the acute treatment of adult patients with migraine. Astra Zeneca 2000.
162. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Färkkilä M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS drugs* 2003;17: 653-67.
163. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002;58: 1660-5.
164. Dowson A, MacGregor E, Purdy R, Becker W, Green J, Levy S. Zolmitriptan Orally Disintegrating Tablet is Effective in the Acute Treatment of Migraine. 2002;22: 101-6.
165. Klapper J, Lucas C, Røsjø Ø, Charlesworth B. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild. *Cephalgia : an international journal of headache* 2004;24: 918-24.
166. Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlman S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 381-9.
167. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K. Comparison of Rizatriptan 10 Mg vs. Zolmitriptan 2.5 Mg in the Acute Treatment of Migraine. 2000;20: 455-61.
168. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49: 1210-8.

169. Ryan RE, Diamond S, Giammarco RAM, Aurora SK, Reed RC, Fletcher PE. Efficacy of Zolmitriptan at Early Time-Points for the Acute Treatment of Migraine and Treatment of Recurrence. *CNS drugs* 2000;13: 215-26.
170. Sakai F, Iwata M, Tashiro K, Itoyama Y, Tsuji S, Fukuuchi Y, et al. Zolmitriptan is effective and well tolerated in Japanese patients with migraine: a dose-response study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22: 376-83.
171. Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997;49: 1219-25.
172. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2003;23: 942-52.
173. Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Oral Tablet in the Acute Treatment of Menstrual Migraine. *CNS drugs* 2006;20: 1019-26.
174. Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996;46: 522-6.
175. Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, et al. Zolmitriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *European journal of neurology* 1998;5: 535-43.
176. Dodick DW, Kost J, Assaid C, Lines C, Ho TW. Sustained pain freedom and no adverse events as an endpoint in clinical trials of acute migraine treatments: Application to patient-level data from a trial of the CGRP receptor antagonist, telcagepant, and zolmitriptan. 2011;31: 296-300.
177. Spierings EL, Rapoport AM, Dodick DW, Charlesworth B. Acute treatment of migraine with zolmitriptan 5 mg orally disintegrating tablet. *CNS drugs* 2004;18: 1133-41.
178. Dodick D, Brandes J, Elkind A, Mathew N, Rodichok L. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS drugs* 2005;19: 125-36.
179. Gawel M, Aschoff J, May A, Charlesworth BR. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine--results from phase 1 of the REALIZE Study. *Headache* 2005;45: 7-16.
180. Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J, Diener HC, Dahlöf CG, Mateos V, et al. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta neurologica Scandinavica* 2007;115: 34-40.
181. Göbel H, Winter P, Boswell D, Crisp A, Becker W, Hauge T, et al. Comparison of naratriptan and sumatriptan in recurrence-prone migraine patients. Naratriptan International Recurrence Study Group. *Clin Ther* 2000;22: 981-9.
182. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Archives of neurology* 2001;58: 944-50.
183. Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, Bussone G. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan. *Neurological Sciences* 2011;32: 99-104.
184. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Røsjø Ø, Millson DS. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *European journal of neurology* 2001;8: 237-45.
185. Gallagher RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A Comparative Trial of Zolmitriptan and Sumatriptan for the Acute Oral Treatment of Migraine. 2000;40: 119-28.
186. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: CD008541.
187. Derosier F, Sheftell F, Silberstein S, Cady R, Ruoff G, Krishen A, et al. Sumatriptan-Naproxen and Butalbital: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. 2012;52: 530-43.



188. Lipton RB, Stewart WF, editors. Acute migraine therapy: Do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*; 1999.
189. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination Treatment for Menstrual Migraine and Dysmenorrhea Using Sumatriptan–Naproxen: Two Randomized Controlled Trials. *Obstetrics & Gynecology* 2009;114.
190. Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, et al. Fixed-Dose Sumatriptan and Naproxen in Poor Responders to Triptans With a Short Half-Life. 2009;49: 971-82.
191. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, Couch JR, Byrd SC, Ames MH, et al. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. 2008;71: 114-21.
192. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology* 2019;10: 1577.
193. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. 2014;34: 114-25.
194. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2019;394: 737-45.
195. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *The New England journal of medicine* 2019;381: 142-9.
196. Lipton RB. Safety and Efficacy Study in Adult Subjects With Acute Migraines. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235479>, last accessed on 06/03/2023 2018.
197. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. *The New England journal of medicine* 2019;381: 2230-41.
198. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322: 1887-98.
199. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2016;36: 887-98.
200. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2019;14: e0212785.
201. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983;23: 188-90.
202. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987;27: 372-4.
203. van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1997;17: 596-9.
204. Li P. Double-blind therapeutic effect of beta-blockers on menopausal migraine. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases* 2006;9: 120–1.
205. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Strenge H, Averkina N, et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2007;27: 1024-32.
206. Yang Y, Wang G. Observation on the efficacy of propranolol in preventing menopausal migraine. *Chinese Journal of Misdiagnosis* 2006;6: 4760-1.
207. Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. *Acta neurologica Scandinavica* 1974;50: 651-6.

208. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *Journal of neurology* 2004;251: 943-50.
209. Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. *Acta neurologica Scandinavica* 1986;73: 490-2.
210. Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. *Acta neurologica Scandinavica* 1986;73: 423-7.
211. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, Hirsch E, Feve J, Masson M, et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1989;9: 247-53.
212. Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1982;2: 165-70.
213. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2014;34: 523-32.
214. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta neurologica Scandinavica* 1984;69: 1-8.
215. Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *British medical journal* 1974;2: 699-701.
216. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Föh M, Grotemeyer KH, Scharafinski HW. [Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol]. *Fortschritte der Medizin* 1992;110: 268-72.
217. Yuan Q, Lu X. Preliminary randomized controlled trial of topiramate and propranolol to prevent migraine attacks. *Huaxi Pharmaceutical Journal* 2005;20: 182 -3.
218. Nambiar NJ, Aiyappa C, Srinivasa R. Oral riboflavin versus oral propranolol in migraine prophylaxis: An open label randomized controlled trial. 2011;16: 223-9.
219. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PloS one* 2015;10: e0130733.
220. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289: 65-9.
221. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2009;29: 921-7.
222. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019;160: 762-72.
223. Diamond S, Freitag F. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Q* 1993;4: 169-72.
224. Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. *Clinical neurology and neurosurgery* 1984;86: 17-20.
225. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981;21: 235-9.
226. Mentenopoulos G, Manafi T, Logothetis J, Bostantzopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1985;5 Suppl 2: 135-40.
227. Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E. Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1985;5 Suppl 2: 173-5.

228. Sørensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1986;6: 7-14.
229. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31: 650-7.
230. Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis. A double-blind trial. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 1997;55: 536-41.
231. Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29: 219-24.
232. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2002;22: 209-21.
233. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 1992;19: 340-5.
234. Shimell CJ, Fritz VU, Levien SL. A comparative trial of flunarizine and propranolol in the prevention of migraine. *S Afr Med J* 1990;77: 75-7.
235. Soyka D, Oestreich W. Therapeutic effectiveness of flunarizine and propranolol in the interval therapy of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1987;7: 467-8.
236. Soyka D, Oestreich W. Flunarizine versus propranolol in migraine prophylaxis—A multicenter double-blind study in 12 hospitals. *Nervenheilkunde* 1987;6: 177-83.
237. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2012;13: 80-6.
238. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: Cd010610.
239. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for Migraine Prevention A Randomized Controlled Trial. *Jama* 2004;291: 965-73.
240. de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, Pellicoro M, Guido M, Serpino C, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *Clinical Neurophysiology* 2007;118: 2297-304.
241. Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2007;6: 1054-62.
242. Edwards KR, Glantz MJ, Norton JA, Cross N. Prophylactic treatment of episodic migraine with topiramate: a double-blind, placebo-controlled trial in 30 patients. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2000;20: 265-435.
243. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007;47: 402-12.
244. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. *Headache* 2011;51: 18-30.
245. Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurological Sciences* 2004;25: 245-50.
246. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, Group ftM-S. Topiramate in Migraine Prevention: Results of a Large Controlled Trial. *Archives of neurology* 2004;61: 490-5.
247. Silberstein SD, Hulihan J, Rezaul Karim M, Wu S-C, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: A randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clinical Therapeutics* 2006;28: 1002-11.

248. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in Migraine Prevention: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2001;41: 968-75.
249. Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020;24: 5734-41.
250. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;44: 647-51.
251. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2014;24: 1289-97.
252. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015;18: 45-8.
253. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *The International journal of neuroscience* 2012;122: 60-8.
254. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clinical neuropharmacology* 2005;28: 277-9.
255. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. *Headache* 2011;51: 554-8.
256. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *The journal of headache and pain* 2021;22: 21.
257. Rahimdel A, Zeinali A, Yazdian-Anari P, Hajizadeh R, Arefnia E. Effectiveness of Vitamin B2 versus Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: a randomized clinical trial. *Electronic physician* 2015;7: 1344-8.
258. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013: Cd010608.
259. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1997;17: 109-12.
260. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1973;36: 684-90.
261. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache* 1981;21: 105-9.
262. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Archives of neurology* 1987;44: 486-9.
263. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016;87: 1127-32.
264. Wang F, Wang J, Cao Y, Xu Z. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Regional anesthesia and pain medicine* 2020;45: 323-30.
265. Dos Santos JBR, da Silva MRR. Small molecule CGRP receptor antagonists for the preventive treatment of migraine: A review. *European journal of pharmacology* 2022;922: 174902.
266. Tao X, Yan Z, Meng J, Wang W, Dai Q, Zhou Q, et al. The efficacy and safety of atogepant for the prophylactic treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials. *The journal of headache and pain* 2022;23: 19.

