

Akupunktur zur Prophylaxe bei Migräne

VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)

Projekt: N25-01

Version: 1.0

Stand: 18.11.2025

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

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: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Akupunkturbehandlung, Migräne, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Acupuncture Therapy, Migraine Disorders, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – 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 jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

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

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. Diese Schlussfolgerung beruht insbesondere darauf, dass sich bezüglich der Nutzenendpunkte Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der Akupunktur ergaben und hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Akupunktur abgeleitet wurde. Es lagen keine geeigneten Studien zur Migräneprophylaxe mit dem Vergleich der manuellen Akupunktur und der Behandlung mit den in Deutschland häufig eingesetzten Betablockern sowie den neueren CGRP-Antikörpern vor. Daher bleibt das Bewertungsergebnis auf den Vergleich mit (einigen) älteren Medikamenten begrenzt und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt.

Die Auswertungen der Studien mit unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungsdauer ergeben statistisch signifikante Vorteile der Akupunktur im Sinne von Anhaltspunkten bei verschiedenen Endpunkten in einem Zeitraum bis 4 Monate nach Studienbeginn. Hingegen gibt es für den Zeitpunkt 6 Monate nach Studienbeginn keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Akupunktur im Vergleich mit einer medikamentösen Prophylaxe. Für spätere Zeitpunkte lagen keine verwertbaren Daten zur Beurteilung der Wirksamkeitsdauer der manuellen Akupunktur vor.

Für die zweite Fragestellung der Bewertung, nämlich den Vergleich der Akupunktur mit keiner medikamentösen Behandlung bei Menschen, bei denen eine solche Behandlung wegen

Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, lagen keine geeigneten Studien vor. Somit ergibt sich für diese Population kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der Akupunktur für die Prophylaxe der Migräne.

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	14
4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit	14
4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzintensität.....	15
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	16
4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt Depression	17
4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angst	17
4.5.8 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	17
4.5.9 Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen ([schwere] unerwünschte Ereignisse).....	18
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	18
4.7 Ergänzend dargestellte Ergebnisse ohne Eingang in die Nutzenbewertung.....	22
4.7.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die vor Erreichen einer Behandlungsdauer von 3 Monaten erhoben wurden.....	22
4.7.2 Akutschmerzmittelgebrauch	22
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	23
5.1 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	23
5.2 Wirksamkeitsdauer und Behandlungsschema der Akupunktur zur Migräneprophylaxe.....	23

5.3	Möglicher Einfluss der Kulturzonen, in denen die in die Bewertung eingeschlossenen Studien durchgeführt wurden	26
5.4	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgung in Deutschland – Medikamentöse Prophylaxe in den Vergleichsgruppen.....	27
5.5	Hinweise auf die Bedeutung der ausgewerteten Endpunkte aus dem Betroffenenengespräch	28
6	Fazit.....	29
	Details des Berichts.....	30
A1	Projektverlauf	30
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	30
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	30
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	31
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	31
A2.1.1	Population.....	31
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	31
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	31
A2.1.4	Studientypen	32
A2.1.5	Studiendauer	32
A2.1.6	Publikationssprache.....	32
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	32
A2.1.8	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	33
A2.2	Informationsbeschaffung	33
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	33
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	34
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	35
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	35
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	36
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	36
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	36
A2.3.3	Metaanalysen	37
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	38
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	39
A3	Details der Ergebnisse	41
A3.1	Informationsbeschaffung	41
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	41

A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	41
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	41
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	41
A3.1.2.1.2	Studienregister	42
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	43
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	43
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	43
A3.1.2.2.3	Autorenanfragen	44
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	44
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	44
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	46
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	46
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	60
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	61
A3.3.1	Kopfschmerzhäufigkeit	61
A3.3.2	Kopfschmerzintensität.....	65
A3.3.3	Migränedauer	65
A3.3.4	Komplexer Migräne-Score	66
A3.3.5	Aktivitäten des täglichen Lebens.....	68
A3.3.6	Depression	70
A3.3.7	Angst.....	70
A3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	71
A3.3.9	Nebenwirkungen ([schwere] unerwünschte Ereignisse)	72
A3.4	Ergänzend dargestellte Ergebnisse	74
A3.4.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die vor Erreichen der Mindestbehandlungsdauer erhoben wurden	74
A3.4.2	Akutschmerzmittelgebrauch	75
A4	Kommentare.....	79
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	79
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	79
A4.2.1	Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch.....	79
A4.2.2	Feststellung klassischer manueller Akupunktur mit Nadeln	80
A5	Literatur.....	81
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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	13
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	19
Tabelle 3: Anzahl der Akupunktursitzungen sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer ..	24
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	33
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	40
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	43
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	44
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse.....	45
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	46
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	49
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	55
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	58
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	60
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Tage pro Monat mit Migräne/Kopfschmerz (moderat/schwer und jedweder Intensität).....	61
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Migräne-/Kopfschmerzattacken pro Monat ..	62
Tabelle 16: Anteil Patientinnen und Patienten mit Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen jedweder Intensität um > 50 %.....	63
Tabelle 17: Anteil Patientinnen und Patienten ohne Migräneattacken	64
Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Migräne-/Kopfschmerzintensität.....	65
Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt komplexer Migräne-Score	66
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt funktionelle Beeinträchtigungen des täglichen Lebens (MIDAS-Score)	68
Tabelle 21: Ergebnisse – Anteil Patientinnen und Patienten mit kopfschmerzbedingten Ausfalltagen (Arbeit/Freizeit)	69
Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Depression	70
Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	71
Tabelle 24: Ergebnisse < 3 Monate nach Randomisierung – Stetige Analysen	74
Tabelle 25: Ergebnisse < 3 Monate nach Randomisierung – Binäre Analysen	75
Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit des Akutschmerzmittelgebrauchs.....	75
Tabelle 27: Ergebnisse – Anteil Patientinnen und Patienten ohne Akutmedikation.....	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	42
Abbildung 2: Kopfschmerztage pro Monat – 3 bis 4 Monate	62
Abbildung 3: Kopfschmerzattacken pro Monat – 3 bis 4 Monate	63
Abbildung 4: Rückgang Kopfschmerztage (Kopfschmerz jedweder Intensität) um mehr als 50 % – 3 bis 4 Monate	64
Abbildung 5: Akutschmerzmittelgebrauch – 1 bis 2 Monate	77
Abbildung 6: Akutschmerzmittelgebrauch – 3 bis 4 Monate	77

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
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 – 3rd 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
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 Topiramat 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 finden 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 Topiramat 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 serotoninen Steuerungs-systems. 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 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) 7 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 Studienselektion 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 5 RCTs [34-38] berücksichtigt, in denen zusammen etwa 550 Patientinnen und Patienten mit einer klassischen manuellen Akupunktur mit Nadeln oder einer medikamentösen Behandlung zur Migräneprophylaxe randomisiert worden sind. 2 der 7 in der Informationsbeschaffung identifizierten und zunächst geeignet erscheinenden RCTs wurden aus methodischen Gründen nicht weiter für die Bewertung berücksichtigt [39,40], 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 %). 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 5 ausgewerteten RCTs (siehe Tabelle 7) sind detailliert in Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 beschrieben. Die 5 Studien wurden zwischen 2002 und 2021 publiziert. Die Studiengröße der in China (1 Studie), Italien (2 Studien) sowie in Taiwan (1 Studie) und dem Iran (1 Studie) 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 56 und 100 % schwankt, im Mittel über alle Studien betrachtet aber bei für die Migräne typischen etwa Zweidritteln liegt, streut die

Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen ungefähr 5 und 24 Jahren. In 2 Studien wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne behandelt und in 3 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 mit verschiedenen Medikamenten zur Migräneprophylaxe verglichen. Neben Flunarizin (2 Studien) wurden hier auch Topiramat und Onabotulinumtoxin A sowie eine individualisierte Medikation eingesetzt (jeweils 1 Studie). Die Behandlungsdauer in den Studien variierte zwischen 3 und 6 Monaten, die Nachbeobachtungsdauer variierte zwischen 1 und 6 Monaten.

Die Akupunktur wurde in den Studien entweder standardisiert, teilstandardisiert oder in einem Fall auch vollständig individualisiert von durchgehend als sehr erfahren beschriebenen Akupunkturinnen 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 5 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. Aus Studien mit 2 Erhebungszeitpunkten innerhalb des Zeitfensters 3 bis 4 Monate wurden in diesem Bericht jeweils die Ergebnisse für den späteren Auswertungszeitpunkt dargestellt.

Die Endpunkte in den Studien waren partiell 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 3 Studien erhoben, war aber nur in der Studie Yang 2011 verwertbar, da Giannini 2021 nur Baselinedaten dazu explizit berichtet hat und Nie 2019 Ergebnisse einer chinesisch-sprachigen migränespezifischen Skala dargestellt hat, deren Validität und Reliabilität mangels geeigneter Publikationen nicht beurteilt werden konnte.

In der Studie Naderinabi 2017 waren Ergebnisse für einzelne Endpunkte wie die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken nur als Mittelwerte ohne Streuungsmaße angegeben, sodass diese Ergebnisse nicht verwertbar waren, weil keine Effektschätzung möglich war.

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 mehreren Fällen 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 Betroffenenengespräch 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 Abschnitt 1. Daher werden die Ergebnisse für den Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch ergänzend zur eigentlichen Nutzenbewertung dargestellt (siehe Abschnitt 4.7.2 und Abschnitt 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	●	●	–	–	–	–	–	–	●
Giannini 2021	●	–	–	–	O ^a	O ^a	O ^a	O ^a	O ^b
Naderinabi 2017	O ^c	O ^c	–	–	●	–	–	–	●
Nie 2019	●	–	–	●	–	–	–	O ^d	O ^b
Yang 2011	●	–	–	–	●	●	O ^e	●	●
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. O: 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. Detaillierte Daten für den Endpunkt nur zu Studienbeginn berichtet und im Text steht eine nicht mit Daten belegte Pauschalaussage im Sinne von: „kein Unterschied zwischen den Gruppen“. b. mangelhafte Berichterstattung zu (S)UE: zum Beispiel Angaben ausschließlich zur Akupunktur oder zur medikamentösen Migräneprophylaxe, Pauschalaussagen wie „keine Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ oder „keine UE aufgetreten“ c. Die Ergebnisse sind nicht verwertbar, da Streuungsmaße fehlen und somit jeweils kein Effekt berechnet werden kann. d. Die Validität und Reliabilität der chinesischsprachigen migränespezifischen Skala konnte mangels geeigneter Publikationen nicht beurteilt werden. e. 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 5 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 oft ein wesentlicher Teil der betrachteten Endpunkte auf Angaben und Dokumentationen (Migränetagebuch) der Betroffenen beruht. Auch fehlte in 3 Studien eine ausreichend genaue Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuweisung im

Rahmen der Randomisierung (allocation concealment). Eine mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte nur für 2 Studien [41,42] ausgeschlossen werden, weil ein prospektiver Studienregistereintrag [43,44] vorlag.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit

Für den Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit lagen aus 4 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 Migräne- / Kopfschmerzattacken pro Monat
- Response: Rückgang der Kopfschmerztage um mindestens 50 %
 - Moderate / schwere Kopfschmerzen
 - Kopfschmerzen jedweder Intensität
- Response: Keine Migräneattacken mehr

Die diesbezüglichen Ergebnisse und ggf. metaanalytischen Auswertungen sind in Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 und in Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt. Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität wurde in den Abbildungen 2 und 4 kein gemeinsamer Effektschätzer dargestellt.

Statistisch signifikante 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]; $p = 0,001$)
- 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]; $p < 0,001$)

Weiterhin zeigten sich in keiner der 2 Studien mit Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Migräneattacken statistisch signifikante Unterschiede. Diese 2 Studien hatten Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. In

1 weiteren Studie mit Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne zeigte sich in der Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen um mehr als 50 % ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

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), während sich für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe ergibt.

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 2 Studien für diesen jeweils unterschiedlich operationalisierten Endpunkt vor (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21):

- funktionelle Beeinträchtigungen des täglichen Lebens (MIDAS-Score – Migraine Disability Assessment)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit kopfschmerzbedingten Ausfalltagen (Arbeit/Freizeit/soziale Rollen)

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe ergab sich in der Studie Yang 2011, 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]; $p < 0,001$). Bei Naderinabi 2017 zeigte sich für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung dagegen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die migränebedingten Ausfalltage zwischen den Vergleichsgruppen. Gleichzeitig ist festzuhalten, dass der Effekt für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung numerisch deutlich zugunsten der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe war (10 vs. 24 % der Patientinnen und Patienten mit Ausfalltagen). Somit widerspricht das Ergebnis von Naderinabi 2017 nicht dem Ergebnis von Yang 2011.

Insgesamt wird daher 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 Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe abgeleitet. Für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne wird dagegen aufgrund fehlender verwertbarer Ergebnisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe abgeleitet.

4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt Depression

Für den Endpunkt Depression lagen ausschließlich aus der Studie Yang 2011, bestimmt mit dem Beck-Depression Inventar II (BDI II), verwertbare Daten vor (Tabelle 22).

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 daher kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe abgeleitet.

4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt Angst

Für diesen Endpunkt, der in Giannini 2021 und Yang 2011 erhoben wurde, 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 ausschließlich 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 23).

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 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 5 Studien zur manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe sind aus 3 Studien (Allais 2002, Naderinabi 2017, Yang 2011) verwertbare Ergebnisse berichtet. In den anderen 2 Studien sind die Daten zu Nebenwirkungen unzureichend. Für die manuelle Akupunktur wurden in keiner Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) berichtet. In den 3 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, Onabotulinumtoxin A, 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 Migräne-prophylaxe	↗ ^b	↔ ^c	–	↗ ^c	↗ ^d	↔ ^d	–	↗ ^d	↗ ^e
<p>↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe</p> <p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Migräneprophylaxe, homogenes Ergebnis</p> <p>–: keine für eine Nutzenbewertung verwertbaren Daten berichtet</p> <p>a. Der komplexe Migräne-Score umfasst die Komponenten Migränehäufigkeit, -intensität und -dauer sowie die Ausprägung der Begleitsymptomatik</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit CM (für Patientinnen und Patienten mit EM kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den Interventionsgruppen)</p> <p>c. für Patientinnen und Patienten mit EM (für Patientinnen und Patienten mit CM keine verwertbaren Daten vorhanden)</p> <p>d. für Patientinnen und Patienten mit CM (für Patientinnen und Patienten mit EM keine verwertbaren Daten vorhanden)</p> <p>e. für Patientinnen und Patienten mit EM und CM</p> <p>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 [46,47]. 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 beiden Studien Yang 2011 und Naderinabi 2017 ein solcher ausgeschlossen werden, da ein prospektiver Studienregistereintrag vorliegt und der Abgleich mit den berichteten Ergebnissen keine auffälligen Datenlücken zeigt. Für die anderen 3 Studien gibt es keinen Studienregistereintrag oder publiziertes Studienprotokoll. Beim Endpunkt Kopfschmerzhäufigkeit und -intensität konnten die Ergebnisse der Studie Naderinabi 2017 nicht für eine Effektbestimmung genutzt werden, weil Angaben zur Streuung der Ergebnisse fehlten. Für den Endpunkt komplexer Migräne-Score, der nur in chinesischen Studien verwendet wird, gibt es entsprechend auch nur Daten aus der einzigen chinesischen RCT Nie 2019. In der Publikation der Studie Giannini 2021 fehlen außer den detailliert dargestellten Baselinedaten genaue Daten zu den Endpunkten Aktivitäten des täglichen Lebens (MIDAS-Skala), Angst und Depression (Zung-Skalen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36). Jedoch finden sich im Text für den Zeitpunkt des Behandlungsendes für die MIDAS-Skala sowie für alle 4 genannten Endpunkte für die Nachbeobachtungen 3 bzw. 6 Monate nach Behandlungsende (7 bzw. 10 Monate nach Randomisierung) explizite Aussagen, dass keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bestanden. Somit ist wird hier nicht von einem reporting bias im engeren Sinne ausgegangen, sondern einer grob mangelhaften Ergebnisdarstellung. 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 einer Studie 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. 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 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 Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Für die Endpunkte Migränedauer und Angst lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für keinen der patientenrelevanten Nutzenendpunkte zeigte sich in einer der 5 Studien zu irgendeinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Nachteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe.

Wie im Abschnitt 4.5.9 dargelegt, sind die berichteten Daten bzw. Angaben zu Nebenwirkungen und möglichen Schäden der Akupunktur und den medikamentösen Vergleichstherapien qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich gewesen. Statistisch signifikante und numerisch große Unterschiede in den Nebenwirkungsraten zugunsten der Akupunktur in 3 Studien, das Fehlen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch die Akupunktur sowie der vergleichsweise harmlose Charakter der am Häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe lassen zusammenfassend einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Akupunktur erkennen.

In einer Zusammenfassung der Ergebnisse ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Migräne aus 5 Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur im Vergleich zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe (Flunarizin, Topiramat, Onabotulinumtoxin A, individualisierte Medikation), 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 Schadenspotential 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 (höheren) Nutzen oder (höheren) 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 Studien Allais 2002 und Naderinabi 2017 haben für die Endpunkte Kopfschmerzhäufigkeit und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens 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 24 und der Tabelle 25 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Unterschiede zwischen der Akupunktur und einer medikamentösen Prophylaxe (Flunarizin, Onabotulinumtoxin A) statistisch nicht signifikant (kopfschmerzbedingte Ausfalltage) sind bzw. möglicherweise in einem irrelevanten Bereich (Kopfschmerzattacken pro Monat) liegen.

4.7.2 Akutschmerzmittelgebrauch

Der Endpunkt Akutschmerzmittelgebrauch ist als Surrogat für das Auftreten von Medikamentenübergebrauchskopfschmerz und chronischer Migräne nicht hinreichend validiert (siehe A4.2.1). Daher sind die Ergebnisse aus allen 5 Studien für 3 Zeitpunkte in Tabelle 26 und Tabelle 27 sowie in der Abbildung 5 und Abbildung 6 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 Vorteile der Akupunktur für Patienten mit chronischer Migräne bei der Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme zum in dieser Bewertung relevanten Auswertungszeitpunkt 3 bis 4 Monate nach Randomisierung. Weiterhin zeigen sich diese Vorteile der Akupunktur bereits für einen früheren Auswertungszeitpunkt gleichermaßen für die chronische wie die episodische Migräne, jedoch nicht für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung. Für den vollständigen Wegfall des Akutschmerzmittelgebrauchs gab es nur aus 1 von 2 Studien für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung einen signifikanten Vorteil der manuellen Akupunktur gegenüber Onabotulinumtoxin A. In keiner Studie und für keinen Auswertungszeitpunkt ergaben sich signifikante Vorteile für die medikamentöse Prophylaxe gegenüber der manuellen Akupunktur. Somit 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 unzureichende Erfassung und Darstellung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen in der Mehrzahl der dieser Bewertung zugrunde liegenden Studien 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 3 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. Zudem erfolgte in den nicht verblindeten Studien die Berichterstattung zu Nebenwirkungen durch die Patientinnen und Patienten (zum Teil über die Dokumentation in Kopfschmerztagebüchern) selbst und daher kann ein gewisser Nocebo-Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

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 [51]. 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 [52]. Topiramat kann ebenfalls Depressionen inklusive Suizidalität erzeugen und als weitere schwere Nebenwirkungen Nierensteine, eine metabolische Acidose sowie kognitive und Sehstörungen begünstigen [53].

5.2 Wirksamkeitsdauer und Behandlungsschema der Akupunktur zur Migräneprophylaxe

Um zu Aussagen zur Wirksamkeitsdauer der Akupunktur für die Prophylaxe der Migräne zu kommen, müssen die Ergebnisse zu verschiedenen Endpunkten und Zeitpunkten mit den Studiencharakteristika wie der Behandlungsdauer und -intensität in eine Zusammenschau gebracht werden. Dabei soll die nachfolgend in Tabelle 3 dargestellte Übersicht einen Einstieg bieten.

Tabelle 3: Anzahl der Akupunktursitzungen sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studie	Anzahl der Akupunktursitzungen und Behandlungsdauer (Zeitpunkt mit Datenerhebung)									
	Anzahl	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6	Monat 7	Monat 10	
Allais 2002	12	(X)			(X)		(X)			
Giannini 2021	12	(X)				(X) ^a (X) ^a				
Naderinabi 2017	30	(X)	(X)	(X)						
Nie 2019	14	(X)			(X)					
Yang 2011	24	(X)								
<div></div>	Monat mit Behandlung									
<div></div>	Monat mit Nachbeobachtung									
(X) Zeitpunkt mit Datenerhebung										
a. Daten nicht berücksichtigt, da zu hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 30 %)										

Was die Durchführung der manuellen Akupunktur betrifft, zeigt die Tabelle 10 mit den Interventionsbeschreibungen, dass

- in allen Studien mindestens eine Anzahl von 12 Sitzungen verteilt über 3 (z. B. Nie 2019) bis hin zu 6 Monaten (Allais 2002) erfolgte,
- in 2 Studien eine höhere Anzahl von Sitzungen (24 und 30) auf 3 Monate (Yang 2011, Naderinabi 2017) verteilt wurden,
- der sich hieraus ergebende Behandlungsrhythmus in abnehmender Intensität von 30 Sitzungen über 3 Monate bis gestaffelt mit verteilten 12 Sitzungen über 6 Monate war und
- dass die Akupunktur entweder in abnehmender Frequenz gestaffelt war (Allais 2002, Giannini 2021, Nie 2019) oder in den anderen Studien in fester Folge stattfand.

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

- wie in der ergänzenden Ergebnisdarstellung im Abschnitt 4.7.1 aufgeführt für den Zeitraum 1 bis 2 Monate nach Randomisierung Ergebnisse für 2 Endpunkte aus 2 herangezogenen Studien, die keinen statistisch signifikanten bzw. einen möglicherweise irrelevanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ergeben,
- für den Zeitraum 3 bis 4 Monate nach Randomisierung Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der manuellen Akupunktur (komplexer Migräne-Score, gesundheitsbezogene

Lebensqualität, migränebedingte Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und Kopfschmerzhäufigkeit), sowie

- für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung (Studie Allais 2002) keine Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen oder Schaden der Akupunktur.

Für die Frage, wann mit einem Wirkungseintritt der manuellen Akupunktur und einer medikamentösen Migräneprophylaxe zu rechnen ist, existieren über die oben skizzierten Daten hinaus Ergebnisse aus RCTs [50,54] 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 Unterschiede zugunsten der Akupunktur zeigen.

Für den Aspekt der Nachhaltigkeit der Wirkung der Akupunktur als Migräneprophylaxe liegen verwertbare Ergebnisse ausschließlich aus 1 Studie vor: Nie 2019 berichtet 1 Monat nach 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 frühen Erhebungszeitpunkten aus 2 einbezogenen RCTs keine Vorteile der Akupunktur 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
- nur 1 der 5 Studien (Allais 2002) einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten untersuchte und sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den Gruppen ergab
- über den Zeitraum von 6 Monaten nach Randomisierung hinaus keine Evidenz vorliegt und
- sich wegen der Heterogenität der Studien und der Akupunkturdurchführung darin kein eindeutiges Muster erkennen lässt, welche genaue Anzahl an Behandlungssitzungen in welchem Rhythmus und welcher Verteilung über die Zeit einen besonders hohen Nutzen in der Migräneprophylaxe erreichen kann.

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 5 Studien hoch. Auch die Ergebnisse aus den italienischen und iranischen Studien tragen in dieser Bewertung zum Fazit eines höheren Nutzens und geringeren Schadens der manuellen Akupunktur bei, wenngleich 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 5 einbezogenen RCTs, bei der alle Kriterien des Verzerrungspotenzials mit niedrig bewertet wurden - mit Ausnahme der in diesem Falle nicht möglichen Verblindung. Das Verzerrungspotential 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 ältere Medikamente eingesetzt

Eine Einschränkung der Übertragbarkeit ergibt sich daraus, dass in den 5 Studien mit verwertbaren Daten ausschließlich ältere Medikamente wie Flunarizin oder Topiramaten zu Einsatz kamen und zudem Studien mit den in Deutschland häufig zunächst eingesetzten 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. [55,56], [57-59]]. Daher ist es möglich, dass eine Evidenzgrundlage unter Einbezug von Studien zum Vergleich der Akupunktur mit den neuen CGRP-Antikörpern oder Betablockern zu einer anderen Nutzen-Schaden-Abwägung führen würde.

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. Für die Studien Allais 2002 und Nie 2019 fehlen in den Publikationen explizite Angaben dazu, ob eine Kontraindikation gegen Betablocker 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 [60]. 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.

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, Kopfschmerztagen) ein besonders wichtiges Ziel einer prophylaktischen Behandlung ist. Die Bedeutung der Häufigkeitsreduktion von Migränetagen bzw. -attacken wird auch durch Ergebnisse aus Patientenpräferenzstudien [49] 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 2 der 5 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-steroidalen 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

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. Diese Schlussfolgerung beruht insbesondere darauf, dass sich bezüglich der Nutzenendpunkte Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen der Akupunktur ergaben und hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Akupunktur abgeleitet wurde. Es lagen keine geeigneten Studien zur Migräneprophylaxe mit dem Vergleich der manuellen Akupunktur und der Behandlung mit den in Deutschland häufig eingesetzten Betablockern sowie den neueren CGRP-Antikörpern vor. Daher bleibt das Bewertungsergebnis auf den Vergleich mit (einigen) älteren Medikamenten begrenzt und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist eingeschränkt.

Die Auswertungen der Studien mit unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungsdauer ergeben statistisch signifikante Vorteile der Akupunktur im Sinne von Anhaltspunkten bei verschiedenen Endpunkten in einem Zeitraum bis 4 Monate nach Studienbeginn. Hingegen gibt es für den Zeitpunkt 6 Monate nach Studienbeginn keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Akupunktur im Vergleich mit einer medikamentösen Prophylaxe. Für spätere Zeitpunkte lagen keine verwertbaren Daten zur Beurteilung der Wirksamkeitsdauer der manuellen Akupunktur vor.

Für die zweite Fragestellung der Bewertung, nämlich den Vergleich der Akupunktur mit keiner medikamentösen Behandlung bei Menschen, bei denen eine solche Behandlung wegen Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, lagen keine geeigneten Studien vor. Somit ergibt sich für diese Population kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der Akupunktur für die Prophylaxe der Migräne.

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 vier Betroffene konsultiert.

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

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.

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 Akupunkturnadeln 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
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [61] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [62] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>	

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 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 [63], 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 [64] 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 [65].

- 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. [66]. 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 [67] 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 eingestufte Effekt 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		
				konkludente Effekte ^a		
			Metaanalyse statistisch signifikant	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.

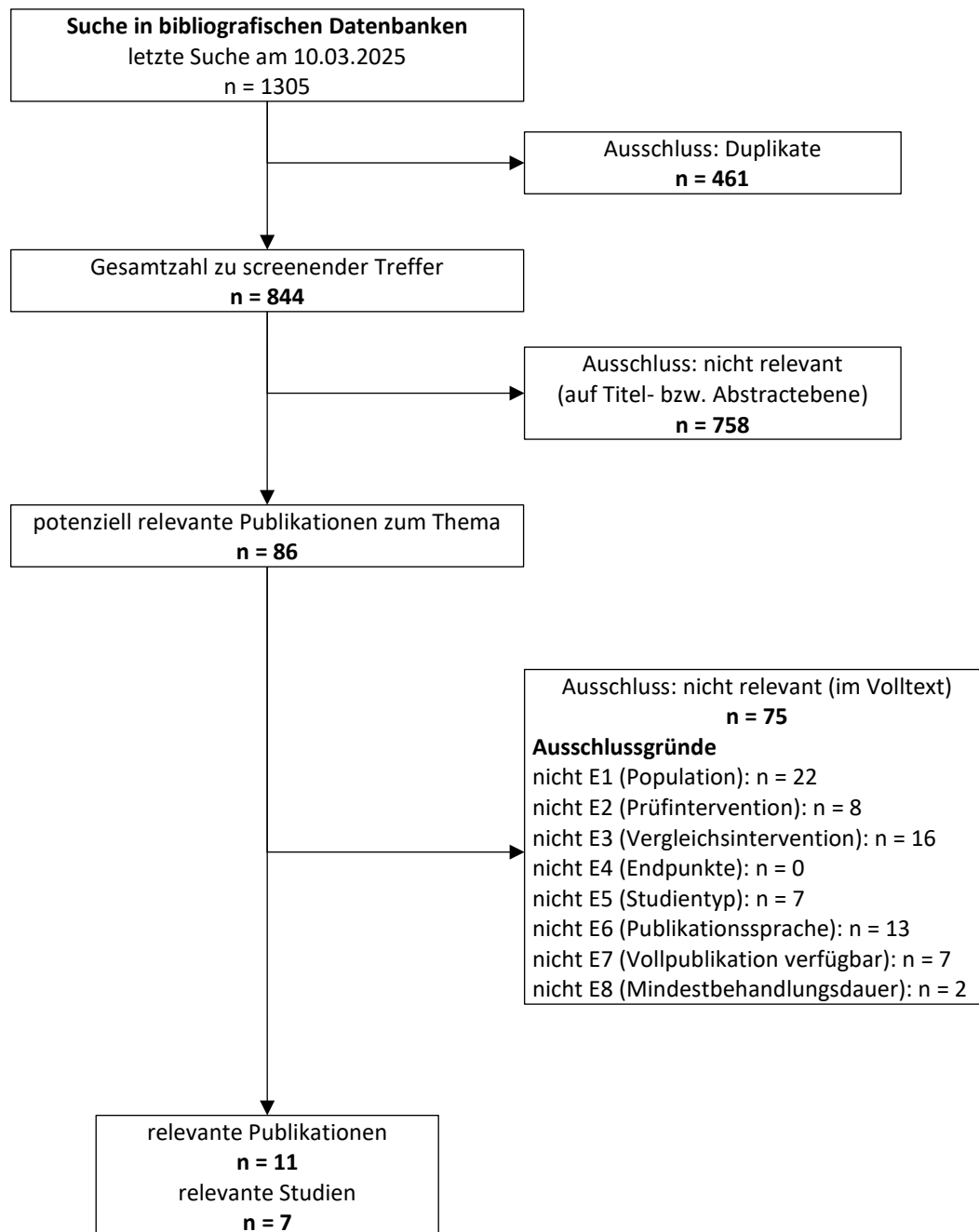


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

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
Naderinabi 2017	IRCT201404146186N3	Iranian Registry of Clinical Trials [44]	nein
Streng 2006	ISRCTN18249834	ISRCTN [68]	nein
Diener 2006	ISRCTN52683557	ISRCTN [69]	nein
Yang 2011	NCT01096420	ClinicalTrials.gov [43]	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 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 7 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 [70]	nein
Giannini 2021	ja [35]	nein
Naderinabi 2017	ja [41]	ja [44] / nein
Nie 2019	ja [71]	nein
Yang 2011	ja [42,72]	ja [43] / nein
nicht berücksichtigte Studien		
Diener 2006 ^a	ja [39,74-76]	ja [69] / nein
Streng 2006 ^a	ja [40]	ja [68] / nein
a. keine verwertbaren Daten; Der Unterschied im Anteil von Personen mit fehlenden Daten war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe 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: [46,47]	RCT	70	unklar ^a (12/2022)
<p>a. Geplantes Studienende (12/2022) ist überschritten; im Registereintrag wird die Studie als „recruiting“ angegeben.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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
Giannini 2021	Gruppe A: Akupunktur Gruppe B: individualisierte Medikation	135	Italien 2012–2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Monate ▪ 7 Monate ▪ 10 Monate 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migränehäufigkeit sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutschmerzmittelgebrauch ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Depression ▪ Angst ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Auswertungszeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
Naderinabi 2017	Gruppe A: Akupunktur Gruppe B: Onabotulinumtoxin A Gruppe C ^b : Valproinsäure	162	Iran 03/2014 bis 02/2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Monat nach Behandlungsende ▪ 2 Monate nach Behandlungsende ▪ 3 Monate nach Behandlungsende 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migräneintensität sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migränehäufigkeit ▪ Akutschmerzmittelgebrauch ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ 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

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Auswertungszeitpunkte	Relevante Endpunkte ^a
Yang 2011	Gruppe A: Akupunktur Gruppe B: Topiramat	66	Taiwan 08/2008 bis 01/2011	▪ 12 Wochen	primär: ▪ Migränehäufigkeit sekundär: ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ Akutschmerzmittelgebrauch ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Depression ▪ Angst ▪ Nebenwirkungen
<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. Der 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
Giannini 2021	<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 (GV20, ST8, BL2, GB4, GB8) ▪ Nacken (GB20) ▪ Rücken (BL12) ▪ Unterarmaußenseite (SJ5) ▪ Hand (LI4) ▪ Fuß (LR3) ▪ Unterschenkel (GB34) ▪ Sprunggelenk (SP6) <p><u>Anzahl Nadeln pro Sitzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 + 6 (optional) <p><u>Anzahl Sitzungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Sitzungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Woche 2-mal/Woche ▫ 2.–10. Woche 1-mal/Woche <p><u>Zeitraum der Behandlung mit Akupunktur:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 Wochen <p><u>Akupunkteurinnen/Akupunkteure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akupunkteure bezeichnet als hoch qualifizierte Ärztinnen und Ärzte (Mitglieder der Medizingesellschaft für Akupunktur Bologna – Italienisch-Chinesische Schule für Akupunktur), die dort die gleiche Ausbildung in Akupunktur und Chinesischer Medizin erhielten 	<p>Individualisierte pharmakologische Behandlung</p> <p><u>Medikament^b:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amitriptylin (Antidepressivum) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosierung: 25–50 mg/Tag ▪ Flunarizin <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosierung: 5 mg/Tag ▪ Riboflavin (Vitamin B2) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosierung: 400 mg/Tag ▪ Topiramat (Antiepileptikum) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosierung: 100 mg/Tag ▪ Propranolol (Betablocker) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosierung: 40–80 mg/Tag <p><u>Zeitraum der medikamentösen Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Monate 	<p>Akutmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
Naderinabi 2017	<p>Akupunktur</p> <p><u>Behandlungsform:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ individualisiert <p><u>Behandelte Körperregionen/Akupunkturpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kopf (GB15, GB14, GB10, GB8, GV20, EX-HN5) ▪ Nacken (GB20) ▪ Unterarmaußenseite (SJ5) ▪ Hand (LI4) ▪ Fuß (GB41, LR3) <p><u>Anzahl Nadeln pro Sitzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 bis 12 <p><u>Anzahl Sitzungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 Sitzungen in 30 Tagen, 2 Zyklen und 1 Woche Pause zwischen den Zyklen <p><u>Zeitraum der Behandlung mit Akupunktur:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 67 Tage <p><u>Akupunkturinnen/Akupunkteure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung durch einen einzigen erfahrenen Akupunkteur 	<p>Vergleichsgruppe 1</p> <p><u>Medikament:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Injektion von Onabotulinumtoxin A (XEOMIN) in 31 Triggerzonen im Gesicht und in perikranialer Muskulatur <p><u>Dosierung:</u></p> <p>insgesamt 155 Einheiten gemäß PREEMPT Phase 3 Zulassungsstudie [77]</p> <p>Vergleichsgruppe 2</p> <p><u>Medikament:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valproinsäure (Antiepileptikum) <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 500 mg/Tag <p><u>Zeitraum der medikamentösen Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate 	<p>Akutmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein Schmerzmittel (Kompositum aus Acetaminophen, Ibuprofen und Koffein) erlaubt

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) Oberschenkel (SP10) Unterschenkel (ST36, ST40, SP9) Sprunggelenk (SP6) Fuß (LR3, KI3, GB43) abgesehen von median gelegenen Punkten bilateral <p><u>Anzahl Nadeln pro Sitzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 12 + 24 (optional) <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>Akupunkteurinnen/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</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: Topiramat (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>Zeitraum der medikamentösen Behandlung:</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

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

Studie	Intervention ^a	Vergleich ^a	Begleittherapie ^a
<p>a. Es werden nur solche Informationskategorien dargestellt, zu denen Informationen vorliegen.</p> <p>b. Nur die 5 häufigsten verwendeten pharmakologischen Behandlungen wurden hier aufgelistet. Zu den weiteren Behandlungen zählen Atenolol, Pizotifen, Valproinsäure, Neutrazeutika (Magnesium L-Tryptophan, Niacin [Vitamin B3], Vitamin D, Parthenium, and Coenzym Q10), Duloxetine + Coenzym Q10 und Flunarizin + Riboflavin, die alle anteilig bei den Verordnungen $\leq 4,5$ % lagen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; TCM: Traditionelle Chinesische Medizin</p>			

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrsseitige 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 ≥ 2 Jahre ▫ ≥ 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) ▪ Akupunkturvorerfahrung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorige Behandlung mit Akupunktur oder anderen Geist/Körper-Behandlungen
Giannini 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Angaben zur Migräne <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diagnose einer episodischen Migräne mit und ohne Aura nach der Definition der IHS 2013 ▪ keine Migräneprophylaxe in den letzten 3 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwere psychiatrische Erkrankung ▫ Alkohol- oder Drogenabhängigkeit ▫ schwere andauernde körperliche Krankheit
Naderinabi 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 20 bis 60 Jahre ▪ Angaben zur Migräne: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diagnose einer chronischen Migräne nach ICHD 3 der IHS 2013 ▪ normale Leberfunktion ▪ normale Gerinnung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ gleichzeitiger Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch und andere Kopfschmerzarten ▫ Opiummissbrauch ▫ akute oder frühere neurologische Erkrankungen, inkl. Epilepsie ▫ Neuropathie und Myopathie ▫ Myofaszielles Schmerzsyndrom, nachgewiesen durch Anamnese und / oder dokumentierte paraklinische Tests ▫ Unverträglichkeiten ▪ Medikamentengebrauch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Medikamente zur Migräneprophylaxe in den letzten 3 Monaten (einschließlich Betablocker, Natriumvalproat, trizyklische Antidepressiva, Topiramat, Flunarizin und andere prophylaktische Medikamente) ▫ Botulinumtoxin A ▪ Akupunkturvorerfahrung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ erhaltene Akupunktur

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
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 ▪ Akupunkturvor Erfahrung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Akupunkturbehandlung während den letzten 12 Monaten

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

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.)
Giannini 2021							
Akupunktur	69	33,6 (17,4)	84,1 / 15,9	episodisch	8,6 ^e (3,2) ^e	MIDAS: 20 ^f (14 bis 42) ^f	23,9 (10,0)
individualisierte Medikation	66	34,7 (16,5)	84,8 / 15,2	episodisch	8,3 ^e (2,7) ^e	MIDAS: 22 ^f (8,5 bis 44,5) ^f	24,3 (9,8)
Naderinabi 2017							
Akupunktur	50	37,2 (7,3)	58 / 42	chronisch	21,26 ^e (6,84) ^e	VAS: 8,56 (1,29)	10,34 (5,46)
Botulinumtoxin A	50	36,8 (7,4)	54 / 46	chronisch	23,56 ^e (6,46) ^e	VAS: 8,9 (1,24)	9,22 (5,31)
Nie 2019							
Akupunktur	45	39,1 (4,8)	73,3 ^g / 26,6 ^g	episodisch	4,22 ^h (1,21) ^h	4,13 ⁱ (1,01) ⁱ	4,6 (1,0)
Flunarizin	45	38,9 (5,0)	71,1 ^g / 28,9 ^g	episodisch	4,20 ^h (1,13) ^h	4,21 ⁱ (1,22) ⁱ	4,9 (1,3)
Yang 2011							
Akupunktur	33	47,6 (7,4)	90,9 ^g / 9,1 ^g	chronisch	21,3 ^e (1,6) ^e	MIDAS: 60,7 (6,7)	13,2 (3,5)
Topiramat	33	48,1 (6,4)	87,9 ^g / 12,1 ^g	chronisch	21,0 ^e (1,4) ^e	MIDAS: 60,1 (5,1)	13,5 (4,5)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

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)
<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. Tage pro Monat</p> <p>f. Median (IQR)</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. Punktwert aus dem komplexen Migräne-Score für die Domäne Häufigkeit, ein Punktwert von 4 bedeutet 3 bis 4 Migräneattacken pro Monat</p> <p>i. Punktwert aus dem komplexen Migräne-Score für die Domäne Intensität, ein Punktwert von 4 bedeutet, dass der Schmerz körperliche Aktivitäten beeinträchtigt</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
Giannini 2021	ja	unklar	nein	nein	nein	ja	hoch
Naderinabi 2017	ja	unklar	nein	nein	ja	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 Verzerrungspotential.							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Kopfschmerzhäufigkeit

Ergebnisse zu Kopfschmerztagen pro Monat

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Tage pro Monat mit Migräne/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	k. A. ^f
Topiramat	33	21,0	1,4	k. A.	k. A.	-7,9	3,6	[k. A.; k. A.] ^f ; < 0,01 ^g
Giannini 2021 (EM)								
Akupunktur	57	8,58	3,21	6,43	3,45	k. A.	k. A.	k. A. ^f
individualisierte Medikation	46	8,29	2,72	6,27	4,01	k. A.	k. A.	
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. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung c. eigene Berechnung d. Negative Werte bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe. e. eigene Berechnung (t-Test) f. Angabe im nachfolgenden Forest Plot g. aus der Publikation übernommener p-Wert (t-Test) 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								

Akupunktur vs. Medikamentöse Prophylaxe
Tage pro Monat mit Migräne/Kopfschmerz, 3 bis 4 Monate

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

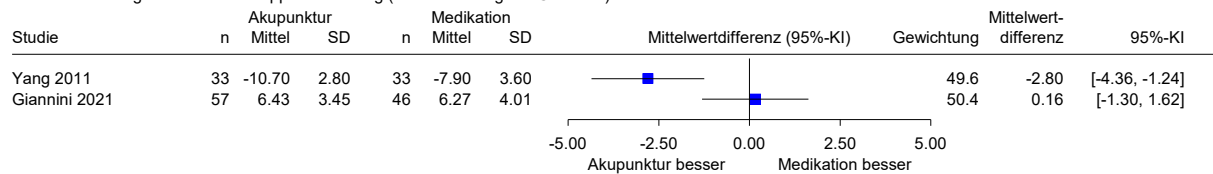


Abbildung 2: Kopfschmerztage pro Monat – 3 bis 4 Monate

Ergebnisse zu Kopfschmerzattacken pro Monat

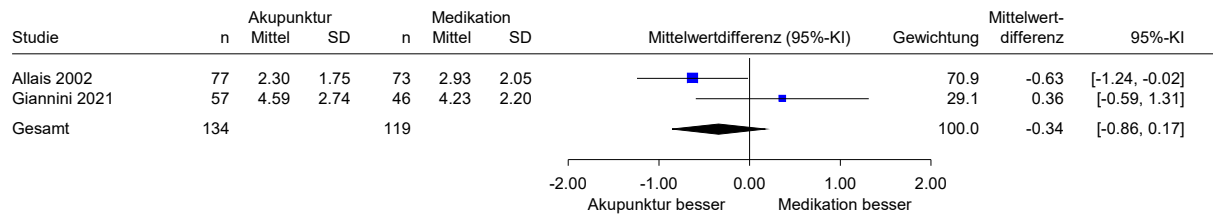
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl Migräne-/Kopfschmerzattacken pro Monat

Auswertungszeitpunkt	N ^a	Werte		Werte Studienende		Intervention vs. Vergleich
Studie		Studienbeginn				
Studienarm		MW	SD	MW	SD	MWD ^{b, c} [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^d
3 bis 4 Monate nach Randomisierung						
Allais 2002 (EM)						
Akupunktur	77	6,40	0,67 ^e	2,30	0,20 ^e	k. A. ^f
Flunarizin	73	6,10	0,62 ^e	2,93	0,24 ^e	[k. A.; k. A.] ^f ; < 0,05 ^g
Giannini 2021 (EM)						
Akupunktur	57	5,72	2,33	4,59	2,74	
individualisierte Medikation	46	5,82	2,12	4,23	2,20	k. A. ^f
6 Monate nach Randomisierung						
Allais 2002 (EM)						
Akupunktur	77	6,40	0,67 ^e	2,05	0,22 ^e	-0,27
Flunarizin	73	6,10	0,62 ^e	2,32	0,27 ^e	[-0,95; 0,41] 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. Angabe in nachfolgender Abbildung zur Metaanalyse</p> <p>g. aus der Publikation übernommener p-Wert (t-Test)</p> <p>EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>						

Akupunktur vs. Medikamentöse Prophylaxe

Anzahl Migräne-/Kopfschmerzattacken pro Monat, 3 bis 4 Monate

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.93$, $df=1$, $p=0.087$, $I^2=65.9\%$
Gesamteffekt: Z-Score=-1.30, $p=0.193$

Abbildung 3: Kopfschmerzattacken pro Monat – 3 bis 4 Monate

Ergebnisse zu Therapieresponse

Tabelle 16: Anteil Patientinnen und Patienten mit Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen jedweder Intensität 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	k. A. ^d		< 0,01 ^e
Giannini 2021 (EM)									
	57	20 ^a	34,8	46	15 ^a	33,3	k. A. ^d		0,477 ^f
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 [78]])									
d. Angabe im nachfolgenden Forest Plot									
e. aus der Publikation übernommener p-Wert (Fisher-Exakt-Test)									
f. aus der Publikation übernommener p-Wert (Chi-Quadrat-Test)									
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									

Akupunktur vs. Medikamentöse Prophylaxe
Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen jedweder Intensität um > 50%, 3 bis 4 Monate
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

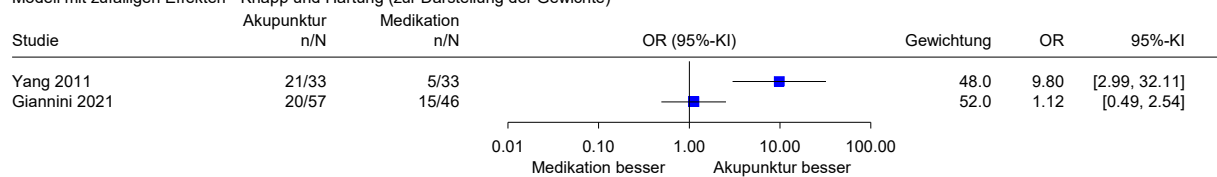


Abbildung 4: Rückgang Kopfschmerztage (Kopfschmerz jedweder Intensität) um mehr als 50 % – 3 bis 4 Monate

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
<p>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.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Werte größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.</p> <p>d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [78]])</p> <p>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</p>							

A3.3.2 Kopfschmerzintensität

Ergebnisse zu Kopfschmerzintensität (Kategorien)

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Migräne-/Kopfschmerzintensität

Auswertungszeit- punkt	Akupunktur		Flunarizin		Akupunktur vs. Flunarizin
Studie Schmerz- intensität	N ^a	Anzahl bei Studienende	N ^a	Anzahl bei Studienende	p-Wert ^c
	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)

Auswertungszeit-raum Studie Score/Teil-Score Studienarm	N ^b	Werte zu Studienbeginn		Werte zu Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
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 (mehrsseitige Tabelle)

Auswertungszeit-raum	N ^b	Werte zu Studienbeginn		Werte zu Auswertungs-zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich
Studie								
Score/Teil-Score								
Studienarm		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
<p>a. Der Score wird in dem von Zheng [45] 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)

Auswertungszeit- punkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich
Studie								
Studienarm		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^{c, d} [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^e
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>								

ADL-Einschränkungen (Arbeit/Freizeit)

Tabelle 21: Ergebnisse – Anteil Patientinnen und Patienten mit kopfschmerzbedingten Ausfalltagen (Arbeit/Freizeit)

Auswertungszeitpunkt Studie	Akupunktur		Onabotulinumtoxin A			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	Odds Ratio ^{a, b}	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^c	
	n	%	n	%				
3 bis 4 Monate nach Randomisierung								
Naderinabi 2017 (CM)								
	50	5 ^a 10	50	12 ^a 24	0,35	[0,11; 1,09]	0,068	
a. eigene Berechnung								
b. Werte kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die manuelle Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Migräneprophylaxe.								
c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [78]])								
CM: chronische Migräne; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten								

A3.3.6 Depression

Depression

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Depression

Auswertungszeit- punkt Studie	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		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	16,4	3,3	k. A.	k. A.	-7,7	4,8	-2,10 [-3,97; -0,23]; 0,028 SMD: -0,55 [-1,04; -0,05] ^g
Topiramat	33	16,8	2,7	k. A.	k. A.	-5,6	2,4	
<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. Depression bestimmt mit BDI-II-Instrument</p> <p>g. Das 95 %-KI überdeckt die Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.</p> <p>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</p>								

A3.3.7 Angst

Dieser Endpunkt, der eine wichtige und typische psychische Komorbidität der Migräne umfasst, wurde in der Studie Giannini 2021 mit der Zung-Skala zur Angst zwar erhoben, jedoch wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsendes gar keine verwertbaren Ergebnisse berichtet und für die Zeitpunkte 3 und 6 Monate danach einzig erklärt, es seien keine Unterschiede vorhanden gewesen. Bei Yang 2011 wurde (siehe 4.5.6) neben dem Beck Depression Inventar II (BDI II) auch die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Die HADS umfasst die Subskalen Angst und Depression. In Yang 2011 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 Depression beziehen. Somit lagen insgesamt für diese Bewertung keine verwertbaren Daten zum Endpunkt Angst vor.

A3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)^a
(mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)^a
(mehreseitige Tabelle)

Studie	N ^b	Werte		Werte		Änderung		Intervention vs. Vergleich
		Studienbeginn		Auswertungs-zeitpunkt		verglichen zu Studienbeginn ^c		
Auswertungszeitpunkt		MW	SD	MW	SD	MW	SD	
SF-36-Domäne Studienarm								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 [2,94; 9,46]; < 0,001 SMD: 0,93 [0,42; 1,43]
Topiramat	33	63,1	6,0	k. A.	k. A.	9,8	4,7	
emotionale Rollenfunktion								
Akupunktur	33	48,9	11,3	k. A.	k. A.	27,8	10,7	10,30 [6,00; 14,60]; < 0,001 SMD: 1,16 [0,64; 1,69]
Topiramat	33	49,4	10,6	k. A.	k. A.	17,5	6,2	
psychisches Wohlbefinden								
Akupunktur	33	55,5	7,3	k. A.	k. A.	22,2	6,4	11,20 [8,03; 14,37]; < 0,001 SMD: 1,72 [1,15; 2,29]
Topiramat	33	55,7	8,0	k. A.	k. A.	11,0	6,5	
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 5 Studien ist die Erfassung und / oder Ergebnisdarstellung von Nebenwirkungen für die Prüf- und Vergleichsintervention sehr unterschiedlich erfolgt.

In 3 Studien (Allais 2002, Naderinabi 2017, Yang 2011) fanden sich mit konkreten vergleichenden Nebenwirkungsdaten und Aussagen zum Schweregrad der häufigsten Nebenwirkungen ausreichend verwertbare Angaben. In 2 Studien 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.

Naderinabi 2017 gibt an, dass es keine Studienabbrüche wegen schwerer Nebenwirkungen gegeben habe und dass statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten in der Akupunkturgruppe im Vergleich mit der Botulinumtoxin A-Gruppe Nebenwirkungen gehabt hätten (6 % vs. 22 %, $p = 0,021$). Nebenwirkungen der manuellen Akupunktur seien – ohne Häufigkeitsangaben – lokale Blutungen oder Hämatombildungen gewesen und bei der Botulinumtoxin A-Gruppe gravierendere Ereignisse wie initiale Augenlidlähmung, maskenhafte Versteifung und Asymmetrie der Gesichtsmuskulatur. In der Akupunkturgruppe traten Nebenwirkungen somit seltener auf und waren weniger gravierend als in der Botulinumtoxin A-Gruppe.

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 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 den anderen 2 Studien zu Nebenwirkungen waren nicht verwertbar:

Giannini 2021 erwähnt für die Behandlungsphase und die ersten 4 Monate nach Randomisierung in Bezug auf Studienabbrüche nur, dass in 4 Fällen die manuelle Akupunktur nicht toleriert wurde (ohne Angabe, ob durch z. B. Angst oder durch Nebenwirkungen bedingt) und 2 Personen wegen Nebenwirkungen der medikamentösen Migräneprophylaxe ausschieden (1 Fall mit durch Flunarizin ausgelöster Depression, 1 Fall mit durch Topiramat ausgelöstem Leberenzymanstieg im Blut).

Nie 2019 gab einzig an, dass in den 4 Monaten Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer „bei den Prozeduren“ keine UEs auftraten.

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

- die in 3 Studien berichteten verwertbaren Ergebnisse konsistent statistisch signifikant zugunsten der Akupunktur ausgefallen sind
- die in diesen 3 Studien bei der Akupunktur am Häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen weniger gravierend waren und
- in keiner Studie berichtet wurde, dass durch die manuelle Akupunktur SUEs auftraten

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 Migräne-/Kopfschmerzattacken pro Monat

Tabelle 24: Ergebnisse < 3 Monate nach Randomisierung – Stetige Analysen

Auswertungszeitpunkt Studie Studienarm	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte zum Auswertungszeit- punkt		Intervention vs. Vergleich
		MW	SE	MW	SE	MWD ^{b, c} [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^d
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 ;
Flunarizin	73	6,10	0,62	4,10	0,42	0,046
<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. Das Konfidenzintervall liegt nahe am Nulleffekt. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.</p> <p>EM: episodische Migräne; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SE: Standardfehler</p>						

Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens, ADL-Einschränkungen (Arbeit/Freizeit)

Tabelle 25: Ergebnisse < 3 Monate nach Randomisierung – Binäre Analysen

Endpunkt 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	%			
Anteil Patientinnen und Patienten mit kopfschmerzbedingten Ausfalltagen (Arbeit/Freizeit)									
Naderinabi 2017 (CM)									
	50	5 ^a	10	50	6 ^a	12	0,81	[0,23; 2,87]	0,836
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 [78]])									
CM: chronische Migräne; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									

A3.4.2 Akutschmerzmittelgebrauch

Ergebnisse zum Akutschmerzmittelgebrauch (Häufigkeit)

Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit des Akutschmerzmittelgebrauchs^a
(mehrsseitige Tabelle)

Auswertungszeit- punkt Studie	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.	k. A. ^h	k. A. ^h	< 0,05 ⁱ
Flunarizin	73	9,5	11,2	6,70	0,56 ^g	k. A.	k. A.			
Naderinabi 2017 (CM)										
Akupunktur	50	14,56	5,62	3,12	3,67	k. A.	k. A.	k. A. ^h		
Botulinumtoxin A	50	17,76	6,18	5,92	3,78	k. A.	k. A.			
3 bis 4 Monate nach Randomisierung										
Allais 2002 (EM)										
Akupunktur	77	9,7	10,9	4,2	0,40 ^j	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A. ^h	> 0,05 ⁱ
Flunarizin	73	9,5	11,2	4,5	0,46 ^j	k. A.	k. A.			

Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit des Akutschmerzmittelgebrauchs^a
(mehrsseitige Tabelle)

Auswertungszeit- punkt Studie	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
Giannini 2021 (EM)										
Akupunktur	57	8,17	4,71	6,34	4,90	k. A.	k. A.			
Individualisierte Medikation	46	8,25	4,27	6,31	4,54	k. A.	k. A.		k. A. ^h	
Naderinabi 2017 (CM)										
Akupunktur	50	14,56	5,62	3,34	3,96	k. A.	k. A.		k. A. ^h	
Botulinumtoxin A	50	17,76	6,81	6,32	3,25	k. A.	k. A.			
Nie 2019 ^k (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	k. A. ^h	k. A. ^h	< 0,01 ⁱ
Topiramat	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 ^j	k. A.	k. A.	-0,10	[-1,34; 1,14]	0,874
Flunarizin	73	9,5	11,2	4,4	0,45 ^j	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), der Anzahl der Akutmedikationen (Giannini 2012 ¹) oder der Anzahl von Gelegenheiten („times“) mit Akutschmerzmittelgebrauch (Naderinabi 2017, 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. aus der Publikation übernommen										
h. Angabe in nachfolgender Abbildung zur Metaanalyse										
i. aus der Publikation übernommener p-Wert (t-Test)										
j. Standardfehler										
k. 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. Daher werden sie hier nur dargestellt, aber nicht für die Metaanalysen zu diesem Endpunkt berücksichtigt.										
l. aus der Publikation übernommener p-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest)										

Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Häufigkeit des Akutschmerzmittelgebrauchs^a
(mehrsseitige Tabelle)

Auswertungszeit- punkt Studie	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
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										

Akupunktur vs. Medikamentöse Prophylaxe
Akutschmerzmittelgebrauch pro Monat, 1 bis 2 Monate
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

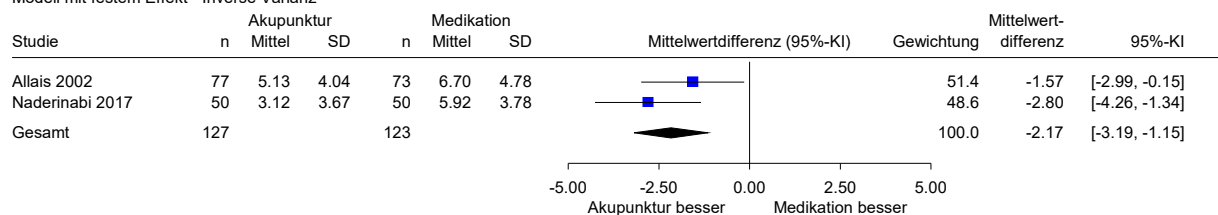


Abbildung 5: Akutschmerzmittelgebrauch – 1 bis 2 Monate

Akupunktur vs. Medikamentöse Prophylaxe
Akutschmerzmittelgebrauch pro Monat, 3 bis 4 Monate

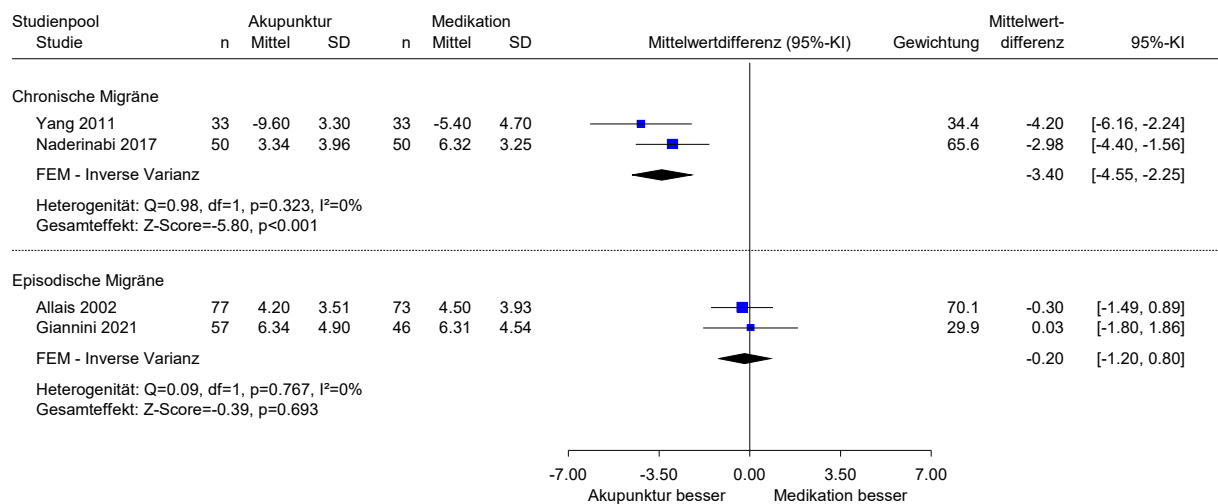


Abbildung 6: Akutschmerzmittelgebrauch – 3 bis 4 Monate

Ergebnisse zum Akutschmerzmittelgebrauch (Wegfall)

Tabelle 27: Ergebnisse – Anteil Patientinnen und Patienten ohne Akutmedikation

Auswertungszeitpunkt	Akupunktur			Prophylaktische Medikation			Intervention vs. Vergleich		
Studie	N	Patientinnen und Patienten		N	Patientinnen und Patienten		Odds Ratio ^{a, b}	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^c
	n	%		n	%				
1 bis 2 Monate nach Randomisierung									
Naderinabi 2017 (CM)									
	50	41 ^a	82,0 ^a	50	34 ^a	68,0 ^a	2,14	[0,84; 5,46]	0,120
3 bis 4 Monate nach Randomisierung									
Naderinabi 2017 (CM)									
	50	41 ^a	82,0 ^a	50	10 ^a	20,0 ^a	18,22	[6,70; 49,55]	< 0,001
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
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 [78]])									
CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									

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 [39] und die Studie Streng 2006 [79] 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 5 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 [80] 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 [81], die die Wirkung einer prophylaktischen Migränebehandlung auf die Vermeidung von (insbesondere Triptan-bedingtem) kritischen Akutschmerzmittelgebrauch und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz 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-Augenprinzip 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 RCT 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.

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. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne; S1-Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0_030057_LL_Migra%CC%88ne_2024_V6.3_1717579084651.pdf.
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. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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).
40. 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>.
41. 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. <https://doi.org/10.22088/cjim.8.3.196>.
42. 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>.
43. Kuang Tien General Hospital. Acupuncture in Chronic Migraine: A Randomized Controlled Trial [online]. 2013 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01096420>.
44. Vice chancellor of Guilan University of Medical Sciences. The comparison of treatment effect between acupuncture and botox injection effects on prevention of chronic migraine among patients referred to pain clinic of Poursina hospital in 2014 [online]. [Zugriff: 11.04.2025]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/6615>.
45. Zheng XY. Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine (Trial). Peking: China Medical Science and Technology Press; 2002.
46. 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.ccebtcm.org.cn/en-US/Home/ProjectView?pid=cccf6d38-85aa-432d-bd72-19472f4162dc>.

47. 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>.
48. Indonesia University. Acupuncture as Migraine Prophylaxis in Reducing Frequency, Duration and Intensity of Migraine With Minimum Acupoint, Seen up to Eight Weeks From Baseline [online]. 2020 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04509141>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. acis Arzneimittel. Flunarizin acis [online]. 2021 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. neuraxpharm Arzneimittel. Topiramat-neuraxpharm; Fachinformation. 2019.
54. 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>.
55. 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.
56. 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>.
57. Lilly. Galcanezumab [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
58. Novartis Pharma. Erenumab [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
59. Teva. Fremanezumab [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

60. 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>.
61. 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.
62. 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>.
63. 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>.
64. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
65. 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.
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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>.
70. 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>.
71. Nie L, Cheng J, Wen Y et al. The Effectiveness of Acupuncture Combined with Tuina Therapy in Patients with Migraine. *Complementary Medical Research* 2019; 26(3): 182-194. <https://doi.org/10.1159/000496032>.

72. 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>.
73. 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>.
74. Endres HG, Diener HC, Maier C et al. Acupuncture for the treatment of chronic headaches. [German]. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(3): A114-122.
75. 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>.
76. 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>.
77. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50(9): 1406-1418. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x>.
78. Andrés AM, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis* 1994; 17(5): 555-574.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. 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.

83. 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. Türkiye 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 Anesthesiol 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. 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.
7. 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>.
8. 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.
9. 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>.
10. Kubiena G, Nissel H, Porenta G et al. Acupuncture and migraine. (A follow-up study). [German]. Deutsche Zeitschrift für Akupunktur 1992; 35(6): 140-148.
11. 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.
12. 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>.

13. 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>.
14. Turk Z, Moser I. Acupuncture in the treatment of chronic headache. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 1988; 5: 119-121.
15. 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>.
16. 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'artère 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 Júnior JA, Carne i Cladellas X et al. The long-lasting response of acupuncture treatment for migraine prophylaxis: 44 weeks' post-treatment follow-up. *Cephalalgia* 2005; 25(10): 942-943.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 [82] – 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	acupunctur*
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 [83] – 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 [82] – 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*)