

Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne



ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: N25-01

Version: 1.0

Stand: 31.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2217

DOI: 10.60584/N25-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.01.2025

Interne Projektnummer

N25-01

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/N25-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne; Abschlussbericht [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/N25-01>.

Schlagwörter

Akupunkturbehandlung, Migräne, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Acupuncture Therapy, Migraine Disorders, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

Jan Valentini, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Allgemeinmedizin und Interprofessionelle Versorgung, Tübingen

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 4 Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der eigene Umgang damit, Wünsche an die Behandlung einschließlich Therapieziele sowie Erfahrungen und Sorgen in Bezug auf Behandlungen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch sowie der MigräneLiga e. V. Deutschland für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie die MigräneLiga e. V. waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jörg Lauterberg
- Daniel Fleer
- Claudia Lenkewitz
- Martina Lietz
- Martina Markes
- Max Oberste-Frielinghaus
- Ulrike Paschen
- Katherine Rascher
- Stefan Sauerland
- Andrea Steinzen

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer manuellen (klassischen) Akupunktur mit Nadeln zur Migräneprophylaxe im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe
- beziehungsweise zu keiner medikamentösen Migräneprophylaxe im Falle, dass eine solche wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht angezeigt ist,

bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Migräne.

Fazit

Für einen Großteil der Anwendungsbereiche der manuellen Akupunktur zur Migräneprophylaxe liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt sowohl für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Therapie nicht infrage kommt als auch für Patientinnen und Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie mit klassischen Wirkstoffen keine ausreichende Symptomkontrolle ermöglicht und eine Eskalationstherapie mit CGRP-gerichteten Therapien durchgeführt oder erwogen wird. Für diese Anwendungsbereiche gibt es daher keinen Nachweis eines Nutzens der manuellen Akupunktur mit Nadeln.

Relevante Studien liegen nur zum Vergleich der manuellen Akupunktur mit ausgewählten klassischen Wirkstoffen (Flunarizin und Topiramat) vor. Aus den Ergebnissen von 3 in der Durchführung heterogenen randomisierten kontrollierten Studien zur Prophylaxe der Migräne, die eine klassische manuelle Akupunkturbehandlung mit Nadeln mit einer leitliniengerechten medikamentösen Migräneprophylaxe mit Flunarizin oder Topiramat verglichen haben, lässt sich sowohl für die episodische als auch für die chronische Migräne ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Akupunktur gegenüber Flunarizin und Topiramat ableiten. Diese Schlussfolgerung beruht insbesondere darauf, dass sich bezüglich der Migränesymptomatik und ihrer Folgen wie zum Beispiel die Fähigkeiten der Betroffenen zur Alltagsbewältigung Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der Akupunktur ergaben und hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Akupunktur abgeleitet wurde. Die Beobachtungsdauer betrug dabei bis zu 4 Monate. Da der Einsatz von Topiramat und Flunarizin aus verschiedenen Gründen in der Praxis eingeschränkt ist, lässt sich auch aus diesen Studien nur für einen kleinen Anwendungsbereich der manuellen Akupunktur ein Vorteil ableiten: Topiramat soll grundsätzlich erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Behandlungsalternativen angewendet werden. Der Einsatz von Flunarizin ist an das

Vorliegen einer Kontraindikation für Betablocker bzw. an einen erfolglosen Therapieversuch damit geknüpft. Es lagen keine geeigneten Studien zur Migräneprophylaxe mit dem Vergleich der manuellen Akupunktur und der Behandlung mit weiteren klassischen zugelassenen Medikamenten wie z. B. Betablockern, Amitriptylin, Onabotulinumtoxin A vor.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	v
Tabellenverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	7
3 Methoden.....	8
4 Ergebnisse	10
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	10
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	10
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	11
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	13
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	13
4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit	13
4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzintensität.....	14
4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Migränedauer	15
4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt komplexer Migräne-Score	15
4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens	15
4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt Depression	16
4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angst	16
4.5.8 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	16
4.5.9 Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen ([schwere] unerwünschte Ereignisse).....	17
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	17
4.7 Ergänzend dargestellte Ergebnisse ohne Eingang in die Nutzenbewertung.....	20
4.7.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die vor Erreichen einer Behandlungsdauer von 3 Monaten erhoben wurden.....	20
4.7.2 Akutschmerzmittelgebrauch	20
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	22
5.1 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	22
5.2 Behandlungsschema der Akupunktur zur Migräneprophylaxe	22

5.3	Möglicher Einfluss der Kulturzonen, in denen die in die Bewertung eingeschlossenen Studien durchgeführt wurden	25
5.4	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgung in Deutschland – Medikamentöse Prophylaxe in den Vergleichsgruppen.....	26
5.5	Hinweise auf die Bedeutung der ausgewerteten Endpunkte aus dem Betroffenenengespräch	29
6	Fazit.....	31
	Details des Berichts.....	32
A1	Projektverlauf.....	32
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	32
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	33
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	34
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	34
A2.1.1	Population.....	34
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	34
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	34
A2.1.4	Studientypen	35
A2.1.5	Studiendauer	35
A2.1.6	Publikationssprache.....	35
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	35
A2.1.8	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	36
A2.2	Informationsbeschaffung	36
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	36
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	37
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	38
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	38
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	39
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	39
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	39
A2.3.3	Metaanalysen	40
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	41
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	41
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	42
A3	Details der Ergebnisse	44
A3.1	Informationsbeschaffung	44
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	44

A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	44
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	44
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	44
A3.1.2.1.2	Studienregister	45
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	46
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	46
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	46
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	46
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen	46
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	46
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	47
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	48
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	48
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	56
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	57
A3.3.1	Kopfschmerzhäufigkeit	57
A3.3.2	Kopfschmerzintensität.....	60
A3.3.3	Migränedauer	60
A3.3.4	Komplexer Migräne-Score	61
A3.3.5	Aktivitäten des täglichen Lebens.....	63
A3.3.6	Depression	64
A3.3.7	Angst	64
A3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	65
A3.3.9	Nebenwirkungen ([schwere] unerwünschte Ereignisse)	66
A3.4	Ergänzend dargestellte Ergebnisse	68
A3.4.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die vor Erreichen der Mindestbehandlungsdauer erhoben wurden	68
A3.4.2	Akutschmerzmittelgebrauch	69
A4	Kommentare.....	71
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	71
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	71
A4.2.1	Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch.....	71
A4.2.2	Feststellung klassischer manueller Akupunktur mit Nadeln	72
A4.3	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	72

A5	Literatur.....	82
A6	Studienlisten.....	89
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	89
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche..	90
A7	Suchstrategien	97
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	97
A7.2	Studienregister	100
A8	Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen	101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	12
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	18
Tabelle 3: Anzahl der Akupunktursitzungen und gesetzten Nadeln sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer	23
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	36
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	43
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	45
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	47
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse.....	47
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	48
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	50
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	53
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	55
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	56
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Tage pro Monat mit Kopfschmerz (moderat/schwer und jedweder Intensität).....	57
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Migräneattacken pro Monat.....	58
Tabelle 16: Anteil Patientinnen und Patienten mit Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen um > 50 %	59
Tabelle 17: Anteil Patientinnen und Patienten ohne Migräneattacken	59
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Migräne-/Kopfschmerzintensität.....	60
Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt komplexer Migräne-Score	61
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt funktionelle Beeinträchtigungen des täglichen Lebens (MIDAS-Score)	63
Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Depression	64
Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	65
Tabelle 23: Ergebnisse < 3 Monate nach Randomisierung – Stetige Analysen	68
Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit des Akutschmerzmittelgebrauchs.....	69
Tabelle 25: Ergebnisse – Anteil Patientinnen und Patienten ohne Akutmedikation.....	70
Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht.....	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BDI	Beck-Depression Inventar
CGRP	Calcitonin-gene-related-peptide
CM	chronische Migräne
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
EM	episodische Migräne
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERAC	German Acupuncture Trials
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HTA	Health Technology Assessment
ICDH-3	International Classification of Headache Disorders – 3 rd edition
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short-Form 36
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMS	Internationale Gesellschaft für Chinesische Medizin e. V.
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
SÜ	systematische Übersicht
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Krankheitsbild Migräne

Migräne als primäre Kopfschmerzerkrankung ist eine sehr häufige neurologische Erkrankung [1] mit zum Teil erheblichen Beeinträchtigungen für die Betroffenen. Die genaue Ursache der Migräne ist nicht bekannt. Zumeist wird heute als Erklärungsansatz eine erblich mitbedingte neurobiologische Fehlfunktion des Gehirns und seiner Gefäße (insbesondere des trigeminovaskulären Systems) mit begleitend gesteigerter Stimulierbarkeit von Nervenzellen diskutiert, bei der es vorübergehend, aber wiederkehrend zu einer Störung schmerzregulierender Systeme kommt [2]. Verschiedene Faktoren wie emotionaler Stress, bestimmte Nahrungsmittel, hormonelle Veränderungen, Schlafmangel oder Wetteränderungen können Migräneattacken auslösen. Die Attacken sind charakterisiert durch mittel bis schwer ausgeprägte, meist einseitige, pulsierende Kopfschmerzen, welche ohne oder bei erfolgloser Behandlung zwischen 4 und 72 Stunden andauern können und meist durch körperliche Aktivität verstärkt werden. Oft sind Übelkeit und Erbrechen sowie Überempfindlichkeit gegenüber Licht-, Geräusch- und Geruchsreizen mit den Kopfschmerzen vergesellschaftet. Bei einer Migräne mit Aura kommt es – zumeist dem Einsetzen des Kopfschmerzes vorausgehend – zusätzlich zu Seh-, Sprach- und Sprechstörungen und / oder zu Schwäche, Lähmung oder Taubheitsgefühl eines Armes oder Beins.

Es wird zwischen der episodischen und der selteneren chronischen Migräne unterschieden. Von einer chronischen Migräne spricht man, wenn an 15 oder mehr Tagen im Monat über ein Vierteljahr hinweg Kopfschmerzen aufgetreten sind und diese an mindestens 8 Tagen im Monat migränetypisch waren [3]. Außerdem gibt es Sonderformen wie die Menstruationsmigräne oder die vestibuläre Migräne mit anfallsartig auftretender Schwindelsymptomatik und Gleichgewichtsstörungen [2].

Von einer Migräne betroffene Patientinnen und Patienten leiden gehäuft zusätzlich unter somatischen oder psychischen Begleiterkrankungen wie Rücken- und Nackenschmerzen oder Depressionen und Ängsten [1,4].

Gemäß den Daten einer repräsentativen Befragungsstudie in Deutschland [1] waren 14,8 % der Frauen und 6 % der Männer in Deutschland bei Erfüllung aller Diagnosekriterien von einer Migräneerkrankung betroffen. Bei einem Anteil von 1,2 % der Befragten (entspricht 9,1 % der von Migräne Betroffenen) handelte es sich um eine chronische Form, die sich aber z. B. unter einer erfolgreichen Prophylaxebehandlung oder einem erfolgreichen Management eines Schmerzmittelübergebrauchs (siehe nächster Absatz) grundsätzlich wieder in eine episodische Form zurückverwandeln kann [5]. Bei Frauen war gemäß dieser Studie die Prävalenz im 3. Lebensjahrzehnt, bei Männern im 4. Lebensjahrzehnt am höchsten [1].

Akuttherapie

Therapeutisch kommen im akuten Migräneanfall neben Mitteln gegen Übelkeit überwiegend schmerzlindernde Medikamente aus verschiedenen Substanzklassen zum Einsatz, z. B. Paracetamol und nicht steroidale entzündungshemmende Schmerzmittel wie Aspirin, Diclofenac und Ibuprofen, sowie auch die migränespezifisch eingesetzten Triptane. Ein Teil der Betroffenen entwickelt eine Übergebrauchsproblematik hinsichtlich der zur Akuttherapie eingesetzten Schmerzmittel durch zu häufigen und zu lange anhaltenden Gebrauch. Dies stellt einen Risikofaktor für einen (potenziell reversiblen) Übergang in eine chronische Migräne dar, weil der Übergebrauch als solcher ebenfalls und zusätzlich Kopfschmerzen hervorrufen kann [6].

Migräneprophylaxe

Prophylaktisch werden bei Migräne verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren angewendet. Empfohlene Maßnahmen sollen gemäß der aktuellen S1-Leitlinie zur Behandlung der Migräne [4] bei besonderem Leidensdruck, eingeschränkter Lebensqualität der Betroffenen, erkennbarem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen der medikamentösen Akuttherapien im Sinne eines multimodalen Ansatzes in Kombination zum Einsatz kommen. Sie haben das Ziel, Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und sofern vorliegend einen Schmerzmittelübergebrauch zu reduzieren.

Im Bereich der medikamentösen Prophylaxe werden dafür in Deutschland mit jeweils unterschiedlichen Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen die folgenden Medikamente verwendet:

- die Betablocker Propranolol und Metoprolol,
- der Kalziumkanalblocker Flunarizin,
- die Antiepileptika Topiramate und Valproinsäure (Letztere nur im Off-Label-Gebrauch),
- das Antidepressivum Amitriptylin und
- das Botulinumtoxin Onabotulinumtoxin A

In jüngerer Zeit werden zudem überwiegend in der Zweitlinientherapie nach dokumentiertem Versagen der zuvor aufgeführten vorbeugenden Medikationen monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin-Gene-Related-Peptid (CGRP) oder seinen Rezeptor eingesetzt.

Zum Nebenwirkungsspektrum der schon länger zur Migräneprophylaxe eingesetzten Medikamente gehören je nach Wirkstoff z. B. Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Magenschmerzen, Gewichtszu- oder -abnahme sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen.

Der S1-Leitlinie zur Behandlung der Migräne der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [4] entsprechend werden in Ergänzung zu einer medikamentösen Prophylaxe neben regelmäßigem aerobem Ausdauersport verhaltenstherapeutische Maßnahmen (z. B. Entspannungsverfahren, Biofeedback), eine psychologische Schmerztherapie (z. B. Schmerzbewältigung, Stressmanagement) oder eine kognitive Verhaltenstherapie zur Migräneprophylaxe empfohlen. Sie sollen bevorzugt im Rahmen eines multimodalen Ansatzes angewendet werden, können aber unter Umständen auch als Ersatz für eine medikamentösen Prophylaxe zum Einsatz kommen.

Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot

Als Ergänzung zur Einführung in das Erkrankungsbild stellt das IQWiG individuelle Erfahrungsberichte von Patientinnen, Patienten und / oder Angehörigen als Betroffenen zur Verfügung. Die anonymisierten Erfahrungsberichte sollen einen Zugang zum individuellen Erleben der Erkrankung und zum Umgang mit ihren Folgen schaffen. Damit können sie helfen, die Perspektiven von Betroffenen besser nachzuvollziehen.

Die Erfahrungsberichte fassen Interviews zusammen und sind auf der IQWiG-Webseite www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht. Sie sind nicht repräsentativ und Aussagen in den Erfahrungsberichten stellen keine Empfehlungen des IQWiG dar.

Näheres zur Methodik der Erfahrungsberichte findet sich im Methodenpapier des IQWiG [7].

Sie finden die Erfahrungsberichte von Betroffenen mit Migräne hier: <https://www.gesundheitsinformation.de/meine-migraene-laeuft-nach-einem-rhythmus-ab.html>.

Akupunktur

Die Akupunktur ist ein zentraler Baustein der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) und seit über 2000 Jahren bei vielfältigen Indikationen und Erkrankungen in Verwendung. Sie ist aktuell weltweit das am meisten eingesetzte komplementärmedizinische Heilverfahren [8]. Während die TCM die Wirkung der Akupunktur auf die Stimulation spezifischer Körperregionen (Akupunkturpunkte) entlang der Meridiane (Wege, durch die das „Qi“ fließt) zurückführt, liefert die moderne Wissenschaft zunehmend Erkenntnisse für die biologischen Wirkmechanismen der Akupunktur [9]. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wird unter „klassischer“ Akupunktur die manuelle Akupunktur mit Nadeln an verschiedenen vorgegebenen Körperstellen verstanden: Auf den 12 Hauptmeridianen und 2 Extrameridianen (Ren Mai und Du Mai) befinden sich 361 anatomisch definierte Nadelungspunkte [10]. Ergänzend dazu werden für die klassische Akupunktur gemäß TCM noch ca. 48 anatomisch definierte Extrapunkte (nicht auf den Meridianen lokalisiert) [11] sowie eine unbegrenzte, anatomisch nicht definierte Anzahl an druckdolenten Punkten beschrieben, die in der TCM als Ah Shi Punkte und in der westlichen Medizin als Schmerz-Triggerpunkte bezeichnet werden.

Diverse technisch gestützte Erweiterungen wie die Elektro- und Laserakupunktur oder eigenständige Mikrosysteme wie die Ohrakupunktur ohne eine Kombination mit klassischen TCM-Akupunkturpunkten werden nicht zur „klassischen“ Form gezählt und sind daher nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Insbesondere im Bereich der Schmerzlinderung gilt die Akupunktur in verschiedenen Indikationen als evidenzbasierte komplementärmedizinische Therapieoption und hat nach den Ergebnissen von randomisierten Studien in Deutschland für die Behandlung des Kniegelenkverschleißschmerzes und von chronischen Rückenschmerzen im Lendenwirbelsäulenbereich im Jahr 2007 eine Aufnahme in den GKV-Leistungskatalog gefunden [12]. In Deutschland wird die Akupunktur zur Migräneprophylaxe derzeit nur als individuelle Gesundheitsleistung für Selbstzahler angeboten [13]. Während die deutsche S1-Leitlinie keine klare Empfehlung für die Anwendung der Akupunktur in der Prophylaxe der Migräne ausspricht, sondern nur auf deren „moderate, unspezifische Effekte“ hinweist [4], empfiehlt beispielsweise die Kopfschmerzleitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [14] bei erwiesener Unwirksamkeit oder Nichtangezeigtheit einer Prophylaxe mit Propranolol und Topiramaten die Erwägung einer Akupunkturbehandlung über 5 bis 8 Wochen [13].

Die genauen Wirkmechanismen der Akupunktur im Bereich der Schmerzlinderung sind bisher immer noch nicht gänzlich geklärt und sehr komplex. Diskutiert werden für die Migränebehandlung mit Akupunktur unter anderem [9] als Mechanismen die Unterdrückung neuroinflammatorischer Prozesse, eine Unterdrückung der peripheren und zentralen Sensibilisierung (gesteigerte Stimulierbarkeit) sowie die periphere und zentrale Aktivierung des endorphinen oder serotonergen Steuerungssystems. Schwerwiegende Nebenwirkungen durch die Behandlung treten sehr selten auf, häufige milde unerwünschte Ereignisse sind Hämatome und Schmerzen an den Einstichstellen [15,16].

Die einer traditionellen klassischen Akupunkturbehandlung vorausgehende Diagnostik ist sehr individuell orientiert und kann trotz gleicher „westlicher“ Krankheitsdiagnose (z. B. Migräne) zu unterschiedlichen therapeutischen TCM-Behandlungskonzepten mit unterschiedlichen Akupunkturbehandlungen (z. B. sogar bezüglich der sitzungsbezogenen Auswahl der Nadelungspunkte) führen.

Eine große Vielgestaltigkeit der praktischen Anwendung von Akupunktur in Stil und Technik [15] ergibt sich darüber hinaus durch

- die historisch über 2 Jahrtausende hinweg fortlaufend modifizierte schriftliche Anwendungslehre durch Lehrbuchautoren,
- die Herausbildung nationaler Schulen (z. B. China, Korea, Japan, Vietnam, Frankreich),

- die Entwicklung weiterer Subformen über die Ganzkörperakupunktur hinaus (z. B. Mikrosysteme wie Ohr-, Hand- oder Schädelakupunktur) mit jeweils zugehörigem theoretischem Hintergrund,
- die entsprechend mit den genannten Entwicklungen einhergehenden Erweiterungen der 361 klassischen Akupunkturpunkte [15,17],
- durch die Variationsbreite der Stimulationsart an den Akupunkturpunkten (z. B. Einstechen steriler dünner Nadeln ohne oder mit Manipulation, Moxibustion, Elektroakupunktur, Laserakupunktur, Akupressur, Injektionsakupunktur) und
- die häufig kombinierte Anwendung der Akupunktur mit anderen Interventionen wie Massagen (Tui Na), Schröpfbehandlungen, chinesische Pharmakotherapie und Lebensstilberatung (inkl. Qi Gong, Tai Chi und chinesische Diätetik) im Rahmen der therapeutischen Hauptpraktiken der TCM [15,17].

Die so resultierende Vielgestaltigkeit der Akupunktur ist nicht nur in der Praxis zu beobachten, sondern spiegelt sich auch in der Forschung wider.

Umgang mit chinesischsprachigen Publikationen zur Akupunktur

Die Frage, ob Publikationen zu RCTs in chinesischer Sprache im Rahmen von Nutzenbewertungen zur Akupunktur eingeschlossen werden sollten, wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Autorinnen und Autoren [18,19] sprechen sich für eine Berücksichtigung aus, um einen „language bias“ zu vermeiden.

Um für die Auswirkung Anhaltspunkte zu gewinnen, hat das IQWiG jeweils 4 systematische Übersichten (SÜs) von RCTs mit [20-23] und ohne [13,24-26] Einschluss chinesischsprachiger RCTs zur Akupunktur bei Migräne orientierend gesichtet. Ungeachtet vom Ein- oder Ausschluss chinesischsprachiger RCTs kommen alle SÜs im Vergleich mit verschiedenen Komparatoren zu einem qualitativ übereinstimmenden, positiven Ergebnis zugunsten der Akupunkturbehandlung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Jiao et al. [27], die für Cochrane-Reviews zur Akupunktur keine Unterschiede in der Rate positiver Schlussfolgerungen bei Ein- oder Ausschluss chinesischsprachiger RCTs fanden.

In diesem Zusammenhang ist auf eine wichtige Diskussion zur Qualität (Methodik, Berichterstattung) chinesischsprachig publizierter Studien hinzuweisen, die bei Einschluss dieser Studien zu relevanten Einschränkungen der Aussagesicherheit in SÜs führen kann [28-32]. Die zitierten Untersuchungen zeigen, dass es oft unklar blieb, ob es sich bei den chinesischsprachigen Studien tatsächlich um RCTs gehandelt hat. In einer der Untersuchungen konnte durch Autorenanfragen zu den chinesischsprachigen Studienpublikationen geklärt werden [32], dass es sich nur in 6,7 % der Fälle tatsächlich um RCTs handelte. Dass die angesprochenen methodischen Qualitätsprobleme vermutlich auch bis in die jüngere Zeit

fortbestehen, deutet sich in Fazitaussagen von aktuellen SÜs mit (teilweise überwiegendem) Einschluss chinesischsprachiger Studien zur Akupunktur bei Migräne an, die methodisch bessere und größere RCTs fordern [20,21,23,33].

Für die vorliegende Bewertung werden daher keine chinesischsprachig publizierten Studien berücksichtigt (siehe auch Abschnitt A2.1.6).

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer manuellen (klassischen) Akupunktur mit Nadeln zur Migräneprophylaxe im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe
- beziehungsweise zu keiner medikamentösen Migräneprophylaxe im Falle, dass eine solche wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht angezeigt ist,

bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Migräne.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten mit Migräne. Die Prüfintervention bildete die klassische manuelle Akupunktur mit Nadeln. Als Vergleichsintervention galt zum einen eine medikamentöse Migräneprophylaxe. Zum anderen wird bei Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Migräneprophylaxe wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder bestehender Kontraindikation nicht angezeigt ist, in der Vergleichsgruppe keine medikamentöse Prophylaxe der Migräne durchgeführt.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität
 - insbesondere Häufigkeit, Dauer und Intensität der Migräneattacken sowie
 - psychische Symptome, Depressivität und Angst
- Aktivitäten des täglichen Lebens einschließlich der Arbeitsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die

Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten, im Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumenten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine SÜ als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab für die erste Teilfragestellung (manuelle Akupunktur vs. medikamentöse Migräneprophylaxe) 5 relevante RCTs. Für die zweite Teilfragestellung (klassische Akupunktur vs. keine medikamentöse Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten, bei denen diese wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist) ergaben sich aus Informationsbeschaffung und anschließender Studienselktion keine geeigneten Studien.

Es wurden für beide Teilfragestellungen keine geplanten, laufenden und abgebrochenen Studien identifiziert. Für die erste Teilfragestellung wurde 1 Studie mit unklarem Status identifiziert. Die letzte Suche fand am 19.03.2025 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die nachfolgende, ausschließliche Bewertung der ersten Teilfragestellung wurden 3 RCTs [34-36] berücksichtigt, in denen zusammen etwa 300 Patientinnen und Patienten mit einer klassischen manuellen Akupunktur mit Nadeln oder einer medikamentösen Behandlung zur Migräneprophylaxe randomisiert worden sind. 2 der 5 in der Informationsbeschaffung eingeschlossenen RCTs wurden aus methodischen Gründen nicht weiter für die Bewertung berücksichtigt [37,38], da mehr als 30 % der in die Medikationsgruppe randomisierten Patientinnen und Patienten wegen unmittelbar nachfolgender Rücknahme des Einverständnisses zur Studienteilnahme nicht in die Auswertung eingingen [siehe auch A3.1.3], was in der Akupunkturgruppe deutlich seltener der Fall gewesen war (Unterschied der nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen größer als 15 Prozentpunkte). Insoweit kann nicht davon ausgegangen werden, dass das zentrale Ziel der Randomisierung, eine Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen zu erreichen, in diesen beiden Studien erfüllt war.

Die Charakteristika der 3 ausgewerteten RCTs (siehe Tabelle 7) sind detailliert in Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 beschrieben. Die 3 Studien wurden zwischen 2002 und 2019 publiziert. Die Studiengröße der in China, Italien sowie Taiwan durchgeführten Untersuchungen lag zwischen 66 und 160 randomisierten Patientinnen und Patienten.

Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich in verschiedenen Aspekten. Während der Frauenanteil in den Studien zwischen 72 und 100 % schwankt und im Mittel über alle Studien betrachtet mit ca. 90 % über den bei für die Migräne typischen etwa Zweidritteln liegt, streut die Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen 4 und 20

Jahren. In 1 Studie wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne behandelt (Yang 2011) und in 2 Studien solche mit episodischer Migräne (siehe Tabelle 12). Die diesbezügliche Einordnung der Studien erfolgte gemäß der Autorenangaben zur Studienpopulation, der berichteten Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie durch eine Plausibilisierung durch Sichtung der berichteten Baselinedaten zur Kopfschmerzhäufigkeit und ergänzend der Einnahmehäufigkeit von Akutschmerzmitteln.

Die manuelle Akupunktur wurde in den Studien entweder mit Flunarizin oder mit Topiramat als Medikamenten zur Migräneprophylaxe verglichen. Die Behandlungsdauer in den Studien betrug 3 oder 6 Monate, in 1 der 3-monatigen Studien wurde darüber hinaus noch 1 weiterer Monat nachbeobachtet.

Die Akupunktur wurde in den Studien entweder standardisiert oder teilstandardisiert von durchgehend als sehr erfahren beschriebenen Akupunkteurinnen und Akupunkteuren durchgeführt. Mit einer gewissen Überlappung wurden verschiedene Akupunkturpunkte in zum Teil unterschiedlichen Körperregionen gewählt (siehe Tabelle 10). Auch die Anzahl und Verteilung der Akupunktursitzungen waren unterschiedlich.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus den 3 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Die Endpunkte wurden entsprechend der variierenden Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern in den Studien zu teilweise unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. In der vorliegenden Bewertung sind – soweit vorhanden – Ergebnisse für die Zeiträume 3 bis 4 Monate und zum Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung dargestellt. In 1 Studie (Nie 2019) wurden Ergebnisse nach 3 und nach 4 Monaten erhoben, für den vorliegenden Bericht wurden die nach 4 Monaten erhobenen Ergebnisse herangezogen.

Die Endpunkte in den Studien waren teilweise unterschiedlich operationalisiert (Kopfschmerzhäufigkeit z. B. als Kopfschmerztag pro Monat, Migräneattacken pro Monat, Response als Rückgang der Häufigkeit von Kopfschmerztagen um mehr als 50 %). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in 2 Studien erhoben, war aber nur in der Studie Yang 2011 verwertbar, da Nie 2019 Ergebnisse einer chinesisch-sprachigen migränespezifischen Skala dargestellt hat, deren Validität und Reliabilität mangels geeigneter Publikationen nicht beurteilt werden konnte.

In der Studie Nie 2019 wurde als Endpunkt ein komplexer Migräne-Score genutzt, der die Komponenten Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneattacken sowie die Anzahl von Begleitsymptomen enthält. In der Auswertung wurden diese Ergebnisse nicht in eine gemeinsame Betrachtung und Auswertung zu den Endpunkten Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneattacken übernommen, da die Daten (Punktwerte) auf eine spezielle Weise

gebildet werden (siehe Fußnoten in Tabelle 19) und sich nicht ausreichend sinnvoll zusammen mit den anderen Operationalisierungen dieser Endpunkte analysieren lassen.

Für den Schadensaspekt der verglichenen Interventionen ist anzumerken, dass die Erhebung von und Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse in den Studien qualitativ sehr unterschiedlich erfolgt ist und in einem Fall (Nie 2019) die Daten nicht verwertbar waren. Die Angaben in den Studien zu Schadensaspekten wurden daher nicht gemeinsam quantitativ ausgewertet (Metaanalyse), sondern nur in qualitativ zusammengefasster Weise bewertet, um in die Nutzen-Schadenabwägung einzugehen.

Im Betroffenengespräch erklärten die Betroffenen, dass die Akutschmerzmittel einerseits häufiger unangenehme Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden oder einen „brain fog“ mit Konzentrationsproblemen auslösten, und andererseits längerfristig in eine Übergebrauchsproblematik mit verstärkter Migränehäufigkeit führen könnten (siehe Kapitel 1. Daher werden die Ergebnisse für den Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch ergänzend zur eigentlichen Nutzenbewertung dargestellt (siehe Abschnitte 4.7.2 und A3.4.2).

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte								
	Morbidität							LQ	NW
	Kopfschmerzhäufigkeit	Kopfschmerzintensität	Migränedauer	Komplexer Migräne-Score	Aktivitäten des täglichen Lebens	Depression	Angst	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	(S)UE
Allais 2002	●	●	–	–	–	–	–	–	●
Nie 2019	●	–	–	●	–	–	–	○ ^a	○ ^b
Yang 2011	●	–	–	–	●	●	○ ^c	●	●
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Die Validität und Reliabilität der chinesischsprachigen migränespezifischen Skala konnte mangels geeigneter Publikationen nicht beurteilt werden. b. mangelhafte Berichterstattung zu (S)UE: Pauschalaussage „keine UE aufgetreten“ c. Es ist unklar, ob sich die HADS-Ergebnisse auf die Subskala Angst oder Depression beziehen. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NW: Nebenwirkungen; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse</p>									

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 13) wurde endpunktübergreifend für alle 3 Studien als hoch eingestuft. Insofern ist nur von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit der berichteten Resultate auszugehen. Dies liegt unter anderem daran, dass bei den untersuchten Vergleichen zwischen manueller klassischer Akupunktur und einer medikamentösen Prophylaxe eine Verblindung von Behandelnden und Patientinnen und Patienten nicht möglich war und gleichzeitig ein wesentlicher Teil der betrachteten Endpunkte auf Angaben und Dokumentationen (Migränetagebuch) der Betroffenen beruht. Auch fehlte in Allais 2002 eine ausreichend genaue Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuweisung im Rahmen der Randomisierung (allocation concealment). Eine mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte nur für Yang 2011 [36] ausgeschlossen werden, weil ein prospektiver Studienregistereintrag [39] vorlag.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit

Für den Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit lagen aus allen 3 Studien verwertbare Ergebnisse vor. Diese unterschieden sich hinsichtlich der Zeitpunkte sowie der Operationalisierungen.

Es wurden Ergebnisse zu folgenden Operationalisierungen berichtet:

- Kopfschmerztage pro Monat
 - Moderate / schwere Kopfschmerzen
 - Kopfschmerzen jedweder Intensität
- Anzahl Migräneattacken pro Monat
- Response: Rückgang der Kopfschmerztage um mindestens 50 %
 - Moderate / schwere Kopfschmerzen
 - Kopfschmerzen jedweder Intensität
- Response: Keine Migräneattacken mehr

Die diesbezüglichen Ergebnisse sind in Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt.

Statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede, alle zugunsten der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe, zeigen sich bei den folgenden Operationalisierungen:

- Kopfschmerztage pro Monat: moderate / schwere Kopfschmerzen, 3 bis 4 Monate, chronische Migräne, Studie Yang 2011 (MWD: -2,70; 95 %-KI: [-4,29; -1,11]; p = 0,001)

- Kopfschmerztage pro Monat: Kopfschmerzen jedweder Intensität, 3 bis 4 Monate, chronische Migräne, Studie Yang 2011 (MWD: -2,80; 95 %-KI: [-4,39; -1,21]; $p < 0,001$)
- Rückgang der Kopfschmerztage um mindestens 50 %: moderate / schwere Kopfschmerzen, 3 bis 4 Monate, chronische Migräne, Studie Yang 2011 (Odds Ratio [OR]: 7,19; 95 %-KI: [2,42; 21,35]; $p < 0,001$)
- Rückgang der Kopfschmerztage um mindestens 50 %: Kopfschmerzen jedweder Intensität, 3 bis 4 Monate, chronische Migräne, Studie Yang 2011 (Odds Ratio [OR]: 9,80; 95 %-KI: [2,99; 32,11]; $p < 0,001$)

Weiterhin zeigten sich in keiner der 2 Studien mit Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Migräneattacken statistisch signifikante Unterschiede. Diese 2 Studien (Allais 2002, Nie 2019) hatten Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen.

Insgesamt zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne beim Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe (Topiramat; Yang 2011).

Für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe. Dies basierte auf den Studien Nie 2019 und Allais 2002 (Flunarizin). In Allais 2002 ergibt sich zum Auswertungszeitpunkt 3 bis 4 Monate in der Operationalisierung Migräneattacken pro Monat zwar ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Unterschied zugunsten der Akupunktur (Das Konfidenzintervall liegt nahe am Nulleffekt. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt), und zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzintensität

Für diesen Endpunkt (siehe Tabelle 18) berichtete die Studie Allais 2002 verwertbare Ergebnisse:

In dieser Studie ergab sich 6 Monate nach Randomisierung hinsichtlich der Verteilung der Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne auf 3 Intensitätskategorien (milder, moderater, schwerer Schmerz) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (Akupunktur vs. Flunarizin).

Somit ergibt sich für die Kopfschmerzintensität für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur

im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung.

4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Migränedauer

Für diesen Endpunkt lagen keine Ergebnisse vor.

4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt komplexer Migräne-Score

Für den komplexen Migräne-Score, der die Komponenten Migränehäufigkeit, -intensität und -dauer sowie das Ausmaß der Begleitsymptomatik enthält, lagen aus der Studie Nie 2019 – einer Studie zu episodischer Migräne – verwertbare Ergebnisse vor. Nie 2019 berichtet ausschließlich die Ergebnisdaten für die 4 Teilkomponenten (siehe Tabelle 19).

In Nie 2019 zeigten sich für den komplexen Migräne-Score für alle 4 Teilkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe und die SMDs lagen jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$:

- Häufigkeit der Attacken: MWD: $-0,88$; 95 %-KI: $[-1,21; -0,55]$; $p < 0,001$; SMD: $-1,11$ $[-1,56; -0,67]$
- Schmerzintensität: MWD: $-0,78$; 95 %-KI: $[-1,06; -0,50]$; $p < 0,001$; SMD: $-1,14$ $[-1,59; -0,70]$
- Migränedauer: MWD: $-2,66$; 95 %-KI: $[-4,38; -0,94]$; $p < 0,003$; SMD: $-0,64$ $[-1,07; -0,22]$
- Begleitsymptomatik: MWD: $-0,78$; 95 %-KI: $[-0,83; -0,73]$; $p < 0,001$; SMD: $-6,52$ $[-7,58; -5,47]$

Somit ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe für den Zeitraum 3 bis 4 Monate.

4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens

Dieser Endpunkt umfasst die migränebedingten Einschränkungen des täglichen Lebens wie zum Beispiel in Beruf, sozialen Rollen und Freizeit. Es lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie Yang 2011 mit der Operationalisierung „funktionelle Beeinträchtigungen des täglichen Lebens“ (MIDAS-Score – Migraine Disability Assessment) vor (siehe Tabelle 20).

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe, wo für den Zeitraum 3 bis 4 Monate

bei chronischer Migräne ein Unterschied im MIDAS-Score beobachtet wurde (MWD: -12,60; 95 %-KI: [-17,53; -7,67]; $p < 0,001$).

Es wird daher basierend auf der Studie Yang 2011 für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe abgeleitet.

4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt Depression

Für den Endpunkt Depression lagen aus der Studie Yang 2011, bestimmt mit dem Beck-Depression Inventar II (BDI II), verwertbare Daten vor (Tabelle 21).

Die Auswertung ergab einen statistisch signifikanten (MWD: -2,10; 95 %-KI: [-3,97; -0,23]; $p = 0,028$) Effekt zugunsten der Akupunktur bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne. Es ergab sich eine SMD von -0,55; 95 %-KI [-1,04; -0,05]. Diese überdeckte die Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Für den Endpunkt Depression wird für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne daher kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe abgeleitet.

4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angst

Für diesen Endpunkt, erhoben in Yang 2011, lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Näheres wird im Abschnitt A3.3.7 erläutert.

4.5.8 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen für die Studie Yang 2011 vor. In dieser Studie wurden Ergebnisse für die 8 Domänen des SF-36 berichtet, aber keine Ergebnisse für die 2 Summenwerte körperlicher Summenscore und psychischer Summenscore (siehe Tabelle 22).

Für alle 8 Domänen ergaben sich konsistent statistisch signifikante Effekte zugunsten der manuellen Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung:

- körperliche Funktionsfähigkeit (MWD: 9,50; 95 %-KI: [5,88; 13,12]; $p < 0,001$)
- körperliche Rollenfunktion (MWD: 9,40; 95 %-KI: [4,92; 13,88]; $p < 0,001$)
- Schmerzen (MWD: 5,60; 95 %-KI: [2,49; 8,71]; $p < 0,001$)

- allgemeine Gesundheitswahrnehmung (MWD: 7,50; 95 %-KI: [2,72; 12,28]; p = 0,003)
- Vitalität (MWD: 5,30; 95 %-KI: [2,05; 8,55]; p = 0,002)
- soziale Funktionsfähigkeit (MWD: 6,20; 95 %-KI: [2,94; 9,46]; p < 0,001)
- emotionale Rollenfunktion (MWD: 10,30; 95 %-KI: [6,00; 14,60]; p < 0,001)
- psychisches Wohlbefinden (MWD: 11,20; 95 %-KI: [8,03; 14,37]; p < 0,001)

Für alle 8 Komponenten lagen die SMDs durchgehend vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,20, 0,20].

In der Gesamtschau ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe.

4.5.9 Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen ([schwere] unerwünschte Ereignisse)

Unter den 3 Studien zur manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe sind aus 2 Studien (Allais 2002, Yang 2011) verwertbare Ergebnisse berichtet. In der Studie Nie 2019 sind die Daten zu Nebenwirkungen unzureichend. Für die manuelle Akupunktur wurden in keiner Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) berichtet. In den 2 Studien mit verwertbaren Ergebnissen zu Nebenwirkungen fielen diese immer eindeutig und statistisch signifikant zugunsten der manuellen Akupunktur aus. Weiterhin waren in diesen Studien die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen der Akupunktur durchgängig weniger gravierend als die häufigsten Nebenwirkungen bei einer medikamentösen Prophylaxe (Flunarizin, Topiramate).

Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe. Näheres dazu wird in den Abschnitten 5.1 und A3.3.9 erläutert.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Morbidität							LQ	NW
	Kopfschmerzhäufigkeit	Kopfschmerzintensität	Migränedauer	Komplexer Migräne-Score ^a	Aktivitäten des täglichen Lebens	Depression	Angst	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	(S)UE
Manuelle Akupunktur vs. medikamentöse Migräneprophylaxe	↗ ^b	↔ ^c	–	↗ ^c	↗ ^d	↔ ^d	–	↗ ^d	↗ ^e
<p>↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe –: keine für eine Nutzenbewertung verwertbaren Daten berichtet a. Der komplexe Migräne-Score umfasst die Komponenten Migränehäufigkeit, -intensität und -dauer sowie die Ausprägung der Begleitsymptomatik. b. Patientinnen und Patienten mit CM (für Patientinnen und Patienten mit EM kein Anhaltspunkt für einen [höheren] Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe) c. für Patientinnen und Patienten mit EM (für Patientinnen und Patienten mit CM keine verwertbaren Daten vorhanden) d. für Patientinnen und Patienten mit CM (für Patientinnen und Patienten mit EM keine verwertbaren Daten vorhanden) e. für Patientinnen und Patienten mit EM und CM CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NW: Nebenwirkungen; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>									

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Im Abschnitt A3.1.4 geht aus der Tabelle 8 hervor, dass in Studienregistern 1 Studie identifiziert wurde, in der eine dieser Bewertung zugrunde liegende Fragestellung untersucht werden sollte [40,41]. Aus dem Studienregistereintrag dieser Studie geht hervor, dass geplant war, insgesamt 70 Patientinnen und Patienten mit Migräne zum Vergleich von Akupunktur mit Flunarizin einzuschließen. Zwar liegt das geplante Studienende bereits mehr als 12 Monate zurück, jedoch ist der Status mit „recruiting“ angegeben. Daher ist unklar, ob diese Studie tatsächlich durchgeführt wurde. Zudem fehlt eine Angabe zur Studiendauer. Somit ist unklar, ob diese Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant wäre, selbst wenn sie tatsächlich durchgeführt worden sein sollte.

Im Hinblick auf einen möglichen reporting bias kann für die in Tabelle 1 aufgeführten Endpunkte für die Studie Yang 2011 ein solcher ausgeschlossen werden, da ein prospektiver Studienregistereintrag vorliegt und der Abgleich mit den berichteten Ergebnissen keine auffälligen Datenlücken zeigt. Für die anderen 2 Studien gibt es keinen Studienregistereintrag oder publiziertes Studienprotokoll. Aus den diesbezüglich der Bewertung zugrundeliegenden Publikationen ergeben sich im Abgleich der gemäß Methodenteil geplanten und berichteten Endpunkte keine Hinweise, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Zusammenfassend wird die Aussagesicherheit im Hinblick auf die endpunktbezogenen Ergebnisse durch unpublizierte Daten als nicht eingeschränkt angesehen.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für den Endpunkt Migränehäufigkeit lässt sich aus Yang 2011 zur chronischen Migräne ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der manuellen Akupunktur für den Zeitraum 3 bis 4 Monate ableiten. Für den komplexen Migräne-Score, der Häufigkeit, Intensität und Dauer und die Begleitsymptomatik der Migräne als Komponenten enthält, ergibt sich gestützt auf Ergebnisse zu allen 4 Komponenten für die episodische Migräne ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung aus Nie 2019. In Bezug auf die Einschränkungen des täglichen Lebens und die gesundheitsbezogene Lebensqualität 3 bis 4 Monate nach Randomisierung resultieren für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne aus 1 Studie (Yang 2011) Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur. Für den Endpunkt Migräneintensität sowie den Endpunkt Depression als Aspekt der psychischen Morbidität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe. Für die Endpunkte Migränedauer und Angst lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für keinen der patientenrelevanten Nutzenendpunkte zeigte sich in einer der 3 Studien zu irgendeinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Nachteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe.

Wie in den Abschnitten 4.5.9 und A3.3.9 dargelegt, liegen statistisch signifikante und numerisch große Unterschiede in den Nebenwirkungsraten zugunsten der Akupunktur in 2 Studien vor und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch die Akupunktur treten nicht auf. Außerdem ist der Charakter der am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe vergleichsweise harmlos. Damit lässt sich zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Akupunktur erkennen.

In einer Zusammenfassung der Ergebnisse ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Migräne aus 3 Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe (Flunarizin, Topiramate), weil

- sich aus verschiedenen Studien Anhaltspunkte für eine stärkere Verringerung
 - der Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneattacken,
 - der kopfschmerzbedingten Einschränkungen der Alltagsaktivitäten,
 - der Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben haben.
- sich Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen sowohl für die chronische als auch die episodische Migräne ergeben haben,
- sich konsistent über alle betrachteten Endpunkte keine Nachteile der Akupunktur gezeigt haben und
- sich ein Anhaltspunkt dafür zeigt, dass ein geringeres Schadenspotenzial bei der manuellen Akupunktur vorhanden ist.

Für die zweite dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Fragestellung (siehe Kapitel 2), den Vergleich der Akupunktur mit keiner medikamentösen Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine medikamentöse Prophylaxe wegen mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder dem Vorliegen von Kontraindikationen nicht angezeigt ist, wurden bei der Studienselektion keine Studien identifiziert. Somit ergibt sich für diese Population kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Akupunktur für die Prophylaxe der Migräne.

4.7 Ergänzend dargestellte Ergebnisse ohne Eingang in die Nutzenbewertung

4.7.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die vor Erreichen einer Behandlungsdauer von 3 Monaten erhoben wurden

Die Studie Allais 2002 hat für den Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit auch für den frühen Zeitpunkt 2 Monate nach Randomisierung Ergebnisse erhoben und berichtet. Dieser Beobachtungszeitraum ist nicht ausreichend, um eine für eine chronische Erkrankung notwendige Wirkdauer nachzuweisen. Hieraus können aber Erkenntnisse zum Zeitpunkt der Herausbildung signifikanter Unterschiede gewonnen werden. Daher werden diese Ergebnisse ergänzend berichtet. Die in der Tabelle 23 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Unterschiede bezüglich Kopfschmerzattacken pro Monat zwischen der Akupunktur und einer medikamentösen Prophylaxe (Flunarizin) möglicherweise in einem irrelevanten Bereich liegen.

4.7.2 Akutschmerzmittelgebrauch

Der Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch ist als Surrogat für das Auftreten von Medikamentenübergebrauchskopfschmerz und chronischer Migräne nicht hinreichend validiert (siehe Abschnitt A4.2.1). Daher sind die Ergebnisse aus allen 3 Studien für 3 Zeitpunkte in Tabelle 24 und Tabelle 25 nur ergänzend dargestellt. Der Endpunkt wurde in den Studien wie folgt operationalisiert:

- Anzahl der Tage bzw. Gelegenheiten pro Monat, an bzw. bei denen Akutschmerzmittel wegen der Migräne eingenommen wurden
- Anzahl Patientinnen und Patienten, die gar keine Akutschmerzmittel mehr eingenommen haben

Das Gesamtbild der Ergebnisse zum Akutschmerzmittelgebrauch ist charakterisiert durch einen Vorteil der Akupunktur für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne bei der Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme zum in dieser Bewertung relevanten Auswertungszeitpunkt 3 bis 4 Monate nach Randomisierung. Weiterhin zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Akupunktur, und zwar bereits für den Auswertungszeitpunkt 2 Monate nach Randomisierung, jedoch nicht für die Zeitpunkte 3 bis 4 Monate bzw. 6 Monate nach Randomisierung. Für den vollständigen Wegfall des Akutschmerzmittelgebrauchs gab es nur Ergebnisse für den Erhebungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung aus 1 Studie (Allais 2002) (Tabelle 25). Es ergab sich hierbei kein statistisch signifikanter Effekt. Insgesamt stehen diese Ergebnisse zum Akutschmerzmittelgebrauch nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der in die eigentliche Nutzenbewertung einbezogenen Ergebnisse.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

5.1 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Die überwiegend unzureichende Erfassung und Darstellung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen lässt es sinnvoll erscheinen, das Ergebnis eines Anhaltspunktes für einen geringeren Schaden der Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Prophylaxe noch weiter einzuordnen. Dass trotz statistisch signifikant geringerer UE-Raten in den Akupunktur-Gruppen in 2 RCTs nur ein Anhaltspunkt und kein Hinweis auf einen geringeren Schaden abgeleitet wird, hängt damit zusammen, dass die UE-Raten ohne Zuordnung zur Schwere der Nebenwirkungen berichtet wurden und nur Beispiele oder die 2 bis 3 häufigsten Nebenwirkungen genannt wurden.

Auch die nachfolgenden Kontextinformationen sind für eine Einordnung des Bewertungsergebnisses zu den Nebenwirkungen relevant: Ergebnisse großer Kohortenstudien wie die an fast 100 000 deutschen Teilnehmenden der damaligen Modellvorhaben zur Akupunktur [16] zeigen, dass geringfügige unerwünschte Ereignisse wie kleine Blutungen, lokale Hämatome und kurzzeitige Schmerzen das gesamte UE-Spektrum der klassischen Akupunktur bereits fast komplett abbilden. Schwerwiegende UEs wie ein Pneumothorax durch eine Akupunkturnadel sind sehr seltene klinische Behandlungskomplikationen [42]. Dagegen weisen die verschiedenen prophylaktisch eingesetzten Medikamente nach den jeweiligen Fachinformationen häufige unerwünschte Nebenwirkungen, darunter auch SUEs, auf. Flunarizin beispielsweise geht häufiger mit Müdigkeit, Gewichtszunahme und Übelkeit einher und kann Depressionen und extrapyramidale Symptome wie Parkinsonismus und Tremor auslösen [43]. Topiramate kann ebenfalls Depressionen inklusive Suizidalität erzeugen und als weitere schwere Nebenwirkungen Nierensteine, eine metabolische Acidose sowie kognitive und Sehstörungen begünstigen [44].

5.2 Behandlungsschema der Akupunktur zur Migräneprophylaxe

Die folgende Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über Anzahl der Akupunktursitzungen insgesamt sowie Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer in den einzelnen Studien. In Kombination mit den Informationen aus Tabelle 10 über die Verteilung, Frequenz und Dauer der Durchführung der manuellen Akupunktur lässt sich Folgendes erkennen:

Die Anzahl der Akupunktursitzungen reicht von insgesamt 12 Sitzungen in Allais 2002, verteilt über 6 Monate, über 14 Sitzungen in Nie 2019, verteilt über 3 Monate, bis zu insgesamt 24 Sitzungen in Yang 2011, ebenfalls verteilt über 3 Monate. In den Studien Allais 2002 und Nie 2019 war hierbei die Frequenz der Sitzungen abnehmend über die Zeit, in Yang 2011 blieb sie konstant hoch:

- In Allais 2002 erhielten die Patientinnen und Patienten im 1. und 2. Monat je 1 Behandlung pro Woche und in den übrigen 4 Monaten nur je 1 Behandlung pro Monat.

Jede Sitzung dauerte hierbei 20 Minuten, wobei jeweils 18 Nadeln gesetzt wurden. Es ist die Studie mit der geringsten Gesamtanzahl von Akupunkturbehandlungen und der niedrigsten Frequenz der Behandlungen aber der höchsten Anzahl von gesetzten Nadeln insgesamt.

- In Nie 2019 erhielten die Patientinnen und Patienten im 1. Monat je 2 Behandlungen pro Woche, im 2. Monat je 1 Behandlung pro Woche und im letzten Monat je 1 Behandlung pro 14 Tage. Jede Sitzung dauerte hierbei 30 Minuten, wobei immer 12 Nadeln gesetzt wurden, mit optional weiteren Nadeln je nach TCM Syndrom aus einer Auswahl von 24 Körperpunkten.
- In Yang 2011 erhielten die Patientinnen und Patienten die meisten Behandlungen insgesamt und – mit 2 Behandlungen je Woche über die gesamten 3 Monate der Behandlungszeit hinweg – in durchgehend hoher Frequenz. Damit ergab sich ab dem 2. Monat eine konstant höhere Frequenz der Akupunkturbehandlungen bei Yang 2011 im Vergleich zur jeweiligen Behandlungsfrequenz der anderen beiden Studien:
 - Im 2. Monat der Behandlung war die Frequenz in Yang 2011 mit 2 Behandlungen pro Woche doppelt so hoch wie die in den Studien Allais 2002 und Nie 2019 im gleichen Behandlungsmonat.
 - Im 3. Monat der Behandlung war die Frequenz der Akupunkturbehandlung in Yang 2011 schließlich 4-mal so hoch wie die Frequenz in der Studie Nie 2019 und sogar 8-mal so hoch wie die Frequenz in der Studie Allais 2002 im gleichen Behandlungsmonat.

Jede Sitzung dauerte hierbei 30 Minuten, wobei jeweils 7 Nadeln gesetzt wurden.

Tabelle 3: Anzahl der Akupunktursitzungen und gesetzten Nadeln sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studie	Anzahl der Akupunktursitzungen, Nadeln und Behandlungsdauer (Zeitpunkt mit Datenerhebung)							
	Anzahl Sitzungen	Anzahl Nadeln je Sitzung	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6
Allais 2002	12	18		(X)		(X)		(X)
Nie 2019	14	12+ weitere aus einer Auswahl von 24 Punkten) ^a			(X)	(X)		
Yang 2011	24	7			(X)			

Monat mit Behandlung
 Monat mit Nachbeobachtung
 (X): Zeitpunkt mit Datenerhebung
 a. siehe Tabelle 10

Betrachtet man nun, für welche Zeiträume von Behandlung und Auswertung sich statistisch signifikante Teilergebnisse für Patientinnen und Patienten mit chronischer und episodischer Migräne ergeben haben, so findet sich Folgendes:

- Wie in der ergänzenden Ergebnisdarstellung im Abschnitt 4.7.1 aufgeführt, liegen aus 1 herangezogenen Studie (Allais 2002) für den Zeitraum 2 Monate nach Randomisierung Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit vor, die einen möglicherweise klinisch irrelevanten Unterschied zugunsten der Akupunktur zwischen den Vergleichsgruppen ergeben.
- Für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung ergeben sich Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe, basierend auf Ergebnissen zum komplexen Migräne-Score, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu den migränebedingten Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und zur Kopfschmerzhäufigkeit.

Für die Frage, wann mit einem Wirkungseintritt der manuellen Akupunktur und einer medikamentösen Migräneprophylaxe zu rechnen ist, existieren über die oben skizzierten Daten aus Allais 2002 hinaus Ergebnisse aus 2 RCTs [45,46] mit 4-wöchiger, also für diese Bewertung zu kurzer Behandlungszeit mit Flunarizin. Diese Ergebnisse zeigen für verschiedene patientenrelevante Endpunkte (z. B. Migräneintensität, komplexer Migräne-Score), dass sich nach 4 Wochen bereits statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten der Akupunktur erkennen lassen.

Für den Aspekt der Nachhaltigkeit der Wirkung der Akupunktur als Migräneprophylaxe liegen verwertbare Ergebnisse aus der Studie Nie 2019 vor: Die Studie berichtet für den Auswertungszeitpunkt 1 Monat nach Beendigung der 3-monatigen Akupunkturbehandlung, dass bei allen 4 Komponenten des komplexen Migräne-Scores (Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und -dauer sowie Begleitsymptomatik) die bei Behandlungsende festgestellten Unterschiede zugunsten der Akupunktur in ähnlicher Größenordnung erhalten geblieben sind.

Aus den dargelegten Fakten lässt sich zur vermutlichen Wirksamkeitsdauer einer Akupunktur zur Migräneprophylaxe ableiten, dass

- die Daten für den Wirkungseintritt der Akupunktur heterogen sind, da Ergebnisse zu einem frühen Erhebungszeitpunkt (2 Monate) aus 1 einbezogenen RCT Vorteile fraglicher klinischer Relevanz zeigen, aber Daten aus 2 für diese Nutzenbewertung zu kurzen Studien bereits Vorteile der Akupunktur nach 4 Wochen Behandlung nahelegen,
- für verschiedene patientenrelevante Endpunkte für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen einer Akupunktur mit mindestens 12 Sitzungen darstellbar sind, und
- über den Zeitraum von 6 Monaten nach Randomisierung hinaus keine Evidenz vorliegt.

Die 3 für die Bewertung herangezogenen Studien unterscheiden sich in Bezug auf die Akupunkturbehandlung auch deutlich in Hinsicht auf Anzahl und Lokalisation der Nadelungspunkte (siehe zu Details hierzu Tabelle 10).

Aufgrund dieser Heterogenität der Studien und der Akupunkturdurchführung lässt sich kein eindeutiges Muster erkennen, welche Lokalisation von Nadelungspunkten, welche genaue Anzahl an Behandlungssitzungen in welchem Rhythmus und welcher Verteilung über die Zeit geeignet ist, einen (besonders) hohen Nutzen der Akupunktur in der Migräneprophylaxe zu generieren.

5.3 Möglicher Einfluss der Kulturzonen, in denen die in die Bewertung eingeschlossenen Studien durchgeführt wurden

Hier ist zu fragen, ob sich ein Muster erkennen lässt, dass sich die positiven Ergebnisse zugunsten der manuellen Akupunktur in dieser Nutzenbewertung überwiegend durch Studien aus dem chinesisch-asiatischen oder westlichen Kulturraum ergeben haben.

Ein Kulturzonen-Bias in Hinsicht auf die Qualität der Studien und deren Ergebnisse lässt sich nicht erkennen: Endpunktübergreifend ist das Verzerrungspotenzial bei allen 3 Studien hoch. Auch tragen die Ergebnisse aus der italienischen Studie (Allais 2002) in dieser Bewertung zum Fazit eines höheren Nutzens und geringeren Schadens der manuellen Akupunktur bei, wengleich nicht im selben Maße wie 2 Studien aus Taiwan und China (Yang 2011, Nie 2019).

Da aus den Ergebnissen der Studie Nie 2019 und denen der Studie Yang 2011 mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne abgeleitet wurden, werden diese Untersuchungen nochmals gesondert unter Qualitätsaspekten eingeordnet.

Die Methodenbeschreibung in den Publikationen ergibt keine Hinweise, dass es sich nicht um randomisierte Studien gehandelt hat, wie es in der Vergangenheit z. B. bei chinesischen Studien der Fall war [32]. Denn sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung sind für beide Studien adäquat beschrieben, was für Letzteres für die anderen RCTs im Studienpool nicht der Fall war. Während bei Nie 2019 kein prospektiver Studienregistereintrag vorhanden war, liegt ein solcher bei Yang 2011 (in ClinicalTrials.gov) vor, sodass ein Reporting Bias sicher ausgeschlossen werden konnte. Die Studie Yang 2011 ist darüber hinaus die einzige der 3 einbezogenen RCTs, bei der alle Kriterien des Verzerrungspotenzials mit niedrig bewertet wurden - mit Ausnahme der in diesem Falle nicht möglichen Verblindung. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde einzig deshalb als hoch eingestuft, weil bei fehlender Verblindungsmöglichkeit alle erhobenen Endpunkte subjektiver Natur waren bzw. durch die Patientinnen und Patienten selbst dokumentiert wurden. In der Studie wurden zudem Erhebungsinstrumente verwendet, die in der westlichen Kulturzone häufig eingesetzt werden, wie der SF-36, das BDI II und die MIDAS-Skala. Insgesamt

tragen die beiden sicher als RCTs anzusehenden Studien Nie 2019 und Yang 2011 maßgeblich zum positiven Bewertungsergebnis für die manuelle Akupunktur bei. Dabei ist die Studie Yang 2011 aus Taiwan als die unter methodischen Gesichtspunkten qualitativ beste Studie aus dem Pool der herangezogenen RCTs zu betrachten.

5.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgung in Deutschland – Medikamentöse Prophylaxe in den Vergleichsgruppen

Vergleichsintervention: Ausschließlich klassische Medikamente eingesetzt

Eine Einschränkung der Übertragbarkeit ergibt sich daraus, dass in den 3 Studien mit verwertbaren Daten ausschließlich klassische Medikamente wie Flunarizin und Topiramid zum Einsatz kamen und zudem identifizierte deutsche Studien mit Betablockern aus methodischen Gründen nicht für die Bewertung herangezogen wurden. Es wurden keine RCTs identifiziert, die die manuelle Akupunktur mit den neueren CGRP-Antikörpern verglichen haben, die in Deutschland inzwischen für die Migräneprophylaxe bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit der älteren Medikamente oder Kontraindikationen gegen deren Einsatz verordnet werden können und die bei ähnlicher Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen haben (z. B. [47-51]). Daher ist es möglich, dass eine Evidenzgrundlage unter Einbezug von Studien zum Vergleich der Akupunktur mit den neuen CGRP-Antikörpern oder mit Betablockern zu einer anderen Nutzen-Schaden-Abwägung führen würde.

Verwertbarkeit der Evidenz aus 2 deutschen Studien

Es gab 2 RCTs, die sorgfältig konzipiert und in Deutschland durchgeführt worden waren. Diese Studien hatten den Vergleich der Akupunktur mit ausschließlich Betablockern als medikamentöse Migräneprophylaxe (Streng 2006 [38]) bzw. mit Betablockern als Medikation erster Wahl (Diener 2006 [37]) untersucht. Insbesondere die Studie Diener 2006 mit ihren mehr als 620 randomisierten Patientinnen und Patienten hätte damit potenziell einen bedeutungsvollen Beitrag für die Bewertung leisten können. Allerdings waren die Ergebnisse aus beiden Studien wegen hoher Drop-out-Raten im jeweiligen Medikamenten-Behandlungsarm nicht verwertbar, sodass sie für die Bewertung nicht berücksichtigt werden konnten. Weiteres dazu findet sich in Abschnitt A3.1.3 und in der Argumentliste in Tabelle 26, Zeile 1).

Zweifel am zulassungsgemäßen Einsatz von Flunarizin

Die Zweifel am zulassungsgemäßen Einsatz von Flunarizin und somit der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus 2 RCTs betreffen folgenden Aspekt: Die Verordnung von Flunarizin ist in Deutschland daran gekoppelt, dass eine Kontraindikation gegenüber dem Einsatz von Betablockern wie zum Beispiel ein schweres Asthma bronchiale, eine ausgeprägte Bradykardie oder ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit ausgeprägten Blutzuckerschwankungen besteht oder eine prophylaktische Behandlung mit Betablockern erfolglos war. Für die Studien

Allais 2002 und Nie 2019 fehlen in den Publikationen explizite Angaben dazu, ob es erfolglose Therapien mit Betablockern gegeben hat oder eine Kontraindikation in der Studienpopulation gegeben war bzw. wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten davon betroffen waren. Es bleibt somit für diese beiden Untersuchungen zur episodischen Migräne unklar, ob Flunarizin gemäß der deutschen Zulassung im On- oder Off-Label-Use eingesetzt wurde. Das Ergebnis der vorliegenden Bewertung, dass die Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe mit älteren Medikamenten einen höheren Nutzen aufweist, würde aber nur dann und nur für die episodische Migräne infrage gestellt, wenn Flunarizin bei der in Deutschland zugelassenen Population besser wirksam wäre als in den vermutlich unselektierten Populationen der 2 RCTs. In Bezug auf den Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit konnte in einer SÜ für unselektierte Populationen die gleiche prophylaktische Wirksamkeit von Flunarizin und Betablockern gezeigt werden [52]. Dass die festgestellten Vorteile der Akupunktur in der zulassungsgemäßen Population gänzlich fehlen oder es sogar zu einer Effektumkehr käme, erscheint insbesondere bei Fehlen einer entsprechenden (z. B. biologischen) Rationale nicht plausibel.

Einfluss der Dosierung von Flunarizin auf das Bewertungsergebnis

Flunarizin kommt in den Studien Allais 2002 und Nie 2019 als medikamentöse Migräneprophylaxe zum Einsatz. Laut Fachinformation [43] beträgt die zulassungsgemäße Anfangsdosis von Flunarizin bei Patientinnen und Patienten bis 65 Jahre 10 mg/Tag. Diese Anfangsdosierung sollte laut Fachinformation zur Migräneprophylaxe nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als 2 Monate). Danach sollte bei Ansprechen auf die Therapie und Notwendigkeit einer Weiterbehandlung zur Erhaltungstherapie die Dosis reduziert werden, indem die Patientin oder der Patient Flunarizin nur jeden 2. Tag einnimmt oder die Patientin oder der Patient 5 Tage Flunarizin einnimmt mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen.

In Allais 2002 erhielten alle Patientinnen in den ersten 2 Monaten Flunarizin in der Dosierung von 10 mg/Tag – und damit gemäß Fachinformation – und in den folgenden 4 Monaten eine Erhaltungsdosis von 10 mg an 20 Tagen/Monat (tageweise Unterbrechungen). Für dieses Dosisschema wird davon ausgegangen, dass dieses grundsätzlich einem in der Fachinformation genannten Dosisschema zur Erhaltungstherapie (5 Tage 10 mg/Tag, 2 Tage ohne Medikation) entspricht.

In Nie 2019 erhielten alle Patientinnen und Patienten 2-mal 5 mg/Tag für die gesamten 12 Wochen der Studienintervention. Damit ergibt sich für die letzten 4 Wochen der Behandlungsphase eine höhere Dosierung von Flunarizin als in der Fachinformation als Erhaltungsdosis angegeben wird. In den darauffolgenden 4 Wochen des Follow-up wurden keine Medikamente mehr gegeben (siehe auch Tabelle 3).

Hinsichtlich der möglicherweise verzerrenden Auswirkung auf Morbiditätseindpunkte und des Endpunkts Nebenwirkungen ([schwerwiegende] unerwünschte Ereignisse) ist also nur die Studie Nie 2019 wegen der gegenüber der Empfehlung der Fachinformation höheren Dosierung von 10 mg Flunarizin täglich statt einer Gabe an 5 Tagen die Woche im dritten Behandlungsmonat näher zu betrachten.

Eine höhere Dosis von Flunarizin in der Erhaltungsphase als in der Fachinformation angegeben führt potenziell zu einer verstärkten Arzneimittelwirkung. Die Ergebnisse der Morbiditätseindpunkte sind daher potenziell eher zuungunsten der Akupunktur verzerrt. Damit werden die beobachteten positiven Effekte der Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe durch eine höhere Erhaltungsdosis von Flunarizin nicht infrage gestellt.

Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse führt die nicht vorgenommene Dosisreduktion potenziell zu einer höheren Nebenwirkungsrate im Flunarizin-Arm. Dies wird potenziell zu einer Verzerrung zugunsten der Akupunktur im Endpunkt Nebenwirkungen führen.

Aber da Nie 2019 erstens als Ergebnis zu den Nebenwirkungen berichtet, dass weder im 3-monatigen Behandlungszeitraum noch in der 1-monatigen Nachbeobachtungszeit „signifikante“ Nebenwirkungen in den Studienarmen aufgetreten sind, hat es dort offenbar keine negativen Auswirkungen der nicht vorgenommenen Dosisreduktion von Flunarizin im dritten Behandlungsmonat gegeben.

Zudem ist zweitens zu berücksichtigen, dass das lediglich pauschal im Text berichtete Ergebnis von Nie 2019 zu den Nebenwirkungen nicht für eine gemeinsame Auswertung mit den berichteten Daten von Allais 2002 und Yang 2011 geeignet war und daher nicht in die Bewertung zu diesem Endpunkt eingegangen ist.

Weil in Allais 2002 in 6 Monaten Behandlung durchaus Nebenwirkungen im Flunarizinarm auftraten, wird für die Studie Nie 2019 abschließend kritisch hinterfragt, ob das Ergebnis fehlender „signifikanter“ unerwünschter Ereignisse plausibel ist. Dafür, dass dies vermutlich der Fall war, sprechen folgende Angaben aus der Publikation:

- Es wurden nur Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, die keine gravierenden Vorerkrankungen oder eine Kontraindikation gegen die Studienmedikation hatten;
- Vor Beginn und nach Beendigung der Studienbehandlung wurde in beiden Armen eine internistische Grunduntersuchung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer durchgeführt, ein sorgfältiges und im Vergleich mit den in dieser Bewertung insgesamt gesichteten RCTs zum Vergleich Akupunktur vs. Medikation einzigartiges Vorgehen;

- Bei Auftreten von „signifikanten“ unerwünschten Ereignissen, die explizit alle registriert werden sollten, hätten die Behandlungen sofort beendet werden sollen, es gab aber in keinem Studienarm Drop-outs in den 4 Monaten.

Heranziehen von Topiramate als medikamentöse Migräneprophylaxe

In der Studie Yang 2011 erhielten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe Topiramate. Dieses ist u. a. wegen teratogener Risiken während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, also der Hauptzielgruppe der Migräneprophylaxe, ohne hochwirksame Empfängnisverhütung kontraindiziert; vor Beginn der Behandlung mit Topiramate soll ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, worauf das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Rote-Hand-Brief Ende 2023 zusammen mit der insgesamt gesehenen Notwendigkeit einer sorgfältigen Abwägung möglicher alternativer Behandlungen hingewiesen hat [44,53]. Topiramate ist also zur Migräneprophylaxe zugelassen, wenn Frauen im gebärfähigen Alter eine hochwirksame Empfängnisverhütung betreiben. Es ist in der Studie Yang 2011 von zulassungsgemäßer Anwendung auszugehen, denn Schwangerschaft und Stillzeit waren Ausschlusskriterien, und die teilnehmenden Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten als „Safety Assessment“ einen Schwangerschaftstest durchführen. Es trat in der Studie denn auch kein Fall eines Studienabbruchs aufgrund eingesetzter Schwangerschaft auf.

5.5 Hinweise auf die Bedeutung der ausgewerteten Endpunkte aus dem Betroffenenengespräch

Der Austausch mit Betroffenen, die überwiegend unter chronischer und schwergradiger Migräne litten, ergab den Eindruck, dass die Verringerung der Kopfschmerzhäufigkeit (Migräneattacken, Kopfschmerztag) ein besonders wichtiges Ziel einer prophylaktischen Behandlung ist. Die Bedeutung der Häufigkeitsreduktion von Migränetag und -attacken wird auch durch Ergebnisse aus Patientenpräferenzstudien [54] mit zusammen mehreren Tausend Teilnehmenden bestätigt.

Mehrere Betroffene berichteten von Unverständnis, „Unter-Druck-Gesetzt-Werden“, Konflikten und Stigmatisierung im beruflichen Umfeld wegen der mit den Migräneattacken verbundenen häufigeren Arbeitsunfähigkeit und Fehltage. Dieser nach den Gesprächseindrücken aus Betroffenenperspektive sehr relevante Aspekt der eingeschränkten Arbeitsfähigkeit mit konkret dargestellten Folgen von Berufs- bzw. Tätigkeitswechsel oder vorzeitigem Ruhestand, der unter dem Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ subsumiert ist, wurde nur in 1 der 3 Studien auswertbar berichtet.

Ein weiterer Aspekt im Austausch mit den Migränepatientinnen und -patienten war der Akutschmerzmittelgebrauch, der sich mittels einer wirksamen Prophylaxe der Migräne verringern würde. Mit einer Reduktion von Migräneattacken könnten sie öfter auf die

Einnahme von Triptanen oder nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) verzichten, die nach ihren Erfahrungen einerseits häufiger unangenehme Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden oder einen „brain fog“ mit Konzentrationsproblemen auslösten. Nach subjektiver Einschätzung der Betroffenen könnten außerdem die Akutschmerzmittel längerfristig in eine Übergebrauchsproblematik mit verstärkter Migränehäufigkeit führen. Mehrere Betroffene berichteten diesbezüglich von eigenen Erfahrungen mit (mehrfachen) stationären Entwöhnungsbehandlungen im Laufe ihrer teilweise jahrzehntelangen Migräneerkrankung. Daher wurden die Ergebnisse zum Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch in den Abschnitten 4.7.2 und A3.4.2 ergänzend dargestellt, obwohl, wie in Abschnitt A4.2.1 dargelegt, dieser Endpunkt nicht in die Bewertung des Nutzens eingeflossen ist.

6 Fazit

Für einen Großteil der Anwendungsbereiche der manuellen Akupunktur zur Migräneprophylaxe liegen keine relevanten Studien vor. Dies gilt sowohl für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Therapie nicht infrage kommt als auch für Patientinnen und Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie mit klassischen Wirkstoffen keine ausreichende Symptomkontrolle ermöglicht und eine Eskalationstherapie mit CGRP-gerichteten Therapien durchgeführt oder erwogen wird. Für diese Anwendungsbereiche gibt es daher keinen Nachweis eines Nutzens der manuellen Akupunktur mit Nadeln.

Relevante Studien liegen nur zum Vergleich der manuellen Akupunktur mit ausgewählten klassischen Wirkstoffen (Flunarizin und Topiramat) vor. Aus den Ergebnissen von 3 in der Durchführung heterogenen randomisierten kontrollierten Studien zur Prophylaxe der Migräne, die eine klassische manuelle Akupunkturbehandlung mit Nadeln mit einer leitliniengerechten medikamentösen Migräneprophylaxe mit Flunarizin oder Topiramat verglichen haben, lässt sich sowohl für die episodische als auch für die chronische Migräne ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Akupunktur gegenüber Flunarizin und Topiramat ableiten. Diese Schlussfolgerung beruht insbesondere darauf, dass sich bezüglich der Migränesymptomatik und ihrer Folgen wie zum Beispiel die Fähigkeiten der Betroffenen zur Alltagsbewältigung Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der Akupunktur ergaben und hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Akupunktur abgeleitet wurde. Die Beobachtungsdauer betrug dabei bis zu 4 Monate. Da der Einsatz von Topiramat und Flunarizin aus verschiedenen Gründen in der Praxis eingeschränkt ist, lässt sich auch aus diesen Studien nur für einen kleinen Anwendungsbereich der manuellen Akupunktur ein Vorteil ableiten: Topiramat soll grundsätzlich erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Behandlungsalternativen angewendet werden. Der Einsatz von Flunarizin ist an das Vorliegen einer Kontraindikation für Betablocker bzw. an einen erfolglosen Therapieversuch damit geknüpft. Es lagen keine geeigneten Studien zur Migräneprophylaxe mit dem Vergleich der manuellen Akupunktur und der Behandlung mit weiteren klassischen zugelassenen Medikamenten wie z. B. Betablockern, Amitriptylin, Onabotulinumtoxin A vor.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.01.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 20.02.2025 wurden im Rahmen der Projektbearbeitung 4 Betroffene konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 28.04.2025 wurde am 06.05.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.11.2025, wurde am 26.11.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 23.12.2025 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 20.01.2026 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Abschnitt A2.2.3: Die Selektion von systematischen Übersichten wurde auf das Publikationsdatum ab 01/2022 eingeschränkt.
- Abschnitt A2.1: Das Einschlusskriterium Mindestbehandlungsdauer (E8) wurde ergänzt. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

Die Studien Giannini 2021 [55] und Naderinabi 2017 [56] wurden ausgeschlossen, da die Vergleichsbehandlung nicht den Einschlusskriterien entsprach bzw. der Einsatz der verwendeten Medikamente nicht zulassungskonform war. Die Nutzenbewertung des vorliegenden Berichtes basiert damit auf den 3 Studien Allais 2002, Nie 2019 und Yang 2011. Der Ausschluss der 2 Studien machte Anpassungen aller Textpassagen und Tabellen notwendig, in denen diese erwähnt wurden, sowie das Löschen von Forest Plots, wenn keine Metaanalysen mehr durchgeführt werden konnten. Des Weiteren führten einige Anmerkungen in den Stellungnahmen in Hinsicht auf die medikamentöse Migräneprophylaxe im Rahmen der Würdigung zu Ergänzungen und (redaktionellen) Änderungen im Bericht:

- Kapitel 5 Einordnung: Ergänzung von 2 Abschnitten mit Erläuterungen zu den Arzneimitteln Flunarizin und Topiramat sowie 1 weiterer Abschnitt zu 2 eingeschlossenen, aber nicht herangezogenen Studien

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [7] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nach gültigen diagnostischen Kriterien (z. B. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen ICHD-3 [3] der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft IHS) bestätigter Migräne aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die klassische manuelle Akupunktur mit Nadeln dar, bei der an mehreren Akupunkturpunkten in variabler Kombination am gesamten Körper Akupunkturadeln manuell in die Haut eingestochen werden.

Die Vergleichsintervention besteht aus einer medikamentösen Migräneprophylaxe. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine medikamentöse Migräneprophylaxe wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder bestehender Kontraindikation nicht angezeigt ist, erfolgt keine medikamentöse Prophylaxe der Migräne.

Grundlage für die Bewertung von Fragestellungen mit Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität
 - insbesondere Häufigkeit, Dauer und Intensität der Migräneattacken sowie
 - psychische Symptome wie Depressivität und Angst
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung / Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.1.6 Publikationssprache

Vor dem Hintergrund der im Kapitel 1 ausführlicher diskutierten Aspekte werden für diese Nutzenbewertung die üblichen Sprachbeschränkungen [7] beibehalten und nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache verfasst sind.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Migräne (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit manueller (klassischer) Akupunktur mit Nadeln (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: <ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse Prophylaxe ▪ keine medikamentöse Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten, bei denen sie nicht angezeigt ist (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe Abschnitt A2.1.6)
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [57] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [58] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	

A2.1.8 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der medikamentösen Vergleichsinterventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach SÜs in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 14.01.2025 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A6.2. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt

eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser SÜs. Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche SÜ(s) als Basis-SÜ(s) herangezogen wird / werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten SÜs hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine SÜ als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter SÜs
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2020 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2)

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [59], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [60] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [61].

- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [62]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [63] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede

zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [7]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 15 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 10.03.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

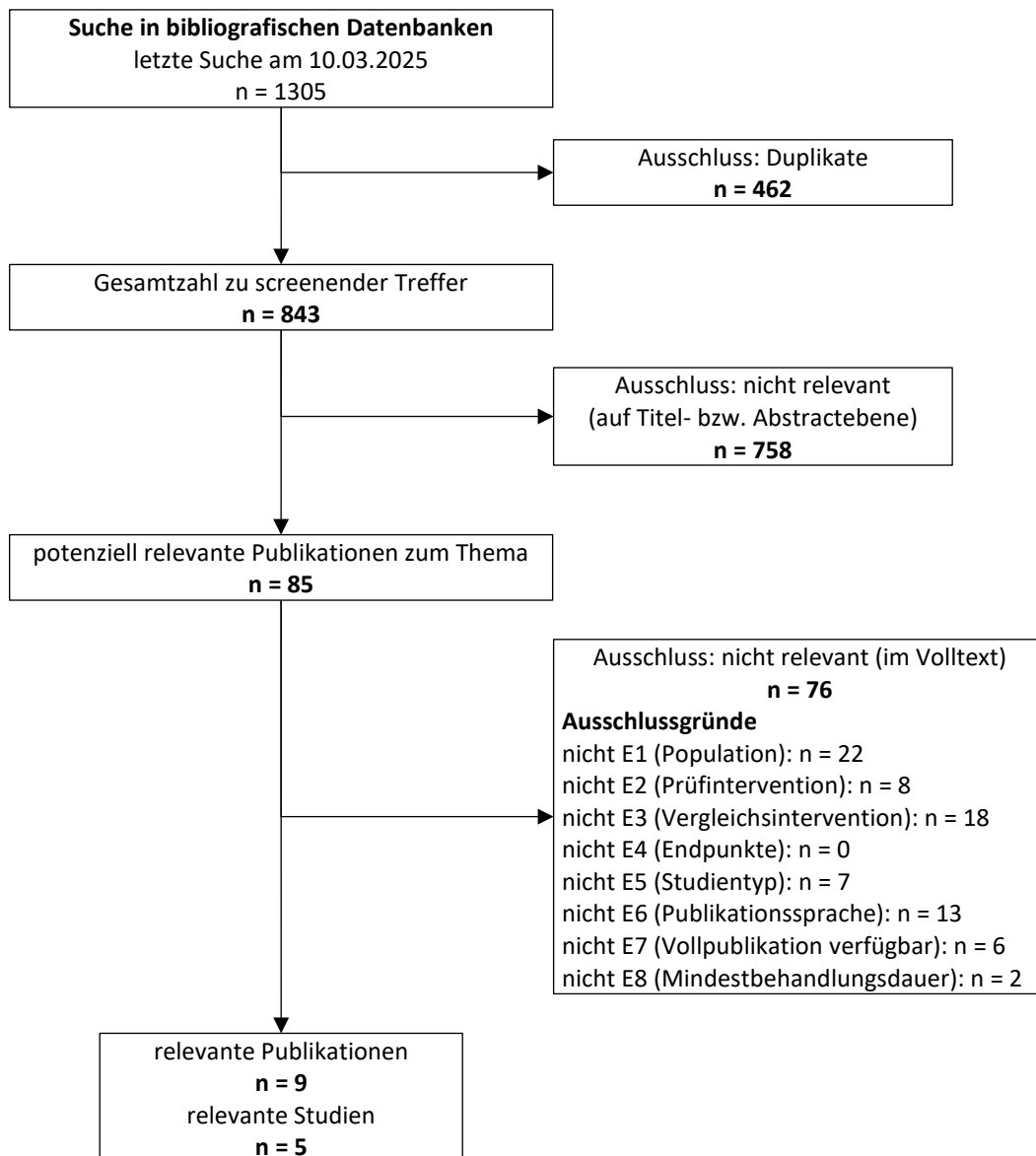


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Streng 2006	ISRCTN18249834	ISRCTN [64]	nein
Diener 2006	ISRCTN52683557	ISRCTN [65]	nein
Yang 2011	NCT01096420	ClinicalTrials.gov [39]	nein

In den Studienregistern wurde darüber hinaus 1 Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 19.03.2025 statt.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Alle Dokumente wurden im Rahmen der Sichtung des Titels und / oder des Abstracts als nicht relevant ausgeschlossen.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da keine erkennbar fehlenden Informationen mit relevantem Einfluss auf die Bewertung identifiziert wurden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 5 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
berücksichtigte Studien		
Allais 2002	ja [34]	nein
Nie 2019	ja [35]	nein
Yang 2011	ja [36,66]	ja [39] / nein
nicht berücksichtigte Studien		
Diener 2006 ^a	ja [37,67-69]	ja [65] / nein
Streng 2006 ^a	ja [38]	ja [64] / nein
a. keine verwertbaren Daten: Der Unterschied im Anteil von Personen mit fehlenden Daten zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe war zu groß.		

Die Ergebnisse der beiden deutschen Studien Diener 2006 (sogenannte GERAC-Studie, da Teil der German Acupuncture Trials) und Streng 2006 wurden nicht berücksichtigt, da in beiden RCTs in der Gruppe mit medikamentöser Migräneprophylaxe trotz ITT-Analyse und zum Teil Datenersetzungsstrategie mehr als 30 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht in die jeweiligen Analysen eingingen, während dies in der Akupunktur-Gruppe jeweils nur etwa 5 % der randomisierten Patientinnen und Patienten betraf. Somit beträgt der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientinnen und Patienten, die in den Analysen berücksichtigt wurden, mehr als 15 Prozentpunkte (siehe Abschnitt A2.3.1).

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 8 ist die durch die Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart [Zitat]	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (geplantes Studienende)
ITMCTR1900002521	Studienregistereinträge: [40,41]	RCT	70	unklar ^a (12/2022)
a. Geplantes Studienende (12/2022) ist überschritten; im Registereintrag wird die Studie als „recruiting“ angegeben. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Auswertungszeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
Allais 2002	Gruppe A: Akupunktur Gruppe B: Flunarizin	160	Italien k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Monate ▪ 4 Monate ▪ 6 Monate 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migränehäufigkeit sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutschmerzmittelgebrauch ▪ Kopfschmerzintensität ▪ Nebenwirkungen
Nie 2019	Gruppe A ^b : Akupunktur in Kombination mit Tuina-Therapie Gruppe B: Akupunktur Gruppe C: Flunarizin	135	China ^c 01/2017 bis 05/2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen ▪ 16 Wochen 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ komplexer Migräne-Score sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinische Effektivität ▪ Akutschmerzmittelgebrauch ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität
Yang 2011	Gruppe A: Akupunktur Gruppe B: Topiramat	66	Taiwan 08/2008 bis 01/2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migränehäufigkeit sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ Akutschmerzmittelgebrauch ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Depression ▪ Angst ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Auswertungszeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Dieser Studienarm ging nicht in die Nutzenbewertung ein.</p> <p>c. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem jeweiligen Land verortet</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten</p>					

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a	Begleittherapie ^a
Allais 2002	<p>Akupunktur</p> <p><u>Behandlungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ standardisiert <p><u>Behandelte Körperregionen/Akupunkturpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kopf (GB14, EX-HN5, GV20) ▪ Nacken (GB20) ▪ Abdomen (CV12) ▪ Unterarminnenseite (PC6) ▪ Hand (LI4) ▪ Unterschenkel (ST36) ▪ Sprunggelenk (SP6) ▪ Fuß (LR3) ▪ bis auf 2 mediane Akupunkturpunkte bilateral <p><u>Anzahl Nadeln pro Sitzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 <p><u>Anzahl Sitzungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.–2. Monat 1-mal/Woche ▪ 3.–6. Monat 1-mal/Monat <p><u>Sitzungsdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 Minuten <p><u>Zeitraum der Behandlung mit Akupunktur:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Monate <p><u>Akupunkturinnen/Akupunkteure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung durch 3 der Autoren selbst, die sich als erfahrene und qualifizierte Akupunkteure bezeichnen 	<p>Medikament: Flunarizin</p> <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.–2. Monate 10 mg/Tag ▪ 3.–6. Monat 10 mg/Tag an 20 Tagen/Monat <p><u>Zeitraum der medikamentösen Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Monate 	<p>Akutmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgetika erlaubt ▪ keine näheren Angaben zu den Präparaten

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a	Begleittherapie ^a
Nie 2019	<p>Akupunktur</p> <p><u>Behandlungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> teilstandardisiert <p><u>Behandelte Körperregionen/Akupunkturpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kopf (EX-HN3, ST8, EX-HN5, GB8, GV20, GB11, GV23) Nacken (GB20) Rücken (BL17) Abdomen (CV12) Unterarminnenseite (PC6) Hand (LI4) <p><u>Anzahl Nadeln pro Sitzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 12 + optional nach TCM Syndrom zusätzliche aus 24 Punkten <p><u>Anzahl Sitzungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1.–4. Woche 2-mal/Woche 5.–8. Woche 1-mal/Woche 9.–12. Woche 1-mal/14 Tage <p><u>Sitzungsdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 30 Minuten <p><u>Zeitraum der Behandlung mit Akupunktur:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 12 Wochen <p><u>Akupunkturinnen/Akupunkteure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Durchführung durch einen einzigen, für die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) lizenzierten Praktiker („licensed TCM practitioner“) mit mehr als 15 Jahren klinischer Erfahrung 	<p>Vergleichsgruppe 1^b</p> <p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Akupunktur mit anschließender Tunia-Therapie (Massage) <p>Vergleichsgruppe 2</p> <p><u>Medikament:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Flunarizin <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/2-mal täglich <p>Zeitraum der medikamentösen Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 Wochen 	<p>Akutmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibuprofen und andere Analgetika erlaubt

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a	Begleittherapie ^a
Yang 2011	<p>Akupunktur</p> <p><u>Behandlungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ standardisiert <p><u>Behandelte Körperregionen/Akupunkturpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kopf (BL2, EX-HN5, EX-HN3) ▪ Nacken (GB20) ▪ bis auf 1 median gelegenen Akupunkturpunkt bilateral <p><u>Anzahl Nadeln pro Sitzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 <p><u>Anzahl Sitzungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 Sitzungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2-mal/Woche <p><u>Sitzungsdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Minuten <p><u>Zeitraum der Behandlung mit Akupunktur:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen <p><u>Akupunkturinnen/Akupunkteure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung durch einen einzigen zertifiziert-lizenzierten Akupunktur 	<p>Medikament: Topiramamat (Antiepileptikum)</p> <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Wochen Dosistitration <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Woche 25 mg/Tag ▫ 3-wöchige Erhöhung um 25 mg/Tag bis 100 mg/Tag (oder maximale Toleranzdosis) ▪ ab 2. Woche tägliche Dosierung in 2 gleich großen Einheiten ▪ 8 Wochen Erhaltungsphase <ul style="list-style-type: none"> ▫ mindestens 50 mg/Tag ▪ mittlere finale Dosis war 84 mg/Tag <p><u>Zeitraum der medikamentösen Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Wochen 	<p>Akutmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erlaubt, wenn von der Neurologin oder dem Neurologen der Studie verschrieben und ohne Medikamentenwechsel ▪ keine näheren Angaben zu den Präparaten
<p>a. Es werden nur solche Informationskategorien dargestellt, zu denen Informationen vorliegen. b. Dieser Studienarm ging nicht in die Nutzenbewertung ein. k. A.: keine Angabe; TCM: Traditionelle Chinesische Medizin</p>			

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Allais 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 60 Jahre ▪ Angaben zur Migräne/Migränedefinition: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kopfschmerzattacken mit den typischen Merkmalen einer Migräne ohne Aura nach den Kriterien der IHS ▫ Dauer \geq 2 Jahre ▫ \geq 2 Migräneattacken pro Monat im letzten Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine früheren oder aktuellen (keine weiteren Angaben) ▪ Akupunkturvorverfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorige Behandlung mit Akupunktur oder anderen Geist/Körper-Behandlungen
Nie 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahren ▪ Angaben zur Migräne: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diagnose einer Migräne (mit / ohne Aura) nach der Definition der IHS 2004 ▫ erstes Auftreten der Migräne \leq 50 Jahren ▫ Dauer \geq 12 Monate ▫ durchschnittlich 2 bis 6 Migräneanfälle pro Monat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwere Grunderkrankungen (z. B. kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Leber, der Nieren, des blutbildenden Systems) ▫ psychiatrische Erkrankungen ▫ Allergie gegen die Studienmedikamente ▫ Krebs ▪ Medikamentengebrauch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Medikamente zur Migräneprophylaxe in den letzten 3 Monaten wie Betablocker, Kalziumkanalblocker, Antiepileptika, Antidepressiva, 5-HT-Rezeptorblocker usw. ▫ Einnahme von Antikoagulanzen ▪ Akupunkturvorverfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Akupunkturbehandlung während den letzten 12 Monaten

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Yang 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Angaben zur Migräne: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diagnose einer chronischen Migräne nach ICHD-II der IHS mit und ohne Medikamentenübergebrauch während der letzten 3 Monate vor Studienbeginn ▫ Dauer ≥ 12 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angaben zur Migräne: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen pro Monat oder an mindestens 8 Tagen während der prospektiven Baseline-Periode (einer 4-wöchigen Vorphase) ohne Ansprechen auf Triptane oder Ergotamin ▫ Beginn der Migräne nach dem 50. Lebensjahr oder ≥ 60 Jahre bei Auftreten der chronischen Migräne ▪ andere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ andere Kopfschmerzen als chronische Migräne (z. B. ein anderer primärer chronischer Kopfschmerz oder ein sekundärer Kopfschmerz mit Ausnahme von Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch) ▫ Lebererkrankungen, Nephrolithiasis oder andere schwere Erkrankungen ▫ schwere Depressionen BDI-II Wert ≥ 30 bei Studienbeginn an Tag 1 ▪ Medikamentengebrauch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Medikamente zur Migräneprophylaxe in den letzten 3 Monaten wie Betablocker, Antidepressiva, Kalziumkanalblocker, Antiepileptika, zyklusmodulierende Hormonpräparate oder gefäßerweiternde Mittel ▫ Blutungsneigung oder Einnahme von Antikoagulanzen ▪ Akupunkturvorverfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ frühere Erfahrungen mit Akupunktur mit Angst verbunden ▫ Akupunkturbehandlungen in den letzten 3 Monaten
BDI: Beck-Depression Inventar; ICHD: International Classification of Headache Disorders; IHS: International Headache Society		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Migräneform (chronisch/ episodisch) ^a	Migränehäufigkeit MW (SD)	Intensität der Migräne MW (SD)	Erkrankungsdauer (Jahre) MW (SD)
Allais 2002							
Akupunktur	77	38,4 (9,7)	100 / 0	episodisch	6,4 ^b (5,8) ^b	Mild: 17 % Moderat: 44 % Schwer: 39 % ^c	20,5 ^d (k. A.)
Flunarizin	73	37,2 (9,3)	100 / 0	episodisch	6,1 ^b (5,3) ^b	Mild: 19 % Moderat: 43 % Schwer: 38 % ^c	19,6 ^d (k. A.)
Nie 2019							
Akupunktur	45	39,1 (4,8)	73,3 ^e / 26,6 ^e	episodisch	4,22 ^f (1,21) ^f	4,13 ^g (1,01) ^g	4,6 (1,0)
Flunarizin	45	38,9 (5,0)	71,1 ^e / 28,9 ^e	episodisch	4,20 ^f (1,13) ^f	4,21 ^g (1,22) ^g	4,9 (1,3)
Yang 2011							
Akupunktur	33	47,6 (7,4)	90,9 ^e / 9,1 ^e	chronisch	21,3 ^e (1,6) ^h	MIDAS: 60,7 (6,7)	13,2 (3,5)
Topiramate	33	48,1 (6,4)	87,9 ^e / 12,1 ^e	chronisch	21,0 ^e (1,4) ^h	MIDAS: 60,1 (5,1)	13,5 (4,5)
<p>a. Die diesbezügliche Einordnung der Studien erfolgte gemäß der Autorenangaben zur Studienpopulation, der berichteten Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie durch eine Plausibilisierung durch Sichtung der berichteten Baselinedaten zur Kopfschmerzhäufigkeit und ergänzend der Einnahmehäufigkeit von Akutschmerzmitteln.</p> <p>b. Attacken pro Monat</p> <p>c. prozentualer Anteil der Patientinnen und Patienten auf 4-stufiger semantischer Skala beginnend mit 0 = kein Schmerz bis 3 = Bettruhe erforderlich</p> <p>d. eigene Berechnung aus Angaben zu Alter bei Studienbeginn und Alter bei Erkrankungsbeginn</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Punktwert aus dem komplexen Migräne-Score für die Domäne Häufigkeit, ein Punktwert von 4 bedeutet 3 bis 4 Migräneattacken pro Monat</p> <p>g. Punktwert aus dem komplexen Migräne-Score für die Domäne Intensität, ein Punktwert von 4 bedeutet, dass der Schmerz körperliche Aktivitäten beeinträchtigt</p> <p>h. Tage pro Monat</p> <p>IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; MIDAS: Migraine Disability Assessment Score; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; VAS: visuelle Analogskala</p>							

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
Allais 2002	ja	unklar	nein	nein	unklar ^a	ja	hoch
Nie 2019	ja	ja	nein	nein	unklar ^a	ja	hoch
Yang 2011	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch ^b

a. nicht überprüfbar, da kein (prospektiver) Studienregistereintrag oder ein Studienprotokoll verfügbar ist
 b. Aufgrund des Vorliegens von ausschließlich patientenberichteten Endpunkten ergibt sich auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Kopfschmerzhäufigkeit

Ergebnisse zu Kopfschmerztagen pro Monat

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Tage pro Monat mit Kopfschmerz (moderat/schwer und jedweder Intensität)

Kopfschmerzintensität Auswertungszeitpunkt Studie Studienarm	N ^a	Werte Studienbeginn		Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
Moderate / schwere Kopfschmerzen								
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
Yang 2011 (CM)								
Akupunktur	33	20,2	1,5	k. A.	k. A.	-10,5	2,8	-2,70
Topiramat	33	19,8	1,7	k. A.	k. A.	-7,8	3,6	[-4,29; -1,11]; 0,001
Kopfschmerzen jedweder Intensität								
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
Yang 2011 (CM)								
Akupunktur	33	21,3	1,6	k. A.	k. A.	-10,7	2,8	-2,80
Topiramat	33	21,0	1,4	k. A.	k. A.	-7,9	3,6	[-4,39; -1,21]; < 0,001
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.</p> <p>e. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung</p>								

Ergebnisse zu Kopfschmerzattacken pro Monat

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Migräneattacken pro Monat

Auswertungszeitpunkt Studie Studienarm	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich MWD ^{b, c} [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^d
		MW	SD	MW	SD	
3 bis 4 Monate nach Randomisierung						
Allais 2002 (EM)						
Akupunktur	77	6,40	0,67 ^e	2,30	0,20 ^e	-0,63 [-1,24; -0,02];
Flunarizin	73	6,10	0,62 ^e	2,93	0,24 ^e	0,045 ^f
6 Monate nach Randomisierung						
Allais 2002 (EM)						
Akupunktur	77	6,40	0,67 ^e	2,05	0,22 ^e	-0,27 [-0,95; 0,41]
Flunarizin	73	6,10	0,62 ^e	2,32	0,27 ^e	0,437
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.</p> <p>d. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>e. Standardfehler</p> <p>f. Das Konfidenzintervall liegt nahe am Nulleffekt. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.</p> <p>EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>						

Ergebnisse zu Therapieresponse

Tabelle 16: Anteil Patientinnen und Patienten mit Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen um > 50 %

Kopfschmerz- intensität Auswertungs- zeitpunkt Studie	Akupunktur		Topiramat		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten	N	Patientinnen und Patienten	Odds Ratio ^{a, b}	[95 %-KI] ^a	p-Wert
	n	%	n	%			
Moderate / schwere Kopfschmerzen							
3 bis 4 Monate nach Randomisierung							
Yang 2011 (CM)							
	33	25 ^a 75,8	33	10 ^a 30,3	7,19	[2,42; 21,35]	< 0,001 ^c
Kopfschmerzen jedweder Intensität							
3 bis 4 Monate nach Randomisierung							
Yang 2011 (CM)							
	33	21 ^a 63,6	33	5 ^a 15,2	9,80	[2,99; 32,11]	< 0,001
a. eigene Berechnung							
b. Werte größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.							
c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [70]])							
CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten							

Tabelle 17: Anteil Patientinnen und Patienten ohne Migräneattacken

Auswertungszeitpunkt Studie	Akupunktur		Prophylaktische Medikation		Intervention vs. Vergleich		
	N ^a	Patientinnen und Patienten	N ^a	Patientinnen und Patienten	Odds Ratio ^{b, c}	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^d
	n	%	n	%			
3 bis 4 Monate nach Randomisierung							
Nie 2019 (EM)							
	45	19 42,2	45	15 33,4	1,46	[0,62; 3,44]	0,528
6 Monate nach Randomisierung							
Allais 2002 (EM)							
	77	10 13,0 ^b	73	7 9,6 ^b	1,41	[0,51; 3,92]	0,534
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b. eigene Berechnung							
c. Werte größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.							
d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [70]])							
CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten							

A3.3.2 Kopfschmerzintensität

Ergebnisse zu Kopfschmerzintensität (Kategorien)

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Migräne-/Kopfschmerzintensität

Auswertungszeitpunkt Studie Schmerzintensität	Akupunktur		Flunarizin		Akupunktur vs. Flunarizin p-Wert ^c
	N ^a	Anzahl bei Studienende	N ^a	Anzahl bei Studienende	
		n ^b %		n ^b %	
6 Monate nach Randomisierung					
Allais 2002 (EM)					
	67		66		
milder Schmerz ^d		24 36		17 26	
moderater Schmerz ^e		31 46		30 45	0,249
schwerer Schmerz ^f		12 18		19 29	
a. Patientinnen und Patienten, die noch Kopfschmerzen haben. 10 in der Akupunkturgruppe bzw. 7 in der Flunarizingruppe haben zum Zeitpunkt der Auswertung keine Kopfschmerzen mehr. b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung (Chi-Quadrat-Test) d. behindert die Routineaktivitäten nicht e. behindert die Routineaktivitäten, aber zwingt nicht zur Bettruhe f. zwingt zur Bettruhe EM: episodische Migräne; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten					

A3.3.3 Migränedauer

Für den Endpunkt Migränedauer wurden in den eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse berichtet.

A3.3.4 Komplexer Migräne-Score

Ergebnisse zum komplexen Migräne-Score

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt komplexer Migräne-Score^a (mehrsseitige Tabelle)

Auswertungszeitraum Studie Score/Teil-Score Studienarm	N ^b	Werte zu Studienbeginn		Werte zu Auswertungszeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
Nie 2019^f (EM)								
Häufigkeit der Attacken								
Akupunktur	45	4,22	1,21	1,82	0,31	-2,40 ^g	0,90	-0,88 ^h [-1,21; -0,55]; < 0,001 SMD: -1,11 [-1,56; -0,67]
Flunarizin	45	4,20	1,13	2,68	0,48	-1,52 ^g	0,65	
Schmerzintensität								
Akupunktur	45	4,13	1,01	1,93	0,30	-2,20 ^g	0,71	-0,78 ^h [-1,06; -0,50]; < 0,001 SMD: -1,14 [-1,59; -0,70]
Flunarizin	45	4,21	1,22	2,79	0,58	-1,42 ^g	0,64	
Migränedauer								
Akupunktur	45	17,80 ^f	5,30	6,10 ^f	0,73	-11,70 ^g	4,57	-2,66 ^h [-4,38; -0,94]; 0,003 SMD: -0,64 [-1,07; -0,22]
Flunarizin	45	17,21 ^f	5,11	8,17 ^f	1,52	-9,04 ^g	3,59	
Begleitsymptomatik								
Akupunktur	45	2,80	0,41	1,20	0,25	-1,60 ^g	0,16	-0,78 ^h [-0,83; -0,73]; < 0,001 SMD: -6,52 [-7,58; -5,47]
Flunarizin	45	2,91	0,53	2,09	0,48	-0,82 ^g	0,05	

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt komplexer Migräne-Score^a (mehrseitige Tabelle)

Auswertungszeitraum Studie Score/Teil-Score Studienarm	N ^b	Werte zu Studienbeginn		Werte zu Auswertungszeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	
<p>a. Der Score wird in dem von Zheng [71] herausgegebenen Handbuch „Guiding principles for clinical research of new Chinese medicines“ in einem der Migränerforschung gewidmeten Abschnitt als comprehensiver Score bezeichnet. Er setzt sich nach dieser Beschreibung zusammen aus jeweils bis zu 6 Punkten für die Teilkomponenten Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und -dauer sowie bis zu 3 Punkten für die Anzahl der Begleitsymptome, jedoch fehlt für alle 4 Teilkomponenten ein Nullwert (Minimum 2 [Häufigkeit, Dauer, Intensität] bzw. 1 Punkt [Begleitsymptome]).</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.</p> <p>e. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>f. Migräne-Score bei Nie 2019: Der als „observation indexes“ bezeichnete Score wird gebildet aus jeweils max. 6 Punkten für die Teilkomponenten Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und -dauer sowie die Anzahl von Begleitsymptomen. Es wurden nur Ergebnisse für die 4 Teilkomponenten, aber kein Gesamtscore berichtet. Die angegebenen unstandardisierten Mittelwerte für die Migränedauer liegen unbegründet über dem Maximalwert von 6 Punkten.</p> <p>g. eigene Berechnung (Wert zu Auswertungszeitpunkt minus Wert zu Studienbeginn)</p> <p>h. berechnet anhand der Änderungen verglichen zu Studienbeginn (manuelle Akupunktur minus medikamentöse Migräneprophylaxe)</p> <p>CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>								

A3.3.5 Aktivitäten des täglichen Lebens

ADL-Einschränkungen (MIDAS)

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt funktionelle Beeinträchtigungen des täglichen Lebens (MIDAS-Score)

Auswertungszeitpunkt Studie	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
Yang 2011^f (CM)								
Akupunktur	33	60,7	6,7	k. A.	k. A.	-38,5	10,7	-12,60 [-17,53; -7,67]; < 0,001
Topiramat	33	60,1	5,1	k. A.	k. A.	-25,9	9,3	SMD: -1,24 [-1,77; -0,71]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden.</p> <p>b. ITT-LOCF-Auswertung. Daten imputiert für 1 Patient im Akupunktur-Arm und 3 Patientinnen im Topiramat-Arm</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.</p> <p>e. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>f. Funktionelle Beeinträchtigung des täglichen Lebens erhoben mit dem MIDAS-Score. Der Wertebereich des MIDAS-Scores liegt zwischen 0 und 279. Werte von 0 bis 5 Punkte werden als wenig oder keine Beeinträchtigung interpretiert, 6 bis 10 Punkte indizieren eine geringe Beeinträchtigung, 11 bis 20 Punkte eine mäßige Beeinträchtigung, und Werte über 21 Punkte eine schwere Beeinträchtigung.</p> <p>CM: chronische Migräne; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MIDAS-Score: Migraine Disability Assessment-Score; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>								

A3.3.6 Depression

Depression

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Depression

Auswertungszeit- punkt Studie Studienarm	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^f ; p-Wert ^e
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
Yang 2011^f (CM)								
Akupunktur	33	16,4	3,3	k. A.	k. A.	-7,7	4,8	-2,10 [-3,97; -0,23]; 0,028
Topiramat	33	16,8	2,7	k. A.	k. A.	-5,6	2,4	SMD: -0,55 [-1,04; -0,05] ^g

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden.
 b. ITT-LOCF-Auswertung. Daten imputiert für 1 Patient im Akupunktur-Arm und 3 Patientinnen im Topiramat-Arm
 c. eigene Berechnung
 d. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.
 e. eigene Berechnung (t-Test)
 f. Depression bestimmt mit BDI-II-Instrument
 g. Das 95 %-KI überdeckt die Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.

BDI-II: Beck-Depression Inventar II; CM: chronische Migräne; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

A3.3.7 Angst

Dieser Endpunkt, der eine wichtige und typische psychische Komorbidität der Migräne umfasst, wurde in der Studie Yang 2011 (siehe 4.5.7) erhoben. Neben dem Beck Depression Inventar II (BDI II) wurde hierbei auch die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Die HADS umfasst die Subskalen Angst und Depression. Es wird jedoch nur 1 Ergebnis berichtet, ohne dieses klar einer der beiden Subskalen zuzuordnen, und auch die weiteren Angaben ermöglichen keine Zuordnung zu einer der beiden Subskalen. Daher ist unklar, ob sich die Daten auf die Subskala Angst oder die Subskala Depression beziehen. Somit lagen für diese Bewertung keine verwertbaren Daten zum Endpunkt Angst vor.

A3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)^a
(mehreseitige Tabelle)

Studie	N ^b	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungszeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^c		Intervention vs. Vergleich
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	
SF-36-Domäne Studienarm								MWD^{d,e} [95 %-KI]^d; p-Wert^f
Yang 2011 (CM)								
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
körperliche Funktionsfähigkeit								
Akupunktur	33	64,3	9,7	k. A.	k. A.	18,7	9,2	9,50
Topiramat	33	64,6	9,1	k. A.	k. A.	9,2	4,9	[5,88; 13,12]; < 0,001 SMD: 1,27 [0,74; 1,81]
körperliche Rollenfunktion								
Akupunktur	33	50,1	8,8	k. A.	k. A.	27,6	8,9	9,40
Topiramat	33	49,8	7,9	k. A.	k. A.	18,2	9,3	[4,92; 13,88]; < 0,001 SMD: 1,02 [0,51; 1,54]
Schmerzen								
Akupunktur	33	51,8	4,7	k. A.	k. A.	13,7	8	5,60
Topiramat	33	52,4	7,8	k. A.	k. A.	8,1	4	[2,49; 8,71]; < 0,001 SMD: 0,88 [0,37; 1,38]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung								
Akupunktur	33	48,8	7,9	k. A.	k. A.	22,3	6,9	7,50
Topiramat	33	46,6	6,6	k. A.	k. A.	14,8	11,9	[2,72; 12,28]; 0,003 SMD: 0,76 [0,26; 1,26]
Vitalität								
Akupunktur	33	37,7	6,0	k. A.	k. A.	22,1	6,6	5,30
Topiramat	33	36,6	6,4	k. A.	k. A.	16,8	6,6	[2,05; 8,55]; 0,002 SMD: 0,79 [0,29; 1,30]

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)^a
(mehreseitige Tabelle)

Studie	N ^b	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich
		Studienbeginn		Auswertungszeitpunkt		verglichen zu Studienbeginn ^c		
SF-36-Domäne		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^{d,e} [95 %-KI] ^d ; p-Wert ^f
soziale Funktionsfähigkeit								
Akupunktur	33	61,7	7,4	k. A.	k. A.	16	8,1	6,20
Topiramat	33	63,1	6,0	k. A.	k. A.	9,8	4,7	[2,94; 9,46]; < 0,001 SMD: 0,93 [0,42; 1,43]
emotionale Rollenfunktion								
Akupunktur	33	48,9	11,3	k. A.	k. A.	27,8	10,7	10,30
Topiramat	33	49,4	10,6	k. A.	k. A.	17,5	6,2	[6,00; 14,60]; < 0,001 SMD: 1,16 [0,64; 1,69]
psychisches Wohlbefinden								
Akupunktur	33	55,5	7,3	k. A.	k. A.	22,2	6,4	11,20
Topiramat	33	55,7	8,0	k. A.	k. A.	11,0	6,5	[8,03; 14,37]; < 0,001 SMD: 1,72 [1,15; 2,29]

a. Der Wertebereich der Domänen des SF-36 liegt zwischen 0 und 100, höhere Werte entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden.
c. ITT-LOCF-Auswertung. Daten imputiert für 1 Patient im Akupunktur-Arm und 3 Patientinnen im Topiramat-Arm
d. eigene Berechnung
e. Positive Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.
f. eigene Berechnung (t-Test)

CM: chronische Migräne; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-form Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

A3.3.9 Nebenwirkungen ([schwere] unerwünschte Ereignisse)

In den 3 Studien ist die Erfassung und / oder Ergebnisdarstellung von Nebenwirkungen für die Prüf- und Vergleichsintervention sehr unterschiedlich erfolgt.

In 2 Studien (Allais 2002, Yang 2011) fanden sich mit konkreten vergleichenden Nebenwirkungsdaten und Aussagen zum Schweregrad der häufigsten Nebenwirkungen ausreichend verwertbare Angaben. In der Studie Nie 2019 waren die Angaben zu Nebenwirkungen für eine Vergleichsaussage nicht verwertbar.

Allais 2002 berichtet, dass signifikant weniger Patientinnen und Patienten in der Akupunkturgruppe (10 von 77: 13 %) als in der Flunarizingruppe (29 von 73: 40 %) Nebenwirkungen gehabt hätten ($p = 0,007$). In der Akupunkturgruppe waren Müdigkeit nach der Behandlung (10 %) und lokaler Schmerz (8 %) die häufigsten Nebenwirkungen, während in der Flunarizingruppe Schwindel (35 %), Gewichtszunahme (22 %) und Depression (7 %) am häufigsten aufgetreten sind. In der Akupunkturgruppe traten Nebenwirkungen somit seltener auf und waren weniger gravierend als in der Flunarizingruppe.

Yang 2011 berichtet, dass insgesamt keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Todesfälle aufgetreten sind und dass Studienabbrüche wegen intolerabler Nebenwirkungen ausschließlich in der Topiramat-Gruppe aufgetreten sind (3 Patientinnen oder Patienten, 9 %). Die Rate der von Nebenwirkungen betroffenen Personen in der Akupunkturgruppe lag bei 6 % und die in der Topiramat-Gruppe bei 66 % ($p < 0,001$, eigene Berechnung). Während die häufigsten UEs in der Gruppe mit manueller Akupunktur lokale Blutungen, Schmerz und Missempfinden an den Einstichstellen waren (ohne Häufigkeitsangaben), wurden in der Topiramat-Gruppe unter anderem häufig Missempfindungen (48 %), Gedächtnisprobleme (36 %), Verdauungsstörungen (36 %) und Schwäche-/Müdigkeitsgefühl (24 %) angegeben.

Die Angaben aus der Studie Nie 2019 zu Nebenwirkungen waren nicht verwertbar, denn es wurde nur berichtet, dass in den 4 Monaten Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer „bei den Prozeduren“ keine UEs aufgetreten waren.

In einer qualitativen Zusammenschau kann für die Studien zur manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe festgestellt werden, dass

- die in den beiden Studien berichteten verwertbaren Ergebnisse konsistent statistisch signifikant zugunsten der Akupunktur ausgefallen sind,
- die in diesen 2 Studien bei der Akupunktur am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen weniger gravierend waren und
- in keiner der beiden Studien berichtet wurde, dass durch die manuelle Akupunktur SUEs aufgetreten waren.

In einer Gesamtschau ergibt sich daher für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe.

A3.4 Ergänzend dargestellte Ergebnisse

A3.4.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die vor Erreichen der Mindestbehandlungsdauer erhoben wurden

Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit, Anzahl Migräneattacken pro Monat

Tabelle 23: Ergebnisse < 3 Monate nach Randomisierung – Stetige Analysen

Auswertungszeitpunkt Studie Studienarm	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte zum Auswertungszeit- punkt		Intervention vs. Vergleich MWD ^{b, c} [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^d
		MW	SE	MW	SE	
Anzahl Migräne-/Kopfschmerzattacken pro Monat						
Allais 2002 (EM)						
Akupunktur	77	6,40	0,67	2,95	0,39	-1,15 [-2,28; -0,02] ^e ; 0,046
Flunarizin	73	6,10	0,62	4,10	0,42	

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. eigene Berechnung
c. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.
d. eigene Berechnung (t-Test)
e. Das Konfidenzintervall liegt nahe am Nulleffekt. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.

EM: episodische Migräne; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SE: Standardfehler

A3.4.2 Akutschmerzmittelgebrauch

Ergebnisse zum Akutschmerzmittelgebrauch (Häufigkeit)

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit des Akutschmerzmittelgebrauchs^a

Auswertungszeit- punkt Studie Studienarm	N ^b	Werte zu Studien- beginn		Werte zum Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^c		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^{d,e}	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^f
1 bis 2 Monate nach Randomisierung										
Allais 2002 (EM)										
Akupunktur	77	9,7	10,9	5,13	0,46 ^g	k. A.	k. A.	-1,57	[-3,00; -0,14]	0,031
Flunarizin	73	9,5	11,2	6,70	0,56 ^g	k. A.	k. A.			
3 bis 4 Monate nach Randomisierung										
Allais 2002 (EM)										
Akupunktur	77	9,7	10,9	4,2	0,40 ^g	k. A.	k. A.	-0,30	[-1,50; 0,90]	0,622
Flunarizin	73	9,5	11,2	4,5	0,46 ^g	k. A.	k. A.			
Nie 2019^h(EM)										
Akupunktur	45	1,31	0,57	0,20	0,02	k. A.	k. A.	k. A.	[k. A.; k. A.]	< 0,05 ⁱ
Flunarizin	45	1,32	0,61	0,41	0,02	k. A.	k. A.			
Yang 2011 (CM)										
Akupunktur	33	15,1	2,3	k. A.	k. A.	-9,6	3,3	-4,20	[-6,20; -2,20]	< 0,001
Topiramate	33	14,5	2,6	k. A.	k. A.	-5,4	4,7			
6 Monate nach Randomisierung										
Allais 2002 (EM)										
Akupunktur	77	9,7	10,9	4,3	0,44 ^g	k. A.	k. A.	-0,10	[-1,34; 1,14]	0,874
Flunarizin	73	9,5	11,2	4,4	0,45 ^g	k. A.	k. A.			

a. Hier wird unter Häufigkeit die Anzahl der Situationen pro Monat verstanden, in denen Akutschmerzmittel unabhängig von Zahl und Dosis pro Gelegenheit gebraucht wurden. Die Studienautoren definieren ihr Verständnis von Häufigkeit nicht präzise und sprechen z. B. von der Anzahl analgetischer Dosen (Allais 2002), der Anzahl von Tagen pro Monat mit Akutmedikation (Yang 2011), oder der Anzahl von Gelegenheiten („times“) mit Akutschmerzmittelgebrauch (Nie 2019).

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. ITT-LOCF-Auswertung

d. eigene Berechnung

e. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.

f. eigene Berechnung (t-Test)

g. Standardfehler

h. Die in Nie 2019 angegebenen Daten sind im Vergleich mit den anderen hier einbezogenen Studien implausibel niedrig und in der Publikation findet sich keine Beschreibung für die genaue Herleitung/Definition der Daten.

i. aus der Publikation übernommener p-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)

CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung

Ergebnisse zum Akutschmerzmittelgebrauch (Wegfall)

Tabelle 25: Ergebnisse – Anteil Patientinnen und Patienten ohne Akutmedikation

Auswertungszeit- punkt Studie	Akupunktur		Prophylaktische Medikation		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten		N	Patientinnen und Patienten		Odds Ratio ^{a,b}	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^c
		n	%		n	%			
6 Monate nach Randomisierung									
Allais 2002 (EM)									
	77	18	23,4 ^a	73	11	15,1 ^a	1,72	[0,75; 3,95]	0,244
<p>a. eigene Berechnung b. Werte größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe. c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [70])</p> <p>CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>									

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung stehen im Einklang mit den Fazitaussagen anderer SÜs [13,24,25], die für die Prophylaxe der Migräne einen höheren Nutzen und / oder einen geringeren Schaden der manuellen Akupunktur im Vergleich mit einer medikamentösen Prophylaxe festgestellt haben.

In mehreren SÜs zum Vergleich Akupunktur vs. Medikation (z. B. [23-25]) wurden die vergleichsweise große RCT Diener 2006 [37] und die Studie Streng 2006 [38] eingeschlossen, die aber für diese Bewertung aus methodischen Gründen (siehe A3.1.3) nicht berücksichtigt wurden. Ebenso ist die Studie Facco 2013 in vielen SÜ (z. B. [25,26]) enthalten, die in diesen Bericht nicht eingeschlossen wurde, weil für die Valproinsäure als gewählte Vergleichsintervention in Deutschland in der Indikation Migräneprophylaxe keine Zulassung vorliegt und entgegen der Einschränkungen des akzeptierten Off-Label-Gebrauchs in Deutschland in der Studie überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter behandelt worden waren. Trotz eines anderen Studienpools im Vergleich zu früheren SÜ ergibt sich für diese Nutzenbewertung ein Gesamtergebnis, das mit diesen früheren Bewertungen übereinstimmt.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

A4.2.1 Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch

Der Akutschmerzmittelgebrauch wird von den Studiendurchführenden im Kontext der Migräneerkrankung aus klinischer Perspektive als wichtiger Endpunkt betrachtet und wurde in allen 3 für diese Nutzenbewertung herangezogenen Studien erhoben und berichtet. Denn eine zu häufige und zu lang anhaltende Einnahme von Triptanen und NSAR kann in eine Übergebrauchsproblematik und in eine chronische Migräne münden [6]. Dies wiederum macht nicht selten eine Entwöhnungsbehandlung in dafür spezialisierten Einrichtungen notwendig. Eine große epidemiologische Langzeituntersuchung [72] konnte den dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Triptanen und NSAR für die Wahrscheinlichkeit des Übergangs einer episodischen in eine chronische Migräne aufzeigen. Zusätzlich gibt es Evidenz aus randomisierten Studien [73], die die Wirkung einer prophylaktischen Migränebehandlung auf die Vermeidung von (insbesondere Triptan-bedingtem) kritischen Akutschmerzmittelgebrauch und Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz zeigt. Auch aus dem Betroffenenengespräch (siehe Abschnitt 5.5) ergab sich ein Hinweis auf die Bedeutung dieses Endpunkts. Es fehlen jedoch Studien, die nachweisen, dass eine behandlungsbedingte Akutschmerzmittel-Reduktion zu einem geringeren Auftreten von Medikamentenübergebrauchskopfschmerz und chronischer Migräne führt. Daher wird dieser Endpunkt nur ergänzend dargestellt und fließt nicht in die Nutzenbewertung ein.

A4.2.2 Feststellung klassischer manueller Akupunktur mit Nadeln

Im hierfür vorgesehenen 4-Augen-Prinzip wurden die meisten der in der Informationsbeschaffung identifizierten Akupunkturstudien zur Migräneprophylaxe auch ohne spezifische Kenntnisse der Akupunktur zielsicher als geeignet oder ungeeignet klassifiziert. Das waren z. B. Fälle, wo eine Durchführung als Elektro-, Laser- oder Injektionsakupunktur klar benannt oder beschrieben war. Für alle in diese Bewertung einbezogenen RCTs wurde durch den hinzugezogenen klinischen Experten geprüft, ob die jeweils eingesetzte Akupunkturbehandlung eine manuelle, TCM-konforme Therapie mit Nadeln war. Z. B. wurde für eine der Mikrosystemakupunktur (z. B. Schädel-, Ohr-, Handakupunktur) ähnelnden Durchführungsform wie bei der Studie Yang 2011, wo Nadeln nur am Kopf und Nacken appliziert wurden, durch den externen Sachverständigen geprüft, ob dabei überwiegend oder zumindest teilweise klassische Akupunkturpunkte (siehe Kapitel 1) einbezogen wurden. Eine solche Expertenkonsultation erfolgte in der Phase der Studienselektion auch in allen Fällen, wo unklar für die hieran beteiligten Fachkräfte des IQWiG blieb, ob in einer Studie eine manuelle Akupunktur angewendet worden war.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 26 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. In der Erörterung wurden insbesondere die in den Stellungnahmen genannten Themen Verwertbarkeit der Daten der deutschen Studien (insbesondere GERAC-Studie) und die zulassungsgemäße Anwendung der Vergleichsbehandlungen (medikamentöse Migräneprophylaxe) diskutiert. Dies führte zu einer ausführlicheren Auseinandersetzung mit dem Thema der zulassungsgemäßen Vergleichstherapie im Kapitel 5. Darüber hinaus wurden 2 Studien nach der erneuten Überprüfung der Vergleichsbehandlung nachträglich ausgeschlossen.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)		
1)	<p>Im Vorbericht des IQWiGs erfolgt eine Nichtberücksichtigung der Studien von Diener et al. (2006) und Streng et al. (2006) [1-2]:</p> <p>Es ist gut nachvollziehbar, diese beiden Studien aufgrund der großen Zahl von Studienteilnehmer:innen, die nach der Randomisation zur Medikationsgruppe abbrachen, mit besonderer Zurückhaltung zu interpretieren (und z.B. in Sensitivitätsanalysen ein- oder auszuschließen). Mit der völligen Nichtberücksichtigung verliert der Bericht aber ausgerechnet die Studien, die 1) im deutschen Gesundheitssystem durchgeführt wurden, 2) in einem Setting erfolgten, in dem im Falle einer Aufnahme in den GKV-Katalog die Akupunktur eingesetzt würde (d.h. bei niedergelassenen Ärzt:innen, nicht in Spezialambulanzen), und die 3) hier gängige medikamentöse Prophylaxeansätze untersuchten (einschließlich Betablockern, bei denen im Bericht die fehlende Evidenz diskutiert wird). Darüber hinaus wurden beide Studien (im Gegensatz zu drei der fünf einbezogenen Studien) präregistriert, sorgfältig geplant und transparent berichtet.</p> <p>Die Probleme dieser Studien weisen außerdem auf einen für die reale Versorgungslage wichtigen Punkt hin: eine skeptische Haltung gegenüber medikamentöser Prophylaxe bei einem relevanten Teil der Migränepatient:innen. Etwas irritierend ist die komplette Nichtberücksichtigung von Diener et al. (2006) und Streng et al. (2006) auch deswegen, weil beide Studien, die in Tabelle 4 genannten Einschlusskriterien erfüllen und erst im weiteren Verlauf der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen wurden. Insgesamt erscheint eine eingeschränkte Berücksichtigung zumindest in einer Sensitivitätsanalyse sinnvoll.</p> <p>Resümee: Der Entschluss die beiden Studien aus den primären Analysen auszuschließen, ist vor dem Hintergrund der offensichtlich beim IQWiG gängigen Vorgehensweisen methodisch grundsätzlich nachvollziehbar. Ein völlige Nichtberücksichtigung der Ergebnisse der Studien von Diener et al. (2006) und Streng et al. (2006) erscheint jedoch angesichts deren Relevanz für die Bewertung im deutschen Kontext kontraproduktiv. Ein Einbezug zumindest in Sensitivitätsanalysen oder bei der Interpretation würde eine bessere Zusammenfassung des Evidenzstandes erlauben.</p>	<p>Dieser Punkt wurde in der Erörterung diskutiert.</p> <p>Diener 2006 (GERAC-Studie) ist eine gut angelegte, prospektiv registrierte RCT, die im deutschen Versorgungskontext durchgeführt wurde. Ähnliches gilt für die deutsche Studie Streng 2006.</p> <p>Dennoch können diese Studien aus den nachfolgenden Gründen nicht herangezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Unterschied in den Drop-out-Raten betrug in beiden Studien mehr als 25 Prozentpunkte (ca. 5 % in der Akupunkturgruppe und mehr als 30 % in der Gruppe mit medikamentöser Migräneprophylaxe). Daher kann man nicht von einer Strukturgleichheit der Gruppen ausgehen. ▪ Ein Drop-out gemäß MAR (missing at random) ist hierbei nicht wahrscheinlich, denn <ul style="list-style-type: none"> ▫ die Rekrutierung erfolgte in Akupunkturpraxen und laut Diener 2006 erwarteten die Patientinnen und Patienten eine Akupunkturbehandlung. Daher ist anzunehmen, dass der Grund dafür, dass ein größerer Anteil von Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung die Studie abbrach, die Zuordnung zur Medikamentengruppe war. Ähnliches war der Fall bei Streng 2006. ▫ Es kann daher davon ausgegangen werden, dass vor allem solche Patientinnen und Patienten nicht mehr an der Studie teilnehmen wollten, die einer medikamentösen Migräneprophylaxe kritisch gegenüberstanden. ▪ Eine ITT-Analyse kann dieses Problem nicht beheben, da die Patientinnen und Patienten direkt nach Randomisierung, also noch vor Erhebung der Baseline Werte der Intervention, die Studie abbrachen (GERAC-Studie), bzw. es wurden bei den Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, für den 1. Auswertungszeitpunkt keine Daten erhoben (Streng 2006).

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Wir empfehlen die Studien von Diener et al. und Streng et al. zumindest in einer Sensitivitätsanalyse einzubeziehen und in der Interpretation mit zu berücksichtigen.</p>	<p>Daher konnten keine Ersetzungsstrategien angewandt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Richtung einer möglichen Verzerrung bleibt letztendlich unklar. <p>Aus den genannten Gründen erscheint eine Sensitivitätsanalyse nicht sinnvoll, da sich aus ihr kein Erkenntnisgewinn ergäbe. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p>
2)	<p>Fehlender Vergleich der manuellen Akupunktur mit häufig eingesetzten Betablockern sowie den neueren CGRP-Antikörpern</p> <p><u>Bzgl. Betablocker:</u> Das Fazit schränkt die Aussagekraft ein, indem festgestellt wird, dass ein Vergleich nur mit „älteren Medikamenten“ möglich war und bemerkt limitierend, dass ein Vergleich mit Betablockern fehlt. In der im Vorbericht eingeschlossenen Studie von Giannini 2021 [3] wurde der Vergleich mit einer individualisierten medikamentösen Therapie durchgeführt, die in 10.6% Beta -Blocker erhalten hat. Insofern ist die Aussage im Fazit nicht gänzlich korrekt, dass „keine geeigneten Studien zur Migräneprophylaxe mit dem Vergleich der manuellen Akupunktur und der Behandlung mit den in Deutschland häufig eingesetzten Betablockern [...]“ vorlagen.</p>	<p>Die Studie Giannini 2021 [55] wird für den Abschlussbericht ausgeschlossen (siehe Zeile 10).</p> <p>Damit entfällt die einzige Studie, in der Betablocker zur Anwendung kamen. Daher bleibt das Fazit bezüglich der Aussage zum Fehlen von Studien mit Betablockern unverändert. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p>
3)	<p>Des Weiteren gibt die S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (S1-LL) [4] keine spezielle Rangordnung für den Einsatz der medikamentösen Prophylaxe (jedoch mit spezifischen Einschränkungen), sodass in der S1-LL der Therapie mit Betablocker kein besonderer Stellenwert eingeräumt wird: „Die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramal und das Antidepressivum Amitriptylin sind in der Migräneprophylaxe wirksam“ (S.11).</p>	<p>Die Formulierung im Bericht wurde entsprechend angepasst.</p>
4)	<p>Zudem kann eine Therapie mit einem Betablocker ebenfalls als Behandlung mit einem „älteren“ Medikament betrachtet werden, wodurch der Begriff „älterer“ im Fazit irritierend bzw. widersprüchlich wirkt (Einschränkung vs. geforderte Studien)</p>	<p>Die Formulierungen im Fazit wurden entsprechend angepasst.</p>
5)	<p><u>Bzgl. CGRP-Antikörper:</u> Fazit und Bericht greifen des Weiteren den fehlenden Vergleich der manuellen Akupunktur mit [...] den neueren CGRP-Antikörpern auf. Dabei muss berücksichtigt werden, dass laut der S1-LL auch ein Vergleich zwischen den</p>	<p>Studien zur Fragestellung zum Vergleich der Akupunktur mit CGRP-Antikörpern als medikamentöser Migräneprophylaxe wurden nicht identifiziert.</p>

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>„konventionellen vs. neuen“ medikamentösen Therapien oder zwischen den „neuen untereinander“ derzeit nicht möglich ist:</p> <p><i>„Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht möglich“ (S.9). „Vergleichende Studien zu anderen bisherigen Migräneprophylaktika (Anm. mit CGRP-Antikörpern) liegen nicht vor“ (S.9). Lediglich für Erenumab liegt ein direkter Vergleich mit Topiramamat vor: „Erenumab wird im Vergleich zu Topiramamat seltener aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt. Erenumab ist im direkten Vergleich wirksamer und besser verträglich als Topiramamat“ (S. 9).</i></p> <p>Ebenso darf darauf hingewiesen werden, dass der Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne keine Erstlinien-Therapie darstellt und erst nach vorausgegangener „konventioneller/älterer“ medikamentöser Therapie verordnet werden soll (Ausnahme: <i>„Eine Kostenerstattung zulasten der GKV ist damit für Erenumab ohne Vortherapien möglich“ (S.9).</i></p> <p>Zusätzlich gelten laut S1-LL zahlreiche Einschränkungen für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne (Kap. 4.3): <i>„Weiterhin sollten monoklonale Antikörper aus pathophysiologischen Überlegungen zurückhaltend eingesetzt werden bei Pat. mit koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult, Subarachnoidalblutung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie entzündlichen Darmerkrankungen, COPD, pulmonaler Hypertension, M. Raynaud, Wundheilungsstörungen sowie nach Organtransplantationen, bis entsprechende Sicherheitsdaten vorliegen. Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher keine ausreichenden Informationen zur Verträglichkeit und Sicherheit“ (S.66).</i></p> <p>Insofern ist, insbesondere aus hausärztlicher Perspektive, die klinische Relevanz für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne eher begrenzt.</p>	<p>Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p> <p>Es trifft zu, dass laut S1-LL die CGRP-Antagonisten nicht als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollen. Trotzdem stellen sie eine medikamentöse Migräneprophylaxe-Alternative dar. Sie werden in Deutschland denn auch inzwischen für die Migräneprophylaxe eingesetzt bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit der älteren Medikamente oder bei Kontraindikationen gegen deren Einsatz, und es gibt einige Anzeichen dafür, dass sie bei ähnlicher Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen haben (z. B. [4,49,53,54,74]. Daher ist es möglich, dass Studien zum Vergleich der Akupunktur mit den neuen CGRP-Antikörpern zu einer anderen Nutzen-Schaden-Abwägung führen könnten. Deswegen kann nur von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p>

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Für die Gesamtbeurteilung für den Vergleich von manueller Akupunktur und Behandlung mit den neueren CGRP-Antikörpern sollte zudem auch die gesundheitsökonomische Perspektive mitberücksichtigt werden. Während für eine Behandlung mit Akupunktur analog der Abrechnung mit der GKV über GOÄ-Ziffern die Gesamtkosten für 10 Akupunktursitzungen auf etwa 120 bis 210 € belaufen, liegen die geschätzten Jahreskosten für die Therapie mit CGRP-Inhibitoren, Monoklonalen Antikörpern (z.B. Erenumab) bei ca. 8.300-16.600 €. Für weiterführende Literatur und Argumentation wird auf die Stellungnahme im Abschnitt. D der DEGAM zum <i>Fragebogen des Gemeinsamer Bundesausschuss, Unterausschuss Methodenbewertung, Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der Akupunktur zur Prophylaxe der Migräne</i> vom 19.02.2025 verwiesen.</p> <p>Resümee: Der Entschluss, die fehlende Vergleichbarkeit von Studien zu klassischer Akupunktur und neueren CGRP-Antikörpern an solch prominenter Stelle im Fazit zu erwähnen, erscheint sowohl aus 1.) wissenschaftlicher (fehlende Studien/Vergleiche zw. konventionellen medikamentösen und neueren Therapien), 2.) klinischer Sicht (keine 1st-Line-Therapie der CGRP-Antikörper) sowie aus 3.) gesundheitsökonomischer Sicht (deutlich höhere Kosten für eine Prophylaxe mit CGRP-Antikörpern) nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der dargelegten Argumente würden wir begrüßen, wenn o.g. Abschnitt im Fazit überarbeitet oder gänzlich aus dem Fazit entfernt werden würde.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst keine gesundheitsökonomische Bewertung. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p>
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)		
6)	<p>1, Es wurde darauf hingewiesen, dass der Vergleich der Akupunktur mit keiner medikamentösen Behandlung bei Migräne-Patienten, für die andere Therapien kontraindiziert oder unverträglich sind, in der aktuellen Bewertung nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Es erscheint problematisch, in solchen Fällen eine Therapie gegen keine Therapie zu fordern. Die Ansicht der Kommission ist, dass in solchen Fällen ein Behandlungsversuch mit Akupunktur durchaus sinnvoll erscheint, selbst wenn diese</p>	<p>Der Vergleich wurde berücksichtigt, indem bei der bibliografischen Recherche auch nach Studien für diese Fragestellung gesucht wurde; es wurden keine entsprechenden Studien identifiziert. Aufgrund des Fehlens von Studien hierzu war keine andere Schlussfolgerung als die getroffene möglich. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p>

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Therapie nicht in klassischen Studien gegenüber anderen medikamentösen Optionen getestet wurde.	
7)	2, Ein weiterer Punkt ist, dass Akupunktur als nicht- medikamentöse Therapie von der Pharmaindustrie nicht in dem Maße untersucht werden kann wie medikamentöse Behandlungen. Wir haben sehr wohl realisiert, dass der Vorbericht korrekt auf das Fehlen geeigneter Studien hinweist. Es ist jedoch unrealistisch, solche Studien zu fordern, da diese (sehr wahrscheinlich) nicht durchgeführt werden können. Wir schlagen daher vor, den letzten Satz der Bewertung dahingehend zu ändern, dass für diese Population keine Aussage zur Wirksamkeit der Akupunktur getroffen werden kann. Eine mögliche Formulierung wäre: „Somit kann für diese Population keine Aussage bezüglich Akupunktur für die Prophylaxe der Migräne gemacht werden“.	Das vorgeschlagene Fazit, dass „für diese Population keine Aussage“ gemacht werden kann, entspricht inhaltlich dem Berichtsfazit, dass kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden kann, da keine geeigneten Studien vorlagen. Die Gründe für das Nichtvorhandensein geeigneter Evidenz sind für das Fazit unerheblich. Die Durchführung der GERAC-Studien und die später eingeführte Möglichkeiten von Erprobungsstudien (gemäß §137e SGB V) zeigt aber, dass auch zu nicht medikamentösen Therapieformen hochwertige klinische Studien finanziert werden können. Inwieweit eine Population, der wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation keinerlei medikamentöse Migräneprophylaxe zur Verfügung steht, in ausreichender Anzahl für eine zukünftige Studie gewonnen werden könnte, kann hier nicht abgeschätzt werden. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.
Internationale Gesellschaft für Chinesische Medizin e. V. (SMS)		
8)	Unser ‚overview of reviews‘ fußt auf einer Datenbank-Recherche in Pubmed, Akupunktur wurde als Suchbegriff eingegeben und für alle Metaanalysen und systematischen Reviews (SR/MA) von 2017 bis 2022 erfasst. Nach umfassender Analyse wurden diese nach verschiedenen Kriterien bewertet, unter anderem ‚quality of review (QoR)‘, ‚quality of data (QoD)‘ und ‚quality of evidence (QoE)‘. Um die Analyse zu vereinfachen wurden 4 Kategorien nach Vorbild bereits vorbestehender umfassender Metaanalysen zur Akupunktur verwendet: ‚evidence of positive effect‘, ‚evidence of potential positive effect‘, ‚insufficient/unclear evidence‘ und ‚no evidence of effect / evidence of no effect‘. Alle SR/MA wurden von 2 unabhängigen Bewertern geprüft und dann in einem Konsensusprozess abschließend bewertet (1). Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe erfüllt auf Grundlage der SR/MA die Kriterien für ‚evidence of positive effect‘: Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass Akupunktur bei 2.056 Patient:innen wirksamer war als Scheinakupunktur, noch	Das von den Stellungnehmenden zitierte Umbrella-Review (Hempfen 2025 [75]) schließt für die Indikation Migräneprophylaxe 2 SÜs ein (Naguit 2022 [26] und Fan 2021 [76], die beide schon bekannt sind. In keiner der beiden SÜs wurden zusätzliche relevante Studien eingeschlossen. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	vorteilhafter im Vergleich zu keiner medikamentösen Behandlung und ebenso wirksam wie die westliche Medikation, jedoch mit weniger Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Metaanalyse überein, die 3.380 Patient:innen einschloss. Akupunktur führte im Vergleich zur Scheinakupunktur zu einer Verringerung der Migräneanfälle (SMD -0,29) und war mindestens ebenso wirksam wie eine medikamentöse Behandlung, dabei jedoch mit weniger Nebenwirkungen (SMD -0,21).	
9)	Wu et al. analysierten in einer Metaanalyse Krankenkassendaten aus Taiwan mit dem Ziel einer lebenslangen Analyse der Kosten durch Migräne und damit des Effektes einer Migräneprophylaxe zu erforschen: auf Basis der Daten von 2023 ergab sich ein Kostenvorteil der Akupunktur im Vergleich zu einer Medikamententherapie von ca. 60000 Taiwan Dollar pro Jahr und deutlich verbesserter Lebensqualität insbesondere bei jungen, weiblichen Migränepatientinnen. Die Autoren empfahlen deshalb dringend eine Überprüfung der Kostenerstattung und eine Einbeziehung der Akupunktur als Standardtherapie zur Migräneprophylaxe in Taiwan (2).	Die zitierte Studie Wu 2025 [77] fasst die Analysen verschiedener Studien zu Kosten der Migräne zusammen. Gesundheitsökonomische Aspekte werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.
Lundbeck GmbH		
10)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In den fünf vom IQWiG berücksichtigten Studien wurden einige der in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassenen medikamentösen Migräneprophylaktika eingeschlossen sowie Wirkstoffe, für die es in Deutschland keine Zulassung in diesem Anwendungsgebiet gibt. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Eingeschlossene zugelassene medikamentöse Migräneprophylaktika: Flunarizin, Amitriptylin, Topiramamat sowie Propranolol. ▫ Eingeschlossener Wirkstoff zur medikamentösen Migräneprophylaxe, dessen Zulassungsstatus in Deutschland fraglich ist: In der Studie Naderinabi 2017 wurde das Präparat Xeomin eingesetzt - hierbei handelt es sich um den Wirkstoff Incobotulinumtoxin A; in Deutschland ist Xeomin nicht zugelassen zur Migräneprophylaxe. In Deutschland ist nur das Arzneimittel Botox mit dem Wirkstoff Onabotulinumtoxin A im Indikationsgebiet zugelassen. ▫ Eingeschlossene nicht-zugelassene medikamentöse Wirkstoffe: Riboflavin und Valproat. 	<p>Diese Punkte waren Thema der Erörterung.</p> <p>Naderinabi 2017 [56]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Xeomin: Xeomin (Incobotulinumtoxin A) ist für die Migräneprophylaxe nicht zugelassen. Konsequenz für den Bericht: Die Studie Naderinabi 2017 wird ausgeschlossen. <p>Giannini 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Riboflavin: Riboflavin und weitere Wirkstoffe, wie z. B. Pizotifen, sind für die Migräneprophylaxe nicht zugelassen. ▪ Zu Valproinsäure gibt es einen Off-Label-Beschluss [78], der Valproinsäure grundsätzlich als Last-Line-Option erlaubt, d. h. erst nach den neueren Arzneimitteln. Das müsste über die Einschlusskriterien sichergestellt werden, was in Giannini 2021 nicht der Fall war.

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Konsequenz für den Bericht: Die Studie Giannini 2021 wird ausgeschlossen, da insgesamt der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine zulassungsgemäße medikamentöse Migräneprophylaxe erhielten, weniger als 80 % betrug.</p>
11)	<p>▪ Die in den Vorbericht eingeschlossenen fünf Studien wurden in folgenden Ländern durchgeführt: China (1 Studie), Taiwan (1 Studie), Iran (1 Studie) und Italien (2 Studien).</p> <p>Das methodische Vorgehen in den Studien ist auf geringem Niveau und daher ungeeignet, valide Aussagen zum Nutzen von Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne zu treffen. Beispielhaft sind nachfolgend einige Punkte aufgelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die fünf Studien waren zwar als RCT konzipiert, waren jedoch weder für Behandelnde noch für Patientinnen und Patienten verblindet. ▫ Die eingeschlossenen in Deutschland zugelassenen medikamentösen Migräneprophylaktika wurden regelhaft in Dosierungen eingesetzt, die nicht den Vorgaben der Zulassung für die Migräneprophylaxe entsprechen. <p>Flunarizin wurde z.B. in den Studien von Allais, 2002 und Nie, 2019 in Dosierungen oberhalb der zugelassenen Maximaldosis eingesetzt.</p> <p>Amitriptylin und Propranolol wurden in der Studie von Giannini, 2021 i.d.R. in Dosierungen unterhalb der zugelassenen Mindestdosis angewendet.</p> <p>Die nachfolgende Auflistung zeigt, in welchen Studien die in Deutschland zugelassenen medikamentösen Migräneprophylaktika außerhalb des zulässigen Dosisbereichs eingesetzt wurden; Xeomin (Incobotulinumtoxin A) ist in Deutschland nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen und wird daher in der Tabelle nicht erwähnt:</p>	<p>Es ist nicht korrekt, dass die eingeschlossenen Studien aufgrund ihres methodischen Vorgehens prinzipiell nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Vielmehr werden etwaige methodische Mängel – wie z. B. die fehlende Verblindung aller eingeschlossenen Studien – durch die Einschätzung eines hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials bei der Nutzenableitung berücksichtigt. (Siehe hierzu auch Zeile 13) und Abschnitt A2.3.6 „Aussagen zur Beleglage“ bzw. Tabelle 5.)</p> <p>Auf die Dosierungen bzw. den Zulassungsstatus der in den Studien eingesetzten Migräneprophylaktika wird im Folgenden einzeln eingegangen:</p> <p>Giannini 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitriptylin: die Dosierung in der Fachinformation beträgt 25 bis 75mg/Tag, in der Studie jedoch betrug sie 25 bis 50mg/Tag. Damit wurde die Maximaldosis laut Fachinformation in Giannini 2021 nicht abgedeckt. ▪ Propranolol: die Personen in der Studie Giannini 2024 erhielten eine unterdosierte Gabe des Medikaments. <p>Konsequenz für den Bericht: Die Studie Giannini 2021 wird ausgeschlossen, da der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine zulassungsgemäße medikamentöse Migräneprophylaxe erhielten, insgesamt weniger als 80 % betrug.</p>

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																									
	<table border="1" data-bbox="331 320 1256 608"> <tr> <td></td> <td>Giannini, 2021</td> <td>Allais, 2002</td> <td>Nie, 2019</td> <td>Yang, 2011</td> </tr> <tr> <td>Amitriptylin</td> <td>unterdosiert*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Flunarizin</td> <td>innerhalb Dosisintervall</td> <td>überdosiert*</td> <td>überdosiert*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Topiramamat</td> <td>innerhalb Dosisintervall</td> <td></td> <td></td> <td>innerhalb Dosisintervall</td> </tr> <tr> <td>Propranolol</td> <td>unterdosiert*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p data-bbox="331 655 1294 715">* unterdosiert / überdosiert: die verwendeten Dosierungen sind unterhalb oder oberhalb des arzneimittelrechtlich zugelassenen Dosierintervalls</p>		Giannini, 2021	Allais, 2002	Nie, 2019	Yang, 2011	Amitriptylin	unterdosiert*				Flunarizin	innerhalb Dosisintervall	überdosiert*	überdosiert*		Topiramamat	innerhalb Dosisintervall			innerhalb Dosisintervall	Propranolol	unterdosiert*				<p data-bbox="1305 320 1581 347">Allais 2002 und Nie 2019</p> <ul data-bbox="1305 360 2007 715" style="list-style-type: none"> ▪ Flunarizin: Laut Fachinformation beträgt die anfängliche Dosis innerhalb der ersten 2 Monate bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahren (nur diese wurden in die Studien eingeschlossen) 10 mg/Tag. Dies stimmt mit der Dosierung in Allais 2002 und Nie 2019 innerhalb der ersten 2 Monate überein. Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg/Tag an 5 Tagen gefolgt von 2 Tagen ohne Medikation oder 10 mg/Tag an nur jedem 2. Tag. Eine höhere Dosierung als die zulassungsgemäße erfolgte nur in der Studie Nie 2019 und erst ab Beginn des 3. und letzten Monats der Studiendurchführung. <p data-bbox="1305 762 2007 890">Konsequenz für den Bericht: Die Studien Allais 2002 und Nie 2019 bleiben eingeschlossen. Die ausführliche Begründung hierzu findet sich im Kapitel Einordnung (siehe Abschnitt 5.4).</p>
	Giannini, 2021	Allais, 2002	Nie, 2019	Yang, 2011																							
Amitriptylin	unterdosiert*																										
Flunarizin	innerhalb Dosisintervall	überdosiert*	überdosiert*																								
Topiramamat	innerhalb Dosisintervall			innerhalb Dosisintervall																							
Propranolol	unterdosiert*																										
12)	<ul data-bbox="331 903 1294 967" style="list-style-type: none"> ▪ Im der Studie Nie, 2019 wurden die Effekte der einbezogenen Tuina-Massage im Interventionsarm nicht herausgerechnet. 	<p data-bbox="1305 903 2007 1169">Bei Nie 2019 handelt es sich um eine 3-armige RCT mit den Behandlungsgruppen alleinige Akupunktur, Akupunktur in Kombination mit Tuina-Massage und Flunarizin. Für die Bewertung wurden allein die Behandlungsgruppen alleinige Akupunktur und Flunarizin herangezogen. Die dritte Behandlungsgruppe (Akupunktur in Kombination mit Tuina-Massage) ging nicht in die Bewertung ein. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.</p>																									
13)	<p data-bbox="331 1185 1294 1378">Fazit Lundbeck: Wie oben ausgeführt und auch mit Zitaten aus dem IQWiG Vorbericht belegt, ist die methodische Qualität und Evidenz der fünf berücksichtigten Studien auf sehr geringem Niveau und ausgesprochen kritisch zu bewerten. Dieses sehr niedrige Qualitätsniveau genügt in keiner Weise den Anforderungen des G-BA und des IQWiG, die üblicherweise im Rahmen der Nutzenbewertung an Studien zu Arzneimitteln gestellt werden,</p>	<p data-bbox="1305 1185 2007 1378">Es trifft zu, dass die eingeschlossenen RCTs u. a. keine Verblindung aufwiesen und teilweise auch andere Mängel hatten, die zu einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial führten. Ein hohes Verzerrungspotenzial ist jedoch kein Ausschlussgrund, weder bei Nutzenbewertungen von nicht medikamentösen Verfahren noch von Arzneimitteln.</p>																									

Tabelle 26: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>insbesondere dann, wenn Arzneimittel untereinander verglichen werden. Legen Hersteller z.B. im Rahmen des AMNOG-Verfahrens Studien mit diesem Evidenz- und Qualitätsniveau vor, werden diese regelhaft aus methodischen Gründen seitens des IQWiG ausgeschlossen und bleiben bei der Bewertung unberücksichtigt.</p> <p>Trotz den eindeutigen und teilweise vom IQWiG bestätigten methodischen Unzulänglichkeiten führt das IQWiG im Fazit des Vorberichts aus: <i>„Aus den Ergebnissen von 5 in der Durchführung heterogenen randomisierten kontrollierten Studien zur Prophylaxe der Migräne, die eine klassische manuelle Akupunkturbehandlung mit Nadeln mit einer leitliniengerechten medikamentösen Migräneprophylaxe (Flunarizin, Topiramat, Onabotulinumtoxin A, individuelle Medikation) verglichen haben, lässt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Akupunktur ableiten.“</i></p>	Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.
14)	Zu Topiramat ist anzumerken, dass der G-BA diesen Wirkstoff nicht mehr als Therapiestandard zur Migräneprävention sieht. Sowohl in den „Tragenden Gründen“ zum Beschluss bei Atogepant [1] als auch bei Rimegepant [2] hat der G-BA dies eindeutig erläutert: <i>„In der Gesamtschau und insbesondere vor dem Hintergrund, dass Frauen im gebärfähigen Alter einen maßgeblichen Anteil der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bilden, kann Topiramat nicht als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen angesehen werden.“</i>	Die Anwendung von Topiramat in der Studie Yang 2011 erfolgt zulassungskonform und entspricht aktuellen Leitlinien [4]. Daher bleibt diese Studie mit dem Vergleich gegen Topiramat eingeschlossen und Teil der Bewertung. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.
15)	Der vorliegende Vorbericht lässt aus Sicht von Lundbeck aufgrund der evidenten methodischen Mängel in den berücksichtigten Studien keine verlässlichen Aussagen zum Nutzen von Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne im Vergleich mit (einigen) älteren Medikamenten zu. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist mit der vorhandenen und bewerteten Evidenz nicht möglich.	Die methodischen Mängel in den eingeschlossenen Studien stellen das Ergebnis der Bewertung infrage (die Bewertung erfolgte gemäß der Allgemeinen Methoden)

A5 Literatur

1. Porst M, Wengler A, Leddin J et al. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. J Health Monit 2020; 5(Suppl 6): 2-24. <https://doi.org/10.25646/6990.2>.
2. Cutrer FM. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults [online]. 2024 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults>.
3. International Headache Society. Die Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen; Migräne [online]. 2018 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://ichd-3.org/de/1-migrane/1-3-chronische-migraene/>.
4. Diener HC, Förderreuther S, Kropp P et al. S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne; Version 7.1 [online]. 2025 [Zugriff: 24.02.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-057>.
5. Garza I, Schwedt TJ. Chronic migraine [online]. 2024 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine>.
6. Garza I, Schwedt TJ. Medication overuse headache: Etiology, clinical features, and diagnosis [online]. 2024 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/medication-overuse-headache-etiology-clinical-features-and-diagnosis>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
8. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>.
9. Chen Y, Liu Y, Song Y et al. Therapeutic applications and potential mechanisms of acupuncture in migraine: A literature review and perspectives. Front Neurosci 2022; 16: 1022455. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1022455>.
10. World Health Organization. Standard Acupuncture Nomenclature [online]. 1993 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/207716>.
11. World Health Organization. A proposed standard international acupuncture nomenclature - A report of a WHO scientific group [online]. 1991 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/40001>.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Akupunktur; zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V der Körperakupunktur mit Nadeln ohne elektrische Stimulation bei chronischen Kopfschmerzen; chronischen LWS-Schmerzen; chronischen Schmerzen bei Osteoarthritis [online]. 2007 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-487/2007-09-27-Abschluss-Akupunktur.pdf>.
13. IGeL-Monitor. Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe [online]. 2023 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/Evidenzbericht_ausfuehrlich_Akupunktur_Migraene.pdf.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management (CG 150) [online]. 2021 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>.
15. Yang E, Yeh GY. Overview of the clinical uses of acupuncture [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-uses-of-acupuncture>.
16. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. Arch Intern Med 2004; 164(1): 104-105. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.1.104>.
17. Matos LC, Machado JP, Monteiro FJ et al. Understanding Traditional Chinese Medicine Therapeutics: An Overview of the Basics and Clinical Applications. Healthcare (Basel) 2021; 9(3). <https://doi.org/10.3390/healthcare9030257>.
18. Jia Y, Huang D, Wen J et al. Assessment of Language and Indexing Biases Among Chinese-Sponsored Randomized Clinical Trials. JAMA Netw Open 2020; 3(5): e205894. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5894>.
19. Wu XY, Tang JL, Mao C et al. Systematic reviews and meta-analyses of traditional chinese medicine must search chinese databases to reduce language bias. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 812179. <https://doi.org/10.1155/2013/812179>.
20. Li Z, Feng J, Yin S et al. Effects of acupuncture on mental health of migraine patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Complement Med Ther 2023; 23(1): 278. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04103-8>.
21. Ou MQ, Fan WH, Sun FR et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Therapeutic Effect of Acupuncture on Migraine. Front Neurol 2020; 11: 596. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00596>.
22. Shi H, Miao R, Gao S et al. The durable effect of acupuncture for episodic migraine: a systematic review and meta-analysis. Front Neurosci 2023; 17: 1211438. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1211438>.

23. Song Y, Li T, Ma C et al. Comparative efficacy of acupuncture-related therapy for migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol* 2022; 13: 1010410. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1010410>.
24. Giovanardi CM, Cinquini M, Aguggia M et al. Acupuncture vs. Pharmacological Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol* 2020; 11: 576272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.576272>.
25. Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(6): CD001218. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001218.pub3>.
26. Naguit N, Laeeq S, Jakkoju R et al. Is Acupuncture Safe and Effective Treatment for Migraine? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2022; 14(1): e20888. <https://doi.org/10.7759/cureus.20888>.
27. Jiao S, Tsutani K, Haga N. Review of Cochrane reviews on acupuncture: how Chinese resources contribute to Cochrane reviews. *J Altern Complement Med* 2013; 19(7): 613-621. <https://doi.org/10.1089/acm.2012.0113>.
28. Adams D, Wu T, Yasui Y et al. Systematic reviews of TCM trials: how does inclusion of Chinese trials affect outcome? *J Evid Based Med* 2012; 5(2): 89-97. <https://doi.org/10.1111/j.1756-5391.2012.01173.x>.
29. Purgato M, Cipriani A, Barbui C. Randomized trials published in Chinese or Western journals: comparative empirical analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(3): 354-361. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182546ef6>.
30. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC et al. Individual patient data meta-analysis of acupuncture for chronic pain: protocol of the Acupuncture Trialists' Collaboration. *Trials* 2010; 11(1): 90. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-90>.
31. Wei JJ, Yang WT, Yin SB et al. The quality of reporting of randomized controlled trials of electroacupuncture for stroke. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16(1): 512. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1497-y>.
32. Wu T, Li Y, Bian Z et al. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials* 2009; 10(1): 46. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-46>.
33. Xu J, Zhang FQ, Pei J et al. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med* 2018; 16(5): 312-321. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.06.002>.
34. Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE et al. Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine without aura: a comparison with flunarizine. *Headache* 2002; 42(9): 855-861. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02203.x>.

35. Nie L, Cheng J, Wen Y et al. The Effectiveness of Acupuncture Combined with Tuina Therapy in Patients with Migraine. *Complement Med Res* 2019; 26(3): 182-194. <https://doi.org/10.1159/000496032>.
36. Yang CP, Chang MH, Liu PE et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2011; 31(15): 1510-1521. <https://doi.org/10.1177/0333102411420585>.
37. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5(4): 310-316. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70382-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70382-9).
38. Streng A, Linde K, Hoppe A et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46(10): 1492-1502. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00598.x>.
39. Kuang Tien General Hospital. Acupuncture in Chronic Migraine: A Randomized Controlled Trial [online]. 2013 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01096420>.
40. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine. Study for the regulation mechanism of acupuncture on brain-gut in patients with migraine [online]. 2019 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <http://itmctr.ccebtcn.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=cccf6d38-85aa-432d-bd72-19472f4162dc>.
41. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine. Study for the regulation mechanism of acupuncture on brain-gut in patients with migraine [online]. 2020 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showprojEN.html?proj=41211>.
42. Baumler P, Zhang W, Stubinger T et al. Acupuncture-related adverse events: systematic review and meta-analyses of prospective clinical studies. *BMJ Open* 2021; 11(9): e045961. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045961>.
43. acis Arzneimittel. Flunarizin acis [online]. 2021 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. neuraxpharm Arzneimittel. Topiramat-neuraxpharm; Fachinformation. 2019.
45. Feng XX, Huang KY, Chen L et al. Clinical efficacy of the shallow puncture and more-twirling acupuncture method in migraine treatment and its effects on serum 5-HT and beta-EP levels. *Technol Health Care* 2023; 31(S1): 533-540. <https://doi.org/10.3233/thc-236047>.
46. Zhao Z, Se JH, Shi G et al. The observation on different effectiveness between the embedding needle therapy and medication in the preventative treatment of chronic migraine. *World Journal of Acupuncture - Moxibustion* 2018; 28(4): 242-245. <https://doi.org/10.1016/j.wjam.2018.12.006>.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-58_erenumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
48. Lilly. Galcanezumab [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
49. Novartis Pharma. Erenumab [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia 2022; 42(2): 108-118. <https://doi.org/10.1177/03331024211053571>.
51. Teva. Fremanezumab [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. Pain 2019; 160(4): 762-772. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001456>.
53. 1 A Pharma, Aliud Pharma, Glenmark Arzneimittel et al. Topiramate: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft [online]. 2023 [Zugriff: 03.02.2026]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-topiramate.pdf?__blob=publicationFile.
54. Xu X, Ji Q, Shen M. Patient Preferences and Values in Decision Making for Migraines: A Systematic Literature Review. Pain Res Manag 2021; 2021: 9919773. <https://doi.org/10.1155/2021/9919773>.
55. Giannini G, Favoni V, Merli E et al. A Randomized Clinical Trial on Acupuncture Versus Best Medical Therapy in Episodic Migraine Prophylaxis: The ACUMIGRAN Study. Front Neurol 2020; 11: 570335. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.570335>.
56. Naderinabi B, Saberi A, Hashemi M et al. Acupuncture and botulinum toxin A injection in the treatment of chronic migraine: A randomized controlled study. Caspian J Intern Med 2017; 8(3): 196-204. <https://doi.org/10.22088/cjim.8.3.196>.
57. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
58. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.

59. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
60. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
61. Schulz A, Schurmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. *Methods Mol Biol* 2022; 2345: 91-102. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1566-9_5.
62. Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
63. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
64. Munich Technical University - Centre for Complementary Medicine Research. Acupuncture versus metoprolol for interval treatment of migraine [online]. 2009 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN18249834>.
65. Ruhr-University Bochum. Efficacy and safety of acupuncture in Chronic MIGraine - a multicentre, randomised, controlled clinical trial [online]. 2017 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN52683557>.
66. Yang CP, Chang MH, Li TC et al. Predicting prognostic factors in a randomized controlled trial of acupuncture versus topiramate treatment in patients with chronic migraine. *Clin J Pain* 2013; 29(11): 982-987. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827eb511>.
67. Endres HG, Diener HC, Maier C et al. Acupuncture for the treatment of chronic headaches. [German]. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(3): A114-122.
68. Endres HG, Zenz M, Schaub C et al. [German Acupuncture Trials (gerac) address problems of methodology associated with acupuncture studies]. *Der Schmerz* 2005; 19(3): 201-204. <https://doi.org/10.1007/s00482-004-0345-z>.
69. Molsberger AF, Boewing G, Diener HC et al. Designing an acupuncture study: the nationwide, randomized, controlled, German acupuncture trials on migraine and tension-type headache. *J Altern Complement Med* 2006; 12(3): 237-245. <https://doi.org/10.1089/acm.2006.12.237>.
70. Andrés AM, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis* 1994; 17(5): 555-574.
71. Zheng XY. *Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine (Trial)*. Peking: China Medical Science and Technology Press; 2002.

72. Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA et al. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2013; 53(10): 1548-1563. <https://doi.org/10.1111/head.12201>.
73. Sirilertmekasakul C, Panto A, Lekhalawan P et al. The transition of medication overuse status by acute medication categories in episodic or chronic migraine patients to non-overuse status after receiving anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized control trial. *Neurol Sci* 2024; 45(9): 4451-4462. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07496-7>.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe; zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Rimegepant (Migräne-Prophylaxe) [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12074/2025-11-20_AM-RL-XII_Rimegepant_D-1202_TrG.pdf.
75. Hempen M, Hummelsberger J. The state of evidence in acupuncture: A review of metaanalyses and systematic reviews of acupuncture evidence (update 2017-2022). *Complement Ther Med* 2025; 89: 103149. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103149>.
76. Fan SQ, Jin S, Tang TC et al. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a trial sequential meta-analysis. *J Neurol* 2021; 268(11): 4128-4137. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10178-x>.
77. Wu EC, Hancock-Howard R, Chan BCF et al. Economic impact of acupuncture for the prevention of episodic migraine and chronic migraine in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2025; 104(18): e42304. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000042304>.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1032/AM-RL-VI-Off-label-2025-08-29.pdf>.
79. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
80. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Cui F. A Meta-analysis of Acupuncture's Improvement of Mood Disorders, Pain and Quality of Life in Migraine Patients. *Altern Ther Health Med* 2024; 30(11): 304-311.
2. Guo W, Cui H, Zhang L et al. Acupuncture for the Treatment of Migraine: An Overview of Systematic Reviews. *Current Pain & Headache Reports* 2023; 27(8): 239-257.
<https://doi.org/10.1007/s11916-023-01120-7>.
3. Huang YB, Yuan L, Xiao XY et al. Effect of different non-pharmacologic placebo treatments on migraine prevention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Neurol Belg* 2024; 124(4): 1125-1139. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02460-2>.
4. Kim CY, Hwang EH, Heo I et al. Effectiveness and safety of scalp acupuncture for treating migraine: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2023; 78: 102991.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.102991>.
5. Li Z, Feng J, Yin S et al. Effects of acupuncture on mental health of migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2023; 23(1): 278. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04103-8>.
6. Liu Y, Wang Y, Mi C et al. Efficacy of Acupuncture-Related Therapy for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Pain Res* 2024; 17: 1107-1132.
<https://doi.org/10.2147/jpr.S452971>.
7. Lu TT, Lu CC, Li MX et al. Reporting and methodological quality of meta-analyses of acupuncture for patients with migraine: A methodological investigation with evidence map. *The Journal of Integrative Medicine* 2022; 20(3): 213-220.
<https://doi.org/10.1016/j.joim.2022.02.003>.
8. Naguit N, Laeeq S, Jakkoju R et al. Is Acupuncture Safe and Effective Treatment for Migraine? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2022; 14(1): e20888. <https://doi.org/10.7759/cureus.20888>.
9. Pi C, Liu Y, Li L et al. Effects on neuromodulation, acupuncture, and aerobic exercises on migraine and tension-type headache outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2022; 101(45): e30530. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030530>.
10. Shi H, Miao R, Gao S et al. The durable effect of acupuncture for episodic migraine: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci* 2023; 17: 1211438.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1211438>.
11. Song Y, Li T, Ma C et al. Comparative efficacy of acupuncture-related therapy for migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol* 2022; 13: 1010410.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1010410>.

12. Song ZW, Liu YP, Cui S et al. Effectiveness of Acupuncture for Prophylactic Treatment of Migraine: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Advances in Biology Online* 2023; 7(10): e2300134. <https://doi.org/10.1002/adbi.202300134>.
13. Williams KA. Auricular Therapy for Migraine. *Current Pain & Headache Reports* 2024; 28(8): 835-841. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01261-3>.
14. Yang C, Wu M, Luo Q et al. Acupuncture for migraine: A systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2024; 86: 103076. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2024.103076>.
15. Yang M, Du T, Long H et al. Acupuncture for menstrual migraine: a systematic review. *BMJ supportive & palliative care* 2022; 12(e6): e882-e892. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002024>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1

1. Chen J, Zhao L, Zheng H et al. Evaluating the prophylaxis and long-term effectiveness of acupuncture for migraine without aura: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 361. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-361>.
2. Doerr-Proske H, Wittchen HU. [A muscle and vascular oriented relaxation program for the treatment of chronic migraine patients. A randomized clinical comparative study]. *Z Psychosom Med Psychoanal* 1985; 31(3): 247-266.
3. Facco E, Liguori A, Petti F et al. Traditional acupuncture in migraine: a controlled, randomized study. *Headache* 2008; 48(3): 398-407. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00916.x>.
4. Jena S, Witt CM, Brinkhaus B et al. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia* 2008; 28(9): 969-979. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01640.x>.
5. Lan L, Gao Y, Zeng F et al. A central analgesic mechanism of acupuncture for migraine: An ongoing functional MRI study. *Neural Regeneration Research* 2013; 8(28): 2649-2655. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.28.007>.
6. Li C, Li X, He K et al. Discovery of the mechanisms of acupuncture in the treatment of migraine based on functional magnetic resonance imaging and omics. *Fronteras en Medicina* 2023; 17(5): 993-1005. <https://doi.org/10.1007/s11684-023-0989-7>.
7. Li Z, Lan L, Zeng F et al. The altered right frontoparietal network functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Cephalalgia* 2017; 37(2): 161-176. <https://doi.org/10.1177/0333102416641665>.

8. Li Z, Liu M, Lan L et al. Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Sci Rep* 2016; 6: 20298.
<https://doi.org/10.1038/srep20298>.
9. Li Z, Zeng F, Yin T et al. Acupuncture modulates the abnormal brainstem activity in migraine without aura patients. *NeuroImage Clinical* 2017; 15: 367-375.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.013>.
10. Li Z, Zhou J, Cheng S et al. Cerebral fractional amplitude of low-frequency fluctuations may predict headache intensity improvement following acupuncture treatment in migraine patients. *J Tradit Chin Med* 2020; 40(6): 1041-1051.
<https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.2020.06.016>.
11. Linde K, Streng A, Hoppe A et al. Treatment in a randomized multicenter trial of acupuncture for migraine (ART migraine). *Forschende Komplementarmedizin (2006)* 2006; 13(2): 101-108. <https://doi.org/10.1159/000091999>.
12. Melchart D, Hager S, Hager U et al. Treatment of patients with chronic headaches in a hospital for traditional Chinese medicine in Germany. A randomised, waiting list controlled trial. *Complement Ther Med* 2004; 12(2-3): 71-78.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2004.05.001>.
13. Melchart D, Linde K, Streng A et al. Acupuncture Randomized Trials (ART) in patients with migraine or tension-type headache--design and protocols. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2003; 10(4): 179-184.
<https://doi.org/10.1159/000073473>.
14. Michel-Cherqui M, Ma S, d'Ussel M et al. Auriculotherapy in prevention of migraine attacks: an open randomized trial. *Front Neurol* 2023; 14(no pagination): 1193752.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1193752>.
15. Vickers A, Rees R, Zollman C et al. Acupuncture for migraine and headache in primary care: a protocol for a pragmatic, randomized trial. *Complement Ther Med* 1999; 7(1): 3-18.
[https://doi.org/10.1016/s0965-2299\(99\)80053-3](https://doi.org/10.1016/s0965-2299(99)80053-3).
16. Vickers AJ, McCarney R. Use of a single global assessment to reduce missing data in a clinical trial with follow-up at one year. *Control Clin Trials* 2003; 24(6): 731-735.
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2003.10.001>.
17. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004; 328(7442): 744.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38029.421863.EB>.
18. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE et al. Acupuncture of chronic headache disorders in primary care: Randomised controlled trial and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004; 8(48): iii-35. <https://doi.org/10.3310/hta8480>.

19. Witt CM, Reinhold T, Jena S et al. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia* 2008; 28(4): 334-345. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01504.x>.
20. Witt CM, Schutzler L, Ludtke R et al. Patient characteristics and variation in treatment outcomes: which patients benefit most from acupuncture for chronic pain? *Clin J Pain* 2011; 27(6): 550-555. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31820dfbf5>.
21. Wonderling D, Vickers AJ, Grieve R et al. Cost effectiveness analysis of a randomised trial of acupuncture for chronic headache in primary care. *BMJ* 2004; 328(7442): 747. <https://doi.org/10.1136/bmj.38033.896505.EB>.
22. Xu S, Yu L, Luo X et al. Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: multicentre, randomised clinical trial. *BMJ* 2020; 368: m697. <https://doi.org/10.1136/bmj.m697>.

Nicht E2

1. Habibabadi MR, Ashtari F, Raeisi I. Effect of Auricular Acupuncture with Semi-Permanent Ear Needles on Controlling Migraine Symptoms: A Single-Blind Randomized Clinical Trial. *Jams Journal of Acupuncture & Meridian Studies* 2021; 14(2): 58-66. <https://doi.org/10.51507/j.jams.2021.14.2.58>.
2. Li WEI, Deng G, Liu Y et al. Treatment of migraine with acupuncture at points pertaining to the liver and gallbladder channels. 2003; 23(3): 205.
3. Loh L, Nathan PW, Schott GD et al. Acupuncture versus medical treatment for migraine and muscle tension headaches. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1984; 47(4): 333-337.
4. Musil F, Pokladnikova J, Pavelek Z et al. Acupuncture in migraine prophylaxis in Czech patients: an open-label randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1221-1228. <https://doi.org/10.2147/ndt.S155119>.
5. Pokladnikova J, Maresova P, Dolejs J et al. Economic analysis of acupuncture for migraine prophylaxis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 3053-3061. <https://doi.org/10.2147/ndt.S174870>.
6. Pokladnikova J, Stefancikova M, Haviger J et al. Effect of expectation on short- and long-term treatment response to Acupuncture in migraine patients. *European Journal of Integrative Medicine* 2019; 26: 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.01.007>.
7. Yang J, Zeng F, Feng Y et al. A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 123. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-123>.

8. Zhao L, Chen J, Li Y et al. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177(4): 508-515.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9378>.

Nicht E3

1. Agro F, Liguori A, Petti FB et al. Acupuncture versus pharmacological therapy in the treatment of migraine without aura: clinical results. *Pain clinic* 2005; 17(2): 245-247.
2. Baust W, Sturtzbecher KH. [Management of migraine using acupuncture in a double-blind study]. *Med Welt* 1978; 29(16): 669-673.
3. Bicer M, Bozkurt D, Cabalar M et al. The clinical efficiency of acupuncture in preventing migraine attacks and its effect on serotonin levels. *Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi* 2017; 63(1): 59-65. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2017.45578>.
4. Facco E, Liguori A, Petti F et al. Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura: a prospective controlled study. *Minerva Anestesiol* 2013; 79(6): 634-642.
5. Gao S, Zhao D, Xie Y. A comparative study on the treatment of migraine headache with combined distant and local acupuncture points versus conventional drug therapy. *American Journal of Acupuncture* 1999; 27(1-2): 27-30.
6. Giannini G, Favoni V, Merli E et al. A Randomized Clinical Trial on Acupuncture Versus Best Medical Therapy in Episodic Migraine Prophylaxis: The ACUMIGRAN Study. *Front Neurol* 2020; 11: 570335.
7. Han P, Hu X. Clinical study on the influence of TCD and the efficacy of acupuncture therapy for migraine. *International journal of clinical acupuncture* 2011; 20(2): 56-59.
8. Hesse J, Mogelvang B, Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation. *J Intern Med* 1994; 235(5): 451-456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01102.x>.
9. Heydenreich A, Thiessen M. [Comparison of the effectiveness of drug therapy, invasive and non-invasive acupuncture in migraine]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1989; 83(17): 877-879.
10. Hu T, Hu H, Chen F et al. The Efficacy and Safety of Acupuncture for Prophylaxis of Vestibular Migraine: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Neurol* 2021; 12: 709803. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.709803>.
11. Kubiena G, Nissel H, Porenta G et al. Acupuncture and migraine. (A follow-up study). [German]. *Deutsche Zeitschrift fur Akupunktur* 1992; 35(6): 140-148.
12. Liguori A, Petti F, Bangrazi A et al. Comparison of pharmacological treatment versus acupuncture treatment for migraine without aura--analysis of socio-medical parameters. *J Tradit Chin Med* 2000; 20(3): 231-240.

13. Linde MA, Carlsson JY, Dahlof CGH. Impact of acupuncture as add-on therapy to pharmacological treatment of migraine: A pilot study. *Pain Clinic* 2000; 12(3): 247-252. <https://doi.org/10.1163/156856900750232605>.
14. Naderinabi B, Saberi A, Hashemi M et al. Acupuncture and botulinum toxin A injection in the treatment of chronic migraine: A randomized controlled study. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2017; 8(3): 196-204.
15. Tastan K, Ozer Disci O, Set T. A Comparison of the Efficacy of Acupuncture and Hypnotherapy in Patients With Migraine. *Int J Clin Exp Hypn* 2018; 66(4): 371-385. <https://doi.org/10.1080/00207144.2018.1494444>.
16. Turk Z, Moser I. Acupuncture in the treatment of chronic headache. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 1988; 5: 119-121.
17. Vas J, Rebollo A, Perea-Milla E et al. Study protocol for a pragmatic randomised controlled trial in general practice investigating the effectiveness of acupuncture against migraine. *BMC Complement Altern Med* 2008; 8: 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-8-12>.
18. Weinschütz T, Niederberger U, Johnsen S et al. The neuroregulative effects of acupuncture in patients with headache. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 1994; 37: 106-117.

Nicht E5

1. Diener HC. Erratum: Randomised controlled trial: Acupuncture prophylaxis of migraine no better than sham acupuncture for decreasing frequency of headaches (*Evid Based Med* (2013) 18 (33-34) DOI: 10.1136/eb-2012-100723). *Evid Based Med* 2015; 20(1): 34. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2012-100723>.
2. Ellis N. Acupuncture for migraine and headache in primary care: a pragmatic randomised trial. *J acupunct assoc chartered physiotherapists* 2002; 20: 40-42.
3. Junnila SY. Long-term treatment of chronic pain with acupuncture. Part I. *Acupunct Electrother Res* 1987; 12(1): 23-36. <https://doi.org/10.3727/036012987816358977>.
4. Lehmann V, Banzhaf E, Kunze E et al. Randomized clinically controlled study of the efficacy of acupuncture in comparison with electroacupuncture as well as drug therapy with propranolol in patients with recurrent migraine. [German]. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 1991; 34(2): 27-30.
5. Linde K, Streng A, Jurgens S et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(17): 2118-2125. <https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2118>.
6. Schnorrenberger CC, Baust W. [Acupuncture therapy of migraine in a double-blind trial]. *Med Welt* 1979; 30(11): 425-428.

7. Zhang Y, Wang Q, Song L. The Therapeutic Effect of Acupuncture and Western Medicine in Treating Migraine. *International journal of clinical acupuncture* 2006; 15(3): 159-161.

Nicht E6

1. Observation Sur L'Efficacite du Traitement Par Acupuncture de 35 Cas de Migraines. *Shanghai journal of acupuncture and moxibustion* 2000; 19(2): 19.
2. Augello Díaz Salvatore L, Trujillo Hernández Y, Arjona Pacheco M et al. Manual Stimulation Acupuncture in the Migraine. *Correo científico de Holguín* 2015; 19(4): 645-655.
3. Boutouyrie P, Corvisier R, Ong KT et al. Action aigue et chronique de l'acupuncture sur l'hémodynamique de l'artere radiale chez le patient migraineux. *Acupunct moxibust* 2010; 9(2): 108-117.
4. Li W, Deng GC, Liu YZ et al. Clinical study on treatment of 207 cases of migraine with acupuncture at acupoints on the liver and gallbladder channels. *J Tradit Chin Med* 2002; 43(11): 824-825.
5. Sun L, Liang Y, Li X et al. Efficacy of acupuncture combined with auricular point sticking on the content of serum prostaglandin F2alpha, and plasma arginine vasopressin in patients with menstrual headache. *Zhongguo zhenjiu* 2015; 35(2): 137-140.
6. Tao L, Kou R, Liu L et al. Napex acupoint thread-embedding combined with metoprolol tartrate tablet for prophylactic treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhenjiu* 2024; 44(4): 389-394. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20230809-k0002>.
7. Verastegui C. Acupuncture modulates the abnormal brainstem activity in migraine without aura patients. *Revista Internacional de Acupuntura* 2018; 12(1): 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.acu.2018.03.001>.
8. Wang S, Cai YY. The clinical effect of point-through-point acupuncture on migraine and the investigation into its mechanism. *Shanghai journal of acupuncture and moxibustion* 2003; 22(2): 18-20.
9. Wang YP. Analysis of clinical efficacy of acupuncture in the treatment of neuropathic headache. *Chinese community doctors* 2016; 32(23): 107, 109.
10. Wang YZ. Therapeutic observation of acupuncture for relapsed migraine. *Shanghai journal of acupuncture and moxibustion* 2015; 34(7): 618-619.
11. Wen LQ. Clinical curative effect evaluation of acupuncture treatment of migraine in acute stage. *Chinese community doctors* 2015; 31(14): 98-99.
12. Zeng LH, Li G. Effect of acupuncture in migraine patients and its influence on serum MMP-2 activity. *Liaoning journal of traditional chinese medicine* 2015; 42(10): 1971-1974.

13. Zhang H. The Clinical Study on Vascular Headache Treated with Acupuncture. Journal of clinical acupuncture and moxibustion 2003; 19(9): 8.

Nicht E7

1. Alecrim Andrade J, Maciel JA, Cladellas XC et al. Efficacy of acupuncture in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled pilot trial. Cephalalgia 2004; 24(9): 806-806.
2. Alecrim Andrade J, Maciel JA, Cladellas XCI et al. The long-lasting effects of acupuncture treatment for migraine prophylaxis: 44 weeks' post-treatment follow-up. Cephalalgia 2005; 25(10): 942-943.
3. Alecrim Andrade J, Maciel Junior JB, Carne i Cladellas X et al. Efficacy of acupuncture in migraine attack prophylaxis: a randomized sham-controlled trial. Cephalalgia 2005; 25(10): 942.
4. Allais G, de Lorenzo C, Quirico PE et al. Acupuncture versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine without aura: a randomised controlled trial. Cephalalgia 1997; (17): 442-443.
5. Jena S, Becker Witt C, Brinkhaus B et al. Effectiveness of acupuncture treatment for headache - the Acupuncture in Routine Care Study (ARC-Headache). Focus on alternative and complementary therapies 2004; 9(Suppl): 17.
6. Wang YN, Sun MS, Ni XX et al. Comparison of Effects and Brain-Gut Regulatory Mechanisms of Acupuncture and Flunarizine for Migraine: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM 2021; 2021: 5676718. <https://doi.org/10.1155/2021/5676718>.

Nicht E8

1. Feng XX, Huang KY, Chen L et al. Clinical efficacy of the shallow puncture and more-twirling acupuncture method in migraine treatment and its effects on serum 5-HT and beta-EP levels. Technol Health Care 2023; 31(S1): 533-540. <https://doi.org/10.3233/thc-236047>.
2. Zheng SH, Wu YJ, Jiao JK et al. Clinical efficacy of Chifeng Yingyuan manipulation for migraine and its effects on endothelin and nitric oxide. World Journal of Acupuncture - Moxibustion 2013; 23(3): 46-49. <https://doi.org/10.1016/s1003-5257%2813%2960060-4>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 13, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [79] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp migraine disorders/
2	migrain*.ti,ab.
3	exp acupuncture therapy/
4	acupunctur*.ti,ab.
5	(prophyla* or prevent* or control* or reduc*).ti,ab.
6	(pc or tu or ae).fs.
7	1 or 2
8	3 or 4
9	5 or 6
10	7 and 8 and 9
11	Cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	(meta analysis or systematic review).pt.
14	or/10-13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/10,15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
18	..l/ 17 yr=2020-current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	("migraine disorders"[mh])
2	migrain*
3	"acupuncture therapy"[mh]
4	akupunctur*
5	#2 OR #1
6	#4 OR #3
7	(*) FROM 2020 TO 2025
8	#7 AND #6 AND #5

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 07, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [80] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	exp Migraine Disorders/
2	(headache* or migrain*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Acupuncture Therapy/
5	Acupuncture/
6	(acupuncture or acupoint*).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	exp Randomized controlled Trial/
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/

#	Searches
16	hi.fs. or case report.mp.
17	15 or 16
18	14 not 17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
20	and/8,19

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 March 07

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [79] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Migraine/
2	migrain*.ti,ab.
3	((chronic or primary) adj3 headache*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Acupuncture/
6	Acupuncture Needle/
7	(acupuncture or acupoint*).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2025

#	Searches
#1	[mh "Migraine Disorders"]
#2	(headache* OR migrain*):ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Acupuncture Therapy"]
#5	[mh ^Acupuncture]
#6	(acupuncture or acupoint*):ti,ab
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7
#9	#8 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#10	#9 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#11	#10 in Trials

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](migraine OR headache) AND AREA[InterventionSearch]acupuncture

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(migrain* OR headache*) AND (acupuncture* OR acupoint*)

A8 Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Valentini, Jan	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?