

Jeg vil takke for oppdraget med å være ekstern reviewer på «National klinisk retningslinje for ikke-medicinsk behandling af hovedpinesygdomme», og for muligheten til å bidra inn i dette viktige arbeidet.

Disclaimer - Jeg, Espen Saxhaug Kristoffersen MD, PhD er associate professor ved avdeling for allmenntidisin, Universitetet i Oslo og spesialist i nevrologi, overlege ved Akershus universitetssykehus. Jeg har bakgrunn som allmennpraktiserende lege, men er nå spesialist og overlege i nevrologi og jobber som hodepinespesialist ved Norges største nevrologiske avdeling med særskilt fokus på klinisk forskning og behandling av hodepinepasienter. Jeg har forskningskompetanse innen hodepine, er nestleder i Norsk hodepineselskap og medlem i Education committee i International Headache Society i tillegg til å sitte i flere av special interest groups i samme organisasjon. Jeg har deltatt i tilsvarende arbeid med å utarbeide de europeiske retningslinjene for Medication-Overuse Headache i regi av European Academy of Neurology (doi: 10.1111/ene.14268) og kjenner til metodologien som ligger til grunn ved slike retningslinjer.

Jeg har publisert sammen med, og har felles pågående prosjekter med flere forskere ved Danske hodepinesenter inkludert Jakob Møller Hansen. Jeg anser ikke dette som inhabilitet i dette oppdraget med å vurdere «National klinisk retningslinje for ikke-medicinsk behandling af hovedpinesygdomme» fra Nasjonalt Videnscenter for Hovedpine (retningslinjen vil heretter omtales som rapporten). Jeg uttaler meg som privatperson og ikke på vegne av mine arbeidsgivere.

Ikke-medisinsk behandling av hodepine er et område der det mangler robust evidens fra randomiserte kontrollerte studier og meta-analyser. Mye av litteraturen som er tilgjengelig, og slik det også er beskrevet i denne rapporten er basert på observasjonsstudier med varierende metodologisk styrke, høyst variabel diagnostisk presisjon av hodepinesykdommer og liten grad av pre-definerte og klinisk relevante utkomme (effekt mål). Svært få av studiene har vært gjennomført i samsvar med CONSORT og deres extension for non-pharmacological interventions. Dette er vektlagt i rapporten noe jeg finner positivt fordi det er svært viktig at man tar høyde for bias (som er gradert i rapporten) når man som behandler skal anbefale eller fraråde en behandling.

Grunnen for at ikke-medisinsk behandling er et viktig område, og at en slik rapport er velkommen er at pasientene i aller høyeste grad benytter seg av ikke-medisinsk behandling på tross av varierende evidens. Vi vet fra litteraturen at over 90% av alle de med hodepine > 14 dager per måned som oppsøker lege benytter seg av, eller har testet ikke-medisinsk behandling. Med tanke på ressursutnyttelsen i helsevesenet og de store direkte kostnadene for pasientene er det derfor viktig at man som behandler og i pasientforløp kan støtte seg til retningslinjer.

Rapporten er solid og bygger på god og anerkjent metodologi for slike retningslinjer. Søkestrategi er godt beskrevet, og relevante termer er benyttet i søkene. Det er en klar styrke for rapporten at man har innhentet ekstern ekspertise på metode som benyttes i søk og vurdering av evidens ved slikt arbeid med retningslinjer.

Mine følgende kommentarer er ment som innspill og er ikke konkrete krav til hva som må endres, men heller hva som etter min mening bør diskuteres i gruppen som er ansvarlig for rapporten.

Bør tittel på rapport reflektere at man kun gir råd for migrene og spenningshodepine?

I denne rapporten kan man med fordel enda tydeligere og tidligere i teksten definere hva man mener med ikke-medisinsk behandling da dette er et tilbakevendende diskusjonstema blant mange forskere og kliniske behandlere. Den amerikanske definisjonen av CAM (US National Center for Complementary and Alternative Medicine definition of CAM as “a group of diverse medical and health care systems, practices, and products that are not presently considered to be part of conventional medicine”) kan være til hjelp hvis man vil skille mellom «skolemedisin» og annen behandling. En del CAM tilbys også i den offentlige helsetjenesten så CAM er ikke ensbetydende med «alternativ» medisin.

Ved å publisere en slik rapport vil man sannsynligvis også oppleve at mange behandlere føler at de blir mistenkeliggjort og/eller satt i en kategori de mener at de ikke hører hjemme i (mange psykologer og fysioterapeuter vil f.eks være uenig i at deres arbeid er av ikke-medisinsk art). Dette må eier av rapporten være forberedt på og ved å være tydelig på hvor man henter definisjonen fra kan man på et vis bidra til at ikke rapporten undergraves fra starten av. Her er et lite forbehold fra min side om dansk-norsk forståelse av ikke-medisinsk

behandling. Dersom man mener non-pharmalogical treatment så kan dagens definisjon i innledningen bli stående.

Jeg savner en kort begrunnelse for valget av disse fem ulike behandlingsgruppene. Er det fordi disse er vanligst i Danmark? Er det fordi det mangler studier på andre former? Er det basert på pasientrepresentantenes ønske? Basert på litteraturen tenker jeg avgrensningen er adekvat, men jeg savner en begrunnelse. Dette baserer seg blant annet på det faktum at mange fysioterapeuter, kiropraktorer, naprapater og osteopater vil hevde at deres form for manuelle teknikker er det rette, mens her er de alle slått sammen til en gruppe. Videre er det svært mange andre ikke-medisinske (og betydelig mer «alternative») behandlingsformer som pasientene bruker, men som ikke er omtalt i denne rapporten.

Jeg er litt i tvil om det virkelig er tilstrekkelig data til å gi konkrete anbefalinger i alle disse PICO hvis man skal følge GRADE? Det er også mulig for rapporten å si at man ikke kan komme med en anbefaling. Dette bør man vurdere spesielt fordi hodepinesykdommer er så vanlig at det potensielt er svært mange mennesker som vil benytte seg av denne rapporten. Nå kommer som et eksempel akupunktur ved migrene ut med samme anbefaling av evidens som manipulasjonsbehandling på tross av at det foreligger flere studier som peker i retning av noen positive effekter ved akupunktur enn ved manipulasjonsbehandling.

PICO 1

Som angitt over så blir dette en veldig heterogen behandlingsform når man slår alle disse ulike formene for manipulasjon/mobilisering sammen.

Her bør det komme tydeligere frem at nakkesmerter for mange pasienter er en del av et migreaneanfall, og at det ikke er snakk om nakke-smerter som skyldes annen nakkepatologi. Det vil altså sannsynligvis ikke hjelpe å behandle en nakkesmerte som er en del av et definert og konkret migrene-attak. Dette er også en svakhet med de to studiene som er inkludert i analysen (ref 21 og 22 er samme studie). Kunnskapen om sammenhengen mellom nakkesmerter som del av forløpet ved migreneattak er økende, men det er lite bevissthet rundt dette hos pasienter, behandlere og leger.

Skal man gi en faglig anbefaling (om så svak) om mulig behandling hvis man mener at evidensen er lav? Jeg sier altså ikke at behandlingen virker/ikke virker, men det er veldig stor

heterogenitet i pasientgruppen. Ville man gitt denne anbefalingen for et medikament med tilsvarende datagrunnlag?

PICO 3

Det bør fremkomme om noen av studiene har sett på forskjellene mellom aerob og anaerob kondisjonstrening. Siden formålet med dette PICO er å svare på hvorvidt supervisert trening er bra så kan man vurdere om det bør nevnes i tekst at det ikke foreligger studier der man har sett på forskjellen mellom supervisert trening og ikke-supervisert, men bekreftet gjennomført trening, dvs studier det man vet at begge studie-gruppene faktisk har gjennomført trening.

PICO 5

Det er meget positivt at denne rapporten tar opp psykologisk behandling. Det er dog et felt der vi vet mindre om innholdet i behandlinger. Det er mange retninger innen psykologisk behandling og jeg støtter helt at dette står spesifisert slik det gjør under «gjennomgang av evidensen» i rapporten. Videre er resultatene av studier vanskelig å fortolke og det er stor usikkerhet knyttet til ekstern validitet fordi så mye avhenger av den som giver intervensjonen. Man bør egentlig skille mellom psykologisk behandling knyttet til konkret smertemestring (som veldig mange potensielt kan ha nytte av) og psykologisk behandling for de med en sikker og definert komorbiditet. Dette blir ytterligere utfordrende når man vet at komorbiditet i form av stress/angst/depresjon kan være enten assosiert/relatert til migrenesituasjonen, eller noe som ikke er direkte relatert til migrenesykdommen.

PICO 7

Godt dekket av dagens tekst og vurderinger.

PICO 9

Her kan man diskutere om endring i hodepinefrekvens og livskvalitet er relevante effektmål som vil fange opp en positiv betydning av pasientutdanning. Spesielt hvis man bruker hodepine-relatert livskvalitet (MIDAS) så måler dette livskvalitet i relasjon til antall hodepinedager og dersom hodepinefrekvens er uendret så vil livskvalitet også være uendret. I rapporten er også studier som har målt SF-36 og PGIC inkludert og det er en styrke for analysen.

PICO 2, 4, 6 og 8.

De samme generelle betraktningene som gjelder for PICO som omhandler migrene. Jeg har ingen studiespesifikke spørsmål til de inkluderte studiene.

Punkt 19.

Gjennomgående bør enhver ny behandlingsstudie for hodepine designes som RCTs. Slike RCTs må være meget robust designet og bør følge anbefalinger fra CONSORT og International Headache Society sine guidelines for clinical trials med relevante effektmål og lang nok oppfølgingstid.

Jeg vil støtte at man også legger til et punkt der man setter fokus på gode og robuste RCTs ved psykologisk behandling (både ved smertemestring og ved konkret angst/depresjon) ved både migrene og spenningshodepine.

Espen Saxhaug Kristoffersen

Oslo 05.02.2021

Kliniske retningslinjer – peer reviewer: Gert Brønfort

Efter at have gennemgået den Nationale kliniske retningslinje for ikke-medicinsk behandling af hovedpinesygdomme (migræne og spændingshovedpine) er jeg kommet til følgende konklusion:

- De litteratursøgningsstrategier, der er beskrevet og anvendt, følger aktuelle standarder med hensyn til omfattende brug af relevante databaser
- Metoden beskrevet og anvendt til kritisk evaluering af eksisterende kliniske retningslinjer, systematiske gennemgange og individuelle randomiserede kliniske forsøg, samt evidens vurdering, følger aktuelle standarder.
- Høringspartner involvering i gennemgangen af retningslinjerne følger gældende standarder
- Inkludering/ekskluderings regler for systematiske gennemgange og individuelle randomiserede forsøg er imidlertid ikke tilstrækkeligt begrundet og efterlader en væsentlig del af forsknings-evidensen uden for retningslinjerne
- Jeg anbefaler stærkt en omfattende redigering af retningslinjerne med udvidelse af evidens grundlaget

Jeg har valgt at illustrere den største svaghed - som er mangel på inklusion af relevant evidens i den planlagte retningslinje - ved udelukkende at fokusere på PICO 1 og 2. Årsagen er, at det er en del af litteraturen, som jeg er mest fortrolig med ved at have bidraget med både randomiserede forsøg og systematiske gennemgange som forsker. Det overordnede tema ser ud til at være valget mellem konsekvent at udelade randomiserede forsøg og systematiske gennemgange, som er publiceret før år 2000. Der gives ingen begrundelse for at udelade denne væsentlige del af litteraturen, som i nogle tilfælde er af højere metodisk kvalitet end undersøgelserne som er udvalgt for inklusion. Jeg er også uenig i mange af grundene til at udelukke både forsøg og systematiske gennemgange offentliggjort efter år 2000. Jeg vil forklare nærmere nedenfor med et par eksempler. Ser man på evidensen (inklusive referencerne), der blev brugt til retningslinje anbefalinger vedrørende PICOS 3-10, ser mønsteret ud til at være det samme som det, der blev fulgt for PICO 1 og 2.

[Bronfort 2001 Reason for exclusion](#) Unclear or wrong headache classification PICO2 PICO1

GB: I do not agree. Excerpts from the review: "Randomized clinical trials on chronic headache were included in this review if they compared SMT with a placebo or other interventions, and if they had at least 10 subjects in the SMT arm of the trial. The trials also had to have at least one patient-rated outcome measure such as headache pain severity, frequency, duration, improvement, analgesic use, disability, or quality of life. "Chronic headache" included, but was not limited to, tension-type, cervicogenic, and migraine headaches classified according to the International Headache Society (IHS) criteria (some studies were anticipated to predate or not adhere to the 1988 IHS classification system)."

All the highlighted studies on the next page should be part of the evidence

REVIEWS OF THE LITERATURE



Efficacy of Spinal Manipulation for Chronic Headache: A Systematic Review

Gert Bronfort, DC, PhD,^a Willem J.J. Assendelft, MD, PhD,^a Roni Evans, DC,^a Mitchell Haas, DC,^c and Lex Bouter, PhD^d



ABSTRACT

Background: Chronic headache is a prevalent condition with substantial socioeconomic impact. Complementary or alternative therapies are increasingly being used by patients to treat headache pain, and spinal manipulative therapy (SMT) is among the most common of these.

Objective: To assess the efficacy/effectiveness of SMT for chronic headache through a systematic review of randomized clinical trials.

Study Selection: Randomized clinical trials on chronic headache (tension, migraine and cervicogenic) were included in the review if they compared SMT with other interventions or placebo. The trials had to have at least 1 patient-rated outcome measure such as pain severity, frequency, duration, improvement, use of analgesics, disability, or quality of life. Studies were identified through a comprehensive search of MEDLINE (1966-1998) and EMBASE (1974-1998). Additionally, all available data from the Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, the Chiropractic Research Archives Collection, and the Manual, Alternative, and Natural Therapies Information System were used, as well as material gathered through the citation tracking, and hand searching of non-indexed chiropractic, osteopathic, and manual medicine journals.

Data Extraction: Information about outcome measures, interventions and effect sizes was used to evaluate treatment efficacy. Levels of evidence were determined by a classification system incorporating study validity and statistical significance of study results. Two authors independently extracted data and performed methodological scoring of selected trials.

Data Synthesis: Nine trials involving 683 patients with chronic headache were included. The methodological quality (validity) scores ranged from 21 to 87 (100-point scale). The trials were too heterogeneous in terms of patient clinical characteristic, control groups, and outcome measures to warrant statistical pooling. Based on predefined criteria, there is moderate evidence that SMT has short-term efficacy similar to amitriptyline in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache and migraine. SMT does not appear to improve outcomes when added to soft-tissue massage for episodic tension-type headache. There is moderate evidence that SMT is more efficacious than massage for cervicogenic headache. Sensitivity analyses showed that the results and the overall study conclusions remained the same even when substantial changes in the prespecified assumptions/rules regarding the evidence determination were applied.

Conclusions: SMT appears to have a better effect than massage for cervicogenic headache. It also appears that SMT has an effect comparable to commonly used first-line prophylactic prescription medications for tension-type headache and migraine headache. This conclusion rests upon a few trials of adequate methodological quality. Before any firm conclusions can be drawn, further testing should be done in rigorously designed, executed, and analyzed trials with follow-up periods of sufficient length. (*J Manipulative Physiol Ther* 2001;24:457-66)

Key Indexing Terms: Headache; Orthopedic Manipulation; Chiropractic Manipulation; Osteopathy; Systematic Review

Headache and Spinal Manipulation • Bronfort et al

Table 2. Randomized controlled trials of spinal manipulation for headaches (arranged in order of methodological quality [validity score])

First author, reference, year, validity score	Headache type	Study groups (n)	Results of abstracted data
Nelson ³⁹ 1998 (VS = 87)	Chronic migraine	G1: SMT-DC (77) G2: SMT-DC+ Amitriptyline (70) G3: Amitriptyline (71)	Small group difference in headache pain index (pain × frequency) and medication use at the end of 2 months of treatment (NS) G1 had greater reduction in headache pain index at 1-month follow-up (NS)
Boline ³⁵ 1995 (VS = 75)	Chronic and episodic tension-type	G1: SMT-DC (75) G2: Amitriptyline (75)	G2 had greater pain reduction after 6 weeks of tx (SS) G1 had greater reduction in pain, frequency, and medication use 4 weeks after tx (SS)
Nilsson ³⁷ 1997 (VS = 67)	Chronic cervicogenic	G1: SMT-DC (28) G2: Deep friction massage + placebo laser (25)	G1 had greater reduction in headache intensity and hours of headache per day at the end of 3 weeks of treatment (SS)
Parker ^{38,42} 1978 and 1980 (Re-analyzed by New Zealand Gov't Commission) (VS = 67)	Chronic migraine	G1: SMT-DC (30) G2: SMT-PT/MD (27) G3: Cervical mobilization-PT/MD (28)	G1 had greater pain reduction than G3 after 2 months of tx (NS)
Bove ³⁵ 1998 (VS = 56)	Episodic tension-type	G1: SMT-DC + friction massage (38) G2: friction massage + placebo laser (37)	Relatively small group difference in headache pain severity, duration, and medication use at the end of 2 months of treatment and at 1- and 3-month follow-ups (NS)
Hoyle ³³ 1979 (VS = 45)	Chronic muscle-tension	G1: Massage + SMT-DO (10) G2: Palpation (6) G3: Rest 10 min (6)	Immediately after one tx G1 had much greater pain reduction than G2 and G3 (SS)
Jensen ⁴⁰ 1990 (VS = 34)	Post-traumatic	G1: SMT-MD (11) G2: Cold Packs (12)	G1 had much greater pain reduction after 3 weeks of tx (SS)
Howe ³⁴ 1983 (VS = 32)	Neck pain related	G1: NSAID (Azapropazone) + SMT-MD (14) G2: NSAID (13)	After one and only tx G1 had higher % of patients showing improvement immediately (NS) No group difference 3 weeks after tx (NS)
Bitterli ⁴¹ 1977 (VS = 21)	Cervicogenic-like	G1: SMT-MD (10) G2: Mobilization-MD (10) G3: 3 week waiting list, then SMT-MD (10)	G1 had greater pain reduction than G2, and much higher than G3 after 3 weeks of tx (NS)

VS, Validity score; MD, medical doctor; DO, osteopathic doctor; PT, physiotherapist; DC, chiropractor; G1, group 1; G2, group 2; G3, group 3; tx, treatment; SMT, spinal manipulative therapy; MOB, spinal mobilization; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SS, statistically significant ($P \leq .05$); NS, not statistically significant.

Bronfort 2004

Reason for exclusion Wrong intervention PICO 2

Bronfort 2004

Reason for exclusion Unclear or wrong headache classification PICO 1

GB: I do not agree. Excerpts from the review: “The objectives of the review were to quantify and compare the magnitude of short- and long-term effects of specific non-invasive physical treatments (including manual treatments) for chronic/recurrent headaches classified according to the International Headache Society (IHS) diagnostic criteria (IHS 1988). The levels of evidence in support of these treatments were determined based on pre-specified rule.”

See abstract of Cochrane review on the next page

Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache

✉ Gert Brønfort, Niels Nilsson, Mitchell Haas, Roni L Evans, Charles H Goldsmith, Willem JJ Assendelft, Lex M Bouter

Authors' declarations of interest

Version published: 19 July 2004 Version history

<https://doi-org.ezp2.lib.umn.edu/10.1002/14651858.CD001878.pub2>

⚠ This is not the most recent version

→ view the current version
26 August 2014

Collapse all Expand all

Abstract

Available in [English](#) | [Français](#)

Background

Non-invasive physical treatments are often used to treat common types of chronic/recurrent headache.

Objectives

To quantify and compare the magnitude of short- and long-term effects of non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headaches.

Search methods

We searched the following databases from their inception to November 2002: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL, Science Citation Index, Dissertation Abstracts, CENTRAL, and the Specialised Register of the Cochrane Pain, Palliative Care and Supportive Care review group. Selected complementary medicine reference systems were searched as well. We also performed citation tracking and hand searching of potentially relevant journals.

Selection criteria

We included randomized and quasi-randomized controlled trials comparing non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headaches to any type of control.

Data collection and analysis

Two independent reviewers abstracted trial information and scored trials for methodological quality. Outcomes data were standardized into percentage point and effect size scores wherever possible. The strength of the evidence of effectiveness was assessed using pre-specified rules.

Main results

Twenty-two studies with a total of 2628 patients (age 12 to 78 years) met the inclusion criteria. Five types of headache were studied: migraine, tension-type, cervicogenic, a mix of migraine and tension-type, and post-traumatic headache. Ten studies had methodological quality scores of 50 or more (out of a possible 100 points), but many limitations were identified. We were unable to pool data because of study heterogeneity.

For the prophylactic treatment of migraine headache, there is evidence that spinal manipulation may be an effective treatment option with a short-term effect similar to that of a commonly used, effective drug (amitriptyline). Other possible treatment options with weaker evidence of effectiveness are pulsating electromagnetic fields and a combination of transcutaneous electrical nerve stimulation [TENS] and electrical neurotransmitter modulation.


For the prophylactic treatment of chronic tension-type headache, amitriptyline is more effective than spinal manipulation during treatment. However, spinal manipulation is superior in the short term after cessation of both treatments. Other possible treatment options with weaker evidence of effectiveness are therapeutic touch; cranial electrotherapy; a combination of TENS and electrical neurotransmitter modulation; and a regimen of auto-massage, TENS, and stretching. For episodic tension-type headache, there is evidence that adding spinal manipulation to massage is not effective.

For the prophylactic treatment of cervicogenic headache, there is evidence that both neck exercise (low-intensity endurance training) and spinal manipulation are effective in the short and long term when compared to no treatment. There is also evidence that spinal manipulation is effective in the short term when compared to massage or placebo spinal manipulation, and weaker evidence when compared to spinal mobilization.

There is weaker evidence that spinal mobilization is more effective in the short term than cold packs in the treatment of post-traumatic headache.

Authors' conclusions

A few non-invasive physical treatments may be effective as prophylactic treatments for chronic/recurrent headaches. Based on trial results, these treatments appear to be associated with little risk of serious adverse effects. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of non-invasive physical treatments require further research using scientifically rigorous methods. The heterogeneity of the studies included in this review means that the results of a few additional high-quality trials in the future could easily change the conclusions of our review.

 View PDF ▲

Full
All content

Standard
Excludes data and analyses, and appendices

Summary
Abstract and plain language summary only

 score 31 **Used in 3 guidelines**

Abstract

- Plain language summary**
- Authors' conclusions**
- Background
- Objectives
- Methods
- Results
- Discussion

Appendices

Information

- Authors
- History
- Keywords

 **Translation notes**

References

- Characteristics of studies

 **Figures and tables**

-  **Related content**

Fra side 11 i retningslinjerne: Søgning efter litteratur

Søgning efter guidelines bidrog med én guideline [67]. Denne retningslinje indholdte dog ingen relevante randomiserede studier for dette fokuserede spørgsmål. Søgning efter systematiske reviews resulterede i tre relevante reviews [20][33][74], hvorfra to randomiserede studier er inkluderet [22][83]. Yderligere søgning efter primærlitteratur bidrog med ét randomiseret studie [21]. Evidensgrundlaget for besvarelse af dette fokuseret spørgsmål består således samlet af tre randomiserede studier.

GB: Alle 6 randomiserede forsøg i Rist et al's metaanalyse (herunder) bør ingå i evidensgrundlaget

The Impact of Spinal Manipulation on Migraine Pain and Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis

Pamela M. Rist, ScD; Audrey Hernandez, MS; Carolyn Bernstein, MD; Matthew Kowalski, DC; Kamila Osypiuk, MS; Robert Vining, DC; Cynthia R. Long, PhD; Christine Goertz, DC, PhD; Rhayun Song, RN, PhD; Peter M. Wayne, PhD

Background.—Several small studies have suggested that spinal manipulation may be an effective treatment for reducing migraine pain and disability. We performed a systematic review and meta-analysis of published randomized clinical trials (RCTs) to evaluate the evidence regarding spinal manipulation as an alternative or integrative therapy in reducing migraine pain and disability.

Methods.—PubMed and the Cochrane Library databases were searched for clinical trials that evaluated spinal manipulation and migraine-related outcomes through April 2017. Search terms included: migraine, spinal manipulation, manual therapy, chiropractic, and osteopathic. Meta-analytic methods were employed to estimate the effect sizes (Hedges' *g*) and heterogeneity (*I*²) for migraine days, pain, and disability. The methodological quality of retrieved studies was examined following the Cochrane Risk of Bias Tool.

Results.—Our search identified 6 RCTs (pooled *n* = 677; range of *n* = 42-218) eligible for meta-analysis. Intervention duration ranged from 2 to 6 months; outcomes included measures of migraine days (primary outcome), migraine pain/intensity, and migraine disability. Methodological quality varied across the studies. For example, some studies received high or unclear bias scores for methodological features such as compliance, blinding, and completeness of outcome data. Due to high levels of heterogeneity when all 6 studies were included in the meta-analysis, the 1 RCT performed only among chronic migraineurs was excluded. Heterogeneity across the remaining studies was low. We observed that spinal manipulation reduced migraine days with an overall small effect size (Hedges' *g* = -0.35, 95% CI: -0.53, -0.16, *P* < .001) as well as migraine pain/intensity.

Conclusions.—Spinal manipulation may be an effective therapeutic technique to reduce migraine days and pain/intensity. However, given the limitations to studies included in this meta-analysis, we consider these results to be preliminary. Methodologically rigorous, large-scale RCTs are warranted to better inform the evidence base for spinal manipulation as a treatment for migraine.

Key words: spinal manipulation, migraine, pain, disability

Abbreviation: RCTs randomized clinical trials

(*Headache* 2019;59:532-542)

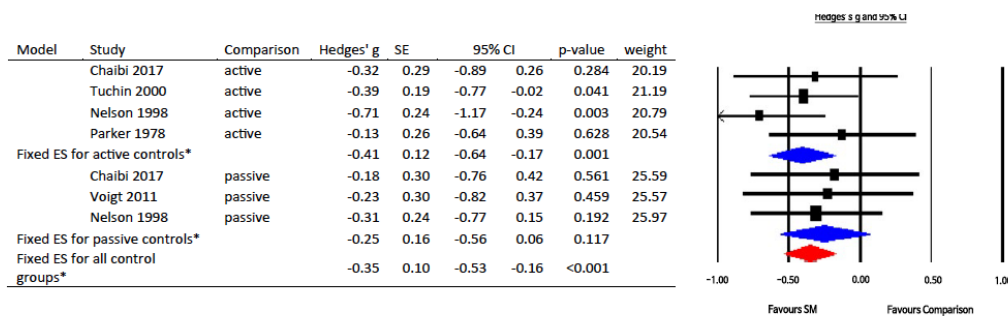


Fig. 2.—Results of meta-analysis evaluating spinal manipulation for migraine days. ES = effect size; SE = standard error; CI = confidence interval; SM = spinal manipulation. *These effect estimates exclude the study by Cerritelli et al. Effect estimates including that study can be found in the Supporting Information. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Table 2.—Risk of Bias Summary for Included Studies

Study	Random Sequence	Allocation Concealment	Blinding of Participants	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting – A	Selective Reporting – B	Differences at Baseline	Co-Interventions Similar	Compliance	Timing of Outcomes	Rationale for Sample Size	Rationale for Control Group	Intervention Description
Cerritelli 2015	L	L	L H	L UC	L	L	L	L	H	UC	L	L	L H	L
Chaibi 2017	L	L	L H	L UC	L	L	L	L	L	L	L	L	L L	L
Nelson 1998	L	L	H	UC	H	L	L	L	L	UC	L	L	L	L
Tuchin 2011	H	H	H	UC	UC	L	H	L	UC	UC	L	H	L	L
Voigt 2011	UC	UC	H	UC	UC	L	H	L	L	UC	L	H	UC	L
Parker 1978	UC	UC	UC	UC	UC	L	H	L	L	UC	L	H	L	L

H = high risk of bias; L = low risk of bias; UC = unclear (see Supplemental Table 1 for criteria for each rating); split boxes include rating for first and second control group as listed in Table 1.

Cerritelli. Notes:

However, Heterogeneity across the 6 studies was high (I² ratio = 93.80%) and appeared to be driven by the study by Cerritelli et al, which only enrolled chronic migraineurs and showed effect sizes that were substantially larger than the other studies. Due to concerns that arose during peer review that even a random effects model would not adequately capture this between study heterogeneity across all 6 studies, we decided post hoc (ie, after performing our initial analyses) to exclude the study by Cerritelli et al from our main analyses. Results from analyses including this study can be found in the Supporting Information and generally were of stronger magnitude than those presented here.

RCTs on Migraine relevant to PICO 1:

Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 1998;21(8): 511–9.

Parker GB, Pryor DS, Tupling H. Why does migraine improve during a clinical trial? Further results from a trial of cervical manipulation for migraine. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1980;10(2):192–8.

Parker GB, Tupling H, Pryor DS. A controlled trial of cervical manipulation of migraine. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1978;8(6):589–93.

Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 2000;23(2):91–5.

Voigt, K., J. Liebnitzky, U. Burmeister, H. Sihvonen-Riemenschneider, M. Beck, R. Voigt and A. Bergmann (2011). "Efficacy of Osteopathic Manipulative Treatment of Female Patients with Migraine: Results of a Randomized Controlled Trial." *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 17(3): 225-230.

Arnadottir, T. S. and A. K. Sigurdardottir (2013). "Is craniosacral therapy effective for migraine? Tested with HIT-6 Questionnaire." *Complementary Therapies in Clinical Practice* 19(1): 11-14.

Cerritelli, F., L. Ginevri, G. Messi, E. Caprari, M. Di Vincenzo, C. Renzetti, V. Cozzolino, G. Barlafante, N. Foschi and L. Provinciali (2015). "Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial." *Complementary Therapies in Medicine* 23(2): 149-156.

Chaibi, A., J. S. Benth, P. J. Tuchin and M. B. Russell (2017). "Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single-blinded, placebo, randomized controlled trial." *European Journal of Neurology* 24(1): 143-153.

Ghanbari, A., S. Askarzadeh, P. Petramfar and M. Mohamadi (2015). "Migraine responds better to a combination of medical therapy and trigger point management than routine medical therapy alone." *Neurorehabilitation* 37(1): 157-163.

RCTs on Tension-type Headache relevant to PICO 2:

Ajimsha, M. S. (2011). "Effectiveness of direct vs indirect technique myofascial release in the management of tension-type headache." *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 15(4): 431-435.

Anderson, R. E. and C. Seniscal (2006). "A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches." *Headache: The Journal of Head & Face Pain* 46(8): 1273-1280.

Boline, P. D., K. Kassak, G. Bronfort, C. Nelson and A. V. Anderson (1995). "Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial." *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 18(3): 148-154.

Bove, G. and N. Nilsson (1998). "Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache: a randomized controlled trial." *JAMA: Journal of the American Medical Association* 280(18): 1576-1579.

Castien, R. F., D. A. W. M. van der Windt, A. Grooten and J. Dekker (2011). "Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: A pragmatic, randomised, clinical trial." *Cephalalgia* 31(2): 133-143.

Demirturk, F., I. Akarcali, T. Akbayrak, I. Citak and L. Inan (2002). "Results of two different manual therapy techniques in chronic tension-type headache." *Pain Clinic* 14(2): 121-128.

Donkin, R. D., G. F. Parkin-Smith and A. N. Gomes (2002). "Possible effect of chiropractic manipulation and combined manual traction and manipulation on tension-type headache: a pilot study." *JNMS: Journal of the Neuromusculoskeletal System* 10(3): 89-97

Espí-López, G. V. and A. Gómez-Conesa (2014). "Efficacy of Manual and Manipulative Therapy in the Perception of Pain and Cervical Motion in Patients With Tension-Type Headache: A Randomized, Controlled Clinical Trial." *Journal of Chiropractic Medicine* 13(1): 4-13.

Espi-Lopez, G. V., A. Gomez-Conesa, A. A. Gomez, J. B. Martinez, T. O. Pascual-Vaca and C. R. Blanco (2014) "Treatment of tension-type headache with articulatory and suboccipital soft tissue therapy: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial." *Journal of bodywork and movement therapies* Volume, 576-585 DOI: 10.1016/j.jbmt.2014.01.001.

Espi-Lopez, G. V., G. Rodriguez-Blanco, A. Oliva-Pascual-Vaca, J. C. Benitez-Martinez, E. Liugh and D. Fallla (2014). "Effect of manual therapy techniques on headache disability in patients with tension-type headache. Randomized controlled trial." *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 50(6): 641-647.

Espi-Lopez, G. V., R. Zurriaga-Llorens, L. Monzani and D. Falla (2016). "The effect of manipulation plus massage therapy versus massage therapy alone in people with tension-type headache. a randomized controlled clinical trial." *Eur J Phys Rehabil Med*.

Ghanbari, A., A. Rahimjaberi, M. Mohamadi, L. Abbasi and F. K. Sarvestani (2012). "The effect of trigger point management by positional release therapy on tension type headache." *NeuroRehabilitation* 30(4): 333-339.

Ouseley, B. R. and G. F. Parkin-Smith (2002). "Possible effects of chiropractic spinal manipulation and mobilization in the treatment of chronic tension-type headache: a pilot study." *European Journal of Chiropractic* 50(1): 3-13

Rolle, G., L. Tremolizzo, F. Somalvico, C. Ferrarese and L. C. Bressan (2014). "Pilot trial of osteopathic manipulative therapy for patients with frequent episodic tension-type headache." *JAOA: Journal of the American Osteopathic Association* 114(9): 678-685.

Vernon, H., G. Jansz, C. H. Goldsmith and C. McDermaid (2009). "A randomized, placebo-controlled clinical trial of chiropractic and medical prophylactic treatment of adults with tension-type headache: results from a stopped trial [corrected] [published erratum appears in *J MANIPULATIVE PHYSIOL THER* 2009 Nov-Dec;32(9):804]." *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 32(5): 344-351.