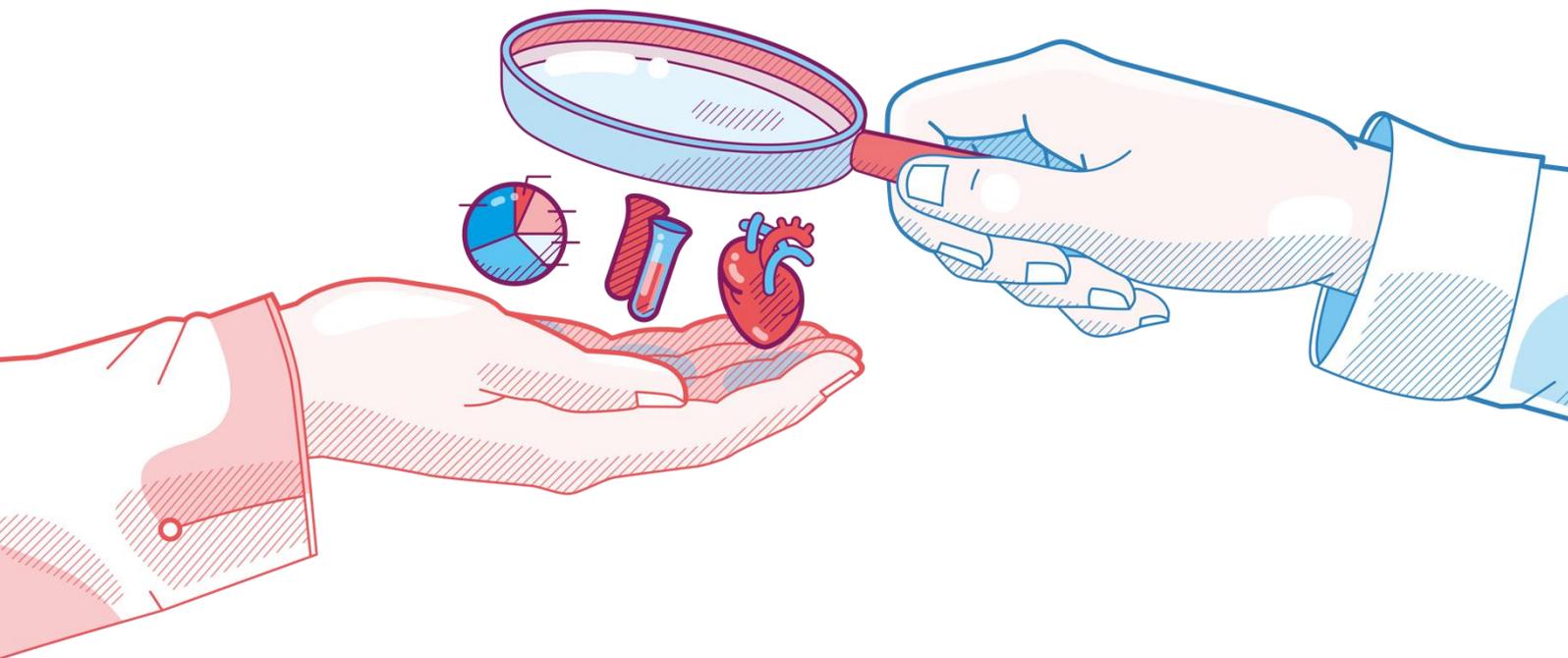


**EVIDENZ AUSFÜHRLICH**

## **Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe**



---

## **Autorinnen und Autoren**

Dr. rer. medic. Tanja Rombey

Fachgebiet Management im Gesundheitswesen, Technische Universität Berlin, Berlin

Monika Becker

Stephan Rieks

Dr. sc. hum. Sandra Janatzek

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

## **Reviewerin**

Dr. med. Michaela Eikermann

Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2023

## **Herausgeber**



Medizinischer Dienst Bund (KÖR)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: [office@md-bund.de](mailto:office@md-bund.de)

Internet: <https://www.md-bund.de>

## Gliederung

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1 Problemstellung</b>	<b>9</b>
1.1 Erkrankung	9
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Rationale für die IGeL	11
1.4 Methode	12
1.5 Kosten	13
1.6 Projekthistorie	13
<b>2 Methoden</b>	<b>14</b>
2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	14
2.2 Recherche	14
2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien	15
2.4 Datenextraktion und -synthese	15
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1 Ergebnisse der Recherchen	17
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	20
3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen	20
3.2.2 Relevante Primärstudien	33
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	39
<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
4.1 Evidenz zum Nutzen	57
4.2 Evidenz zum Schaden	59
<b>5 Empfehlungen aktueller Leitlinien</b>	<b>60</b>
<b>6 Diskussion</b>	<b>62</b>
6.1 Limitationen	64
<b>7 Fazit</b>	<b>65</b>
<b>8 Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>9 Anhang</b>	<b>74</b>

9.1	Recherchestrategien	74
9.2	Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	78
9.3	Forest Plots	82

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA .....	18
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien .....	19
Abbildung 3: Ansprechrate (Ende der Behandlung).....	82
Abbildung 4: Kopfschmerz-Scores (Ende der Nachbeobachtungszeit) .....	82
Abbildung 5: Drop-out aufgrund unerwünschten Ereignisses .....	82
Abbildung 6: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis.....	82
Abbildung 7: Anzahl Patienten mit schweren unerwünschten Ereignis .....	83
Abbildung 8: Migräneattacken (Ende der Behandlung).....	83
Abbildung 9: Migräneattacken (Ende der Nachbeobachtungszeit) .....	83
Abbildung 10: Migränetage (Ende der Behandlung).....	83
Abbildung 11: Ansprechrate (Ende der Behandlung).....	83
Abbildung 12: Ansprechrate (Ende der Nachbeobachtungszeit) .....	84
Abbildung 13: Kopfschmerzintensität (Ende der Behandlung) .....	84
Abbildung 14: Migräneattacken (Ende der Behandlung).....	84
Abbildung 15: Migräneattacken (Ende der Nachbeobachtungszeit) .....	84
Abbildung 16: Migränetage (Ende der Behandlung).....	85
Abbildung 17: Migränetage (Ende der Nachbeobachtungszeit) .....	85
Abbildung 18: Ansprechrate (Ende der Nachbeobachtungszeit).....	85
Abbildung 19: Kopfschmerzintensität (Ende der Nachbeobachtungszeit) .....	86

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für den Ausschluss im Selektionsprozess .....	17
Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen .....	21
Tabelle 3: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen – Studien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien erfüllen.....	28
Tabelle 4: AMSTAR 2 Bewertung der potenziellen Leitreviews .....	31
Tabelle 5: Charakteristika der relevanten Einzelstudien.....	34
Tabelle 6: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB) .....	37
Tabelle 7: Ergebnisse Akupunktur vs. medikamentöse Prophylaxe (Leitreview: 5 Studien, Einzelstudie(n): 1).....	40
Tabelle 8: Übersicht über die medikamentöse Prophylaxe der im Leitreview eingeschlossenen Primärstudien.....	44
Tabelle 9: Ergebnisse Akupunktur vs. keine prophylaktische Behandlung/Warteliste (Leitreview: 5 Studien, Einzelstudie(n): 1) .....	45
Tabelle 10: Ergebnisse Akupunktur vs. Sham-Akupunktur (Leitreview: 15 Studien, Einzelstudie(n): 1) .....	51
Tabelle 11: Übersicht der Nutzennachweise - Nutzen.....	58
Tabelle 12: Übersicht der Nutzennachweise - Schaden.....	60
Tabelle 13: aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	61
Tabelle 14: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	66

## Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ARC	Acupuncture in Routine Care
ART	Acupuncture Randomized Trials
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
d. h.	das heißt
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERAC	German Acupuncture Trials
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IHS	International Headache Society
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
inkl.	inklusive
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRSI	Non-randomized studies of interventions
OR	Odds Ratio
PICO	Population – Intervention – Control - Outcome

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
u. a.	unter anderem
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
vs.	versus

# 1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe“. Es geht dabei um klassische Körperakupunktur mit Nadeln bei Erwachsenen. Daher werden die Elektroakupunktur oder Akupunktur mit elektrischer Stimulation sowie die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Folgenden nicht betrachtet.

## 1.1 Erkrankung

Bei der Migräne handelt es sich um eine primäre Kopfschmerzart, die durch wiederkehrende Attacken mit einer Dauer von 4 bis 72 Stunden gekennzeichnet ist [1]. Typischerweise haben die Betroffenen mäßig bis starke, einseitige, pulsierende Schmerzen, die durch körperliche Aktivität verstärkt werden können und mit Übelkeit und/oder Empfindlichkeit gegenüber Licht und Lärm einhergehen können [1]. Gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) zählt die Migräne zu den episodischen und paroxysmalen Krankheiten des Nervensystems [2], zu denen auch die Epilepsie und sonstige Kopfschmerzsyndrome, wie Spannungskopfschmerz und Cluster-Kopfschmerz gehören. Man unterscheidet die Migräne insbesondere nach „gewöhnlicher Migräne“ bzw. Migräne ohne Aura mit dem ICD-Kode G43.0 und nach „klassischer Migräne“ bzw. Migräne mit Aura mit dem ICD-Kode G43.1 [2]. Letzteren gehen sogenannte Aurasymptome voraus (d. h. reversible visuelle, sensorische oder sonstige Symptome des Zentralnervensystems) [1].

Die folgenden Symptome werden in der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) der International Headache Society als diagnostische Kriterien für eine Migräne ohne Aura aufgeführt [1]:

„A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen

B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten

C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:

1. einseitige Lokalisation
2. pulsierender Charakter
3. mittlere oder starke Schmerzintensität
4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung

D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:

1. Übelkeit und/oder Erbrechen
2. Photophobie und Phonophobie

E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.“

Eine wahrscheinliche Migräne ohne Aura liegt vor, wenn die Merkmale B bis E erfüllt sind, aber bisher weniger als fünf Attacken aufgetreten sind [1].

Für die Migräne mit Aura werden in der ICHD die folgenden Symptome als diagnostische Kriterien gelistet [1]:

„A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen

B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome:

1. visuell
2. sensorisch
3. Sprechen und/oder Sprache
4. motorisch
5. Hirnstamm
6. retinal

C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:

1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über  $\geq 5$  Minuten hinweg
2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf
3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an
4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv
6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten

D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.“

In der ICHD wird außerdem die chronische Migräne aufgeführt und als Kopfschmerz beschrieben, „der über mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens 8 Tagen/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist.“ Die Definition bzw. Existenz der chronischen Migräne ist allerdings umstritten, da sie sich nur sehr schwer von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen abgrenzen lässt [3], welche zum Beispiel durch einen Übergebrauch von Schmerzmitteln entstehen und ähnliche Symptome wie die Migräne aufweisen. Tatsächlich führt ein Medikamentenentzug bei etwa 50 % aller Patientinnen und Patienten mit einer vermeintlich chronischen Migräne dazu, dass sie zur episodischen Migräne zurückkehren [1].

Die genauen Ursachen und die Pathogenese von Migräne wurden bis heute nicht vollständig erforscht, jedoch gibt es Konsensus darüber, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umwelt- und psychologische Faktoren hierbei eine Rolle spielen [4]. So werden genetische Faktoren vor allem für die Anfälligkeit einer Person für Migräne verantwortlich gemacht [5] und Umweltfaktoren, wie Stress, Ernährung oder das Wetter, als Auslöser von Migräne-Attacken [4]. Es wird vermutet, dass eine Migräne-Attacke mit der Überaktivität von Nervenzellen im Hirnstamm beginnt, welche das trigemino-vaskuläre System aktiviert und entzündliche Vorgänge an den Blutgefäßen im Gehirn auslöst [4, 6, 7]. Daraufhin werden Schmerzsignale an den Hirnstamm gesendet und es entstehen die charakteristischen pulsartigen Kopfschmerzen [7].

## 1.2 Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzarten weltweit [8]. In Deutschland beträgt die Prävalenz einer (selbstberichteten) Migräne bzw. wahrscheinlichen Migräne 23,5 % [9]. Diese Daten basieren auf einer von Oktober 2019 bis März 2020 durchgeführten Befragung von 5.009 Erwachsenen mit deutschem Wohnsitz. Frauen waren häufiger betroffen als Männer (28,4 % versus 18,0 %) und jüngere Personen häufiger als ältere Personen. Der Anteil war am höchsten bei unter 30-Jährigen (bei Frauen) bzw. 30-39-Jährigen (bei Männern) und nahm mit steigendem Alter kontinuierlich ab.

Insgesamt erfüllten 10,8 % der Befragten (14,8 % der Frauen und 6,0 % der Männer) alle diagnostischen Kriterien der ICHD [1]. Davon hatten 37,2 % der Befragten (32,1 % der erkrankten Frauen und 42,9 % der erkrankten Männer) Migräne mit Aura. Bei 11,1 % der Erkrankten lag eine chronische Migräne vor und bei 88,9 % eine episodische. Einige Befragte wiesen sowohl Symptome der Migräne als auch des Spannungskopfschmerzes auf. Die Kopfschmerzhäufigkeit (Anzahl der Kopfschmerztage/Monat) betrug durchschnittlich  $4,0 \pm 6,2$  Tage bei Frauen und  $4,4 \pm 6,6$  Tage bei Männern. Die Kopfschmerzdauer betrug bei Frauen durchschnittlich  $1,3 \pm 1,1$  Tage und bei Männern  $0,8 \pm 0,7$  Tage. Die Kopfschmerzintensität wurde von mehr als der Hälfte der Befragten (61,3 % der Frauen und 54,5 % der Männer) als stark angegeben.

## 1.3 Rationale für die IGeL

Die Behandlung leichter und mittelstarker akuter Migräneattacken sollte in erster Linie mit einfachen, rezeptfreien Schmerzmitteln mit den Wirkstoffen Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naratriptan, Paracetamol oder Phenazone bzw. mit Koffein enthaltenden Kombinationspräparaten erfolgen [10]. Dabei ist zu beachten, dass ein langfristiger, übermäßiger Schmerzmittelgebrauch zu medikamenteninduzierten Kopfschmerzen mit ähnlichen Symptomen wie bei der Migräne führen kann [1, 11]. In Deutschland gibt es bei 1,9 % der Menschen mit Migräne Anzeichen für medikamenteninduzierte Kopfschmerzen [9].

Zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne werden in einer aktuellen deutschen S1-Leitlinie die Betablocker Propranolol oder Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin, die Antiepileptika Valproinsäure oder Topiramaten oder das Antidepressivum Amitriptylin empfohlen [12]. Allerdings ist Valproinsäure in Deutschland derzeit nicht primär zur Migräne-Prophylaxe zugelassen und daher nur verordnungsfähig, wenn die Therapie mit allen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [13]. Bei allen oben genannten Medikamenten sind lebensqualitätsmindernde Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, häufig [12]. Darüber hinaus lässt sich ihre Wirksamkeit erst nach einigen Monaten feststellen, was sich negativ auf die Akzeptanz seitens der Patientinnen und Patienten auswirkt [14]. Daher muss der Nutzen bzw. Schaden der medikamentösen Prophylaxe gut mit dem sich aus der Migräne ergebenden Schaden (Leidensdruck, Einschränkungen der Lebensqualität und Risiko eines Medikamentenübergebrauchs) abgewogen werden [12].

Seit 2019 sind bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetag/monat außerdem monoklonale Antikörper zur Migräneprophylaxe zugelassen. Derzeit umfasst das die Wirkstoffe Eptinezumab, Fremanezumab, Erenumab und Galcanezumab [15, 16, 17, 18]. Für Fremanezumab und Galcanezumab ist eine Kostenerstattung durch die GKV möglich, wenn erwachsene Patientinnen und Patienten auf eine medikamentöse Therapie mit den Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol,

Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin, Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen [15, 17]. Für Eptinezumab wurde in einem aktuellen Beschluss des G-BA kein Zusatznutzen festgestellt [16]. Eine Kostenerstattung zulasten der GKV ist für Erenumab ohne Vortherapien möglich [18]. Allerdings sind etwaige Langzeitriskien noch unbekannt und es liegen noch keine Studien vor, welche die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe direkt untereinander verglichen haben [14]. Insgesamt nehmen nur 4,7 % der Personen mit Migräne (bzw. 9,8 % mit chronischer Migräne) in Deutschland Medikamente zur Vorbeugung ihrer Kopf- oder anderer Schmerzen ein [9].

Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne sollte entsprechend der aktuellen deutschen Leitlinie immer in Kombination mit nicht-medikamentösen Maßnahmen erfolgen, wie etwa regelmäßiger aerober Ausdauersport und psychologische Verfahren (z. B. Entspannungsverfahren, Biofeedback, kognitive Verhaltenstherapie, Übungen zur Schmerzbewältigung oder Stressmanagement) [12]. Nicht-medikamentöse Verfahren zur Prophylaxe der Migräne haben eine höhere Akzeptanz als medikamentöse Verfahren [19]. Daher sind sie auch bei Patientinnen und Patienten indiziert, die eine medikamentöse Prophylaxe ablehnen oder nicht vertragen.

In Europa war die Akupunktur die häufigste nicht-medikamentöse Behandlung für Kopfschmerzen nach der Physiotherapie [8]. In Deutschland macht die Akupunktur 1,8 % aller 2018 in Anspruch genommenen IGeL aus [20]. Behandlungen bei chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule oder bei chronischen Schmerzen in mindestens einem Kniegelenk bei Gonarthrose sind hier ausgenommen, da diese seit 01.01.2007 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden dürfen [21, 22].

## 1.4 Methode

Die Akupunktur zählt zu den Behandlungsmethoden der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM). Sie hat zahlreiche Anwendungsgebiete, ist das weltweit verbreitetste alternativmedizinische Verfahren und wurde 2012 in 113 von 133 befragten Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation angewendet [23].

Die Idee der klassischen Körperakupunktur ist es, Störungen des Energieflusses zu beseitigen, indem Nadeln in sogenannte Leitbahnen (Meridiane) der Lebensenergie (Qi) gestochen werden. In der TCM werden knapp 400 solcher Akupunkturpunkte, in welche die Nadeln gestochen werden können, gezählt. Bei einer Sitzung werden bis zu 20 Nadeln gesetzt. Die Dauer der Sitzung variiert zwischen 20 und 40 Minuten, je nachdem, wie viele Nadeln gesetzt werden. Die Anzahl der Sitzungen wird individuell bestimmt. Bei den Kassenleistungen „chronische Schmerzen der Lendenwirbelsäule“ und „chronische Schmerzen in mindestens einem Kniegelenk“ sind bis zu 10 Sitzungen innerhalb von maximal 6 Wochen und in begründeten Ausnahmefällen bis zu 15 Sitzungen innerhalb von maximal 12 Wochen vorgesehen [21]. Verwandte Methoden der klassischen Körperakupunktur mit Nadeln sind lokale Anwendungen, wie beispielweise die Ohrakupunktur bzw. Auriculotherapie nach Nogier und Verfahren ohne Nadeln, wie die Elektroakupunktur, Laserakupunktur, Farbpunktur nach Peter Mandel oder Akupressur.

In Deutschland darf die Akupunktur nur von Ärztinnen und Ärzten, Heilpraktikerinnen und Heilpraktikern und Hebammen mit einer entsprechenden Ausbildung erbracht und privat abgerechnet werden. Damit Ärztinnen und Ärzte die Zusatzbezeichnung „Akupunktur“ führen dürfen, müssen sie

eine 200-stündige Zusatz-Weiterbildung absolvieren sowie eine Facharztanerkennung in einem Gebiet der unmittelbaren Patientenversorgung aufweisen [24]. In der Qualitätssicherungsvereinbarung Akupunktur sind die fachlichen, räumlichen und apparativen Voraussetzungen sowie die Anforderungen an die Durchführung und an die Dokumentation für die Ausführung und Abrechnung von Leistungen der Akupunktur in der vertragsärztlichen Versorgung bei chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule und chronischen Schmerzen in mindestens einem Kniegelenk geregelt [25].

Um die Akupunktur als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen zu können, ist es darüber hinaus notwendig, Kurse in Schmerztherapie und psychosomatischer Grundversorgung zu absolvieren [21].

## 1.5 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 269 „Akupunktur (Nadelstich-Technik) zur Behandlung von Schmerzen“ (einfacher Satz: € 11,66 je Sitzung) bzw. über die Ziffer 269a „Akupunktur (Nadelstich-Technik) mit einer Mindestdauer von 20 Minuten zur Behandlung von Schmerzen“ (einfacher Satz: € 20,40 je Sitzung) abgerechnet [26]. Der sogenannte GOÄ-Steigerungsfaktor darf bei ärztlichen Leistungen gemäß § 5 Abs. 1 GOÄ zwischen 1,0 und 2,3 liegen. Ein höherer Steigerungsfaktor bis zum 3,5-fachen Satz ist mit einer für die Patientinnen und Patienten nachvollziehbaren Begründung möglich. Unter bestimmten Bedingungen können auch darüberhinausgehende Honorarvereinbarungen getroffen werden [27]. Neben der eigentlichen Akupunkturbehandlung können weitere Kosten zum Beispiel im Bereich der Beratung oder der Anamnese anfallen. Im Jahr 2018 zahlten Patientinnen und Patienten durchschnittlich 133,50 € für eine Akupunktur-Behandlung [20].

## 1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 12.01.2012 veröffentlicht. Die erneute Bewertung erfolgt im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung.

## 2 Methoden

### 2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt.

**Population (E1):** Erwachsene mit episodischer Migräne (mit und ohne Aura) seit mindestens 12 Monaten

**Intervention (E2):** Klassische Körperakupunktur mit Nadeln ohne elektrische Stimulation zur prophylaktischen Behandlung, mindestens 1-mal pro Woche, mindestens 6 Behandlungen insgesamt

**Kontrollintervention (E3):** keine prophylaktische Behandlung/Warteliste bzw. Standardversorgung, Sham-Akupunktur (Nadeln werden nicht in Akupunkturpunkte gestochen oder keine Haut-Penetration), medikamentöse Prophylaxe über mindestens 8 Wochen mit einem in Deutschland zugelassenem Präparat (Metoprolol, Propanolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Erenumab, Fremanezumab oder Galcanezumab)

**Zielgrößen (Outcome) (E4):** Veränderung der Beschwerden (z. B. Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität und -dauer, Migräneattacken, Ansprechrate, Kopfschmerz-Scores), Schmerzmittelbedarf und unerwünschte Ereignisse

**Studiendesign (E5):** (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche) randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

**Publikationssprache (E6):** Englisch oder Deutsch

### 2.2 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 15.03.2021. Eine Aktualisierungsrecherche wurde am 14.03.2022 durchgeführt. Da der vorliegende Bericht die Aktualisierung einer vorangegangenen Evidenzsynthese darstellt, bei der die Recherche am 29.09.2011 erfolgt ist, wurde der Suchzeitraum ab 01.01.2011 limitiert. Es gab keine sonstigen Limitationen, wie z. B. Altersgruppe oder Versorgungskontext.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Die letzte Recherche erfolgte am 19.12.2022. Da die aktuellste Recherche des Leitreviews am 20.01.2016 erfolgt ist, wurde der Suchzeitraum auf 01.01.2015 bis 19.12.2022 limitiert.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 09.05.2023. Hierbei werden Leitlinien recherchiert und ausgewählt, die aus Deutschland stammen oder auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Daher erfolgt eine Einschränkung auf Leitlinien, aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in Anhang 9.1 dargestellt.

## 2.3 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte durch eine Person. Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten Evidenzsynthesen einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR II-Instrument unterzogen [28]. Relevante Primärstudien, die ein randomisiertes Studiendesign hatten, wurden mit dem Cochrane Risk of Bias Tool bewertet [29]. Es wurden nur Ergebnisse zu Endpunkten berichtet, die auf mindestens 70 % der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmenden basieren. Werden weniger Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt, erscheint das Verzerrungspotential als zu groß, sodass die Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind.

## 2.4 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person in standardisierte Tabellen. Die Ergebnisse des Leitreviews und der einzelnen Studien wurden nach Vergleich gruppiert und je Endpunkt und Zeitpunkt tabellarisch beschrieben. Lagen Bewertungen zur Qualität der Evidenz zu Ergebnissen des Leitreviews vor, die mittels der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [30] erstellt wurden, wurden diese mit aufgeführt. Die möglichen Abstufungen lauten: hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig.

Darüber hinaus wurde für jeden Vergleich, Endpunkt und Zeitpunkt (sofern sinnvoll) eine Meta-Analyse durchgeführt, um die Ergebnisse der im Leitreview eingeschlossenen und neu identifizierten Einzelstudien quantitativ zusammenzufassen. Hierbei wurde der Methodik des Leitreviews gefolgt. Für stetige Zielgrößen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) als Effektschätzer berechnet und mit einem 95 %- Konfidenzintervall angegeben. Werte  $< 0$  stellen dabei einen Vorteil der Akupunktur gegenüber der Kontrollintervention dar. Für dichotome Werte wurden Quotenverhältnisse (engl. Odds Ratios, OR) oder Relative Risiken (RR) als Effektschätzer berechnet und mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Bei Schadensendpunkten stellten Werte  $< 1$  einen Vorteil der Akupunktur gegenüber der Kontrollintervention dar, bei Nutzenendpunkten hingegen Werte  $> 1$ . Die Ergebnisse waren statistisch signifikant, wenn sowohl die obere als auch die untere Grenze des 95 %-KI jenseits der 0 bzw. 1 lagen.

Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde außerdem die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet. Die Bewertung erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [31]: Bei stetigen Zielgrößen wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, wenn die obere Grenze des 95 %-KI für die SMD vollständig unterhalb  $- 0,2$  lag. Bei Responderanalysen mit adäquatem Responsekriterium, wie z. B. der Ansprechrates, wurde die klinische Relevanz bereits beim Vorliegen statistischer Signifikanz als gegeben betrachtet. Bei anderen binären Zielgrößen erfolgte eine inhaltliche Bewertung der klinischen Relevanz.

Bei der Bewertung der statistischen Heterogenität zwischen den Studien wurde der Vorgehensweise des Leitreviews gefolgt. Die statistische Heterogenität zwischen den Studien wurde dann als auffällig angesehen, wenn der P-Wert des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität ( $P_{\text{Het}}$ ) kleiner als 0,20 oder der Wert für  $I^2$  größer als 40 % war. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins und Thompson [32] gibt das Verhältnis der Varianz zwischen den Studien zur gesamten Varianz innerhalb der Meta-Analyse an und hat einen Wertebereich von 0 bis 100 %, wobei 0 % keine auffällige Heterogenität bedeutet, aber ab 40 % mindestens von moderater Heterogenität ausgegangen werden muss.

Die grafische Darstellung der Effektschätzer erfolgte über Forest Plots. Alle Meta-Analysen wurden gemäß der Vorgehensweise im Leitreview im Modell mit festen Effekten gerechnet. Bei Vorliegen statistischer Heterogenität wurde ergänzend das Ergebnis der Meta-Analyse im Modell mit zufälligen Effekten dargestellt; dieses war leitend für die Bewertung. Für die metaanalytische Zusammenfassung der neu identifizierten Einzelstudien mit den Ergebnissen des Leitreviews wurde, im Falle statistischer Heterogenität, ausschließlich das Ergebnis der Meta-Analyse im Modell mit zufälligen Effekten berichtet und für die Bewertung herangezogen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der neu identifizierten Einzelstudien mit den Ergebnissen des Leitreviews wurde dann nicht durchgeführt, wenn sie aufgrund von im Forest Plot sichtbarer starker Heterogenität als nicht sinnvoll beurteilt wurde. Für die Berechnungen und grafische Darstellung wurde die Software RevMan (Version 5.4.1) der Cochrane Collaboration genutzt [33]. Die verwendeten Zahlenwerte und Berechnungen wurden durch eine zweite Person überprüft, jedoch wurden die aus dem Leitreview verwendeten Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien nicht mit der Originalquelle abgeglichen. Eigene (Neu-) Berechnungen der Ergebnisse der neu identifizierten Einzelstudien wurden als solche gekennzeichnet.

Auf Basis der Effektrichtung, statistischen Signifikanz sowie Relevanz der Ergebnisse wurden die Ergebnisse schließlich wie folgt zusammengefasst (für die Akupunktur gegenüber dem jeweiligen Vergleich):

- Vorteil: statistisch signifikanter positiver Effekt, Relevanz gegeben
- Nachteil: statistisch signifikanter negativer Effekt, Relevanz gegeben
- weder Vorteil noch Nachteil: statistisch signifikanter Effekt, Relevanz unklar / kein statistisch signifikanter Effekt.

Falls beim Vergleich der Akupunktur mit der medikamentösen Prophylaxe (aktive Kontrolle) weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt wurde, wurden die Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Nichtunterlegenheit der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe untersucht:

- Nichtunterlegenheit gegenüber medikamentöser Prophylaxe: obere Grenze des 95 %-KI liegt bei stetigen Zielgrößen (Effektmaß: SMD) unterhalb von 0,2, bei dichotomen Zielgrößen erfolgte eine inhaltliche Bewertung auf Basis des Konfidenzintervalls

In der abschließenden Betrachtung der Evidenz zum Nutzen und Schaden (siehe 4 Zusammenfassung) erfolgte, falls es Unterschiede zwischen dem Ergebnis für das Ende der Nachbeobachtungszeit und dem Ergebnis am Ende der Behandlung gab, eine inhaltliche Abwägung.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA wurden 110 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess 7 relevante systematische Übersichtsarbeiten und kein HTA-Bericht verblieben, die als relevant für den vorliegenden Bericht betrachtet wurden (siehe Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 265 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess fünf Publikationen zu vier Studien verblieben, die als relevant für den vorliegenden Bericht betrachtet wurden (siehe Abbildung 2).

Die Referenzen der für die Analyse ausgeschlossenen, im Volltext gesichteten Literatur sind in Anhang 9.2 unter dem jeweiligen Ausschlussgrund (siehe Tabelle 1) aufgelistet.

**Tabelle 1: Kriterien für den Ausschluss im Selektionsprozess**

Ausschlussgrund	Erläuterung
<b>Nicht E1</b>	Population entspricht nicht den Einschlusskriterien bzw. Ergebnisse für die Population werden nicht gesondert berichtet
<b>Nicht E2</b>	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
<b>Nicht E3</b>	Kontrollintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
<b>Nicht E4</b>	Outcome entspricht nicht den Einschlusskriterien
<b>Nicht E5</b>	Studiendesign entspricht nicht einer randomisierten Studie (RCT) bzw. einer systematischen Übersichtsarbeit von RCT
<b>Nicht E6</b>	Publikationssprache ist nicht Englisch oder Deutsch

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

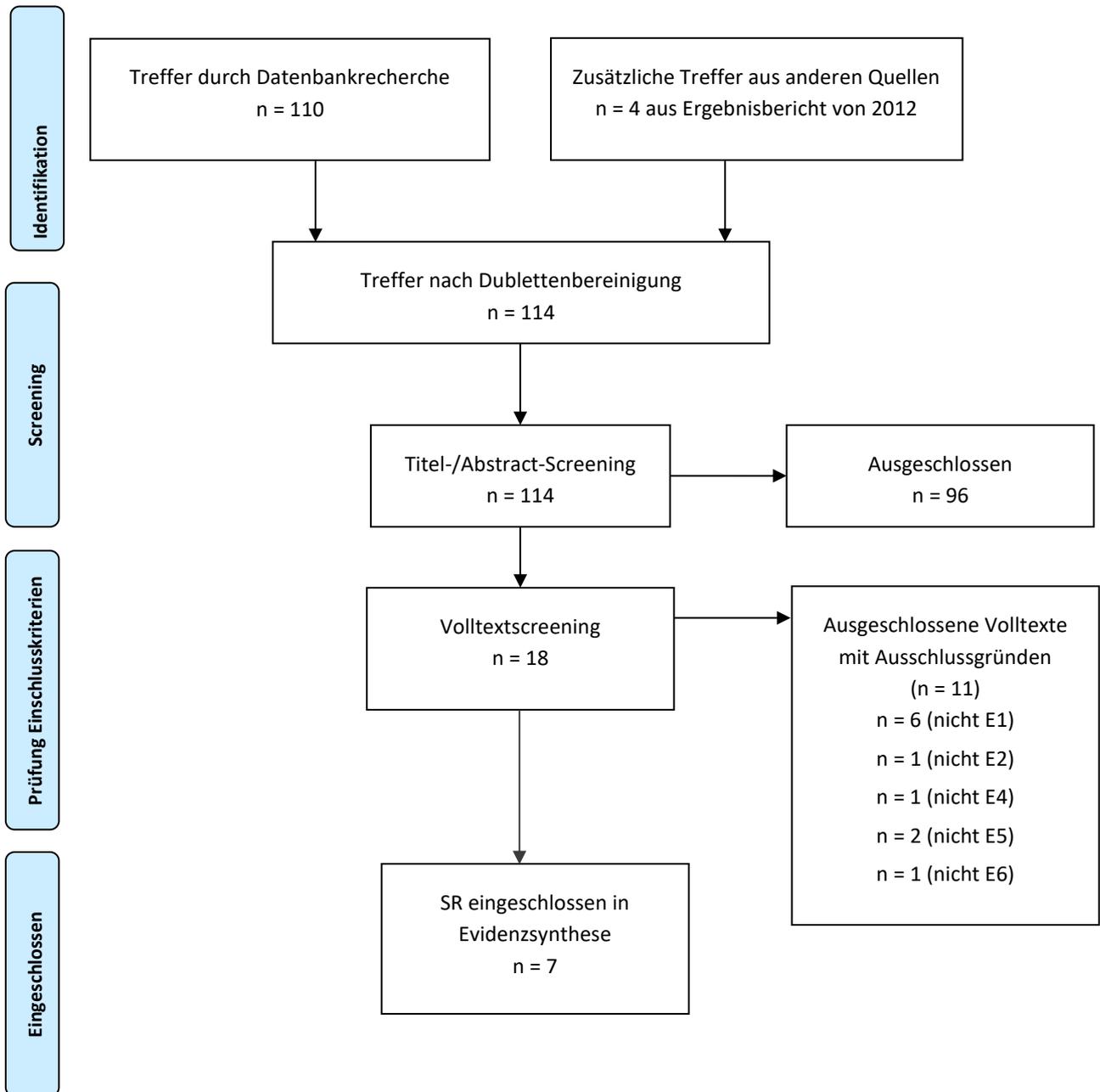
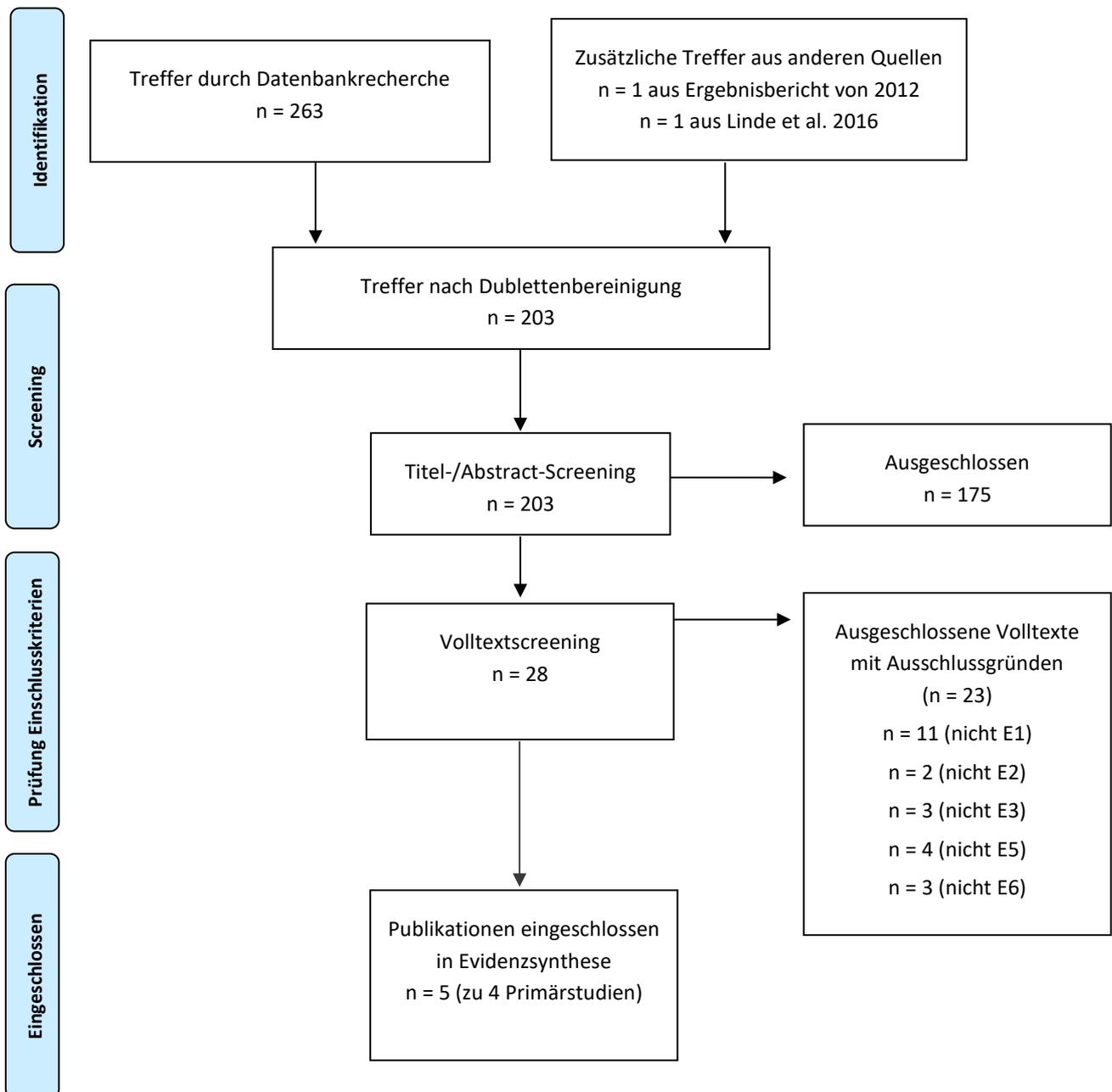


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



## **3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung**

### **3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen**

Es wurden 7 relevante Evidenzsynthesen identifiziert [3, 22, 34, 35, 36, 37, 38], die die Grundlage des vorliegenden Berichts bilden. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthesen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die identifizierten Evidenzsynthesen basieren auf insgesamt 56 Primärstudien, davon 21 Primärstudien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien (siehe Kapitel 2.1) erfüllen. Eine detaillierte Auflistung des jeweiligen Studienpools findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 2: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienelektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, Vickers A, White AR. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev 2016. [3]	<p>Population: Erwachsene mit episodischer Migräne</p> <p>Intervention: Akupunktur</p> <p>Kontrollintervention: Keine prophylaktische Behandlung, Sham-Akupunktur, medikamentöse Prophylaxe</p> <p>Outcome: mindestens 1 der Folgenden: Kopfschmerzhäufigkeit, Ansprechen, Behinderung oder Lebensqualität</p> <p>Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob Akupunktur a) wirksamer ist als keine prophylaktische Behandlung/ausschließlich Routineversorgung; b) wirksamer ist als Sham-Akupunktur (Placebo); und c) genauso wirksam ist wie die medikamentöse Prophylaxe bei der Reduzierung der Kopfschmerzhäufigkeit bei</p>	Einschluss: RCT mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 8 Wochen ab Randomisierung	<p>Quelle 1: Linde et al. 2009 [34]</p> <p>Quelle 2 (Suchzeitraum): CENTRAL (2008 bis Issue 1, 2016), MEDLINE (2008 bis Jan 2016), EMBASE (2008 bis Jan 2016), AMED (1985 bis Jan 2016), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (Feb 2016), ClinicalTrials.gov (Feb 2016), Referenzlisten der eingeschlossenen Studien</p> <p>Keine Einschränkungen</p> <p>Ausführliche Suchstrategien mit MeSH-Terms, Freitext-Suche</p> <p>Anzahl Reviewer: <math>\geq 2</math></p>	<p>Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Anzahl Reviewer: 2, Konsensfindung durch Diskussion</p>	<p>Metaanalyse</p> <p>GRADE-Ansatz</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Teilnehmenden mit episodischer Migräne.				
Xu J, Zhang FQ, Pei J, Ji J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. J Integr Med. 2018;16(5):312-21. [36]	<p>Population: Patientinnen und Patienten mit Migräne ohne Aura gemäß der Definition der International Headache Society (3. Auflage) [39]</p> <p>Intervention: Akupunktur</p> <p>Kontrollintervention: medikamentöse Prophylaxe, Sham-Akupunktur, Placebo</p> <p>Outcome: Kopfschmerzhäufigkeit, Anzahl Kopfschmerztag</p> <p>Fragestellung: Wie ist der therapeutische und prophylaktische Effekt und die Sicherheit der Behandlung mit Akupunktur bei Migräne ohne Aura?</p>	Einschluss: RCT mit mind. 10 Teilnehmenden	<p>Quellen (Suchzeitraum jeweils von Beginn bis Jun 2017):</p> <p>PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, Lilacs, Embase, China National Knowledge Infrastructure, Chongqing VIP, Wanfang Data and Chinese Clinical Trial Registry, Konferenzabstracts, Referenzlisten</p> <p>Keine Einschränkungen</p> <p>Ausführliche Suchstrategien mit MeSH-Terms</p> <p>Anzahl Reviewer: ≥ 2</p>	<p>Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Anzahl Reviewer: 2, Konsensfindung durch Diskussion</p>	<p>Metaanalyse</p> <p>GRADE-Ansatz</p>
Yang Y, Que Q, Ye X, Zheng G. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: a systematic review of randomised	<p>Population: Erwachsene mit Migräne gemäß einer standardisierten Definition, z. B. gemäß der Definition der International Headache Society [39]</p>	Einschluss: RCT mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 4 Wochen	<p>Quellen (Suchzeitraum jeweils von Beginn bis Mai 2014):</p> <p>PubMed, Web of Science, Cochrane Library,</p>	<p>Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Anzahl Reviewer: 2, keine Information bzgl. der Konsensfindung</p>	<p>Metaanalyse</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>controlled trials. Acupunct Med. 2016;34(2):76-83. [37]</p>	<p>Intervention: Akupunktur Kontrollintervention: Sham-Akupunktur Outcome: mindestens 1 klinisches Outcome, z. B. Ansprechen, Kopfschmerzintensität, -häufigkeit oder -dauer, Schmerzmittelgebrauch, Begleitsymptome Fragestellung: Was ist die Effektivität von echter Akupunktur im Vergleich mit Sham-Akupunktur für die Behandlung von Migräne?</p>		<p>Embase, CNKI, Chinese Biomedical Literature Database (Sino-Med), China Science and Technology Journal Database), Wan Fang (inkl. Dissertationen und Konferenzabstracts), Referenzlisten Keine Information bzgl. Einschränkungen Kein Zugriff auf Suchstrategie, da Online Supplement nicht verfügbar Anzahl Reviewer: 2; jedoch unklar, ob Screening unabhängig voneinander erfolgte</p>		
<p>Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2009. [34]</p>	<p>Population: Patientinnen und Patienten mit Migräne Intervention: Akupunktur Kontrollintervention: Keine prophylaktische Behandlung, Sham-Akupunktur, andere aktive Behandlung Outcome: mindestens 1 Kopfschmerz-Outcome</p>	<p>Einschluss: RCT mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 8 Wochen ab Randomisierung</p>	<p>Quelle 1: Melchart 2001 [40] Quelle 2 (Suchzeitraum): Cochrane Pain, Palliative &amp; Supportive Care Trials Register (bis Jan 2008), CENTRAL (bis Issue 4, 2007), MEDLINE (bis Jan 2008), EMBASE (bis Jan 2008), Cochrane Complementary</p>	<p>Cochrane Risk of Bias Tool Anzahl Reviewer: 2, Konsensfindung durch Diskussion</p>	<p>Metaanalyse</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob Akupunktur a) wirksamer ist als keine prophylaktische Behandlung/ausschließlich Routineversorgung; b) wirksamer ist als Sham-Akupunktur (Placebo); und c) genauso wirksam ist wie andere Interventionen bei der Reduzierung der Kopfschmerzhäufigkeit bei Patientinnen und Patienten mit Migräne.		Medicine Field Trials Register (bis Jan 2008), ClinicalTrials.gov (bis Apr 2008), ANZCTR (bis Apr 2008), ISRCTN (früher: <a href="http://www.controlled-trials.com/mrc">http://www.controlled-trials.com/mrc</a> ) (bis Apr 2008)  Keine Informationen bzgl. Einschränkungen  Ausführliche Suchstrategien mit MeSH-Terms, Freitext-Suche  Anzahl Reviewer: 1		
Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 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	Population: Patientinnen und Patienten mit Migräne, die mindestens 6 Monate dokumentiert vorbehandelt sind  Intervention: Körperakupunktur mit Nadeln ohne elektrische Stimulation  Kontrollintervention: Placebo- oder Sham-Akupunktur; optional (als 3. Studienarm): anerkannte	Einschluss: RCT, sonstige klinische Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten und Maßnahmen zur Verblindung  Als Sekundärliteratur berücksichtigt: systematische Übersichtsarbeiten, evidenzbasierte Leitlinien und HTA-Berichte	Quelle 1: Ergebnisse der Modellversuche  Quelle 2: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Akupunktur gemäß § 135 Abs. 1 SGB V	Methodische Kritik und Fazit der Auswertung  Keine Informationen bzgl. der Anzahl der Reviewer, dem Verfahren zur Konsensfindung	Narrative Synthese

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>chronischen Kopfschmerzen, chronischen LWS-Schmerzen, chronischen Schmerzen bei Osteoarthritis. 2007. [22]</p>	<p>Standardtherapie, keine spezifische Therapie</p> <p>Outcome: Wirksamkeit der Akupunktur (genaue Zielparameter wurden nicht a priori definiert)</p> <p>Fragestellung: Auswertung der Literatur bzgl. der Wirksamkeit von Körperakupunktur mit Nadeln ohne elektrische Stimulation bei Migräne</p>		<p>Quelle 3: Cochrane Library (einschließlich NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE, EMBASE, AMED, Biosis, CINAHL, Pedro, GIN, Springer-Verlags-Datenbank, Thieme Verlagsdatenbank, Kluwer Verlags-Datenbank, Karger-Verlagsdatenbank, Referenzlisten</p> <p>Suchzeitraum aller Quellen: Jan 2000 bis Sept 2004</p> <p>Keine Einschränkungen</p> <p>Ausführliche Suchstrategien mit MeSH-Terms, Freitext-Suche</p> <p>Keine Informationen bzgl. der Anzahl der Reviewer</p>		
<p>Sun Y, Gan TJ. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. Anesth Analg.</p>	<p>Population: Erwachsene mit chronischen Kopfschmerzen</p> <p>Intervention: Akupunktur</p>	<p>Einschluss: RCT mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 4 Wochen ab erster Behandlung</p>	<p>Quellen (Suchzeitraum): MEDLINE (1966 bis Nov 2007), CINAHL (bis Nov 2007), CENTRAL (2006), Scopus (bis Nov 2007), Referenzlisten,</p>	<p>Kriterien von Jüni et al. [41, 42] (Vorläufer des Cochrane Risk of Bias Tools) und modifizierte Jadad-Skala (hier als</p>	<p>Metaanalyse</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
2008;107(6):2038-47. [35]	<p>Kontrollintervention: nicht spezifiziert, jedoch Ausschluss von Studien, die verschiedene Formen der Akupunktur vergleichen</p> <p>Outcome: mindestens 1 Kopfschmerz-Outcome</p> <p>Fragestellung: Was ist die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil der Akupunktur bei der Behandlung von chronischen Kopfschmerzen?</p>		<p>Datenbank eines chinesischen Journals</p> <p>Keine Einschränkungen</p> <p>Ausführliche Suchstrategien mit MeSH-Terms, Freitext-Suche</p> <p>Anzahl Reviewer: <math>\geq 2</math></p>	<p>Oxford-Skala bezeichnet) [43]</p> <p>Anzahl Reviewer: 2, Konsensfindung durch Diskussion</p>	
Scott S, Deare J. Acupuncture for Migraine: A Systematic Review. Aust J Acupunct Chin Med. 2006;1(1):3-14. [38]	<p>Population: Patientinnen und Patienten mit Migräne gemäß einer standardisierten Definition, z. B. gemäß der Definition der International Headache Society [44] bzw. des Ad Hoc Komitees [45]</p> <p>Intervention: Akupunktur</p> <p>Kontrollintervention: Keine prophylaktische Behandlung, Sham-Akupunktur, andere Behandlung</p>	Einschluss: RCT ohne weitere Einschränkungen	<p>Quellen (Suchzeitraum jeweils von Beginn bis Mär 2006): MEDLINE, EMBASE, CISCOS, AMED, Cochrane Complementary Medicine Field Trials Register, CENTRAL, Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, von systematischen Übersichtsarbeiten und Büchern über Akupunktur, Schmerz und Kopfschmerz</p>	<p>Jadad-Skala [43], Internal Validity Scale, STRICTA Checkliste [46]</p> <p>Anzahl Reviewer: 2, Konsensfindung durch Diskussion</p>	Metaanalyse

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>Outcome: mindestens 1 klinisches Outcome im Zusammenhang mit Kopfschmerz</p> <p>Fragestellung: Ist Akupunktur wirksamer als keine Behandlung für Migräne, wirksamer als Sham-Akupunktur bzw. Placebo-Akupunktur, oder genau so wirksam wie andere Interventionen, die zur Behandlung und Prophylaxe von Migräne eingesetzt werden?</p>		<p>Keine Einschränkungen</p> <p>Einfache Suchstrategie</p> <p>Anzahl Reviewer: <math>\geq 2</math></p>		

**Tabelle 3: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen – Studien, welche die Kriterien für den Einschluss von Studien erfüllen**

Studie / Publikation	Linde et al. 2016 [3]	Xu et al. 2018 [36]	Yang et al. 2015 [37]	Linde et al. 2009 [34]	Gemeinsamer Bundesausschuss 2007 [22] <sup>a</sup>	Sun et al. 2008 [35] <sup>a</sup>	Scott and Deare 2006 [38]
Alecrim-Andrade 2005 [47, 48]	x			x			x
Alecrim-Andrade 2006 [49]	x			x		x	
Alecrim-Andrade 2008 [50]	x			x			
Allais 2002 [51]	x	x		x		x	x
ARC-Migräne-Studie							
Jena 2008 [52, 53]	x			x			
Bericht: Akupunktur: Das Modellvorhaben [54]					x		
ART-Migräne-Studie							
Linde K 2005[55]	x		x	x		x	x
Bericht: Programm zur Evaluation der Patientenversorgung mit Akupunktur [56]					x		
Ceccherelli 1992 [57, 58]	x			x			x
Facco 2008 [59]	x		x	x			
Facco 2013 [60] <sup>b</sup>	x						
GERAC-Migräne-Studie							

Studie / Publikation	Linde et al. 2016 [3]	Xu et al. 2018 [36]	Yang et al. 2015 [37]	Linde et al. 2009 [34]	Gemeinsamer Bundesausschuss 2007 [22] <sup>a</sup>	Sun et al. 2008 [35] <sup>a</sup>	Scott and Deare 2006 [38]
Böwing 2005 [61]					x		
Diener 2006 [62, 63, 64]	x			x		x	x
Hesse 1994 [65]	x			x			x
Linde M 2000 [66]	x			x		x	x
Linde M 2004 [67]	x		x	x			
Streng 2006 [68]	x			x		x	
Vickers 2004 [69]	x			x	x		x
Vincent 1989 [70]	x			x		x	x
Wallasch 2012 [71]	x		x				
Wang Y 2015 [72]	x						
Weinschütz 1993 [73]	x			x		x	x
Weinschütz 1994 [74]	x			x		x	x
Zhao 2014 [75]	x	x					

a. Aufgelistet sind nur RCT für die Indikation Migräne.  
b. Die Teilnehmenden in der Kontrollgruppe erhielten Valproinsäure, welches in Deutschland lediglich für den Off-Label Gebrauch zugelassen ist.  
Abkürzungen: ARC, Acupuncture in Routine Care; ART, Acupuncture Randomized Trials; GERAC, German Acupuncture Trials.

Die identifizierten Evidenzsynthesen sind heterogen in Bezug auf die untersuchten Fragestellungen und Endpunkte. Trotzdem kommt es zu einigen Überschneidungen im Studienpool. Eine Studie wurde in 6 der 7 Evidenzsynthesen eingeschlossen: Die ART-Migräne-Studie bzw. Linde et al. 2005 [55, 56]. Xu et al. 2018 schließen die Studie nicht ein, da hier der Fokus auf Patientinnen und Patienten mit Migräne ohne Aura lag [36]. Die GERAC-Studie [61] bzw. Diener et al. 2006 [62, 63], für die 2008 ein Erratum erschienen ist [64], sowie die Studie von Allais et al. 2002 [51] wird von 5 der 7 Evidenzsynthesen eingeschlossen.

Insgesamt schlossen die 7 Evidenzsynthesen 56 Primärstudien ein. Allerdings erfüllten 35 der in den Evidenzsynthesen eingeschlossenen Studien nicht die Einschlusskriterien dieser Bewertung (siehe Kapitel 2.1); bei 16 dieser Studien war die Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch. Von den 21 relevanten Primärstudien, welche die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllen, schloss Linde et al. 2016 [76] alle 21 ein.

### 3.2.1.1 Auswahl eines potentiellen Leitreviews

Die 7 identifizierten Evidenzsynthesen behandeln teils verschiedene Fragestellungen und ihr Studienpool überlappt nur bedingt. Der Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses [22] schließt insgesamt am wenigsten Primärstudien ein ( $n = 4$ ) und erfüllt nicht alle Kriterien für eine systematische Übersichtsarbeit. Es wurde beispielsweise keine strukturierte Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien durchgeführt und der Bericht basiert im Falle der ARC-, ART- und GERAC-Studien auf Studienberichten, bei denen es unklar ist, ob sie ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben. Daher kommt dieser Bericht als Leitreview nicht in Frage. Darüber hinaus stellt der neu identifizierte systematische Review von Linde 2016 [3] ein Update des systematischen Reviews von Linde et al. 2009 [34] dar. Linde et al. 2016 [3] schließt dabei 5 neue Studien zusätzlich ein [60, 71, 72, 75, 77] und 5 der in Linde et al. 2009 [34] eingeschlossenen Studien nachträglich aus [78, 79, 80, 81, 82, 83]. Diese 5 nachträglich ausgeschlossenen Studien erfüllen auch nicht die Einschlusskriterien dieses Berichtes. Daher wird Linde et al. 2009 [34] bei der Auswahl eines Leitreviews ebenfalls nicht weiter berücksichtigt.

Von den übrigen 5 systematischen Reviews schließen Linde et al. 2016 [3] die meisten für den Bericht relevanten Primärstudien des Studienpools ein ( $n = 21$ ), gefolgt von Scott et al. 2006 [38] ( $n = 11$ ), Sun et al. 2008 [35] ( $n = 9$ ), Yang et al. 2016 [37] ( $n = 4$ ) und Xu et al. 2018 [36] ( $n = 2$ ). Die Auswahlkriterien von Linde et al. 2016 [3], Scott et al. 2006 [38] und Sun et al. 2008 [35] ähneln einander und sind großzügiger als die Auswahlkriterien von Xu et al. 2018 [36], die nur Studien mit Patientinnen und Patienten mit Migräne ohne Aura eingeschlossen haben, bzw. als die Auswahlkriterien von Yang et al. 2016 [37], die nur Studien zum Vergleich von Akupunktur mit Sham-Akupunktur eingeschlossen haben. Daher sind Linde et al. 2016 [3], Scott et al. 2006 [38] und Sun et al. 2008 [35] bei der Auswahl eines potenziellen Leitreviews Xu et al. 2018 [36] und Yang et al. 2016 [37] vorzuziehen. Allerdings schließen Scott et al. 2006 [38]  $n = 14$  und Sun et al. 2008 [35]  $n = 8$  Studien ein, die die Einschlusskriterien dieser Bewertung (siehe Kapitel 2.1) nicht erfüllen. Das entspricht in beiden Fällen etwa der Hälfte der insgesamt eingeschlossenen Studien und schließt somit die Verwendung von gepoolten Ergebnissen/übergeordneten Schlussfolgerungen für den vorliegenden Bericht aus. Linde et al. 2016 [3] schloss nur 1 Studie ein, die nicht relevant für diesen Bericht ist, da hier eine elektrische Stimulation der Akupunkturnadeln erfolgt ist [77]. Schließlich ist Linde et al. 2016 [3] auch der systematische Review mit der aktuellsten Recherche (Datum der letzten Suche: 20.01.2016; Datum der letzten Update-Suche

(eingeschränkt): April 2018). Aus diesen Gründen wurde Linde et al. 2016 [3] als alleiniger Leitreview ausgewählt. Das Erratum zur Studie von Diener et al. 2006 [64] wird hier bereits berücksichtigt.

### 3.2.1.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Nach dem Vergleich der Fragestellungen und Studienpools wurde nur Linde et al. 2016 als geeignetes Leitreview für diesen Bericht befunden. Der systematische Review wurde einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Bei Linde et al. 2016 [3] handelt es sich um einen Cochrane Review, also einen systematischen Review, der in Zusammenarbeit mit und gemäß den Kriterien von Cochrane erstellt wurde. Diesen Reviews wird generell eine hohe methodische Qualität zugesprochen. Trotzdem weist Linde et al. 2016 [3] einige methodische Defizite auf, darunter vor allem das Fehlen eines Protokolls. Zwar wird ein Protokoll erwähnt und Änderungen protokolliert, jedoch kann dieses nicht in der Cochrane Library gefunden werden. Außerdem wurde nicht erklärt, warum nur RCT eingeschlossen wurden, die Finanzierungsquellen der Primärstudien nicht extrahiert, das Verzerrungspotenzial der Studien bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt und keine Untersuchung des Publikationsbias durchgeführt.

**Tabelle 4: AMSTAR 2 Bewertung der potenziellen Leitreviews**

Studie	Bewertung	Linde et al. 2016 [3]
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes No	Yes
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes Partial Yes No	No
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes No	No
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes Partial Yes No	Partial Yes
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes No	Yes
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes No	Yes
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes Partial Yes No	Yes
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Partial Yes No	Yes

Studie	Bewertung	Linde et al. 2016 [3]
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias RoB() in individual studies that were included in the review?	Yes Partial Yes No Includes only NRSI	Yes
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes No	No
If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes No No meta-analysis conducted	Yes
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes No No meta-analysis conducted	No
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes No	Yes
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes No	Yes
If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes No No meta-analysis conducted	No
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes No	Yes

### 3.2.2 Relevante Primärstudien

Ergänzend zu den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurden folgende Publikationen aus der ergänzenden Recherche in die Bewertung eingeschlossen, die auf Grund ihres Publikationsdatums noch nicht im Leitreview dieses Berichtes enthalten waren:

- Musil 2018 [84]
- Nie et al. 2019 [85]
- Xu et al. 2020 [86]
- Li et al. 2016 [87, 88]

Die Charakteristika der vier Primärstudien werden in Tabelle 5 beschrieben. Bei zwei Studien handelt es sich um RCT mit drei Gruppen. Allerdings erhielt eine der Gruppen bei Nie et al. 2019 [85] eine Kombinationstherapie aus Akupunktur und Tunia-Therapie (chinesische Massagetechnik), welche nicht den Einschlusskriterien entspricht und daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei Musil et al. 2018 [84] handelt es sich um einen zweiarmligen RCT, bei Li et al. 2016 [87, 88] um eine fünfarmige RCT. Dabei wurde in drei Studienarme eine aktive Akupunktur mit jeweils unterschiedlichen Akupunkturpunkten untersucht. In den beiden anderen Studienarmen wurde eine Shamkontrolle bzw. keine Intervention (Warteliste) durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Einzelstudien findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 5: Charakteristika der relevanten Einzelstudien

Studie	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Teilnehmende (Intervention / Kontrolle)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
Nie et al. 2019 [85]	3-Arm-RCT (Gruppe 1: Akupunktur mit Tunia-Therapie, Gruppe 2: Akupunktur, Gruppe 3: Flunarizin)  1 Zentrum in China  Rekrutierung: Jan 2017 bis Mai 2018  Beobachtungsdauer: 16 Wochen (12 Wochen Therapie + 4 Wochen Nachbeobachtung)	Nach Randomisierung: 45/45  Bei Auswertung: 45/45	Migräne mit oder ohne Aura gemäß den Kriterien der International Headache Society 2. Edition [89], Alter des ersten Auftretens ≤ 50 Jahre, Krankheitsdauer > 1 Jahr, durchschnittlich 2 - 6 Migräneattacken pro Monat	Akupunktur (Traditionelle chinesische Akupunktur) 2x pro Woche während der ersten 4 Wochen, 1x pro Woche in Woche 5 - 8, und alle 2 Wochen in Woche 9 - 12	5mg Flunarizin, 2x täglich, über 12 Wochen	Score in den die Kopfschmerzhäufigkeit, und-intensität, Kopfschmerzdauer und Begleiterscheinungen einfließen, Ansprechen (relative Veränderung des Scores in %; > 50% = effektiv, 50 - 20 % = verbessert, < 20% = ineffektiv), Patientinnen und Patientenberichtete Migräne-Skala, Schmerzmittelgebrauch, Unerwünschte Ereignisse	Gruppe 1 wurde nicht weiter berücksichtigt, da eine Kombinationstherapie nicht den Einschlusskriterien entspricht.
Xu et al. 2020 [86]	3-Arm-RCT (Gruppe 1: Akupunktur, Gruppe 2: Sham-Akupunktur, Gruppe 3: Warteliste)  7 Zentren in China  Rekrutierung: Jun 2016 bis Nov 2018  Beobachtungsdauer: 24 Wochen (4 Wochen Baseline-Erhebung, 8	Nach Randomisierung: 60/60/30  Bei Auswertung: 58/60/29	Migräne ohne Aura gemäß den Kriterien der International Headache Society 3. Edition [39], Alter des ersten Auftretens ≤ 50 Jahre, Krankheitsdauer > 1 Jahr, 2 - 8 Migräneattacken während der Baseline-Erhebung	20 Einheiten Akupunktur á 30 Minuten über 8 Wochen mit 9-tägiger Pause nach 10 Einheiten	20 Einheiten Sham-Akupunktur (ohne Haut-Penetration) á 30 Minuten über 8 Wochen mit 9-tägiger Pause nach 10 Einheiten  Warteliste (kostenlose Akupunktur nach 24 Wochen)	Kopfschmerzhäufigkeit, Ansprechrage, Kopfschmerzintensität, migränespezifische Lebensqualität, Schlafqualität, Migräne-Invaliditätsbewertung, Angst-Skala, Depressions-Skala, Schmerzmittelgebrauch	

Studie	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Teilnehmende (Intervention / Kontrolle)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
	Wochen Therapie, 12 Wochen Nachbeobachtung)						
Musil et al. 2018 [84]	2-Arm RCT (Gruppe 1: Akupunktur, Gruppe 2: Warteliste) 1 Zentrum in Tschechien Studiendauer: Okt 2015 bis Apr 2017 Beobachtungsdauer: 9 Monate (4 Wochen Baseline-Erhebung, 12 Wochen Therapie, 6 Monate Nachbeobachtung)	Nach Randomisierung: 42/44 Bei Auswertung: 42/44	Migräne mit oder ohne Aura gemäß den Kriterien der International Headache Society 3. Edition [39], Krankheitsdauer > 1 Jahr, > 4 Migräneattacken je 4 Wochen	Akupunktur (Traditionelle chinesische Akupunktur) 2x pro Woche während der ersten 4 Wochen, 1x pro Woche in Woche 5 - 8, und alle 2 Wochen in Woche 9 - 12	Warteliste	Reduktion der Migräne-Tage, Anteil Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Anzahl Migränetage über eine 4-Wochen-Periode, Reduktion Migräne-Attacken, Kopfschmerzintensität und Kopfschmerzdauer, Schmerzmittelgebrauch, Migräne-spezifische Lebensqualität (erhoben mit dem Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), unerwünschte Ereignisse	
Li et al. 2016 [87, 88]	5-Arm RCT (Gruppe 1: Akupunktur 1, Gruppe 2: Akupunktur 2, Gruppe 3: Akupunktur 3, Gruppe 4: Sham-Akupunktur, Gruppe 5: Warteliste) 1 Zentrum in China Rekrutierung: Jun 2011 bis Nov 2013	Nach Randomisierung: 20/20/20/20/20 Bei Auswertung: 11/11/13/11/1	Migräne ohne Aura gemäß den Kriterien der International Headache Society 2. Edition [89], Krankheitsdauer > 6 <sup>a</sup> Monate, > 1 Migräneattacken je Monat in den letzten 3 Monaten	Tägliche Akupunktur an 5 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 4 Wochen	Warteliste Sham-Akupunktur	Kopfschmerzintensität, Kopfschmerzhäufigkeit, Angst-Skala, Depressions-Skala,	Drop-out-Rate in den Gruppen > 35 % bzw. > 30 %; die Ergebnisse waren daher nicht verwertbar

Studie	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Teilnehmende (Intervention / Kontrolle)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
	Beobachtungsdauer: 8 Wochen (4 Wochen Baseline-Erhebung, 4 Wochen Therapie)						

<sup>a</sup> Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug in den Studienarmen etwa 5 - 6 Jahre; daher ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 12 Monaten sehr gering ist und die Studie daher eingeschlossen werden kann

**Tabelle 6: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB)**

Studie	Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)	Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)	Verblindung von Teilnehmenden und Studienpersonal (Performance-Bias)	Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)	Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)	Selektives Berichten zu Endpunkten (Reporting-Bias)	Andere Ursachen für Bias
Nie et al. 2019 [85]	+	+	-	+	+	-	
Xu et al. 2020 [86]	+	?	-	+	+	-	
Musil et al. 2018 [84]	+	+	-	+	? <sup>a</sup>	+	
Li et al. 2016 [87, 88]	?	?	-	+	-	-	
+ erfüllt                      - nicht erfüllt                      ? unklar a. Drop-out-Rate für den Endpunkt <i>Migraine Disability Assessment Score</i> (MIDAS) > 30 %, für alle anderen Endpunkte Drop-out-Rate < 20 %							

Sowohl Musil et al. 2018 [84] als auch Nie et al. 2019 [85] und Xu et al. 2020 [86] verwendeten akzeptable Methoden zur Generierung der Randomisierungssequenz und gehen daher mit einem geringen Risiko des Selection-Bias einher. Bei Xu et al. 2020 [86] war jedoch unklar, wie die Gruppenzuteilung verdeckt wurde, weshalb hier ein unklares Risiko des Selection-Bias besteht. In der Studie von Li et al. 2016 [87, 88] werden keine Informationen zur Generierung der Randomisierungssequenz und gegeben. Ebenso bleibt unklar, ob und wenn ja welche Maßnahmen zur Wahrung der verdeckten Gruppenzuteilung getroffen wurden.

Weder in der Studie Nie et al. 2019 [85] noch in der Studie Musil et al. 2018 [84] konnten die Teilnehmenden oder das Studienpersonal verblindet werden, da Erstere nur bei einem Vergleich von Akupunktur vs. Sham-Akupunktur verblindet werden können und das Studienpersonal auf Grund der Art der Intervention gar nicht verblindet werden kann. In der Studie Xu et al. [86] waren die Teilnehmenden in den Gruppen mit Akupunktur und Sham-Akupunktur verblindet. In der Studie von Li et al 2016 [87, 88] werden keine weiterführenden Angaben zur Verblindung gemacht. Da in 4 der 5 Studienarme aber entweder eine Akupunktur bzw. Sham-Akupunktur durchgeführt wurde, kann angenommen werden, dass zumindest die Patientinnen und Patienten in diesen Studienarmen verblindet waren. Dies gilt hingegen nicht für die Patientinnen und Patienten auf der Warteliste und die behandelnden Personen. Im Registereintrag wird angegeben, dass die Patientinnen und Patienten verblindet wurden. Insgesamt weisen daher alle Studien ein hohes Risiko für Performance Bias auf.

In den Studien Nie et al. 2019 [85] und Xu et al. 2020 [86] und Musil et. al 2018 [84] wurde erfolgreich die Endpunkterhebung verblindet, wodurch das Risiko des Vorliegens eines Detection-Bias gering ist. In der Studie von Li et al. 2016 [87, 88] wurden keine Angaben hierzu gemacht. Allerdings wird im

Studienregistereintrag angegeben, dass die Endpunkterheber verblindet waren. Entsprechend wird das Risiko eines Detection-Bias als gering eingeschätzt.

In den Studien Nie et al. 2019 [85] und Xu et al. 2020 [86] wurde eine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt. Diese enthielt bei Nie et al. 2019 [85] 100 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und bei Xu et al. 2020 [86] 98 %. Daher ist das Risiko für Attrition-Bias der beiden Studien gering. In der Studie Musil et al. 2018 [84] wurden 88 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Analyse aufgenommen. Lediglich für den Endpunkt *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) lag das Drop-Out bei über 30 %. Damit sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht sinnvoll zu interpretieren, und es wird auf eine weitere Darstellung im Gutachten verzichtet. Insgesamt ist das Risiko für Attrition Bias in dieser Studie unklar. In der Studie von Li et al. 2016 [87, 88] lag das Drop-Out in allen Akupunkturarmen bei  $\geq 35$  % bzw.  $\geq 30$  %. Somit sind die in diesen Publikationen berichteten Ergebnisse nicht sinnvoll auswertbar. In den folgenden Kapiteln werden diese Publikationen daher nicht weiter berücksichtigt.

Für die Studie Musil et al. 2018 [84] wird auf einen Registereintrag verwiesen. Obwohl sich dieser nicht öffnen und somit mit den berichteten Ergebnissen abgleichen ließ, wird angenommen, dass kein Reporting-Bias vorgelegen hat. Für die Studie von Li et al. 2016 [87, 88] liegt ein Studienregistereintrag vor. Der einzige in diesem Eintrag gelistete Endpunkt ist die Kopfschmerzhäufigkeit. Da hiervon abweichend in den Publikationen Ergebnisse zu weiteren Endpunkten berichtet werden, wird das Risiko für Reporting-Bias als hoch eingeschätzt. Für Nie et al. 2019 [85] lag kein Registereintrag oder öffentliches Studienprotokoll vor und hat daher ein hohes Risiko für Reporting-Bias. In diesem Zusammenhang ist es außerdem auffällig, dass die Autoren und Autorinnen schreiben, ihre Studie würde „den Standards der Deklaration von Helsinki in ihrer revidierten Fassung von 1975 und ihren letzten Änderungen von 1996“ entsprechen. Denn zwischen 1996 und dem Rekrutierungsbeginn im Januar 2017 wurde die Deklaration weitere drei Male (in 2000, 2008 und 2013) revidiert und enthält seit 2008 die Forderung, dass alle Studien am Menschen prospektiv registriert werden müssen [90]. Bei Xu et al. [86] lagen ein Registereintrag und ein Protokoll vor, jedoch wurden nicht alle geplanten Endpunkte auch erhoben bzw. berichtet (darunter der McGill-Schmerz-Fragebogen, die 36-Item-Kurzumfrage zur Gesundheit (SF-36), der Persönlichkeitsfragebogen NEO-FFI und Veränderungen der Patienten-Arzt-Beziehung), weshalb auch in diesem Fall von Reporting-Bias ausgegangen werden muss. Es lagen keine anderen offensichtlichen Ursachen für Bias in den Studien vor.

### 3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Meta-Analyse des Leitreviews und der neu identifizierten Einzelstudien für die im Leitreview betrachteten Endpunkte und Zeitpunkte zusammengefasst. Die Forest-Plots zu den durchgeführten Meta-Analysen finden sich in Anhang 9.3. Dabei sind die Ergebnisse nach Vergleich (Akupunktur vs. medikamentöse Prophylaxe, Akupunktur vs. keine prophylaktische Behandlung/Warteliste und Akupunktur vs. Sham-Akupunktur) gegliedert. Bei den Studien zum Vergleich Akupunktur vs. medikamentöse Prophylaxe oder keine prophylaktische Behandlung/Warteliste ist die Aussagekraft der Ergebnisse durch eine fehlende Verblindung der Teilnehmenden zu selbst berichteten Endpunkten eingeschränkt (hohes Verzerrungspotential).

Der primäre Nutzenendpunkt des Leitreviews war die Kopfschmerzhäufigkeit zu den Zeitpunkten „am Ende der Behandlung“ und „am Ende der Nachbeobachtungszeit“ (möglichst nah an 6 Monate nach der Randomisierung). Der primäre Schadensendpunkt war die Anzahl der Teilnehmenden, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen abbrachen, und die Anzahl der Teilnehmenden, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis oder eine unerwünschte Wirkung meldeten.

Die sekundären Endpunkte des Leitreviews umfassten die Ansprechrate zu den Zeitpunkten „am Ende der Behandlung“ und „am Ende der Nachbeobachtungszeit“ und die Anzahl der Teilnehmenden, die mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis oder Wirkung meldeten. Als zusätzliche Analysen wurden sogenannte Zeitfenster-Analysen durchgeführt, deren Ergebnisse in diesem Bericht ebenfalls als sekundäre Endpunkte betrachtet werden. Die Endpunkte der Zeitfenster-Analyse umfassten: i) Kopfschmerzintensität, ii) Schmerzmittelgebrauch, und iii) Kopfschmerz-Scores. Die Zeitfenster umfassten i) „bis zu 8 Wochen/2 Monate nach Randomisierung“, ii) „3 - 4 Monate nach Randomisierung“, iii) „5 - 6 Monate nach Randomisierung“, und iv) „> 6 Monate nach Randomisierung“. Auf Grund der schlechten Datenlage (keine oder nur sehr wenige Studienergebnisse) und Unklarheit darüber, ob die Akupunktur über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten wirksam ist, wurde das Zeitfenster „> 6 Monate nach Randomisierung“ nicht in der Bewertung berücksichtigt. Ferner wurden die Zeitfenster „bis zu 8 Wochen/2 Monate nach Randomisierung“ und „3 - 4 Monate nach Randomisierung“ zusammengefasst als Zeitpunkt „am Ende der Behandlung“, wobei bevorzugt die Daten für „bis zu 8 Wochen/2 Monate nach Randomisierung“ verwendet wurden. Der Zeitpunkt „5 - 6 Monate nach Randomisierung“ wurde analog zum Leitreview als Zeitpunkt „am Ende der Nachbeobachtungszeit“ (möglichst nah an 6 Monaten nach Randomisierung) verwendet.

Insgesamt wurden also je Vergleich bis zu 5 Nutzenendpunkte (Kopfschmerzhäufigkeit, Ansprechrate, Kopfschmerzintensität, Schmerzmittelgebrauch und Kopfschmerz-Scores) zu je 2 Zeitpunkten („am Ende der Behandlung“ und „am Ende der Nachbeobachtungszeit“) sowie 3 Schadensendpunkte (Drop-Out aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse) betrachtet.

Im Leitreview wurde keine Bewertung der klinischen Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse vorgenommen. Daher orientierte sich die Bewertung dieser an der unter 2.4 beschriebenen Methodik.

Tabelle 7: Ergebnisse Akupunktur vs. medikamentöse Prophylaxe (Leitreview: 5 Studien, Einzelstudie(n): 1)

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3], n = 5 Studien, Therapiedauer, Wirkstoff und Dosis unterschiedlich (siehe Tabelle 8)			Einzelstudie(n): Nie 2019 [85], n = 45/45, 12 Wochen Therapie mit Flunarizin 2x täglich 5 mg	Zusammenfassung
Nutzenendpunkte	Kopfschmerzhäufigkeit <sup>a</sup>	Ende der Behandlung	3 Studien n = 739 [51, 62, 68]	SMD: -0,25 (95 % KI: -0,39; -0,10), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,76; I <sup>2</sup> = 0 %) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar, Ableitung der Nichtunterlegenheit</b>	k. D.	<b>Nichtunterlegenheit</b>
		Ende der Nachbeobachtungszeit	3 Studien n = 744 [51, 62, 68]	SMD: -0,13 (95 % KI: -0,28; 0,01), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,66; I <sup>2</sup> = 0 %) GRADE: Moderat	<b>Keine Signifikanz (Richtung: Vorteil), Ableitung der Nichtunterlegenheit</b>	k. D.	<b>Nichtunterlegenheit</b>
	Migräneattacken	Ende der Behandlung	2 Studien n = 241 [51, 68]	SMD <sup>b</sup> : -0,32 (95 % KI: -0,57; -0,06), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,81; I <sup>2</sup> = 0 %)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar, Ableitung der Nichtunterlegenheit</b>	Migräneattacken pro Monat (MW ± SD): Intervention: 2,01 ± 0,41 (n = 45) vs. Kontrolle: 2,80 ± 0,51 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -1,69 (95 % KI: -2,18; -1,21) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>  (Meta-analytische Zusammenfassung mit den Studien des Leitreviews aufgrund starker Heterogenität nicht möglich)	<b>Nichtunterlegenheit</b>
		Ende der Nachbeobachtungszeit	2 Studien n = 237 [51, 68]	MD: -0,50 (95 % KI: -1,18; 0,18) Het. (P <sub>Het</sub> = 0,05; I <sup>2</sup> = 73 %) Analyse im REM <sup>b</sup> SMD: -0,39 (95 % KI: -0,84; -0,07),	<b>Keine Signifikanz (Richtung: Vorteil) Ableitung der Nichtunterlegenheit</b>	Migräneattacken pro Monat (MW ± SD): Intervention: 1,82 ± 0,31 (n = 45) vs. Kontrolle: 2,68 ± 0,48 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -2,11 (95 % KI: -2,63; -1,59) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	<b>Nichtunterlegenheit</b>

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3], n = 5 Studien, Therapiedauer, Wirkstoff und Dosis unterschiedlich (siehe Tabelle 8)		Einzelstudie(n): Nie 2019 [85], n = 45/45, 12 Wochen Therapie mit Flunarizin 2x täglich 5 mg	Zusammenfassung	
				Het. ( $P_{Het} = 0,10$ ; $I^2 = 64\%$ )		(Meta-analytische Zusammenfassung mit den Studien des Leitreviews aufgrund starker Heterogenität nicht möglich)	
	Migränetage	Ende der Behandlung	2 Studien n = 596 [62, 68]	SMD <sup>b</sup> : -0,11 (95 % KI: -0,27; -0,05), keine Het. ( $P_{Het} = 0,96$ ; $I^2 = 0\%$ )	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil), Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	k. D.	<b>Nichtunterlegenheit</b>
		Ende der Nachbeobachtungszeit	2 Studien n = 594 [62, 68]	SMD <sup>b</sup> : -0,13 (95 % KI: -0,30; -0,03), keine Het. ( $P_{Het} = 0,36$ ; $I^2 = 0\%$ )	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil), Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	k. D.	<b>Nichtunterlegenheit</b>
	Ansprechrate <sup>c</sup>	Ende der Behandlung	3 Studien n = 743 [51, 62, 68]	RR: 1,24 (95 % KI: 1,08; 1,44), keine Het. ( $P_{Het} = 0,71$ ; $I^2 = 0\%$ ) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	Intervention: 31/45 (69 %) vs. Kontrolle: 23/45 (51 %)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, siehe Anhang 9.3, Abbildung 3: RR: 1,26 (95 % KI: 1,10; 1,44), keine Het. ( $P_{Het} = 0,83$ ; $I^2 = 0\%$ ) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	<b>Vorteil</b>
		Ende der Nachbeobachtungszeit	3 Studien n = 744 [51, 62, 68]	RR: 1,11 (95 % KI: 0,97; 1,26), keine Het. ( $P_{Het} = 0,57$ ; $I^2 = 0\%$ ) GRADE: Moderat	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil), Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	k. D.	<b>Nichtunterlegenheit</b>
	Kopfschmerzintensität (jegliche Skala)	Ende der Behandlung	2 Studien n = 562 [62, 68]	SMD: -0,27 (95 % KI: -0,44; -0,10), Het. ( $P_{Het} = 0,1$ ; $I^2 = 63\%$ ) (zwar	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b> , Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	Intervention: 2,16 ± 0,43 (n = 45) vs. Kontrolle: 2,90 ± 0,61 (n = 45)	<b>Vorteil<sup>d</sup></b>

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3], n = 5 Studien, Therapiedauer, Wirkstoff und Dosis unterschiedlich (siehe Tabelle 8)		Einzelstudie(n): Nie 2019 [85], n = 45/45, 12 Wochen Therapie mit Flunarizin 2x täglich 5 mg	Zusammenfassung	
Kopfschmerz-Scores (jegliche Instrumente)				Heterogenität, aber beide Studien zeigen stat. signifikanten Vorteil)		SMD <sup>b</sup> : -1,39 (95 % KI: -1,85; -0,93) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>  (Meta-analytische Zusammenfassung mit den Studien des Leitreviews aufgrund starker Heterogenität nicht möglich)	
		Ende der Nachbeobachtungszeit	2 Studien n = 565 [62, 68]	SMD: -0,31 (95 % KI: -0,49; -0,14), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,09; I <sup>2</sup> = 66 %) (zwar Heterogenität, aber beide Studien zeigen stat. signif. Vorteil)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar, Ableitung der Nichtunterlegenheit</b>	Intervention: 1,93 ± 0,30 (n = 45) vs. Kontrolle: 2,79 ± 0,58 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -1,85 (95 % KI: -2,34; -1,35) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>  (Meta-analytische Zusammenfassung mit den Studien des Leitreviews aufgrund starker Heterogenität nicht möglich)	<b>Vorteil<sup>d</sup></b>
		Ende der Behandlung	1 Studie n = 91 [68]	SMD: -0,08 (95 % KI: -0,50; 0,34)	<b>Keine Signifikanz</b>	Intervention: 7,14 ± 1,48 (n = 45) vs. Kontrolle: 8,21 ± 1,61 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -0,69 (95 % KI: -1,11, -0,26) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>  (Meta-analytische Zusammenfassung mit der Studie des Leitreviews aufgrund von Heterogenität nicht möglich)	<b>weder Vorteil noch Nachteil noch Nichtunterlegenheit</b>
		Ende der Nachbeobachtungszeit	1 Studie n = 87 [68]	SMD: -0,23 (95 % KI: -0,67; 0,20)	<b>Keine Signifikanz (Richtung: Vorteil)</b>	Intervention: 7,03 ± 1,46 (n = 45) vs. Kontrolle: 8,12 ± 2,01 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -0,62 (95 % KI: -1,04; -0,19)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit der Studie des Leitreviews, siehe Anhang 9.3, Abbildung 4: SMD: -0,43 (-0,73; -0,13), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,22; I <sup>2</sup> = 34 %)	<b>Nichtunterlegenheit</b>

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3], n = 5 Studien, Therapiedauer, Wirkstoff und Dosis unterschiedlich (siehe Tabelle 8)			Einzelstudie(n): Nie 2019 [85], n = 45/45, 12 Wochen Therapie mit Flunarizin 2x täglich 5 mg	Zusammenfassung
Schmerzmittel bedarf (jegliche Definition)						→ <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar;</b> Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	
		Ende der Behandlung	2 Studien n = 241 [51, 68]	SMD: -0,24 (95 % KI: -0,49; 0,02), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,24; I <sup>2</sup> = 28 %)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil), Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	Intervention: 0,33 ± 0,10 (n = 45) vs. Kontrolle: 0,51 ± 0,11 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -1,70 (95 % KI: -2,18; -1,21) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>  (Meta-analytische Zusammenfassung mit den Studien des Leitreviews aufgrund starker Heterogenität nicht möglich)	<b>Nichtunterlegenheit</b>
		Ende der Nachbeobachtungszeit	2 Studien n = 237 [51, 68]	SMD: -0,09 (95 % KI: -0,35; 0,17), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,5; I <sup>2</sup> = 0 %)	<b>Keine Signifikanz,</b> Ableitung der <b>Nichtunterlegenheit</b>	Intervention: 0,20 ± 0,02 (n = 45) vs. Kontrolle: 0,41 ± 0,02 (n = 45) SMD <sup>b</sup> : -10,41 (-12,02; -8,80) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>  (Meta-analytische Zusammenfassung mit den Studien des Leitreviews aufgrund starker Heterogenität nicht möglich)	<b>Nichtunterlegenheit</b>
Schadensendpunkte	<b>Drop-Out aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	Nicht definiert	4 Studien n = 451 [51, 60, 65, 68]	Analyse im REM: OR: 0,27 (95 % KI: 0,08; 0,86), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,54; I <sup>2</sup> = 0 %) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil,</b> <b>Relevanz gegeben</b>	0/45 vs. 0/45 (In Zusammenschau mit den Ergebnissen des Leitreviews erscheint Ableitung Vorteil gerechtfertigt, siehe Anhang 9.3, Abbildung 5)	<b>Vorteil</b>
	<b>Anzahl mit unerwünschten Ereignissen</b>	Nicht definiert	5 Studien n = 931 [51, 60, 62, 65, 68]	Analyse im REM: OR: 0,25 (95 % KI: 0,10; 0,62), Het. (P <sub>Het</sub> < 0,001; I <sup>2</sup> = 78 %) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil,</b> <b>Relevanz gegeben</b>	0/45 vs. 0/45 (In Zusammenschau mit den Ergebnissen des Leitreviews erscheint Ableitung Vorteil gerechtfertigt, siehe Anhang 9.3, Abbildung 6)	<b>Vorteil</b>

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3], n = 5 Studien, Therapiedauer, Wirkstoff und Dosis unterschiedlich (siehe Tabelle 8)			Einzelstudie(n): Nie 2019 [85], n = 45/45, 12 Wochen Therapie mit Flunarizin 2x täglich 5 mg	Zusammenfassung
	Anzahl mit schweren unerwünschten Ereignissen	Nicht definiert	3 Studien n = 721 [60, 62, 68]	Analyse im REM: OR: 1,33 (0,38; 4,73), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,92; I <sup>2</sup> = 0 %)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Nachteil)	0/45 vs. 0/45 (siehe auch Anhang 9.3, Abbildung 7)	weder Vorteil noch Nachteil
<p>a. Anzahl Kopfschmerztag pro Monat                      b. eigene Berechnung                      c. Teilnehmende mit Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % (ggf. Migräneattacken oder Kopfschmerztag)                      d. Vorteil, da alle Einzelstudien der Meta-Analyse signifikanten Vorteil zeigen und die neue Studie einen sehr großen, klinisch relevanten Effekt zeigt</p> <p><b>Legende:</b> Het. = auffällige Heterogenität liegt vor (I<sup>2</sup> &gt; 40 %), keine Het. = es liegt keine auffällige Heterogenität vor</p> <p><b>Abkürzungen:</b> GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Het., Heterogenität; k. D., keine Daten; KI, Konfidenzintervall; MD, Mittelwertdifferenz; MW, Mittelwert; OR, Odds Ratio; REM: Random Effects Model; RR, Relatives Risiko; SD, Standardabweichung; sign., signifikanter; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz.</p>							

Der Wirkstoff, die Dosis und die Therapiedauer der medikamentösen Prophylaxe der Kontrollgruppen in den im Leitreview eingeschlossenen Primärstudien war wie folgt:

**Tabelle 8: Übersicht über die medikamentöse Prophylaxe der im Leitreview eingeschlossenen Primärstudien**

Studie	Wirkstoff, Dosis, Therapiedauer
Hesse 1994 [65]	Metoprolol 100 mg
Streng 2006 [68]	Metoprolol 100 - 200 mg täglich über 3 Monate
Allais 2002 [51]	Flunarizin 10 mg (für 2 Monate täglich, dann für 4 Monate 20 Tage pro Monat)
Facco 2013 [60]	Valproinsäure 600 mg täglich über 3 Monate
Diener 2006 [62]	Leitlinien-gerechte individualisierte Therapie (1. Präferenz Betablocker, 2. Präferenz Flunarizin, 3. Präferenz Valproinsäure)

Tabelle 9: Ergebnisse Akupunktur vs. keine prophylaktische Behandlung/Warteliste (Leitreview: 5 Studien, Einzelstudie(n): 1)

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]		Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie Musil 2018 [84], 12 Wochen Therapie	Zusammenfassung	
Nutzenendpunkte	Kopfschmerzhäufigkeit <sup>a</sup>	Ende der Behandlung	4 Studien n = 2.199 [53, 55, 66, 69]	SMD: -0,56 (95 % KI: -0,65; -0,48), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,07; I <sup>2</sup> = 57 %) Analyse im REM <sup>b</sup> : -0,53 (-0,72; -0,34) GRADE: Moderat	Sign. Vorteil, Relevanz gegeben	k. D.	Vorteil
		Ende der Nachbeobachtungszeit	1 Studie n = 284 [69]	SMD: -0,36 (95 % KI: -0,59; -0,12) GRADE: Niedrig	Sign. Vorteil, Relevanz unklar	k. D.	weder Vorteil noch Nachteil
	Migräneattacken	Ende der Behandlung	2 Studien n = 219 [55, 66]	SMD <sup>b</sup> : -0,65 (95 %KI: -0,93; -0,36), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,52; I <sup>2</sup> = 0 %)	Sign. Vorteil, Relevanz gegeben	<u>Xu</u> MW ± SD, Woche 9 - 12 Intervention: -1,9 ± 1,3 (n = 58) vs. Kontrolle: -0,4 ± 1,3 (n = 29) MD: -1,50 (95 % KI: -2,3; -0,8)  <u>Musil</u> Migräneattacken pro Monat (MW ± SD) Intervention: (ausgewertet 38/42): -2,2 ± 2,6 vs. Kontrolle: (ausgewertet 41/44): -0,7 ± 1,9 Δ -1,47 (95 % KI: -2,5; -0,45)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, siehe Anhang 9.3, Abbildung 8: SMD: -0,75 (95 % KI: -0,97: -0,53), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,30; I <sup>2</sup> = 18 %) → Sign. Vorteil, Relevanz gegeben	Vorteil

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]		Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie Musil 2018 [84], 12 Wochen Therapie	Zusammenfassung	
		Ende der Nachbeobachtungszeit	k. D.		<p><b>Xu</b> MW ± SD, Woche 17-20 Intervention: -2,3 ± 1,7 (n = 58) vs. Kontrolle: -0,4 ± 1,3 (n = 29) MD: -1,80 (95 % KI: -2,4; -1,2)</p> <p><b>Musil</b> Migräneattacken pro Monat (MW ± SD) Intervention: (ausgewertet 37/42): -3,4 ± 2,2 vs. Kontrolle: (ausgewertet 39/44): -2,1 ± 2,4 Δ -1,36 (95 % KI: -2,4; -0,31)</p> <p><b>Meta-analytische Zusammenfassung,</b> Analyse im REM, siehe Anhang 9.3, Abbildung 9: SMD: -0,87 (95 % KI: -1,49; -0,25), Het. (P<sub>Het</sub> = 0,06; I<sup>2</sup> = 71 %) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b></p>	<b>Vorteil</b>	
<b>Migränetage</b>		Ende der Behandlung	2 Studien n = 221 [55, 66]	MD: -1,75 (95% KI: -2,43; -1,07), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,3; I <sup>2</sup> = 8,8 %) Analyse im REM <sup>b</sup> SMD: -0,40 (95 % KI: -1,29; 0,48) Het. (P <sub>Het</sub> = 0,04; I <sup>2</sup> = 76 %)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	<p><b>Xu</b> MW ± SD, Woche 9-12 Intervention: -3,5 ± 2,6 (n = 58) vs. Kontrolle: -1,3 ± 2,7 (n = 29) MD: -2,1 (95 % KI: -3,4; -0,8)</p> <p><b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, Analyse im REM, siehe Anhang 9.3, Abbildung 10: SMD: - 0,63(-1,05; -0,20), Het. (P<sub>Het</sub> = 0,10; I<sup>2</sup> = 56 %) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b></p> <p><b>Musil</b> Migränetage pro Monat (Median, IQR)</p>	<b>Weder Vorteil noch Vorteil</b>

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]		Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie Musil 2018 [84], 12 Wochen Therapie	Zusammenfassung
Ansprechrater <sup>c</sup>					Intervention: (ausgewertet 38/42): -5,5 (-8 bis -2) vs. Kontrolle: (ausgewertet 41/44): -2 (-5 bis 0,5) Δ -2,00 (95% KI: -4; -1) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	
	Ende der Nachbeobachtungszeit	k. D.		<p><b>Xu</b> MW ± SD, Woche 17-20 Intervention: -3,9 ± 3,0 (n = 58) vs. Kontrolle: -1,4 ± 2,7 (n = 29) SMD: -0,85 (95 % KI: -1,32; -0,39) (Woche 17 - 20) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b></p> <p><b>Musil</b> Migränetage pro Monat (Median, IQR) Intervention: (ausgewertet 37/42): -7 (-10 bis -4) vs. Kontrolle: (ausgewertet 39/44): -4 (-7 bis -1) Δ -4 (95 % KI: -6; -2) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b></p>	Vorteil	
	Ende der Behandlung	4 Studien n = 2.519 [53, 55, 66, 69]	RR: 2,40 (95% KI: 2,08; 2,76), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,36; I <sup>2</sup> = 7 %) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	<p><b>Xu</b> k. D.</p> <p><b>Musil</b> Intervention: (ausgewertet 38/42): 19 (50 %) vs. Kontrolle: (ausgewertet 41/44): 11 (27 %) RR<sup>b</sup>: 1,86 (95 % KI: 1,03; 3,39)</p> <p><b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, siehe Anhang 9.3, Abbildung 11: RR: 2,39 (95 % KI: 2,08; 2,74), keine Het. (P<sub>Het</sub> = 0,42; I<sup>2</sup> = 0 %) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b></p>	Vorteil



Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]			Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie Musil 2018 [84], 12 Wochen Therapie	Zusammenfassung
Kopfschmerz-Scores (jegliche Instrumente)						SMD: -0,72 (95 % KI: -0,82; -0,63), keine Het. ( $P_{\text{Het}} = 0,21$ ; $I^2 = 34\%$ ) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	
		Ende der Nachbeobachtungszeit	k. D.	k. D.	k. D.	<b>Xu</b> k. D.  <b>Musil</b> (Schmerzskala, VAS, MW ± SD), Veränderung Intervention: (ausgewertet 32/42): $0,18 \pm 1,5$ vs. Kontrolle: (ausgewertet 37/44): $0,13 \pm 0,97$ $\Delta 0,05$ (95 % KI: -0,55; 0,65) → <b>Keine Signifikanz</b>	weder Vorteil noch Nachteil
		Ende der Behandlung	1 Studie n = 198 [55]	SMD: -0,40 (95 % KI: -0,70; -0,10)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	<b>Xu</b> k. D.  <b>Musil</b> Keine verwertbaren Daten	weder Vorteil noch Nachteil
		Ende der Nachbeobachtungszeit	1 Studie n = 66 [59]	SMD: -2,81 (95 % KI: -3,50; -2,12)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	<b>Xu</b> (Migraine Disability Assessment Score) Median (Interquartilsabstand): Intervention: -15 (-36 bis -5), n = 58 vs. Kontrolle: -0,5 (-16 bis 6,5), n = 29 $p = 0,006$ → <b>Sign. Vorteil, Relevanz erscheint gegeben</b>  <b>Musil</b> Keine verwertbaren Daten	Vorteil

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]			Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie Musil 2018 [84], 12 Wochen Therapie	Zusammenfassung
	<b>Schmerzmittel bedarf</b> (jegliche Definition)	Ende der Behandlung	1 Studie n = 198 [55]	SMD: -0,29 (95 % KI: -0,59; 0,01)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	<b>Xu</b> k. D.  <b>Musil</b> Median (IQR) Intervention: (ausgewertet 33/42): -3,2 (-10 bis -1) vs. Kontrolle:(ausgewertet 41/44): -1,2 (-4,7 bis 1,0) Δ -2,70 (95 %-KI: -5,2; -0,7) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	weder Vorteil noch Nachteil
		Ende der Nachbeobachtungszeit	1 Studie n = 50 [59]	SMD: -0,25 (95 % KI: -0,82; 0,33)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	<b>Xu</b> Median: 0 vs. 0 → <b>Keine Signifikanz</b>  <b>Musil</b> Median (IQR) Intervention: (ausgewertet 38/42): -5,7 (-11 bis -3) vs. Kontrolle: (ausgewertet 38/44): -2,7 (-7 bis 0,02) Δ -3 (95 %-KI: -5,8; -0,7) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	weder Vorteil noch Nachteil
<b>Schadensendpunkte</b>	<b>Drop-Out aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	Nicht definiert	2 Studien n = 260 [55, 66]	0 vs. 0	<b>Keine Signifikanz</b>	<b>Xu</b> 1 vs. 0 → <b>Keine Signifikanz</b>  <b>Musil</b> 0 vs. 0 → <b>Keine Signifikanz</b>	weder Vorteil noch Nachteil

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]			Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie Musil 2018 [84], 12 Wochen Therapie	Zusammenfassung
	Anzahl mit unerwünschten Ereignissen	Nicht definiert	k. D.	k. D.	k. D.	<u>Xu</u> k. D.  <u>Musil</u> 1 vs. 0 → <b>Keine Signifikanz</b>	weder Vorteil noch Nachteil
	Anzahl mit schweren unerwünschten Ereignissen	Nicht definiert	1 Studie n = 221 [55]	OR: 1,05 (95 % KI: 0,19; 5,86)	<b>Keine Signifikanz</b>	<u>Xu</u> k. D.  <u>Musil</u> 0 vs 0 → <b>Keine Signifikanz</b>	weder Vorteil noch Nachteil
<p>a. Anzahl Kopfschmerztage pro Monat                      b. eigene Berechnung                      c. Teilnehmende mit Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % (ggf. Migräneattacken oder Kopfschmerztage)  <b>Legende:</b> Het. = auffällige Heterogenität liegt vor (<math>I^2 &gt; 40\%</math>), keine Het. = es liegt keine auffällige Heterogenität vor,  <b>Abkürzungen:</b> Het., Heterogenität; IQR, Interquartilabstand; k. D., keine Daten; KI, Konfidenzintervall; MD, Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; OR, Odds Ratio; REM: Random Effects Model; RR, Relatives Risiko; sign. = signifikanter; SD, Standardabweichung; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz.</p>							

Tabelle 10: Ergebnisse Akupunktur vs. Sham-Akupunktur (Leitreview: 15 Studien, Einzelstudie(n): 1)

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]			Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie	Zusammenfassung
Nutzenendpunkte	Kopfschmerzhäufigkeit <sup>a</sup>	Ende der Behandlung	12 Studien n = 1.646 [47, 49, 50, 55, 58, 62, 67, 70,	SMD: -0,18 (95 % KI: -0,28; -0,08), Het. ( $P_{Het} = 0,04$ ; $I^2 = 47\%$ ) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	k. D.	weder Vorteil noch Nachteil

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]		Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie	Zusammenfassung
Migräne- attacken	Ende der Nachbeobach- tungszeit	71, 72, 75, 77]	Analyse im REM <sup>b</sup> : -0,24 (95 % KI: -0,41; - 0,07)			
		10 Studien n = 1.534 [47, 49, 50, 55, 62, 67, 70, 71, 72, 77]	SMD: -0,19 (95 % KI: -0,30; - 0,09), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,01; I <sup>2</sup> = 59 %) GRADE: Moderat Analyse im REM <sup>b</sup> : -0,16 (95 % KI: -0,37; 0,04)	<b>Keine Signifikanz</b> (wegen REM) (Richtung: Vorteil)	k. D.	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>
	Ende der Behandlung	6 Studien n = 849 [47, 49, 50, 55, 75, 77]	SMD <sup>b</sup> : -0,24 (95 % KI: -0,39; -0,10), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,55; I <sup>2</sup> = 0 %)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	MW ± SD, Woche 5 - 8 Intervention: -1,8 ± 1,4 (n = 58) vs. Kontrolle: -1,7 ± 2,5 (n = 60) MD: -0,3 (95 % KI: -0,9; 0,2)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, siehe Anhang 9.3, Abbildung 14: SMD: -0,22 (95 % KI: -0,35; -0,08), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,54; I <sup>2</sup> = 0 %) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>
		4 Studien n = 321 [47, 49, 55, 67]	MD: 0,14 (95 % KI: -0,16; 0,43), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,11; I <sup>2</sup> = 51 %) Analyse im REM <sup>b</sup> SMD: 0,10 (95 % KI:	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Nachteil)	MW ± SD, Woche 17 - 20 Intervention: -2,3 ± 1,7 (n = 58) vs. Kontrolle: -1,6 ± 2,5 (n = 60) MD: -1,0 (95 % KI: -1,5; -0,5)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, Analyse im REM, siehe Anhang 9.3, Abbildung 15: SMD: -0,01 (95 % KI: -0,34; 0,32), Het. (P <sub>Het</sub> =	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>

Endpunkte	Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]		Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie	Zusammenfassung	
			-0,27; 0,46), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,13; I <sup>2</sup> = 47 %)		0,06; I <sup>2</sup> = 57 % → <b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	
<b>Migränetage</b>	Ende der Behandlung	8 Studien n = 1508 [47, 49, 50, 55, 62, 71, 75, 77]	SMD <sup>b</sup> : -0,16 (95 % KI: -0,26; -0,05), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,15; I <sup>2</sup> = 35 %)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	MW ± SD, Woche 5 - 8 Intervention: -3,1 ± 2,6 (n = 58) vs. Kontrolle: -2,7 ± 3,6 (n = 60) MD: -0,7 (95 % KI: -1,6; 0,2)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, siehe Anhang 9.3, Abbildung 16: SMD: -0,16 (95 % KI: -0,26; -0,05), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,22; I <sup>2</sup> = 25 %) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz unklar</b>	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>
	Ende der Nachbeobachtungszeit	7 Studien n = 1031 [47, 49, 55, 62, 67, 71, 72]	MD: -0,25 (95 % KI: -0,62; 0,11), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,0; I <sup>2</sup> = 68 %) Analyse im REM <sup>b</sup> SMD: -0,10 (95 % KI: -0,37; 0,17), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,02; I <sup>2</sup> = 61 %)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	MW ± SD, Woche 17 - 20 Intervention: -3,9 ± 3,0 (n = 58) vs. Kontrolle: -2,2 ± 3,2 (n = 60) MD: -2,1 (95 % KI: -2,9; -1,2)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, Analyse im REM, siehe Anhang 9.3, Abbildung 17: SMD: -0,17 (95 % KI: -0,42; 0,08), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,007; I <sup>2</sup> = 64 %) → <b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>
	Ende der Behandlung	14 Studien n = 1.825 [47, 49, 50, 55, 58, 62, 67, 70,	RR: 1,23 (95 % KI: 1,11; 1,36), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,02; I <sup>2</sup> = 48 %) GRADE: Moderat	<b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	k. D.	<b>Vorteil</b>
<b>Ansprechrate<sup>c</sup></b>						

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]		Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie	Zusammenfassung	
Kopfschmerzintensität (jegliche Skala)	Ende der Nachbeobachtungszeit		71, 72, 73, 74, 75, 77]	Analyse im REM <sup>b</sup> : 1,39 (95 % KI: 1,14; 1,69)			
			11 Studien n = 1.683 [47, 49, 50, 55, 62, 67, 71, 72, 73, 74, 77]	RR: 1,25 (95 % KI: 1,13; 1,39), Het. (P <sub>Het</sub> < 0,01; I <sup>2</sup> = 61 %) GRADE: Moderat Analyse im REM <sup>b</sup> : 1,33 (95 % KI: 1,05; 1,70)	<b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	Intervention 82,8 % (48/58) <sup>b</sup> vs. Kontrolle 45,0 % (27/60) <sup>b</sup> RR <sup>b</sup> : 1,84 (95 % KI: 1,36; 2,49)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, Analyse im REM, siehe Anhang 9.3, Abbildung 18: RR: 1,40 (95 % KI: 1,11; 1,76), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,001; I <sup>2</sup> = 64 %) → <b>Sign. Vorteil, Relevanz gegeben</b>	<b>Vorteil</b>
		Ende der Behandlung	2 Studien n = 521 [75, 77]	SMD: -0,24 (95 % KI: -0,44; -0,05), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,06; I <sup>2</sup> = 73 %) Analyse im REM: -0,35 (95 % KI: -0,83; 0,13)	<b>Keine Signifikanz</b> (wegen REM) (Richtung: Vorteil)	k. D.	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>
	Ende der Nachbeobachtungszeit	4 Studien n = 886 [55, 62, 67, 72]	SMD: -0,12 (95 % KI: -0,26; 0,01), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,02; I <sup>2</sup> = 71 %) Analyse im REM <sup>b</sup> : -0,21 (-0,55; 0,13)	<b>Keine Signifikanz</b> (Richtung: Vorteil)	(Schmerzskala, VAS, MW ± SD) Intervention: -2,2 ± 2,5 (n = 58) vs. Kontrolle: -0,9 ± 1,9 (n = 60) SMD <sup>b</sup> : -0,58 (95 % KI: -0,95; -0,21)  <b>Meta-analytische Zusammenfassung</b> mit den Studien des Leitreviews, REM, siehe Anhang 9.3, Abbildung 19: SMD: -0,29 (95 % KI: -0,61; 0,02), Het. (P <sub>Het</sub> = 0,003; I <sup>2</sup> = 74 %) → <b>keine Signifikanz</b>	<b>weder Vorteil noch Nachteil</b>	

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]			Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie	Zusammenfassung	
	Kopfschmerz-Scores (jegliche Instrumente)	Ende der Behandlung	1 Studie n = 210 [55]	SMD: 0,06 (95 % KI: -0,22; 0,34)	Keine Signifikanz	k. D.	weder Vorteil noch Nachteil	
		Ende der Nachbeobachtungszeit	1 Studie n = 203 [55]	SMD: 0,18 (95 % KI: -0,10; 0,47)	Keine Signifikanz (Richtung: Nachteil)	Migraine Disability Assessment Score, Median (IQR) Intervention: -15 (-36 bis -5) (n = 58) vs. Kontrolle: -6 (-30 bis 2) (n = 60) p = 0,139 → keine Signifikanz	weder Vorteil noch Nachteil	
	Schmerzmittel bedarf (jegliche Definition)	Ende der Behandlung	4 Studien n = 338 [47, 49, 50, 55]	SMD: -0,08 (95 % KI: -0,29; 0,14), keine Het. (P <sub>Het</sub> = 0,76; I <sup>2</sup> = 0 %)	Keine Signifikanz (Richtung: Vorteil)	k. D.	weder Vorteil noch Nachteil	
		Ende der Nachbeobachtungszeit	6 Studien n = 409 [47, 49, 55, 59, 67, 70]	SMD: -0,20 (95 % KI: -0,42; 0,02), Het. (P <sub>Het</sub> < 0,0001; I <sup>2</sup> = 94 %) Analyse im REM <sup>b</sup> SMD: -0,56 (95 % KI: -1,57; 0,46), Het. (P <sub>Het</sub> < 0,0001; I <sup>2</sup> = 94 %)	Keine Signifikanz (Richtung: Vorteil)	Median: 0 vs. 0	weder Vorteil noch Nachteil	
	Schadensepikure	Drop-Out aufgrund unerwünschter Ereignisse	Nicht definiert	7 Studien n = 931 [49, 50, 55, 67,	4 Studien, n = 819 [50, 55, 75, 77]: 0 vs. 0	Keine Signifikanz (Richtung: Nachteil)	1/59 (2 %) vs. 0/60 (0 %)	weder Vorteil noch Nachteil
				55, 67,	3 Studien (n = 112) [49, 67, 72]:			

Endpunkte		Zeitpunkt	Leitreview: Linde 2016 [3]			Einzelstudie(n): Xu 2020 [86], 8 Wochen Therapie	Zusammenfassung
			72, 75, 77]	OR: 2,84 (95 % KI: 0,43; 18,71), keine Het. ( $P_{\text{Het}} = 1,00$ ; $I^2 = 0 \%$ ) GRADE: Niedrig			
	Anzahl mit unerwünschten Ereignissen	Nicht definiert	4 Studien n = 1.414 [55, 62, 75, 77]	OR: 1,15 (95 % KI: 0,85; 1,56), keine Het. ( $P_{\text{Het}} = 0,58$ ; $I^2 = 0 \%$ ) GRADE: Hoch	Keine Signifikanz (Richtung: Nachteil)	5/59 (8 %) vs. 0/60 (0 %)	weder Vorteil noch Nachteil
	Anzahl mit schweren unerwünschten Ereignissen	Nicht definiert	6 Studien n = 1.071 [47, 49, 50, 55, 62, 75]	4 Studien, n = 212 [48, 49, 50, 75]: 0 vs. 0 2 Studien, n = 859 [55, 62]: OR: 1,29 (95 % KI: 0,43; 3,83), keine Het. ( $P_{\text{Het}} = 0,56$ ; $I^2 = 0 \%$ )	Keine Signifikanz (Richtung: Nachteil)	0/59 (0 %) vs. 0/60 (0 %)	weder Vorteil noch Nachteil
<p>a. Anzahl Kopfschmerztage pro Monat                      b. eigene Berechnung                      c. Teilnehmende mit Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % (ggf. Migräneattacken oder Kopfschmerztag)</p> <p><b>Legende:</b> Het. = auffällige Heterogenität liegt vor (<math>I^2 &gt; 40 \%</math>), keine Het. = es liegt keine auffällige Heterogenität vor,  <b>Abkürzungen:</b> Het., Heterogenität; IQR: Interquartilabstand; k. D., keine Daten; KI, Konfidenzintervall; MD, Mittelwertdifferenz; OR, Odds Ratio; REM: Random Effects Model; RR, Relatives Risiko; sign. = signifikanter; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz.</p>							

## 4 Zusammenfassung

### 4.1 Evidenz zum Nutzen

Für den **Vergleich Akupunktur versus medikamentösen Migräne-Prophylaxe** lagen Ergebnisse aus dem Leitreview [3] und einer zusätzlich identifizierten Primärstudie [85] vor. Hinsichtlich der Endpunkte Kopfschmerzhäufigkeit sowie Migräneattacken und -tage wiesen die Analysen des Leitreviews zu einigen Zeitpunkten (Ende der Behandlung oder Ende der Nachbeobachtungszeit) zwar auf einen statistisch signifikanten Vorteil der Akupunktur hin, die klinische Relevanz war aber unklar. Zum Teil wurde auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Akupunktur und einer medikamentösen Migräne-Prophylaxe gefunden, jedoch ein zahlenmäßiger Vorteil zugunsten der Akupunktur. Auch bezogen auf Kopfschmerz-Scores und Schmerzmittelbedarf wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Hinsichtlich des Ansprechens (Reduktion der Migränetage pro Monat um mindestens 50 %) war die Akupunktur der medikamentösen Prophylaxe zum Behandlungsende in relevantem Maße überlegen, zum Ende der Nachbeobachtungszeit war der Unterschied jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Hinsichtlich der Kopfschmerzintensität zeigte sich zusammen mit den Ergebnissen der Primärstudie von Nie et al. 2019 [85] betrachtet ein Vorteil der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe. In der Studie von Nie et al. 2019 [85] wurde auch hinsichtlich aller anderen Nutzenendpunkte und zu allen Messzeitpunkten eine Überlegenheit der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Migräne-Prophylaxe beobachtet. Zum Teil waren diese von beträchtlichem Ausmaß, was dazu führte, dass aufgrund starker Heterogenität keine meta-analytische Zusammenfassung mit den im Leitreview eingeschlossenen Studien vorgenommen werden konnte. Erwähnenswert ist, dass die Akupunktur wiederum bei allen Nutzenendpunkten und zu allen Messzeitpunkten der Kombination aus Akupunktur und Tuina-Massage unterlag [85]. Diese Interventionsgruppe erfüllte jedoch nicht die Kriterien für den Einschluss von Studien (siehe Kapitel 2.1) für die vorliegende Bewertung. In allen Studien ist die Aussagekraft der subjektiv erhobenen Endpunkte durch die fehlende Verblindung der Studienteilnehmenden eingeschränkt.

Insgesamt erschien für die Endpunkte Kopfschmerzhäufigkeit, Migräneattacken und -tage, Schmerzmittelbedarf sowie zum Ende der Nachbeobachtungszeit für Ansprechrate und Kopfschmerz-Scores die Ableitung einer Nichtunterlegenheit der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe gerechtfertigt. Für die Ansprechrate zum Ende der Behandlung und Kopfschmerzintensität wurde ein Hinweis für den Vorteil einer Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe festgestellt.

Für den **Vergleich Akupunktur versus keine prophylaktische Behandlung/Warteliste** lagen Ergebnisse aus dem Leitreview [3] und zweier zusätzlich identifizierten Primärstudien [84, 86] vor. Mit Ausnahme des Endpunktes Schmerzmittelbedarf wurde für alle Endpunkte entweder zum Behandlungsende oder zum Ende der Nachbeobachtungszeit oder zu beiden Zeitpunkten (Migräneattacken und Ansprechrate) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der Akupunktur gegenüber keiner prophylaktischen Behandlung gefunden. Zu den Endpunkten Kopfschmerzhäufigkeit, Migränetage, Kopfschmerzintensität und Kopfschmerz-Scores war der Unterschied zu keiner prophylaktischen Behandlung jedoch jeweils zu einem Beobachtungszeitraum statistisch nicht signifikant oder statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant. In allen Studien ist

die Aussagekraft der subjektiv erhobenen Endpunkte durch die fehlende Verblindung der Studienteilnehmenden eingeschränkt.

Insgesamt wurde daher für die Endpunkte Kopfschmerzhäufigkeit (Ende der Behandlung), Migräneattacken, Migränetage (Ende der Nachbeobachtung), Ansprechrate, Kopfschmerzintensität (Ende der Behandlung) und Kopfschmerz-Scores (Ende der Nachbeobachtung) lediglich ein Hinweis auf einen Vorteil abgeleitet. Für den Endpunkt Schmerzmittelbedarf wurde kein Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil festgestellt.

Für den **Vergleich Akupunktur versus Sham-Akupunktur** lagen Ergebnisse aus dem Leitreview [3] und einer zusätzlich identifizierten Primärstudie [86] vor. Lediglich für den Endpunkt Ansprechrate wurde zu beiden Zeitpunkten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil der Akupunktur gegenüber einer Sham-Akupunktur gefunden. Für alle anderen Endpunkten war der Unterschied zur Sham-Akupunktur entweder statistisch nicht signifikant oder statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant.

Insgesamt wurde für den Endpunkt Ansprechrate ein Beleg für einen Vorteil der Akupunktur gegenüber Sham-Akupunktur abgeleitet. Für alle anderen Endpunkte wurde kein Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil festgestellt.

Eine Übersicht der Ergebnisse zu den Nutzenendpunkten ist für die einzelnen Vergleiche in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Übersicht der Nutzensnachweise - Nutzen**

Vergleich	Kopfschmerzhäufigkeit	Migräneattacken	Migränetage	Ansprechrate	Kopfschmerzintensität	Kopfschmerz-Scores	Schmerzmittelbedarf
Akupunktur vs. medikamentöse Prophylaxe	=	=	=	(↑) <sup>a</sup> / <sub>=</sub> <sup>b</sup>	(↑)	↔ <sup>a</sup> / <sub>=</sub> <sup>b</sup>	=
Akupunktur vs. keine prophylaktische Behandlung/Warteliste	(↑) <sup>a</sup> / <sub>↔</sub> <sup>b</sup>	(↑)	↔ <sup>a</sup> / <sub>(↑)</sub> <sup>b</sup>	(↑)	(↑) <sup>a</sup> / <sub>↔</sub> <sup>b</sup>	↔ <sup>a</sup> / <sub>(↑)</sub> <sup>b</sup>	↔
Akupunktur vs. Sham-Akupunktur	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔

(↑): Hinweise auf Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

=: Nichtunterlegenheit des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔: keine Hinweise auf Vorteil oder Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention; beim Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe: weder Vorteil noch Nachteil noch Nichtunterlegenheit gezeigt

a. Ende der Behandlung

b. Ende der Nachbeobachtung

## 4.2 Evidenz zum Schaden

Im **Vergleich mit der medikamentösen Prophylaxe** war die Akupunktur mit signifikant weniger Drop-Out aufgrund von unerwünschten Ereignissen und weniger Patientinnen und Patienten, die ein unerwünschtes Ereignis berichteten, assoziiert. Hinsichtlich der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die ein schweres unerwünschtes Ereignis berichteten, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der Studie von Nie et al. 2019 [85] wurde kein Drop-Out oder unerwünschtes Ereignis in einer der beiden Gruppen beobachtet.

Insgesamt wurde für die Endpunkte Drop-Out aufgrund unerwünschter Ereignisse und Anzahl Teilnehmende mit unerwünschten Ereignissen ein Hinweis auf einen Vorteil der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe abgeleitet. Für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse wurde kein Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil festgestellt.

Im **Vergleich zu keiner prophylaktischen Behandlung/Warteliste** hat die Akupunktur bei den im Leitreview eingeschlossenen Studien ähnlich (niedrige) Raten gezeigt. Somit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Drop-Outs aufgrund von unerwünschten Ereignissen und hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die ein (schweres) unerwünschtes Ereignis berichteten, beobachtet werden. In der Studie von Xu et al. 2020 [86] verließ ein Teilnehmender aus der Akupunktur-Gruppe die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vs. 0 aus der Wartelisten-Gruppe. In der Studie von Musil et al. 2018 trat in der Akupunktur-Gruppe ein mildes unerwünschtes Ereignis auf, während in der Kontrollgruppe kein unerwünschtes Ereignis auftrat [84].

Insgesamt wurde für alle Schadens-Endpunkte kein Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil der Akupunktur gegenüber keiner prophylaktischen Behandlung festgestellt.

Im **Vergleich zur Sham-Akupunktur** zeigte sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Akupunktur hinsichtlich des Drop-Outs aufgrund von unerwünschten Ereignissen, hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und hinsichtlich des Auftretens von schweren unerwünschten Ereignissen. Die Ergebnisse für die Drop-outs aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren – bedingt durch eine insgesamt geringe Ereignisrate – extrem unpräzise, was sich anhand sehr breiter Konfidenzintervalle zeigt. Folglich wurde die Qualität der Evidenz für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft [3]. In der Studie von Xu et al. 2020 [86] verließ ein Teilnehmender aus der Akupunktur-Gruppe die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (vs. 0 aus der Sham-Akupunktur-Gruppe). Insgesamt berichteten 241 von 1.533 (16 %) Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis und 15 von 1.190 (1 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis.

Insgesamt wurde für alle Schadens-Endpunkte kein Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil der Akupunktur gegenüber der Sham-Akupunktur festgestellt.

Eine Übersicht der Ergebnisse zu den Schadensendpunkten ist für die einzelnen Vergleiche in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12: Übersicht der Nutzennachweise - Schaden**

Vergleich	Drop-Out aufgrund unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse
Akupunktur vs. medikamentöse Prophylaxe	(↑)	(↑)	↔
Akupunktur vs. keine prophylaktische Behandlung/ Warteliste	↔	↔	↔
Akupunktur vs. Sham-Akupunktur	↔	↔	↔

(↑): Hinweis auf Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔: keine Hinweise auf Vorteil oder Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

## 5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden zwei aktuelle Leitlinien identifiziert, darunter eine deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft aus dem Jahr 2022 (gültig bis 31. Dezember 2026).

Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 13 dargestellt. In der deutschen S1-Leitlinie werden die Effekte einer Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe als moderat und unspezifisch eingestuft. Die Leitlinie verweist dabei u. a. auf mehrere Metaanalysen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit der Akupunktur gegenüber einer Sham-Akupunktur kommen [3, 91, 92, 93]. Wie in dem vorliegenden Bericht wurden für einige Endpunkte in den Metaanalysen Vorteile der Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Prophylaxe gefunden, allerdings wurde auf eine geringe Qualität der eingeschlossenen Studien hingewiesen [91, 93].

In der englischen Leitlinie (NICE 2021) wird eine schwache Empfehlung für die Akupunktur als nicht-pharmakologisches Verfahren gegeben, wenn eine medikamentöse Prophylaxe ungeeignet oder nicht wirksam ist.

**Tabelle 13: aktuelle Leitlinienempfehlungen**

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Diener HC, Förderreuther S, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1- Leitlinie, 2022 [12]	Deutschland	Die Überlegenheit einer klassischen Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur bei der Prophylaxe der Migräne ist nach aktueller Studienlage widersprüchlich. Insgesamt zeigen sich moderate, unspezifische Effekte.	S1- Leitlinie; die Empfehlung hat den Charakter eines Statements, so dass die Interpretation hinsichtlich einer Handlungsempfehlung schwierig ist
NICE. Headaches in over 12s: diagnosis and management, 2021 [94]	UK	If both topiramate and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5 to 8 weeks according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events.	schwache Empfehlung für Akupunktur

## 6 Diskussion

Ziel des vorliegenden Berichts war die Aktualisierung der Erstbewertung der IGeL „Akupunktur zur Migräneprophylaxe“. Dazu wurden ein Leitreview [3] und fünf zusätzliche relevante Publikationen zu vier Primärstudien [84, 85, 86, 87, 88] selektiert und ihre Ergebnisse ausgewertet. Insgesamt wurden somit 27 randomisierte Studien bei der Bewertung berücksichtigt, 17 Studien aus Europa (darunter 7 Studien aus Deutschland), 6 Studien aus China, 3 Studien aus Brasilien und 1 Studie aus Australien. Der Leitreview ist ein Cochrane-Review von Linde et al. 2016 [3] und stellt ein Update des Cochrane-Reviews von Linde et al. 2009 [34] dar. Im Zuge des Updates sind 5 Studien neu dazugekommen [60, 71, 72, 75, 77], während 5 Studien ausgeschlossen wurden, da sie die angepassten Einschlusskriterien nicht mehr erfüllten [78, 79, 80, 82, 83]. Wie eine Sensitivitätsanalyse zeigte, hatte ihr Ausschluss jedoch nur minimale Auswirkungen auf die Ergebnisse [3].

Ein Problem bei der vorliegenden Bewertung ist, dass die Wirksamkeit der Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe bei einem Großteil der Studien anhand von Sham- bzw. Placebo-Interventionen (hier gesammelt als Sham-Akupunktur betitelt) untersucht wurde. Obwohl bei der Sham-Akupunktur die Nadeln nicht in die Akupunkturpunkte bzw. durch die Haut gestochen werden, ist sie häufig mit positiven Effekten verbunden. Es wird vermutet, dass physiologische Nadelungseffekte eine wichtigere Rolle spielen als die Auswahl korrekter Akupunktur-Punkte [3], selbst wenn die Haut nicht penetriert wird [95]. Außerdem hängen Placeboeffekte stark von den Erwartungen der Teilnehmenden und dem Interventionskontext ab [96, 97]. Die Sham-Akupunktur liefert mit ihren regelmäßigen Sitzungen, dem intensiven Kontakt mit den Behandelnden, der leicht schmerzhaften Prozedur und der alternativen Herangehensweise daher optimale Bedingungen für starke Placeboeffekte [3]. Auch in den vorliegenden Studien zeigte die Sham-Akupunktur hohe Ansprechraten. Trotzdem stellt die Sham-Akupunktur keine echte Behandlungsalternative dar. Aus Versorgungssicht und zur Bewertung der IGeL sind daher Studien relevanter, die die Effektivität der Akupunktur im Vergleich zur Standardversorgung untersuchen. Deshalb wird in den nachfolgenden Absätzen der Diskussion nicht mehr auf den Vergleich der Akupunktur mit Sham-Akupunktur eingegangen.

Hieran schließt sich das Problem an, dass es derzeit kein allgemeingültiges Standardverfahren zur Migräne-Prophylaxe gibt, sondern die Behandlung vor allem vom Schweregrad der Erkrankung abhängt. Bei selten auftretender episodischer Migräne ist in vielen Fällen keine prophylaktische Behandlung notwendig, sondern die Behandlung akuter Episoden mit einfachen Schmerzmitteln ausreichend. Hierbei ist auch das Risiko gering, durch den Übergebrauch von Schmerzmitteln medikamenteninduzierte Kopfschmerzen zu verursachen. Bei sehr häufig auftretender episodischer Migräne bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder anhaltender Aura sollte eine medikamentöse Prophylaxe (in Kombination mit psychologischen Verfahren) erwogen werden [12]. Von der medikamentösen Prophylaxe wird allerdings nur von 4,7 % der Betroffenen Gebrauch gemacht [9], sodass davon auszugehen ist, dass viele Patientinnen und Patienten die medikamentöse Prophylaxe aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und/oder der langen Einnahmedauer bis zur Feststellung der Wirksamkeit ablehnen. Besonders für Patientinnen und Patienten, welche die medikamentöse Prophylaxe ablehnen oder nicht vertragen, oder die nur mäßig bis häufig Attacken haben, stellt die Akupunktur eine leitliniengerechte Option zur Prophylaxe dar [12]. Die Akupunktur ist dabei neben regelmäßigem aeroben Ausdauersport das einzige nicht-psychologische und nicht-medikamentöse Verfahren, das derzeit empfohlen wird [12]. Piercings und Homöopathie, sowie

zahlreiche Verfahren ohne fehlenden Wirksamkeitsnachweis (u. a. Alimentäre Diäten, chiropraktische Therapie, Fußzonenreflexmassage, und Gebisskorrektur) werden dagegen nicht empfohlen [12].

Es konnten 6 Studien identifiziert werden, die die Akupunktur **mit der medikamentösen Prophylaxe verglichen** haben [51, 60, 62, 65, 68, 85]. Im Leitreview wurden die Ergebnisse zum Nutzen von vier der fünf im Review eingeschlossenen Studien meta-analytisch gepoolt [51, 62, 65, 68]. In der übrigen Studie von Facco et al. 2013 [60] wurden die Teilnehmenden in der Kontrollgruppe mit Valproinsäure behandelt. Valproinsäure ist in Deutschland derzeit zwar nicht primär zur Migräne-Prophylaxe zugelassen, kann aber im Off-Label-Use eingesetzt werden, wenn die Therapie mit zur Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [13]. Die Studie wurde daher in dem vorliegenden Bericht mitberücksichtigt.

Die klinische Relevanz statistisch signifikanter Ergebnisse war nicht immer ableitbar. Zum Teil wurde auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, aber ein zahlenmäßiger Vorteil zugunsten der Akupunktur, gefunden. In den meisten Fällen konnte aber zumindest die Nichtunterlegenheit der Akupunktur im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe abgeleitet werden. Die statistische Heterogenität der Studien zu einigen Endpunkten wurde vor allem durch die deutlich besseren Ergebnisse in der Einzelstudie von Nie et al. 2019 [85] verursacht, welche hinsichtlich des Nutzens durchweg einen deutlichen signifikanten Vorteil zugunsten der Akupunktur zeigten. Da für diese Studie ein hohes Risiko für Reporting-Bias besteht (siehe 3.2.2 Relevante Primärstudien), sollten die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht betrachtet werden. Eine andere mögliche Erklärung für die auffällig positiven Ergebnisse ist die langjährige Erfahrung des Behandelnden von über 15 Jahren [85]. Alle Studien berichteten vergleichende Daten zu Schadensendpunkten [51, 60, 62, 65, 68, 85], welche mit Ausnahme von schweren unerwünschten Ereignissen bei der Akupunktur signifikant besser ausfielen als bei der medikamentösen Prophylaxe. Bei schweren unerwünschten Ereignissen wurde kein Unterschied zwischen der Akupunktur und der medikamentösen Prophylaxe beobachtet. Zudem stand nur ein schweres unerwünschtes Ereignis potenziell im Zusammenhang mit der Akupunktur [62], während es sich bei den anderen schweren unerwünschten Ereignissen größtenteils um Ereignisse handelte, die nicht im Zusammenhang mit den Studien oder den Interventionen standen [55, 60, 62], wie z. B. ein Verkehrsunfall [60]. Daher ist davon auszugehen, dass der Nutzen den Schaden überwiegt, wodurch sich ein Vorteil der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe ergibt. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten nur in einer Studie verblindet waren. Daher kann auch bei diesem Vergleich nicht ausgeschlossen werden, dass eine positive Erwartungshaltung an die Akupunktur die Ergebnisse beeinflusst hat.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung konnten insgesamt 8 Studien identifiziert werden, die die Akupunktur mit **keiner prophylaktischen Behandlung verglichen** haben [53, 55, 59, 66, 69, 84, 86, 87, 88]. Der Großteil der Ergebnisse lag für das Ende der Behandlung vor. Nur vier Studien berichteten vergleichende Daten zu Schadensendpunkten [55, 66, 84, 86]. Diese zeigten keinen Unterschied zwischen der Akupunktur und keiner prophylaktischen Behandlung. Zwar handelt es sich bei der Akupunktur um ein komplikationsarmes, minimal-invasives Verfahren, doch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind möglich [98]. Auf Basis der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass der Nutzen den Schaden überwiegt, wodurch sich ein Vorteil der Akupunktur gegenüber keiner Prophylaxe ergibt. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten in keiner der Studien verblindet waren. Da alle Endpunkte von den Patientinnen und Patienten selbst erhoben wurden,

sind möglicherweise die Ergebnisse durch eine positive Erwartungshaltung an die Akupunktur zugunsten dieser verzerrt.

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz können für die Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe zumindest im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe und im Vergleich zu keiner Prophylaxe Hinweise auf einen (höheren) Nutzen und gleichzeitig keine Hinweise auf einen (höheren) Schaden festgestellt werden. Daher kann die IGeL als „tendenziell positiv“ bewertet werden.

Diese Einschätzung entspricht dem Fazit der Erstbewertung der IGeL vom 12.01.2012.

## 6.1 Limitationen

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Bewertung ist, dass aus Kapazitätsgründen die Suchstrategie nur englische und deutsche Schlagwörter enthält und die Recherche nur in englischsprachigen Datenbanken stattgefunden hat. Da es sich bei der Akupunktur um eine Behandlungsmethode der Traditionellen Chinesischen Medizin handelt, sollten idealerweise auch chinesische Datenbanken durchsucht werden [99, 100]. Es wurden außerdem nur Studien eingeschlossen, deren Volltext auf Englisch oder Deutsch vorliegt, da Texte in darüber hinausgehenden anderen Sprachen ohne Übersetzung nicht daraufhin überprüft werden konnten, ob sie die übrigen Einschlusskriterien erfüllen. Dies betrifft 16 der 35 ausgeschlossenen Studien (siehe Kapitel 3.2.1). Dieselbe Problematik betrifft den Leitreview von Linde et al. 2016 [3], sodass davon ausgegangen werden muss, dass relevante Studien aus asiatischen Ländern existieren, aber bei den durchgeführten Recherchen nicht identifiziert wurden. Dass dies tatsächlich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der Fall ist, zeigt die Tatsache, dass nur 4 der 24 eingeschlossenen Studien aus China waren [75, 77, 85, 86]. Darüber hinaus mussten ein systematischer Review [101] und 3 neu identifizierte, potenziell relevante Studien [102, 103, 104] aufgrund der Publikationssprache ausgeschlossen werden, wovon 3 auf Chinesisch waren.

Eine weitere Limitation ist, dass die im Leitreview eingeschlossenen Primärstudien und die neu identifizierten Einzelstudien zum Teil weitere Endpunkte untersucht haben, welche aufgrund des methodischen Vorgehens (Orientierung am Leitreview) nicht in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt werden konnten.

## 7 Fazit

Zusammengefasst zeigte sich in allen **Nutzenendpunkten** ein Vorteil oder zumindest eine Nichtunterlegenheit der Akupunktur gegenüber der **medikamentösen Prophylaxe**, so dass sich endpunktübergreifend im Hinblick auf den Nutzen ein Vorteil der Akupunktur gegenüber der medikamentösen Prophylaxe ableiten lässt.

Im Vergleich zu **keiner Prophylaxe** zeigte sich für fast alle Nutzenendpunkte ein Vorteil der Akupunktur, so dass sich endpunktübergreifend im Hinblick auf den Nutzen ein Vorteil der Akupunktur gegenüber keiner Prophylaxe ableiten lässt.

Im Vergleich zur **Sham-Akupunktur** zeigte sich in einem Nutzenendpunkt (Ansprechrate) ein Vorteil der Akupunktur, während sich in den übrigen Nutzenendpunkten weder ein Vorteil noch ein Nachteil zeigte. Somit kann im Vergleich zur Sham-Akupunktur endpunktübergreifend weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Akupunktur im Hinblick auf den Nutzen abgeleitet werden.

Im Hinblick auf die **Schadensendpunkte** zeigte die Akupunktur Vorteile gegenüber der medikamentösen Prophylaxe. Im Vergleich zu keiner Prophylaxe und zur Sham-Akupunktur zeigte sich in allen Schadensendpunkten weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Akupunktur, sofern Daten vorlagen.

In der Gesamtschau aller Endpunkte und unter Berücksichtigung der unter 6.1 genannten methodischen Abwägungen sehen wir insgesamt einen Hinweis auf einen Nutzen und keine Hinweise auf Schaden der Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe.

Diese Einschätzung entspricht dem Fazit der Erstbewertung der IGeL vom 12.01.2012.

Tabelle 14: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	<b>Keine Hinweise auf Nutzen</b>	<b>Hinweise auf Nutzen</b> <u>Hauptargumente Nutzen:</u>	<b>Belege für Nutzen</b>
		<p>Akupunktur nichtunterlegen zur medikamentösen Prophylaxe in Bezug auf Kopfschmerzhäufigkeit und -Scores, Migräneattacken und -tage und Schmerzmittelbedarf. Das Ansprechen und Kopfschmerzintensität sind bei Akupunktur besser als bei medikamentöser Prophylaxe.</p> <p>Akupunktur für fast alle Endpunkte besser als keine Prophylaxe.</p> <p>Das Ansprechen ist bei Akupunktur besser als bei Sham-Akupunktur.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und Drop-outs aufgrund unerwünschter Ereignisse sind bei Akupunktur seltener als bei medikamentöser Prophylaxe.</p>	.
<b>Keine Hinweise auf Schaden</b> <u>Hauptargumente Schaden:</u> Schwere unerwünschte Ereignisse sind insgesamt sehr selten. Für keinen Schadensendpunkt wurde ein Nachteil der Akupunktur festgestellt.	<i>unklar</i>	<b>tendenziell positiv</b>	<i>positiv</i>
<b>Hinweise auf Schaden</b>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
<b>Belege für Schaden</b>	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Akupunktur zur Migräne-Prophylaxe“ als „tendenziell positiv“.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Headache Classification Committee. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen. 2018. London: International Headache Society, 3. Auflage.
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2021. 2021. Bonn: BfArM; Letzter Aufruf: 20.07.2021. [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html)
- [3] Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev, 2016; 6: CD001218
- [4] Khan, J., Asoom, L.I.A., Sunni, A.A., Rafique, N., Latif, R., et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. Biomed Pharmacother, 2021; 139: 111557
- [5] Mulder, E.J., Van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. Twin Res, 2003; 6 (5): 422-431
- [6] Kursun, O., Yemisci, M., van den Maagdenberg, A., Karatas, H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. J Headache Pain, 2021; 22 (1): 55
- [7] Pietrobon, D., Moskowitz, M.A. Pathophysiology of Migraine. Annual Review of Physiology, 2013; 75 (1): 365-391
- [8] World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011: A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. 2011. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 30.06.2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44571>
- [9] Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., et al. Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. Journal of Health Monitoring, 2020; 5 (S6)
- [10] Haag, G., Diener, H.C., May, A., Meyer, C., Morck, H., et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). J Headache Pain, 2011; 12 (2): 201-217
- [11] Katsarava, Z., Jensen, R. Medication-overuse headache: where are we now? Curr Opin Neurol, 2007; 20 (3): 326-330
- [12] Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. 2022. AWMF-Registernummer: 030/057.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>
- [14] Diener, H.C., Holle-Lee, D., Nägel, S., Gaul, C. Migräneprophylaxe: Neue Antikörper – wann und wie einsetzen? Dtsch Arztebl, 2020; 117 (27-28): 10-15
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe). 2019. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#beschluesse>

- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). 2023. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/beschluesse/5877/>
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Galcanezumab. 2019. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3957/>
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Migräne-Prophylaxe). 2021. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/679/#beschluesse>
- [19] Straube, A., May, A., Kropp, P., Katsarava, Z., Haag, G., et al. Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen. Schmerz, 2008; 22 (5): 531-543
- [20] Zok, K. Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis. Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten. WIdOmonitor, 2019; 16: 1
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 48 (S. 1 523) vom 9. März 2006 in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAZ AT 13.01.2023 B3) in Kraft getreten am 14. Januar 2023. 2023. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 03.07.2023. <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>
- [22] Unterausschuss "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. 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. 2007. <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-487/2007-09-27-Abschluss-Akupunktur.pdf>
- [23] World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. 2019. Genf: WHO; Letzter Aufruf: 23.03.2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>
- [24] Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 in der Fassung vom 26.06.2021. 2021. Berlin: Bundesärztekammer; Letzter Aufruf: 30.06.2021. [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/20210630\\_MWBO\\_2018.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Weiterbildung/20210630_MWBO_2018.pdf)
- [25] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätssicherung der Akupunktur. 2023. Berlin: KBV; Letzter Aufruf: 03.07.2023. [https://www.kbv.de/html/themen\\_1125.php](https://www.kbv.de/html/themen_1125.php)
- [26] n.n. Gebührenordnung für Ärzte in der Fassung der Bekanntmachung vom 9. Februar 1996 (BGBl. I S. 210), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 21. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1470) geändert worden ist. 2019. Berlin: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bundesamt für Justiz; Letzter Aufruf: 30.06.2021. [http://www.gesetze-im-internet.de/go\\_1982](http://www.gesetze-im-internet.de/go_1982)
- [27] Bundesärztekammer. Individuelle Gesundheitsleistungen – Rechnung nach GOÄ. 2023. Berlin: BÄK; Letzter Aufruf: 18.07.2023. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/honorar/goae/goae-ratgeber/1-anwendungsbereich/individuelle-gesundheitsleistungen-rechnung-nach-goae>
- [28] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ, 2017; 358: j4008
- [29] Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Jüni, P., Moher, D., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ, 2011; 343: d5928

- [30] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008; 336 (7650): 924-926
- [31] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2022. Köln: IQWiG; Version 6.1; Letzter Aufruf: 15.03.2023. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>
- [32] Higgins, J.P., Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002; 21 (11): 1539-1558
- [33] n.n. Review Manager (RevMan) [Computer program], Version 5.4. 2020. London: The Cochrane Collaboration.
- [34] Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Manheimer, E., Vickers, A., et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 1: CD001218
- [35] Sun, Y., Gan, T.J. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anesth Analg*, 2008; 107 (6): 2038-2047
- [36] Xu, J., Zhang, F.Q., Pei, J., Ji, J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med*, 2018; 16 (5): 312-321
- [37] Yang, Y., Que, Q., Ye, X., Zheng, G. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med*, 2016; 34 (2): 76-83
- [38] Scott, S.W., Deare, J.C. Acupuncture for migraine: a systematic review. *Aust J Acupunct Chin Med*, 2006; 1 (1): 3-14
- [39] International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013; 33 (9): 629-808
- [40] Melchart, D., Linde, K., Fischer, P., Berman, B., White, A., et al. Acupuncture for idiopathic headache. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; 1: CD001218
- [41] Jüni, P., Witschi, A., Bloch, R., Egger, M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*, 1999; 282 (11): 1054-1060
- [42] Jüni, P., Altman, D.G., Egger, M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*, 2001; 323 (7303): 42-46
- [43] Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996; 17 (1): 1-12
- [44] n.n. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 1988; 8 (Suppl 7)
- [45] Ad hoc committee on classification of headache Classification of headache. *JAMA*, 1962; 179: 127-128
- [46] MacPherson, H., White, A., Cummings, M., Jobst, K., Rose, K., et al. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: the STRICTA recommendations. *Complement Ther Med*, 2001; 9 (4): 246-249
- [47] Alecrim-Andrade, J., Maciel-Júnior, J., Cladellas, X., Correa-Filho, H., Machado, H., et al. Efficacy of acupuncture in migraine attack prophylaxis: a randomized sham-controlled trial: Abstract Nr. G030. *Cephalalgia*, 2005; 25 (10, Abstracts of the XII Congress of the International Headache Society/IHC 2005): 942
- [48] Alecrim-Andrade, J., Maciel-Júnior, J., Cladellas, X., Correa-Filho, H., Machado, H., et al. The long- lasting effects of acupuncture treatment for migraine prophylaxis: 44 weeks' post-treatment

follow-up. Abstract Nr. G031. Cephalalgia, 2005; 25 (10, Abstracts of the XII Congress of the International Headache Society/IHC 2005): 942-943

[49] Alecrim-Andrade, J., Maciel-Júnior, J.A., Cladellas, X.C., Correa-Filho, H.R., Machado, H.C. Acupuncture in migraine prophylaxis: a randomized sham-controlled trial. Cephalalgia, 2006; 26 (5): 520-529

[50] Alecrim-Andrade, J., Maciel-Júnior, J.A., Carnè, X., Severino Vasconcelos, G.M., Correa-Filho, H.R. Acupuncture in migraine prevention: a randomized sham controlled study with 6-months posttreatment follow-up. Clin J Pain, 2008; 24 (2): 98-105

[51] Allais, G., De Lorenzo, C., Quirico, P.E., Airola, G., Tolardo, G., et al. Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine without aura: a comparison with flunarizine. Headache, 2002; 42 (9): 855-861

[52] Jena, S., Becker-Witt, C., Brinkhaus, B., Selim, D., Willich, S. Effectiveness of acupuncture treatment for headache - the Acupuncture in Routine Care Study (ARC-Headache). Focus on alternative and complementary therapies, 2004; 9 (Suppl): 17

[53] Jena, S., Witt, C.M., Brinkhaus, B., Wegscheider, K., Willich, S.N. Acupuncture in patients with headache. Cephalalgia, 2008; 28 (9): 969-979

[54] n.n. Akupunktur: Das Modellvorhaben. Bericht zum Modellvorhaben der Techniker Krankenkasse und der dem Modellvorhaben beigetretenen Krankenkassen. Wirksamkeit: Studienteile A - ARC und C-ART. Chronische Kopfschmerzen. 2005. Berlin: Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité; Endbericht Band 2a; Kapitel II.B.2: 158-196, 332-336.

[55] Linde, K., Streng, A., Jürgens, S., Hoppe, A., Brinkhaus, B., et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. JAMA, 2005; 293 (17): 2118-2125

[56] n.n. Programm zur Evaluation der Patientenversorgung mit Akupunktur (PEP-AK). Bericht zur wissenschaftlichen Begleitung des "Modellvorhaben Akupunktur der Ersatzkassen". Komponente I: Randomisierte Studien Akupunktur vs. Minimalakupunktur vs. Warteliste (PEP-ART). Migräne. (ART Migräne). 2005. München: Zentrum für naturheilkundliche Forschung, II Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München; Kapitel 3.4.: 69-127, 229-234.

[57] Ceccherelli, F., Ambrosio, F., Avila, M., Duse, G., Munari, A., et al. Acupuncture Vs Placebo In The Common Migraine: A Double Blind Study. Cephalalgia, 1987; 7 (6 Suppl): 499-500

[58] Ceccherelli F, A.L., Rossato M, Meneghetti O, Duse G, Donolato C Acupuncture in migraine without aura. Double blind placebo controlled study. Atti - XV Congresso Nazionale A.I.S.D. S. Margherita Ligure: Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, 1992; 310-318

[59] Facco, E., Liguori, A., Petti, F., Zanette, G., Coluzzi, F., et al. Traditional acupuncture in migraine: a controlled, randomized study. Headache, 2008; 48 (3): 398-407

[60] Facco, E., Liguori, A., Petti, F., Fauci, A.J., Cavallin, F., et al. Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura: a prospective controlled study. Minerva Anestesiol, 2013; 79 (6): 634-642

[61] Böwing, G., Corell, C., Diener, H.C., Kronfeld, K., Meinert, R., et al. Abschlussbericht GERAC. Wirksamkeit und Sicherheit der Akupunkturbehandlung in der Indikation chronische Migräne: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. 2005.

[62] Diener, H.C., Kronfeld, K., Boewing, G., Lungenhausen, M., Maier, C., et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurol, 2006; 5 (4): 310-316

- [63] Molsberger, A.F., Boewing, G., Diener, H.C., Endres, H.G., Kraehmer, N., 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
- [64] n.n. Erratum to: Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol*, 2008; 7 (6): 475
- [65] 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
- [66] Linde, M.A., Carlsson, J.Y., Dahlöf, C.G. Impact of acupuncture as add-on therapy to pharmacological treatment of migraine: A pilot study. *The Pain Clinic*, 2000; 12 (3): 247-252
- [67] Linde, M., Fjell, A., Carlsson, J., Dahlöf, C. Role of the needling per se in acupuncture as prophylaxis for menstrually related migraine: a randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2004; 25 (1): 41-47
- [68] Streng, A., Linde, K., Hoppe, A., Pfaffenrath, V., Hammes, M., et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache*, 2006; 46 (10): 1492-1502
- [69] Vickers, A.J., Rees, R.W., Zollman, C.E., McCarney, R., Smith, C., et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ*, 2004; 328 (7442): 744
- [70] Vincent, C.A. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin J Pain*, 1989; 5 (4): 305-312
- [71] Wallasch, T.M., Weinschuetz, T., Mueller, B., Kropp, P. Cerebrovascular response in migraineurs during prophylactic treatment with acupuncture: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*, 2012; 18 (8): 777-783
- [72] Wang, Y., Xue, C.C., Helme, R., Da Costa, C., Zheng, Z. Acupuncture for Frequent Migraine: A Randomized, Patient/Assessor Blinded, Controlled Trial with One-Year Follow-Up. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015; 2015: 920353
- [73] Weinschütz T, L.V., Niederberger U, Schreiber J, Soyka D. Möglichkeiten und Grenzen der Akupunktur in einer neurologischen Schmerzambulanz: Reevaluierung der klinischen Wirkung am Beispiel der Migränebehandlung. In: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Band 7. Schimrigk K (Hrsg.), Berlin: Springer. 1993; 533-534*
- [74] Weinschütz T, N.U., Johnsen S, Schreiber J, Kropp P, Zur neuroregulativen Wirkung der Akupunktur bei Kopfschmerzpatienten. *Dtsch Z Akupunkt*, 1994; 37: 106-117
- [75] Zhao, L., Liu, J., Zhang, F., Dong, X., Peng, Y., et al. Effects of Long-Term Acupuncture Treatment on Resting-State Brain Activity in Migraine Patients: A Randomized Controlled Trial on Active Acupoints and Inactive Acupoints. *PLoS ONE*, 2014; 9 (6): e99538
- [76] Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 4: CD007587
- [77] Li, Y., Zheng, H., Witt, C.M., Roll, S., Yu, S.G., et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *CMAJ*, 2012; 184 (4): 401-410
- [78] Baust, W., Stürtzbecher, K.H. Akupunkturbehandlung der Migräne im Doppelblindversuch. *Med Welt*, 1978; 29 (16): 669-673
- [79] Doerr-Proske, H., Wittchen, H.U. Ein muskel- und gefäßorientiertes Entspannungsprogramm (SEP) zur Behandlung chronischer Migränepatienten. Eine randomisierte klinische Vergleichsstudie. *Z Psychosom Med Psychoanal*, 1985; 31 (3): 247-266

- [80] Dowson, D.I., Lewith, G.T., Machin, D. The effects of acupuncture versus placebo in the treatment of headache. *Pain*, 1985; 21 (1): 35-42
- [81] Henry, P., Baille, H., Dartigues, F., Jogeix, M. Traitement de la maladie par acupuncture: étude contrôlée. *Premières Rencontres Médecines Alternatives, Bordeaux*, 1986; 12: 209–216
- [82] Henry, P., Baille, H., Dartigues, F., Jogeix, M. Headaches and acupuncture. In: *Updating in headache*. Pfaffenrath, V., Lundberg, P.O., Sjaastad, O. (Hrsg.), Berlin: Springer. 1985; 208-216
- [83] Wylie, K.R., Jackson, C., Crawford, P.M. Does psychological testing help to predict the response to acupuncture or massage/relaxation therapy in patients presenting to a general neurology clinic with headache? *J Tradit Chin Med*, 1997; 17 (2): 130-139
- [84] Musil, F., Pokladnikova, J., Pavelek, Z., Wang, B., Guan, X., et al. Acupuncture in migraine prophylaxis in Czech patients: an open-label randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018; 14: 1221-1228
- [85] Nie, L., Cheng, J., Wen, Y., Li, J. The Effectiveness of Acupuncture Combined with Tuina Therapy in Patients with Migraine. *Complement Med Res*, 2019; 26 (3): 182-194
- [86] Xu, S., Yu, L., Luo, X., Wang, M., Chen, G., 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
- [87] Li, Z., Liu, M., Lan, L., Zeng, F., Makris, N., et al. Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Sci Rep*, 2016; 6: 20298
- [88] Li, Z., Zhou, J., Cheng, S., Lan, L., Sun, R., 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
- [89] n.n. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004; 24 (Suppl 1): 9-160
- [90] Weltärztebund. Deklaration von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2008. Version 2008.
- [91] Yang, M., Du, T., Long, H., Sun, M., Liang, F., et al. Acupuncture for menstrual migraine: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*, 2022; 12 (e6): e882-e892
- [92] Fan, S.Q., Jin, S., Tang, T.C., Chen, M., Zheng, H. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a trial sequential meta-analysis. *J Neurol*, 2021; 268 (11): 4128-4137
- [93] Ni, X., Dong, L., Tian, T., Liu, L., Li, X., et al. Acupuncture versus Various Control Treatments in the Treatment of Migraine: A Review of Randomized Controlled Trials from the Past 10 Years. *J Pain Res*, 2020; 13: 2033-2064
- [94] National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management. 2012. London: NICE; cg 150, last updated: 17 December 2021.
- [95] Lund, I., Lundeberg, T. Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med*, 2006; 24 (1): 13-15
- [96] Crow, R., Gage, H., Hampson, S., Hart, J., Kimber, A., et al. The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care: a systematic review. *Health Technol Assess*, 1999; 3: 3
- [97] Benedetti, F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008; 48: 33-60
- [98] White, A. A cumulative review of the range and incidence of significant adverse events associated with acupuncture. *Acupunct Med*, 2004; 22 (3): 122-133

- [99] Cogo, E., Sampson, M., Ajiferuke, I., Manheimer, E., Campbell, K., et al. Searching for controlled trials of complementary and alternative medicine: a comparison of 15 databases. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011; 2011: Article ID 858246
- [100] Lui, S., Smith, E.J., Terplan, M. Heterogeneity in search strategies among Cochrane acupuncture reviews: is there room for improvement? *Acupunct Med*, 2010; 28 (3): 149-153
- [101] Min, J., Yun-Ling, Z., Yan, L.U., Xing, L., Xiao, L., et al. Systematic review and Meta-analysis on randomized controlled trial of efficacy and safety for acupuncture versus Flunarizine in treatment of migraine. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020; 45 (21): 5083-5092
- [102] Safonov, M.I., Naprienko, M.V. Analiz éffektivnosti refleksoterapii v kompleksnom lechenii khronicheskoi migreni  
Analysis of the efficacy of reflexology in the complex treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017; 117 (5): 22-25
- [103] Sun, L.H., Li, X.H., Li, W.L., Liu, L., Ma, H.L., et al. Body acupuncture combined with auricular acupressure for menstrual headache: a randomized controlled clinical trial. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2015; 40 (1): 70-74
- [104] Sun, L., Liang, Y., Li, X., Liu, L., Xu, X., et al. Efficacy of acupuncture combined with auricular point sticking on the content of serum prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ , and plasma arginine vasopressin in patients with menstrual headache. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2015; 35 (2): 137-140

## 9 Anhang

### 9.1 Recherchestrategien

#### Recherche in PubMed

Datum	14.03.22
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	24

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	acupuncture[mesh]	27,935
2	acupuncture therapy[mesh]	27,174
3	acupunct*[tiab]	25,229
4	akupunkt*[All Fields]	845
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	34,400
6	headache[mesh]	29,725
7	tension-type headache[mesh]	2,154
8	headache disorders, primary[mesh]	34,101
9	migraine disorders[mesh]	29,933
10	headache*[tiab]	94,765
11	migraine[tiab]	37,846
12	"migräne"[All Fields] OR "migrane"[All Fields] OR "migraene"[All Fields] OR "spannungskopfschmerz*" [All Fields]	680
13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	125,588
14	#5 AND #13	1,154
15	#14 AND systematic[sb]	83
16	(#15) AND (("2021/02"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))	13
Primärstudien		
17	(#14) AND (("2021/03"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication])) Filters: Randomized Controlled Trial	11

#### Recherche in PubMed (anderer Studienfilter)

Datum	08.04.22
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	115

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	acupuncture[mesh]	28,080
2	acupuncture therapy[mesh]	27,318
3	acupunct*[tiab]	25,337
4	akupunkt*[All Fields]	845
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	34,552
6	headache[mesh]	29,831
7	tension-type headache[mesh]	2,165
8	headache disorders, primary[mesh]	34,283

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
9	migraine disorders[mesh]	30,096
10	headache*[tiab]	95,212
11	migraine[tiab]	38,011
12	"migräne"[All Fields] OR "migrane"[All Fields] OR "migraene"[All Fields] OR "spannungskopfschmerz*" [All Fields]	682
13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	126,118
14	#5 AND #13	1,158
15	randomized controlled trial[pt]	565,436
16	controlled clinical trial[pt]	655,352
17	clinical trials as topic[mesh:noexp]	199,662
18	random*[tiab]	1,308,694
19	placebo[tiab]	233,564
20	trial[ti]	259,759
21	study[ti]	1,570,498
22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3,137,490
23	(#14 AND #22) AND (("2015"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))	219
24	#14 AND systematic[sb]	83
25	#23 NOT #24	177

Suchschritt 22: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity- and precision-maximizing** (basierend auf Cochrane (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 [updated 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019) und PubMed)

#### Update Recherche in PubMed

Datum	19.12.22
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	27

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	acupuncture[mesh]	29,097
2	acupuncture therapy[mesh]	28,330
3	acupunct*[tiab]	26,563
4	akupunkt*[All Fields]	849
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	36,089
6	headache[mesh]	30,804
7	tension-type headache[mesh]	2,223
8	headache disorders, primary[mesh]	35,353
9	migraine disorders[mesh]	31,078
10	headache*[tiab]	99,389
11	migraine[tiab]	39,499
12	"migräne"[All Fields] OR "migrane"[All Fields] OR "migraene"[All Fields] OR spannungskopfschmerz*" [All Fields]	691
13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	131,030
14	#5 AND #13	1,204
15	randomized controlled trial[pt]	584,077
16	controlled clinical trial[pt]	674,307
17	clinical trials as topic[mesh:noexp]	200,643
18	random*[tiab]	1,378,249
19	placebo[tiab]	240,776

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
20	trial[ti]	275,593
21	study[ti]	1,658,305
22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3,289,472
23	(#14 AND #22) AND (("2022/04"[Date - Entry] : "2022/12"[Date - Entry]))	26
24	#14 AND systematic[sb]	87
25	(#24) AND (("2022/04"[Date - Entry] : "2022/12"[Date - Entry]))	4
26	#23 OR #25	27

Suchschritt 22: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity- and precision-maximizing** (basierend auf Cochrane (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 [updated 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019) und PubMed)

#### Recherche in Cochrane

Datum	14.03.22
Datenbank(en)	CDSR ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3 of 12, March 2022
Anzahl potentiell relevanter Treffer	2

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees	158
2	MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees	5173
3	acupunct*:ti,ab	14477
4	akupunkt*	501
5	{or #1-#4}	15981
6	MeSH descriptor: [Headache] explode all trees	2534
7	MeSH descriptor: [Tension-Type Headache] explode all trees	320
8	MeSH descriptor: [Headache Disorders, Primary] explode all trees	3326
9	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2940
10	headache*:ti,ab	20624
11	migraine:ti,ab	8168
12	migräne OR migrane OR migraene OR spannungskopfschmerz*	1175
13	{or #6-#12}	25913
14	#5 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Feb 2021 and Mar 2022, in Cochrane Reviews	2

#### Update Recherche in Cochrane

Datum	19.12.22
Datenbank(en)	CDSR ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12 of 12, December 2022
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees	167
2	MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] explode all trees	5393
3	acupunct*:ti,ab	15729

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
4	akupunkt*	501
5	{or #1-#4}	17294
6	MeSH descriptor: [Headache] explode all trees	2646
7	MeSH descriptor: [Tension-Type Headache] explode all trees	329
8	MeSH descriptor: [Headache Disorders, Primary] explode all trees	3469
9	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	3066
10	headache*:ti,ab	21753
11	migraine:ti,ab	8565
12	migräne OR migrane OR migraene OR spannungskopfschmerz*	1208
13	{or #6-#12}	27203
14	#5 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Mar 2022 and Dec 2022, in Cochrane Reviews	1

**Recherche in INAHTA-Datenbank**

Datum	14.03.22
Datenbank(en)	INAHTA ( <a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"Acupuncture"[mhe]	39
2	"Acupuncture Therapy"[mhe]	39
3	akupunct*	60
4	#3 OR #2 OR #1	64
5	"Headache"[mhe]	69
6	"Tension-Type Headache"[mhe]	2
7	"Headache Disorders, Primary"[mhe]	49
8	"Migraine Disorders"[mhe]	41
9	headache*	113
10	migraine	60
11	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5	142
12	#11 AND #4 / 2021-2022	0

**Update Recherche in INAHTA-Datenbank**

Datum	19.12.22
Datenbank(en)	INAHTA ( <a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a> )
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

## Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"Acupuncture"[mhe]	40
2	"Acupuncture Therapy"[mhe]	40
3	acupunct*	61
4	#3 OR #2 OR #1	65
5	"Headache"[mhe]	80
6	"Tension-Type Headache"[mhe]	2
7	"Headache Disorders, Primary"[mhe]	60
8	"Migraine Disorders"[mhe]	52
9	headache*	115
10	migraine	72
11	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5	155
12	#11 AND #4 / 2021-2022	0

## 9.2 Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

### Nicht E1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien bzw. Ergebnisse für die Population werden nicht gesondert berichtet)

Beier, D., Callesen, H.E., Carlsen, L.N., Birkefoss, K., Tómasdóttir, H., et al. Manual joint mobilisation techniques, supervised physical activity, psychological treatment, acupuncture and patient education in migraine treatment. A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 2022; 42 (1): 63-72 (Weiterer Ausschlussgrund: Ergebnisdarstellungen (Metaanalysen) nicht verwendbar, da Studien mit unterschiedlichen Kontrollinterventionen metaanalytisch zusammengefasst wurden)

Fan SQ, Jin S, Tang TC, Chen M, Zheng H. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a trial sequential meta-analysis. *J Neurol*. 2021 Nov;268(11):4128-4137.

Giovanardi CM, Cinquini M, Aguggia M, Allais G, Campesato M, Cevoli S, et al. Acupuncture vs. Pharmacological Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2020; 11 :576272.

Jiang Y, Bai P, Chen H, Zhang XY, Tang XY, Chen HQ, et al. The Effect of Acupuncture on the Quality of Life in Patients With Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1190.

Li Z, Lan L, Zeng F, Makris N, Hwang J, Guo T, et al. The altered right frontoparietal network functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Cephalalgia*. 2017;37 (2): 161-76.

Li Z, Zeng F, Yin T, Lan L, Makris N, Jorgenson K, et al. Acupuncture modulates the abnormal brainstem activity in migraine without aura patients. *Neuroimage Clin*. 2017; 15: 367-75.

Liu L, Lyu TL, Fu MY, Wang LP, Chen Y, Hong JH, et al. Changes in brain connectivity linked to multisensory processing of pain modulation in migraine with acupuncture treatment. *Neuroimage Clin*. 2022; 36: 103168.

MacPherson H, Vickers A, Bland M, Torgerson D, Corbett M, Spackman E, Saramago P, Woods B, Weatherly H, Sculpher M, Manca A, Richmond S, Hopton A, Idred J, Watt I. Acupuncture for chronic

pain and depression in primary care: a programme of research. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017 Jan.

MacPherson H, Vertosick EA, Foster NE, Lewith G, Linde K, Sherman KJ, Witt CM, Vickers AJ; Acupuncture Trialists' Collaboration. The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: a meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain*. 2017 May;158(5):784-793.

Mayrink WC, Garcia JBS, Dos Santos AM, Nunes J, Mendonça THN. Effectiveness of Acupuncture as Auxiliary Treatment for Chronic Headache. *J Acupunct Meridian Stud*. 2018; 11 (5):296-302.

Naguit, N., Laeeq, S., Jakkoju, R., Reghefaoui, T., Zahoor, H., et al. Is Acupuncture Safe and Effective Treatment for Migraine? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 2022; 14 (1): e20888

(Weiterer Ausschlussgrund: Keine Metaanalysen und Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien nicht verwendbar, da unvollständig)

Ni X, Dong L, Tian T, Liu L, Li X, Li F, Zhao L. Acupuncture versus Various Control Treatments in the Treatment of Migraine: A Review of Randomized Controlled Trials from the Past 10 Years. *J Pain Res*. 2020 Aug 12;13:2033-2064.

Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Irnich D, Witt CM, Linde K; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain*. 2018 May;19(5):455-474.

Yang M, Du T, Long H, Sun M, Liang F, Lao L. Acupuncture for menstrual migraine: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020; doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002024.

Yu X, Salmoni A. Comparison of the Prophylactic Effect Between Acupuncture and Acupressure on Menstrual Migraine: Results of a Pilot Study. *J Acupunct Meridian Stud*. 2018; 11 (5): 303-14.

Zhang N, Houle T, Hindiyeh N, Aurora SK. Systematic Review: Acupuncture vs Standard Pharmacological Therapy for Migraine Prevention. *Headache*. 2020; 60 (2): 309-17.

Zheng H, Huang SL, Chen YY, Tang TC, Qin D, Chen M. Topiramate, acupuncture, and BoNT-A for chronic migraine: a network meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2021 May;143(5):558-568. doi: 10.1111/ane.13391. Epub 2021 Jan 3.

### **Nicht E2 (Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien)**

Li M, Wang W, Gao W, Yang D. Comparison of Acupuncture and Sham Acupuncture in Migraine Treatment: An Overview of Systematic Reviews. *Neurologist*. 2021 Nov 26.

Trinh KV, Diep D, Chen KJQ. Systematic Review of Episodic Migraine Prophylaxis: Efficacy of Conventional Treatments Used in Comparisons with Acupuncture. *Med Acupunct*. 2019; 31 (2): 85-97.

Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, et al. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (4): 508-15.

### **Nicht E3 (Kontrollintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien)**

Giannini G, Favoni V, Merli E, Nicodemo M, Torelli P, Matrà A, et al. A Randomized Clinical Trial on Acupuncture Versus Best Medical Therapy in Episodic Migraine Prophylaxis: The ACUMIGRAN Study. *Front Neurol*. 2020; 11: 570335.

Liu L, Zhang CS, Liu HL, He F, Lyu TL, Zeng L, et al. Acupuncture for menstruation-related migraine prophylaxis: A multicenter randomized controlled trial. *Front Neurosci.* 2022 Aug 26;16: 992577.

Wang LP, Zhang XZ, Guo J, Liu HL, Zhang Y, Liu CZ, et al. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a single-blinded, double-dummy, randomized controlled trial. *Pain.* 2011; 152 (8): 1864-71.

**Nicht E4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)**

Lo MY, Lin JG, Wei Ong M, Sun WZ. Cerebral hemodynamic responses to acupuncture in migraine patients: a systematic review. *J Tradit Complement Med.* 2013; 3 (4): 213-20.

**Nicht E5 (Studiendesign entspricht nicht einer RCT Studie bzw. einer systematischen Übersichtsarbeit von RCT)**

Breuer, J., Reinsperger, I., Piso, B. Akupunktur - Einsatzgebiete, Evidenzlage und gesicherte Indikationen. 2014. Wien: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); HTA-Projektbericht 78.

Lu TT, Lu CC, Li MX, Ke LX, Cai H, Yang KH. Reporting and methodological quality of meta-analyses of acupuncture for patients with migraine: A methodological investigation with evidence map. *J Integr Med.* 2022 Feb 4:S2095-4964(22)00012-7.

Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ.* 2017 May 16;357:j1805.

Ou MQ, Fan WH, Sun FR, Jie WX, Lin MJ, Cai YJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Therapeutic Effect of Acupuncture on Migraine. *Front Neurol.* 2020; 11: 596.

Pokladnikova J, Maresova P, Dolejs J, Park AL, Wang B, Guan X, Musil F. Economic analysis of acupuncture for migraine prophylaxis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Nov 12;14:3053-3061.

Zhou C, Bao J, Hu H, Ye S, Shao X, Liang Y, Fang J. Acupuncture Based on Regulating Autonomic Nerves for the Prevention of Migraine Without Aura: A Prospective, Double-Dummy, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Pain Res.* 2022 Aug 4; 15: 2211-2221.

**Nicht E6 (Publikationssprache ist nicht Englisch oder Deutsch)**

Min J, Yun-Ling Z, Yan LU, Xing L, Xiao L, Jing-Jing W, et al. Systematic review and Meta-analysis on randomized controlled trial of efficacy and safety for acupuncture versus Flunarizine in treatment of migraine. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2020; 45 (21): 5083-92.

Safonov MI, Naprienko MV. Analysis of the efficacy of reflexology in the complex treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017; 117 (5): 22-5.

Sun L, Liang Y, Li X, Liu L, Xu X, Ma H, et al. Efficacy of acupuncture combined with auricular point sticking on the content of serum prostaglandin F<sub>2α</sub>, and plasma arginine vasopressin in patients with menstrual headache. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2015; 35 (2): 137-40.

Sun LH, Li XH, Li WL, Liu L, Ma HL, Liang YL. Body acupuncture combined with auricular acupressure for menstrual headache: a randomized controlled clinical trial. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2015; 40 (1): 70-4.

### 9.3 Forest Plots

## Akupunktur vs. Medikamentöse Prophylaxe

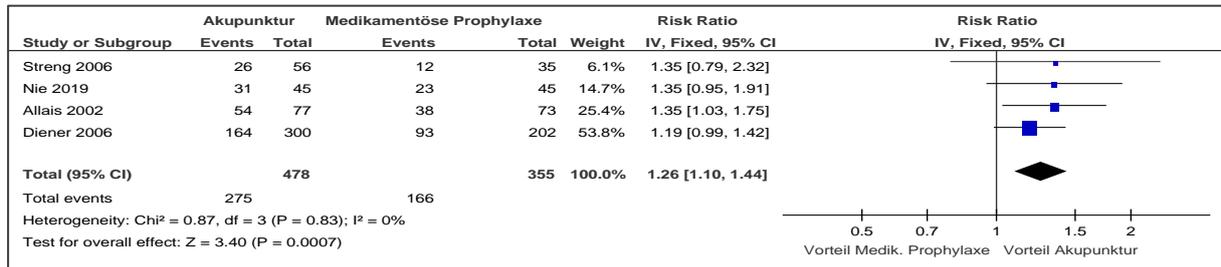


Abbildung 3: Ansprechrate (Ende der Behandlung)

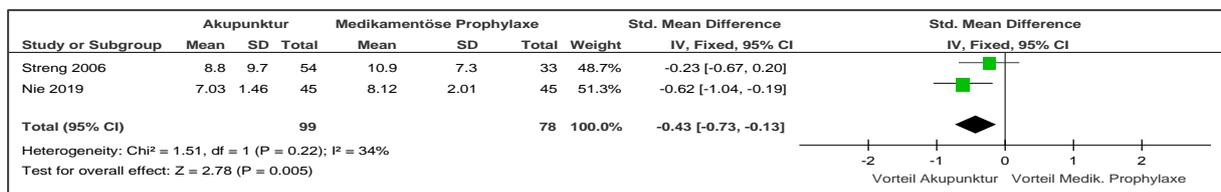


Abbildung 4: Kopfschmerz-Scores (Ende der Nachbeobachtungszeit)

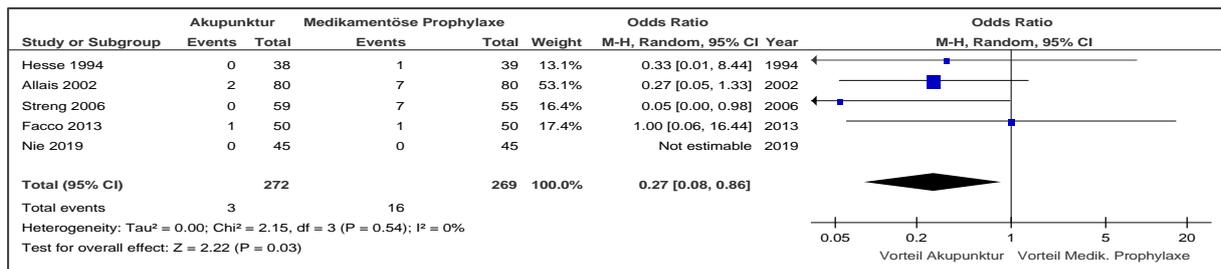


Abbildung 5: Drop-out aufgrund unerwünschten Ereignisses

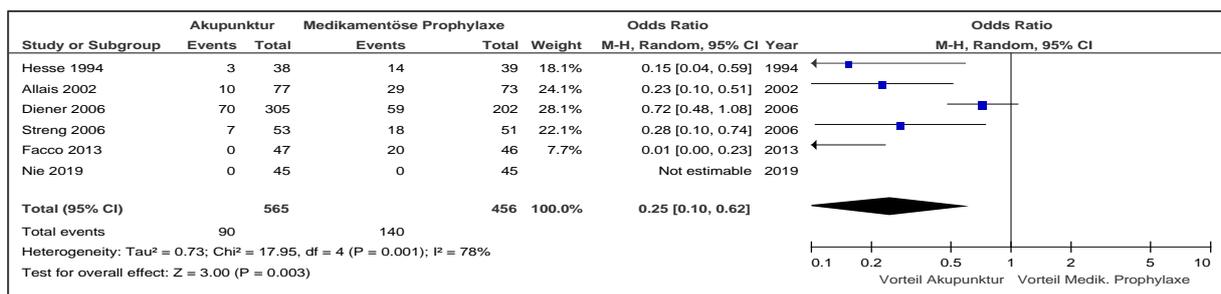


Abbildung 6: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis

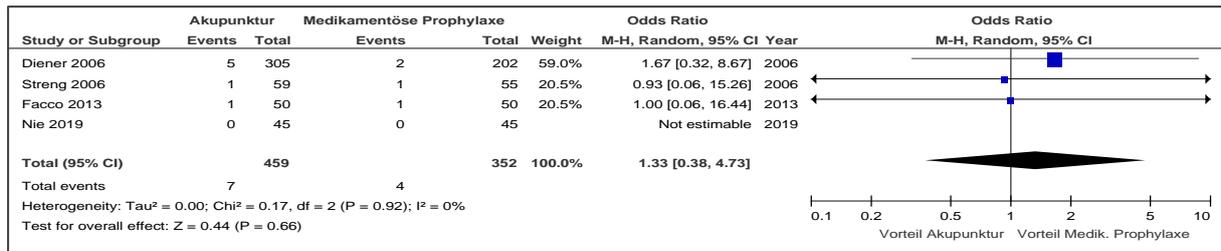


Abbildung 7: Anzahl Patienten mit schweren unerwünschten Ereignis

## Akupunktur vs. keine prophylaktische Behandlung / Warteliste

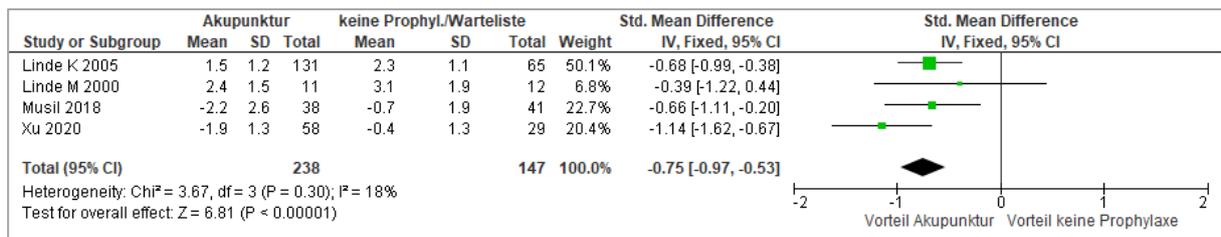


Abbildung 8: Migräneattacken (Ende der Behandlung)

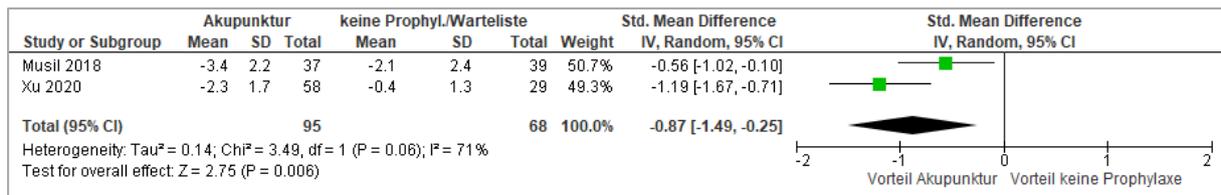


Abbildung 9: Migräneattacken (Ende der Nachbeobachtungszeit)

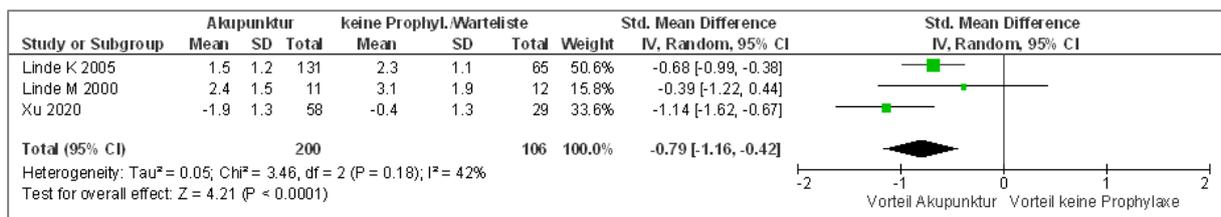


Abbildung 10: Migränetage (Ende der Behandlung)

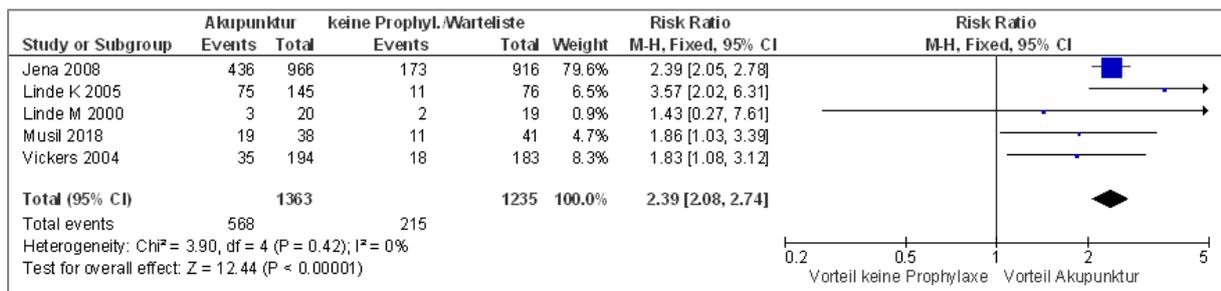


Abbildung 11: Ansprechrate (Ende der Behandlung)

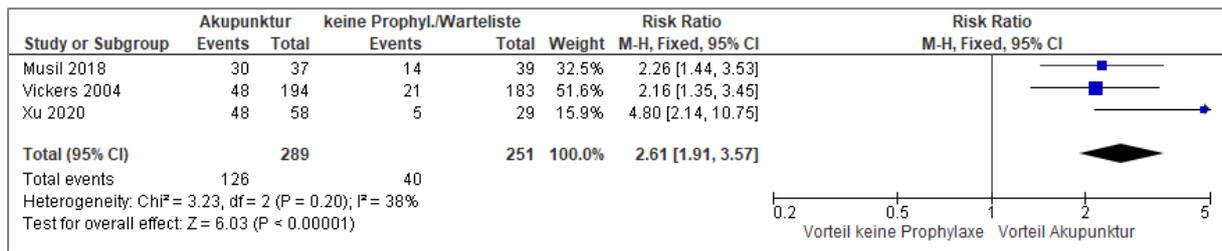


Abbildung 12: Ansprechrate (Ende der Nachbeobachtungszeit)

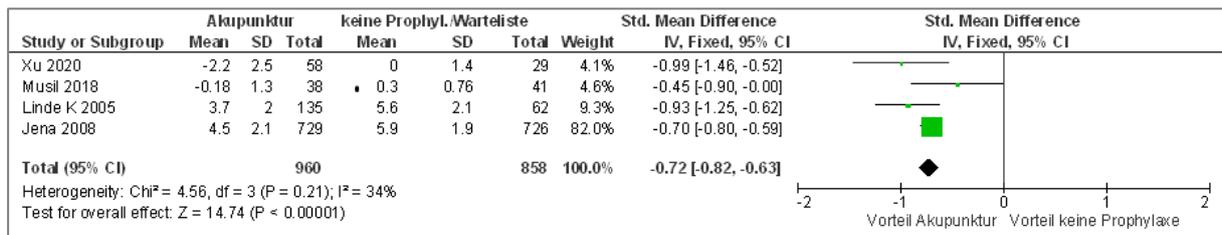


Abbildung 13: Kopfschmerzintensität (Ende der Behandlung)

## Akupunktur vs. Sham-Akupunktur

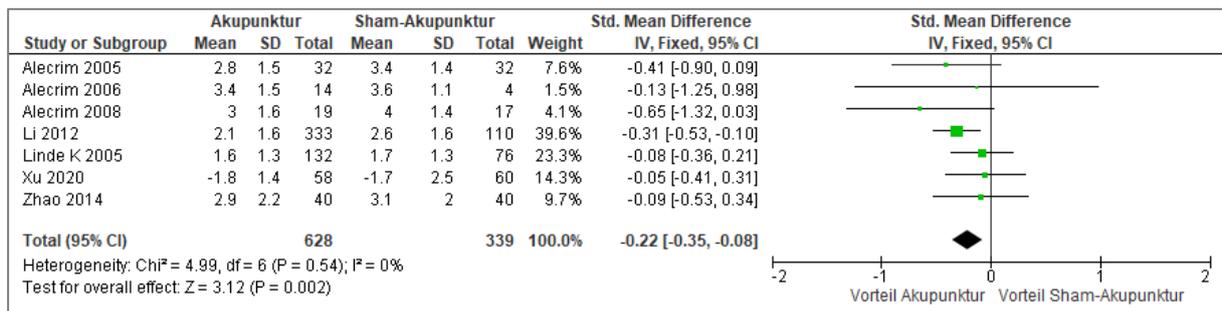


Abbildung 14: Migräneattacken (Ende der Behandlung)

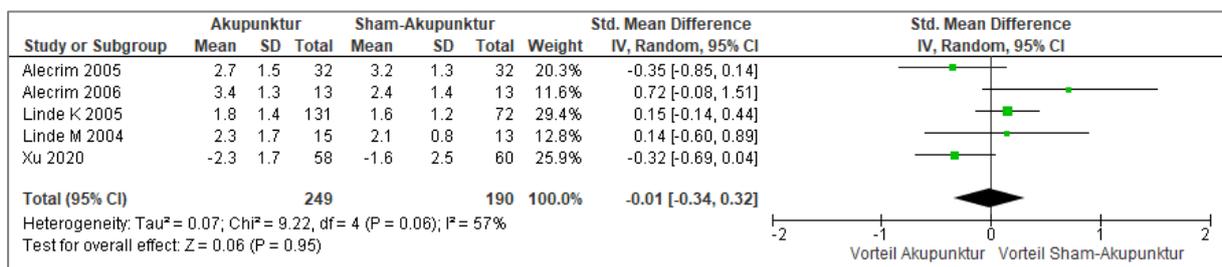


Abbildung 15: Migräneattacken (Ende der Nachbeobachtungszeit)

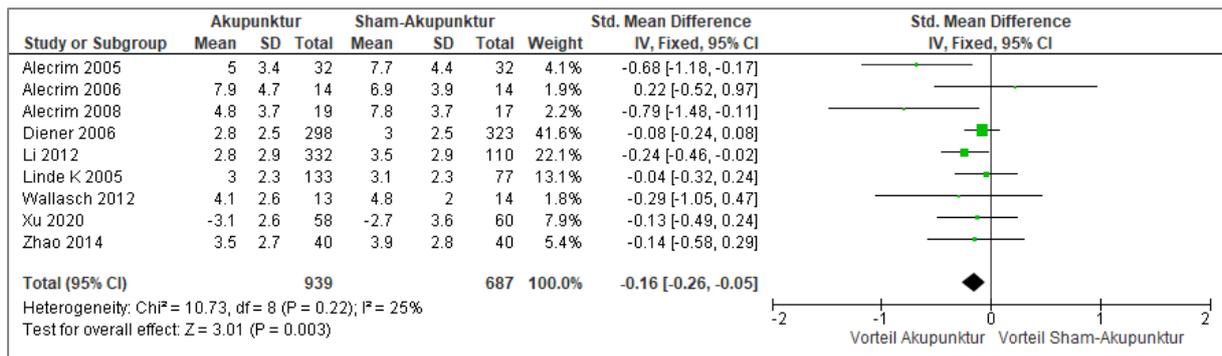


Abbildung 16: Migränetage (Ende der Behandlung)

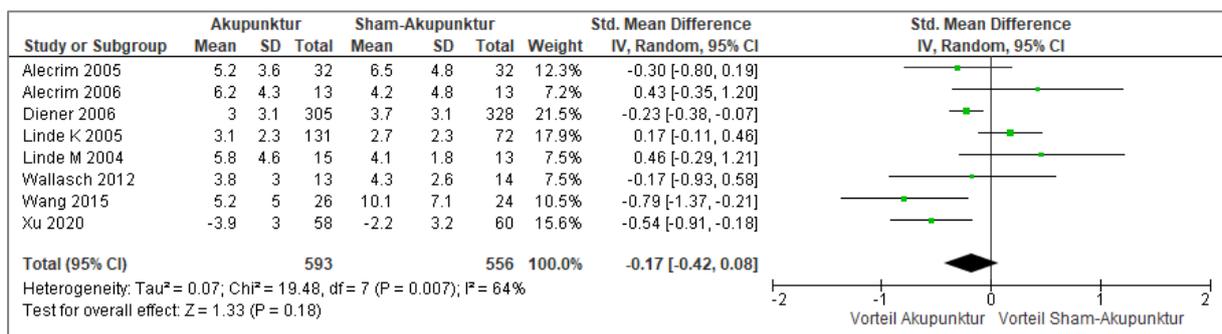


Abbildung 17: Migränetage (Ende der Nachbeobachtungszeit)

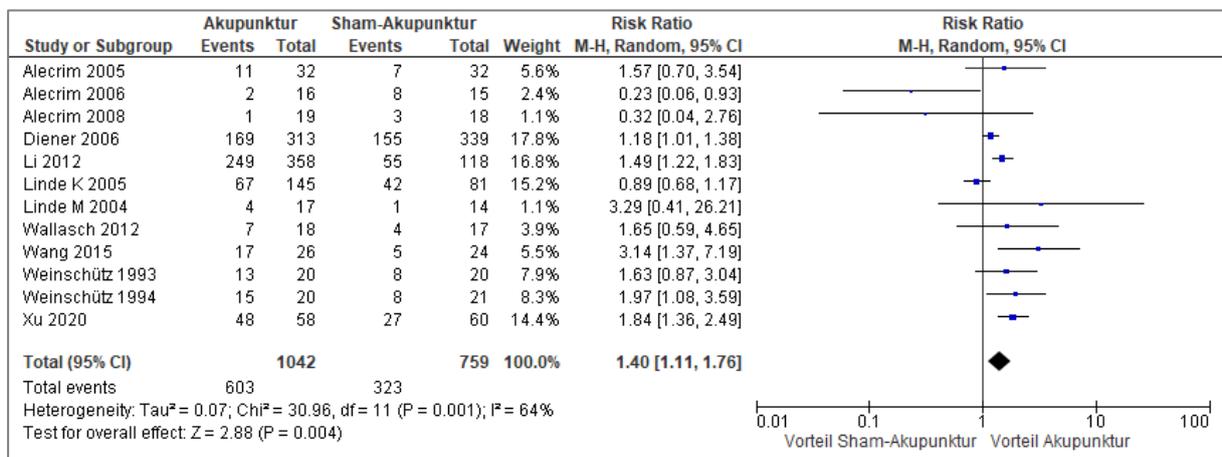


Abbildung 18: Ansprechrate (Ende der Nachbeobachtungszeit)

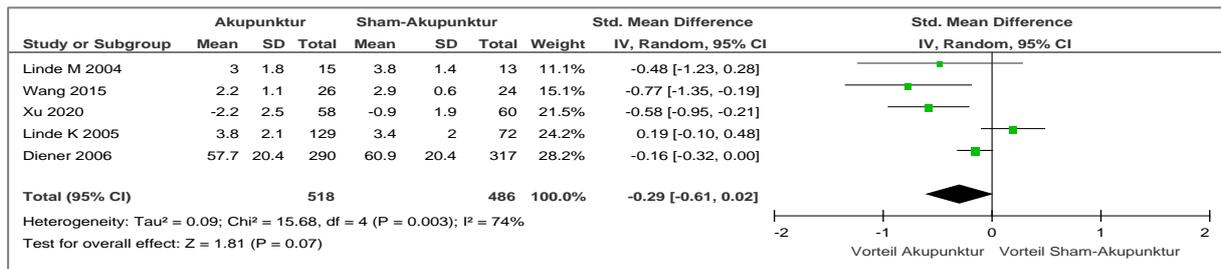


Abbildung 19: Kopfschmerzintensität (Ende der Nachbeobachtungszeit)