267. Allergan. NCT03700320; Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03700320> 2021.
268. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *The New England journal of medicine* 2021;385: 695-706.
269. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology* 2020;19: 727-37.
270. Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, Wierzbowski AK, Neilson C, Mansouri B, et al. Vitamins and Minerals for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2019;46: 224-33.
271. Tarighat Esfanjani A, Mahdavi R, Ebrahimi Mameghani M, Talebi M, Nikniaz Z, Safaiyan A. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biological trace element research* 2012;150: 42-8.
272. Mahdavi R, Tarighat Esfanjani A, Ebrahimi M, Talebi M, Ghaem Maghami SJ. Effects of oral magnesium for migraine prophylaxis. *Pharm Sci* 2009;15: 103-8.
273. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnesium research* 2008;21: 101-8.
274. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1996;16: 257-63.
275. Khorvash F, Bagheri L, Ghasemi M, Ghaed-Amini A, Maracy MR. Coenzyme q10 in migraine prophylaxis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *J Isfahan Med School* 2016;33: 1904-11.
276. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. 2005;64: 713-5.
277. Liampas IN, Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Dastamani M, Aslanidou P, et al. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A systematic review. *Acta neurologica Scandinavica* 2020;142: 108-20.
278. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Vikelis M, Dardiotis E. Endogenous Melatonin Levels and Therapeutic Use of Exogenous Melatonin in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache* 2020;60: 1273-99.
279. Richer L, Billingham L, Lindsell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: Cd005220.
280. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48: 103-7.
281. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW, Committee obotAMS. Efficacy of Zolmitriptan Nasal Spray in Adolescent Migraine. *Pediatrics* 2007;120: 390-6.
282. Jeric M, Surjan N, Jelacic Kadic A, Riva N, Puljak L. Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List: A systematic review and GRADE evidence synthesis. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2018;38: 1592-607.
283. Shamlilian TA, Kane RL, Ramakrishnan R, Taylor FR. Migraine in Children: Preventive Pharmacologic Treatments. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2013.
284. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43: 601-10.
285. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2020;174: 341-9.

286. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2010;30: 1426-34.
287. MacLennan, Suzanna C., Wade FM, Forrest KML, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-Dose Riboflavin for Migraine Prophylaxis in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2008;23: 1300-4.
288. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electronic physician* 2018;10: 6279-85.
289. McKinley EC, Lay CL, Rosenson RS, Chen L, Chia V, Colantonio LD, et al. Risk for ischemic stroke and coronary heart disease associated with migraine and migraine medication among older adults. *The journal of headache and pain* 2021;22: 124.
290. Li H, Mawanda F, Mitchell L, Zhang X, Goodloe R, Vincent M, et al. Potential Channeling Bias in the Evaluation of Cardiovascular Risk: The Importance of Comparator Selection in Observational Research. *Pharmaceutical medicine* 2022;36: 247-59.
291. BCFI/CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2017.
292. BCFI/CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2015.
293. BCFI/CBIP. Hoofdpijn door overmatig gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2006.
294. BCFI/CBIP. AINS: néphrotoxicité chez de jeunes adultes en bonne santé. *Folia Pharmacotherapeutica* août 2020.
295. BCFI/CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). *Folia Pharmacotherapeutica* mei 2019.
296. BCFI/CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* juni 2016.
297. BCFI/CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2015.
298. BCFI/CBIP. Traitement des migraines pendant la grossesse. *Folia Pharmacotherapeutica* avril 2022.
299. BCFI/CBIP. Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* oktober 2018.
300. BCFI/CBIP. Tremblements d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* janvier 2018.
301. BCFI/CBIP. Grossesse et allaitement: prise en charge des nausées et vomissements *Folia Pharmacotherapeutica* mars 2020.
302. BCFI/CBIP. Het serotoninesyndroom. *Folia Pharmacotherapeutica* mei 2016.
303. BCFI/CBIP. Droge ogen door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* mei 2021.
304. BCFI/CBIP. Alopecia en geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* juli 2016.
305. BCFI/CBIP. Bewegingsstoornissen door medicatie. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2021.
306. BCFI/CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* januari 2018.
307. BCFI/CBIP. Abus de venlafaxine. *Folia Pharmacotherapeutica* février 2020.
308. BCFI/CBIP. ISRS et ISRN en fin de grossesse: risque d'hémorragie de délivrance. *Folia Pharmacotherapeutica* mai 2020.
309. BCFI/CBIP. Lamotrigine: ernstige huidreacties voorkomen *Folia Pharmacotherapeutica* januari 2020.
310. BCFI/CBIP. Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2015.
311. BCFI/CBIP. Effets indésirables de la mélatonine. *Folia Pharmacotherapeutica* avil 2019.

312. BCFI/CBIP. Priapisme d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* octobre 2021.
313. BCFI/CBIP. Crampes musculaires: la quinine toujours à déconseiller, le magnésium n'est pas à recommander. *Folia Pharmacotherapeutica* avril 2018.
314. BCFI/CBIP. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): publications récentes et situation actuelle. *Folia Pharmacotherapeutica* novembre 2016.







Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV