

Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp

Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG)

G. Haag¹; H.-C. Diener²; A. May³; C. Meyer⁴; H. Morck⁵; A. Straube⁶; P. Wessely⁷; S. Evers⁸

¹Michael-Balint-Klinik, Königsfeld; ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen; ³Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ⁴Neurologische Praxis, Baden/Schweiz; ⁵Pharmazeutische Zeitung, Eschborn; ⁶Neurologische Klinik der Universität München, Klinikum Großhadern; ⁷Neurologische Praxis, Wien; ⁸Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Schlüsselwörter

Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp, Selbstmedikation, evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen

Zusammenfassung

Die evidenzbasierte Leitlinie (S3-Leitlinie) über die Selbstmedikation bei Migräne und Spannungskopfschmerz der deutschen, österreichischen und schweizerischen Kopfschmerzgesellschaften und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) richtet sich an in der Primärversorgung tätige Ärzte, an Apotheker und Patienten. Trotz der gesundheitsökonomischen Bedeutung der Selbstmedikation fanden sich im internationalen Schrifttum keine vergleichbaren Leitlinien. Zu den bewerteten nicht rezeptpflichtigen Substanzen enthalten die Literaturbanken Medline und Cochran 59 Studien, die in die Bewer-

tung eingeschlossen werden konnten. Die Wirksamkeit der Selbstmedikation bei einer Migräneattacke ist für folgende Substanzen oder Substanzkombinationen wissenschaftlich belegt: Fixe Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein sowie die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen oder Naratriptan oder Paracetamol oder Phenazon. Zur Selbstmedikation im Rahmen der Migräneprophylaxe kann die Wirksamkeit bei keiner der rezeptfrei erhältlichen Substanzen als wissenschaftlich eindeutig belegt eingestuft werden. Zur Selbstmedikation bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp können folgende fixe Kombinationen oder Monosubstanzen empfohlen werden: Fixe Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein bzw. aus Paracetamol und Koffein sowie die Monotherapien mit Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure oder Diclofenac.

Keywords

Migraine, tension-type headache, self medication, evidence based treatment recommendations

Summary

The actual evidence based guideline about self medication in migraine and tension type headache of the German, Austrian and Swiss headache societies and the German Society of Neurology is addressed to physicians engaged in the primary care as well as pharmacists and also patients. The guideline takes especially concern about the description of the used methodology of the selection process of the used literature and on which evidence the recommendations are based. The following recommendations about self medication in migraine attacks can be made: The effectiveness of the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylate and caffeine and the monotherapy with ibuprofen or naratriptane or acetaminophen or phenazon are scientifically proven; none of the substance used in the self medication in migraine prophylaxis can be seen as proven effective. Concerning the self medication in tension type headache the following option can be recommended: the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid and caffeine as well as the fixed combination of acetaminophen and caffeine as well as the monotherapy with ibuprofen or acetylsalicylic acid or diclofenac.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Gunther Haag
Michael-Balint-Klinik, 78126 Königsfeld
Tel. 07725/9324-26, Fax -16
guntherhaag@hotmail.com

Self medication in migraine and tension type headache – guidelines of the German, Austrian and Swiss headache societies and the German Society of Neurology

Nervenheilkunde 2009; 28: 382–397
Eingegangen am: 28. März 2009;
angenommen am: 30. März 2009

Zu den Zielen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) gehören die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit Kopfschmerzen und die Information der Öffentlichkeit über neue Therapiemöglichkeiten. Die DMKG veröffentlicht daher seit vielen Jahren (vor allem an Ärzte gerichtete) Empfehlungen zu Diagnose und Therapie der unterschiedlichen Kopfschmerzformen.

Die ersten „evidenzbasierten Empfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp“ legte die DMKG 2004 vor. Diese wurden auf der Basis systematischer Literaturreviews erarbeitet und entsprachen den Qualitätsmerkmalen einer „evidenzbasierten Experten-Leitlinie“ (59). Obwohl die Empfehlungen von 2004 eine weite Verbreitung und Beachtung gefunden haben, bleibt es weiterhin wichtig, die besondere Bedeutung eines wissenschaftlich korrekten und nachvollziehbaren Vorgehens zu betonen. Nach wie vor ist zu beobachten, dass gerade zur Selbstbehandlung von Kopfschmerzen in den verschiedenen Medien, aber auch in der Fachpresse Ratschläge gegeben werden, die lediglich auf individuellen Erfahrungen, auf der eingeschränkten Auswahl von der Meinungsbildung zugrunde liegenden Studien, auf Fehlinterpretationen klinischer Studien, auf Ergebnissen von methodisch heute inakzeptablen Studien oder auf der ungeprüften Weitergabe von subjektiven Behauptungen beruhen.

Aufgrund neuer Behandlungsalternativen und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus den vergangenen Jahren wurde es notwendig, die Empfehlungen von 2004 (52) zu aktualisieren. Diesen Therapieempfehlungen kommt auch insoweit eine besondere Bedeutung zu, als sie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) erarbeitet worden sind. Die Beratung der Patienten zur Selbstmedikation der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp wird damit im gemeinsamen deutschsprachigen Raum erstmals auf eine evidenzbasierte Grundlage gestellt. Die Autoren hoffen auf eine weite Verbreitung, Kenntnisnahme und Berücksichtigung dieser Aktualisierung der Therapieempfehlungen insbesondere durch die betroffenen Patienten, das Apothekenfachpersonal, die zur

Selbstmedikation häufig beratenden Ärzte, aber auch durch andere interessierte Institutionen wie beispielsweise die Publikums- und die medizinisch-pharmazeutische Fachpresse sowie elektronische Medien.

Kopfschmerzarten

Etwa 90% der Menschen mit Kopfschmerzen leiden entweder an Migräne, einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, verkürzend meist Spannungskopfschmerz genannt, oder einer Kombination aus beiden. Diese Kopfschmerzen werden als primäre Kopfschmerzen bezeichnet, da sie keine Folge anderer Erkrankungen sind, sondern die Kopfschmerzen selbst die Erkrankung darstellen. Aus medizinischer Sicht sind sie nicht gefährlich, auch wenn sie die Lebensqualität der Betroffenen teilweise erheblich beeinträchtigen.

Während zu den pathophysiologischen Mechanismen der Migräne mit und ohne Aura einiges bekannt ist, ist die Pathophysiologie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp noch weitgehend unbekannt. Nach der aktuellen Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (IHS) ICHD-II (58) spielen periphere Mechanismen sehr wahrscheinlich beim sporadisch und beim häufig auftretenden episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp mit oder ohne Assoziation einer perikranialen Schmerzempfindlichkeit (ICDH-II: 2.1 und 2.2) eine wichtige Rolle, wohingegen beim chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp zentrale Schmerzmechanismen im Vordergrund stehen sollen (ICDH-II: 2.3). Dass ein Zusammenhang zwischen Schmerzen und Verspannungen in der Nacken- und Schultermuskulatur und deren erhöhter Schmerzempfindlichkeit bei manueller Palpation besteht, ist vielen Patienten unbekannt, obwohl dies bei etwa der Hälfte zutrifft. Diese Schmerzen und Verspannungen der perikranialen Muskulatur werden von den Patienten häufig als eigenständige Erkrankung wahrgenommen und deshalb unabhängig von der Kopfschmerzkrankung zusätzlich mit Analgetika behandelt.

Selbstbehandlung von Kopfschmerzen

Grundsätzlich können die primären Kopfschmerzkrankungen Migräne mit und ohne Aura und der episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp mit oder ohne Assoziation der perikranialen Schmerzempfindlichkeit vom Patienten selbst behandelt werden. Ein Arztbesuch ist aber dann unbedingt angezeigt, wenn

- Kopfschmerzen an mehr als zehn Tagen pro Monat auftreten.
- Kopfschmerzen mit weiteren Symptomen wie Lähmungen, Gefühls-, Seh-, Gleichgewichtsstörungen, Augentränen oder starkem Schwindel einhergehen. Auch solche Kopfschmerzen sind im Allgemeinen durchaus harmlos, doch sollte eine genaue ärztliche Abklärung erfolgen.
- Kopfschmerzen mit psychischen Veränderungen wie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses oder Störungen der Orientierung zu Zeit, Ort und Person einhergehen.
- Kopfschmerzen erstmals im Alter von über 40 Jahren auftreten.
- Kopfschmerzen in ihrer Intensität, Dauer und/oder Lokalisation unüblich sind.
- Kopfschmerzen erstmals während oder nach körperlicher Anstrengung auftreten und/oder sehr stark sind und in den Nacken ausstrahlen.
- Kopfschmerzen von hohem Fieber begleitet sind.
- Kopfschmerzen nach einer Kopfverletzung, z. B. einem Sturz auftreten.
- Kopfschmerzen trotz Behandlung an Häufigkeit, Stärke und Dauer zunehmen.
- Kopfschmerzen zusammen mit einem epileptischen Anfall und Bewusstlosigkeit auftreten.
- Kopfschmerzen nicht mehr auf die bisher wirksamen Medikamente ansprechen.

Im Zweifelsfall ist immer ein Arztbesuch anzuraten.

Auswahl der beurteilten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen

Diese Empfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom

Tab. 1 Ergebnis der MEDLINE und Cochrane Recherchen. In Klammern: Gesamtzahl der Treffer unter Einschluss von Mehrfachnennungen innerhalb einer Recherche; ASS = Acetylsalicylsäure

Wirkstoff und Wirkstoffkombinationen	MEDLINE		Cochrane	
	Treffer insgesamt	relevante Referenz	Treffer insgesamt	relevante Referenz
ASS	23 (24)	6 (7)	5	1
ASS + Koffein	3	0	1	0
ASS + Lithium	0	0	0	0
ASS + Paracetamol	8 (9)	1 (2)	5	1
ASS + Paracetamol + Koffein	4 (6)	2 (4)	2	2
ASS + Paracetamol + Vitamin C	0	0	0	0
ASS + Natrium	0	0	0	0
ASS + Vitamin C	0	0	0	0
ASS + Vitamin C + Koffein	0	0	0	0
Koffein	17 (18)	2 (3)	3	1
Cyclandelat	0	0	0	0
Diclofenac	12	1	5	0
Dimenhydrinat	3	1	1	1
Dimenhydrinat + Paracetamol	1	1	11	1
Ibuprofen	9	5	3	2
Ibuprofen-Lysinat	0	0	0	0
Lavamdula + Pfefferminz	0	0	0	0
Magnesium	7	2	6	2
Naproxen	3 (4)	0	4	0
Naratriptan	29	7	3	2
Paracetamol	8 (9)	3 (4)	7	2
Paracetamol + Koffein	4 (6)	0	2	0
Paracetamol + Propyphenazon + Koffein	0	0	0	0
Pestwurz	4	4	3	3
Pfefferminz	2	0	1	1
Phenazon	1	1	1	1
Phenazon + Paracetamol + Koffein	0	0	0	0
Phenazon + Propyphenazon	0	0	0	0
Propyphenazon	0	0	0	0
Propyphenazon + Koffein	1	1	2	2
Insgesamt	139 (148)	37 (43)	65	22

Spannungstyp sollen den betroffenen Patienten und Apothekern eine Hilfestellung bei der Auswahl geeigneter Medikamente geben und beurteilen deshalb nur arzneiliche Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen nach Art und Dosierung, die in diesen Ländern nicht

der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen.

Aufgrund der Vielzahl der sich in diesen Ländern auf dem Markt befindlichen Arzneimittel wurden diejenigen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in die Beurteilung

einbezogen, die 2007 nach Zählheiten (z. B. Tabletten, Suppositorien) zusammen mindestens 80% des Selbstmedikationsmarktes in Deutschland, Österreich und der Schweiz ausmachten. Zusätzlich wurden für die Akutbehandlung Naratriptan (seit 2007 als rezeptfreies Migränemittel in Deutschland verfügbar) und als Prophylaktika Cyclandelat, Pestwurz und Magnesium (in Deutschland kein Arzneimittel für die Selbstmedikation) beurteilt.

Mit Stichtag 1. Dezember 2007 handelt es sich im Wesentlichen um die in ►Tabelle 1 dargestellten analgetischen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen sowie Naratriptan mit Angabe der Einzel- und maximalen Tagesdosis. Zum Zeitpunkt der Erarbeitung dieser Empfehlungen wurden in Deutschland mit Almotriptan (12,5 mg) und Sumatriptan (50 mg) zwei weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Triptane aus der Verschreibungspflicht entlassen, sind jedoch bisher nicht für die Selbstmedikation verfügbar. Zu beachten ist, dass sich die verfügbaren und empfohlenen Einzel- und maximalen Tagesdosen in den drei Ländern unterscheiden können und nicht alle Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in allen drei Ländern verschreibungsfrei verfügbar sind. Sie wurden dann in diesen Empfehlungen berücksichtigt, wenn ihnen zumindest in einem Land eine größere Bedeutung zukommt. Für einen Überblick zur Pharmakologie der erwähnten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen wird auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen (14, 56, 95, 129).

Homöopathische Arzneimittel werden in diesen Empfehlungen nicht berücksichtigt, da Homöopathika, auch wenn sie nicht verschreibungspflichtig sind, im Rahmen eines mehrdimensionalen therapeutischen Konzeptes verordnet werden sollten. Die bisherigen prospektiven placebokontrollierten Studien zur homöopathischen Behandlung von Kopfschmerzen ergeben keinen Hinweis auf deren Wirksamkeit (33, 130, 134).

Obwohl Nahrungsergänzungsmittel keine Arzneimittel im engeren Sinne darstellen, werden eine Reihe von Wirkstoffen und insbesondere Wirkstoffkombinationen als „diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät)“ beispielsweise „zur Behandlung der Migräne“ angeboten. Aus diesem Grund wurden die α -Liponsäure, das Coenzym Q₁₀, Riboflavin, oral zu verabreichendes

Magnesium und das in Europa rezeptpflichtige Melatonin in die wissenschaftliche Bewertung für diese Empfehlungen miteinbezogen.

Methodik

Die Therapieempfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp entsprechen den Qualitätsmerkmalen einer „evidenzbasierten Experten-Leitlinie“, die durch

- die systematische Recherche, Bewertung und Synthese der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz,
- die Herleitung des in der Leitlinie empfohlenen Vorgehens aus der wissenschaftlichen Evidenz,
- die exakte Dokumentation des Zusammenhangs zwischen der jeweiligen Empfehlung und der zugehörigen Evidenzstufe und
- die Sicherung der Qualität beispielsweise durch die detaillierte Darlegung der verwendeten Methoden, die zugrunde liegenden Ziele, Werte, Prämissen und wissenschaftlichen Belege (Evidenz), die nachvollziehbar und vollständig dokumentiert sind,

gekennzeichnet ist (5, 16, 50, 59, 60, 75, 110, 126). In der Erarbeitung dieser Empfehlungen erfolgten die notwendigen Gruppenentscheidungen im Rahmen einer strukturierten Interaktion mit a priori definierten Verfahrensregeln (70).

Literatursuche

Die systematische Literatursuche erfolgte durch computergestützte Recherchen in den für evidenzbasierte Fragestellungen empfohlenen medizinischen Datenbanken MEDLINE der National Library of Medicine (USA) und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (1). Ziel der Literatursuche war, für die interessierenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen alle klinischen Therapiestudien zu identifizieren, die die Behandlung von Kopfschmerzkrankungen zum Studienziel hatten. Für die Recherchen wurde für die bereits in den Therapieempfehlungen von 2004 berücksichtigten Wirkstoffe bzw. Wirkstoff-

kombinationen im Zeitraum Januar 2002 bis Dezember 2007 und bei neu hinzugekommenen Wirkstoffen im Zeitraum 1966 bis Dezember 2007 folgende Suchstruktur angewandt: ((<Wirkstoff>) and (headache# or migraine) and clinical trial). Wenn die Suche keine Treffer ergab, wurde die folgende, vereinfachte (und erweiterte) Suchstruktur für den gleichen Zeitraum verwandt: ((<Wirkstoff>) and (headache# or migraine)). Mit diesen sehr einfachen Suchstrukturen sollte vor allem der „retrieval bias“, das heißt, das Nichtauffinden publizierter Literatur minimiert werden (113); weniger umfangreiche Suchstrategien erbrachten allerdings eine nur geringfügig unterschiedliche Trefferquote (108). Aber auch mit diesem Procedere können nur Studien identifiziert werden, die publiziert worden sind. Auf die Bedeutung der Publikation „negativer“ Studienergebnisse (37, 41, 65) bzw. auf mögliche Auswirkungen ihrer verspäteten Publikation (66) wurde mehrfach hingewiesen. Das diskutierte WHO Register für klinische Studien könnte Abhilfe schaffen (32); die Forderung nach einem solchen Register wird auch vom International Committee of Medical Journal Editors unterstützt (18).

Die systematischen Recherchen in den medizinischen Datenbanken, die keine vollständige Garantie für das Auffinden aller relevanten Publikationen bieten können (85), wurden durch die manuelle Literatursuche in Literatursammlungen der Autoren ergänzt, wodurch insbesondere relevante, nicht englischsprachige Publikationen identifiziert (10) und damit ein möglicher „language bias“ der Datenbankrecherchen verringert werden sollten.

Primär wurde die Suche auf Publikationen in Englisch und Deutsch beschränkt. Auch für die Nahrungsergänzungsmittel α -Liponsäure, Coenzym Q₁₀, Riboflavin, oral zu verabreichendes Magnesium und das rezeptpflichtige Melatonin wurden entsprechende systematische MEDLINE bzw. Cochrane Literaturrecherchen durchgeführt. Hierbei ist allgemein ein möglicher Publikationsbias zu beachten, da in MEDLINE gegebenenfalls nicht alle relevanten Journals zu Nahrungsergänzungsmitteln erfasst sind (118).

Literaturauswahl (Recherchekriterien)

Um in die Bewertung der Studienqualität und wissenschaftlichen Evidenz eingeschlossen zu werden, mussten die Publikationen folgende Kriterien erfüllen:

- Vollpublikationen doppelblinder, kontrollierter, klinischer Studien zur Behandlung von Kopfschmerzkrankungen mit in Deutschland rezeptfrei erhältlichen Arzneimitteln, die auch in der geprüften Einzel- und gegebenenfalls Tagesdosis die rezeptfreien Maximaldosierungen nicht überstiegen;
- kontrollierte Studien ohne Placebogruppe wurden nur dann in die Bewertung eingeschlossen, wenn es sich bei der aktiven Kontrolle um einen Wirkstoff oder um eine Wirkstoffkombination handelt, für die die Wirksamkeit im Sinne dieser Empfehlung nachgewiesen ist.

Zur Vermeidung systematischer Verzerrungen und Confounding (7, 28) wurden Untersuchungen und Publikationen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten, von der Bewertung der Studienqualität und wissenschaftlichen Evidenz ausgeschlossen:

- Abstracts, Kongressposter
- Anwendungsbeobachtungen
- Kasuistiken und klinische Fallserien
- klinische Studien an Kindern
- klinische Studien, in denen die klinische Symptomatik von Kopfschmerzkrankungen nur ein Begleitkriterium darstellt
- Kohortenstudien
- Kurzpublikationen
- Kongressinformationen
- nicht publizierte Studienberichte
- Pharmakokinetik- oder Bioverfügbarkeitsstudien
- Review-Artikel

Apotheken-Anwendungsbeobachtungen

Da für die Selbstmedikation der Apotheker und nicht der Arzt die fachkompetente Institution darstellt, die den Patienten berät, ist es naheliegend, über die Apotheken Daten zu gewinnen. Diese „Apothekenbasierten Anwendungsbeobachtungen“ (Apo-AWB) sind im Bereich der Selbstmedikation geeignet, wis-

senschaftliche Erkenntnisse zum bestimmungsgemäßen Gebrauch und zur Sicherheit oder Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen (66). Wie klinische Fallserien sind sie aber nicht geeignet, die Wirksamkeit von Arzneimitteln nachzuweisen, da sie die grundlegenden wissenschaftlichen Kriterien hierfür nicht erfüllen – genannt seien die Stichpunkte

- Randomisierung der einzelnen Patienten (nicht der Apotheken, wie zum Teil versucht)
- fehlende Verblindung
- die gerade für die (Kopf-)Schmerztherapie aufgrund des variablen Placeboeffektes unerlässliche Placebokontrolle (77)
- Qualitätssicherung (Monitoring, Source Data Verification, Audits) sind in einer Apo-AWB nur sehr eingeschränkt oder überhaupt nicht möglich
- Responderrate und Analyse von „missing values“ (z. B. Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkung vs. „Vergessen“)
- das „Branding“ (Warenzeichen) als Teil der Placebowirkung
- ein spezifischer Selektionsbias („Verwenden eines bestimmten Präparates in der Apotheken-AWB“ beurteilen „ihr Arzneimittel“).

An dieser Stelle sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (6, 7, 20, 55, 64, 67, 92, 106, 116). 2008 wurde eine Ergänzung zum CONSORT-Statement veröffentlicht, die sich auf Publikationen zu „pragmatic studies“ bezieht (134).

Um einen „multiple-publication bias“, also die Verzerrung der Bewertung durch eine Mehrfachpublikation von Ergebnissen derselben Studie zu vermeiden, wurde jeweils nur die qualitativ beste Publikation bewertet. Soweit für die Empfehlungen besonders interessierende Post-hoc-Sekundäranalysen derselben Studie publiziert wurden, wurden sie nur bewertet, wenn die Sekundäranalysen in der Originalpublikation nicht berichtet wurden. In jedem Fall sind sie entsprechend gekennzeichnet.

Kurzpublikationen, obwohl von einigen wissenschaftlichen Journals bevorzugt, enthalten nicht alle zu ihrer korrekten Bewertung notwendigen Informationen (19), dies gilt auch für Abstracts, Kongressposter, Kongressinformationen und Übersichtsarbeiten (Reviews) (107).

Bewertungskriterien

Bewertungskriterien für die einzelnen klinischen Studien

Die als „klinisch relevant“ identifizierten Therapiestudien für die Bewertung der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen wurden zum einen hinsichtlich der „Studienqualität“ (diese umfasst unter anderem die Methodik, das Design sowie die interne und externe Validität), zum andern hinsichtlich der „wissenschaftlichen Evidenz“, das heißt, dem Ausmaß der nachgewiesenen Wirkung (Wirksamkeit) beurteilt.

Für die Erarbeitung dieser Empfehlungen haben wir uns für eine Kombination der Methode von Evans und Pollock (31) mit einem speziell entwickelten Studienqualitäts-Score entschieden. Die Methode von Evans und Pollock stellt ein Score-System mit 33 Items dar (52). Der Studienqualitäts-Score betont Qualitätsmerkmale, die für die Entwicklung dieser Therapieempfehlungen von besonderer Bedeutung sind.

Studienqualität

Durch die Kombination der Methode von Evans und Pollock (31) mit dem Studienqualitäts-Score wurde die Studienqualität jeder als „klinisch relevant“ eingestuftes Therapiestudie auf einer 4-stufigen Skala (von A bis D) bewertet. Die Bewertungskategorien waren a priori definiert worden (52).

Wissenschaftliche Evidenz

Die wissenschaftliche Evidenz, die das Ergebnis der betreffenden Studie für die jeweilige Fragestellung bewertet, wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien des US-Headache Consortiums (83, 119) mittels einer Fünfstufigen Skala (+++, ++, +, (+); =) kategorisiert (52).

Bewertungskriterien für Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen

Auf ein Poolen der Daten aus den als „klinisch relevant“ identifizierten Therapiestudien wurde verzichtet, da die wenigen Studien pro Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination sich

methodisch in vielen Fällen zu sehr unterscheiden (52).

Qualität der wissenschaftlichen Evidenz

Die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz, wurde auf einer 4-stufigen Skala von A bis D bewertet (52).

Wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit

Die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit wurde auf einer 5-stufigen Skala, die ebenfalls a priori definiert worden war, von +++ bis 0 bewertet (52). Aufgrund der sehr unterschiedlichen klinischen Charakteristika wurde in den Empfehlungen von 2004 auf ein statistisches Poolen der durch die systematische Literaturrecherche als klinisch relevant identifizierten Studien verzichtet (9, 113). Somit liegen keine Effektmaße wie z. B. Odds Ratios vor. Kennzeichnend für die identifizierten Studien ist ferner ihre große Variabilität hinsichtlich der untersuchten Fallzahlen, die bei einer Metaanalyse zusätzliche Probleme bereiten kann (68). Für diese Aktualisierung der Therapieempfehlungen wurde aus den genannten Gründen ebenfalls auf eine Metaanalyse verzichtet. Nach Beginn der Bearbeitung dieser Empfehlungen wurde ein erster Vorschlag für die Erarbeitung von Metaanalysen auf Basis nicht kompletter statistischer Information publiziert (76).

Klinischer Eindruck der Wirksamkeit

Der klinische Eindruck der Wirksamkeit wurde durch die Autoren auf einer 5-stufigen Skala in Übereinstimmung mit den Leitlinien des US-Headache Consortiums (83, 119) von +++ bis 0 bewertet (52).

Klinischer Eindruck der Verträglichkeit

Der klinische Eindruck der Verträglichkeit wurde durch die Autoren auf einer 5-stufigen Skala und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Leitlinien des US-Headache Consortiums (83, 119) sowie weiterer Literatur von +++ bis 0 bewertet (52).

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Auf Basis der Bewertung der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen hinsichtlich der Qualität der ihrer wissenschaftlichen Evidenz, der Evidenz und des klinischen Eindruckes der Wirksamkeit und der Verträglichkeit wurden die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der Migräne und der Kopfschmerzen vom Spannungstyp aktualisiert. Da in den DMKG-Therapieempfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp von 2004 und in der vorliegenden Aktualisierung die identische Methodik angewandt wurde, bildeten die Bewertungen der Therapiestudien aus 2004, ergänzt durch die Bewertungen der neu aufgenommenen Studien, die Basis für die drei folgenden Empfehlungskategorien, die schon in den Empfehlungen von 2004 zur Anwendung kamen:

- „Mittel der 1. Wahl“: diese Empfehlung wurde nur vergeben, wenn
 - die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz mit „A“,
 - die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit mindestens mit „++“,
 - der klinische Eindruck der Wirksamkeit mindestens mit „++“ und
 - die Verträglichkeit mindestens mit „++“ bewertet wurden.
- „Mittel der 2. Wahl“: diese Empfehlung wurde nur vergeben, wenn
 - die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz mit „B“,
 - die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit mindestens mit „(+““,
 - der klinische Eindruck der Wirksamkeit mindestens mit „+“ und
 - die Verträglichkeit mindestens mit „+“ bewertet wurden.
- „nur in Einzelfällen“: dieser Hinweis erfolgte, wenn
 - die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz mit „C oder D“,
 - die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit schlechter als „(+““,
 - der klinische Eindruck der Wirksamkeit mindestens mit „+“ und
 - die Verträglichkeit mindestens mit „+“ bewertet wurden.

Bei der Kategorie „nur in Einzelfällen“ handelt es sich nicht um eine Empfehlung, son-

dern es soll damit dem Umstand Rechnung getragen werden, dass verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen nach dem klinischen Eindruck wirksam und verträglich sind, derzeit aber keine oder eine nur mangelhafte wissenschaftliche Evidenz für ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der Migräne und der Kopfschmerzen vom Spannungstyp vorliegt.

Differenzierte Empfehlungen innerhalb einer Empfehlungskategorie

Erstmals werden mit diesen Therapieempfehlungen die vorliegenden Vergleichsstudien dazu genutzt, um innerhalb der Bewertungskategorien mögliche Wirksamkeitsunterschiede der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen darzustellen. Die Basis hierfür bilden therapeutische Vergleichsstudien, die in der Qualität der wissenschaftlichen Evidenz in den Empfehlungen von 2004 bzw. in den ergänzenden Bewertungen dieser Aktualisierung mit A oder B bewertet wurden. Berücksichtigt wurden nur Vergleichsstudien, in denen Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen in Dosierungen miteinander verglichen wurden, die zur Selbstmedikation im Sinne dieser Empfehlungen zugelassen sind.

Die Bewertungskategorien wurden wie folgt a priori definiert:

- „deutlich überlegen“ (>>): Ergebnisse mindestens einer konfirmatorisch zu bewertenden Studie zeigen zugunsten einer der Behandlungen eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit im primären Endpunkt. Des Weiteren zeigt sich eine Konsistenz hinsichtlich überlegener Wirksamkeit auch in den sekundären Endpunkten und es liegen keine widersprüchlichen therapeutischen Vergleichsstudien (Qualität der wissenschaftlichen Evidenz: A oder B) vor.
- „überlegen“ (>): Ergebnisse mindestens einer konfirmatorisch zu bewertenden Studie zeigen zugunsten einer der Behandlungen eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit im primären Endpunkt. Es liegen keine widersprüchlichen therapeutischen Vergleichsstudien (Qualität der wissenschaftlichen Evidenz: A oder B) vor.

- „nicht überlegen“ ([>=<]): Ergebnisse einer konfirmatorisch zu bewertenden Studie zeigen keine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit (Test auf Überlegenheit: „superiority-trial“) im primären Endpunkt zugunsten einer der Behandlungen. Diese Studien sind nicht zu verwechseln mit den „equivalence“ oder „non-inferiority“ Studien (28-30).
- „keine Vergleichsstudien“ ([~]): Angabe, wenn keine Vergleichsstudien vorliegen.

Aus der Gesamtbeurteilung der Vergleichsstudien bzw. wenn keine solchen vorliegen, aus der Beurteilung der Qualität der wissenschaftlichen Evidenz, der wissenschaftlichen Evidenz der Wirksamkeit, dem klinischen Eindruck der Wirksamkeit und der Verträglichkeit ergibt sich die Reihenfolge der Nennung der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen innerhalb einer Empfehlungskategorie.

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen

Für die insgesamt 30 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ergaben die systematischen Literaturrecherchen bei Berücksichtigung beider Formulierungen der Suchbegriffe (also mit und ohne dem Term „clinical trial“) in MEDLINE 148 Treffer und in Cochrane 67 Treffer (► Tab. 1). Bei Ausschluss der Mehrfachnennungen innerhalb der Recherche zu einem Suchbegriff verblieben bei MEDLINE 139 Treffer, bei Cochrane traten keine solchen Mehrfachnennungen auf. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Recherche sowie unter Berücksichtigung der für die Selbstmedikation jeweils zugelassenen Dosierung und Applikationsform für jeden Wirkstoff bzw. jede Wirkstoffkombination wurden bei MEDLINE 37 und bei Cochrane 22 relevante Publikationen für den Recherchezeitraum Januar 2002 bis Dezember 2007 identifiziert. Für ASS + Lithium, ASS + Natrium, ASS + Vitamin C + Koffein, Diclofenac, Dimenhydrinat, Dimenhydrinat + Paracetamol, Lavamdula + Pfefferminz, Naratriptan, Phenazon + Propyphenazon und Propyphenazon + Koffein erfolgten die Recherchen für den Zeitraum von 1966 bis 2007, da diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen aufgrund ihrer Bedeutung in mindestens einem der drei Länder (A, CH und D) neu in diese

Therapieempfehlungen aufgenommen wurden. Therapiestudien, in denen sowohl Migräne als auch Kopfschmerz vom Spannungstyp behandelt wurden, wurden entsprechend der Vorgehensweise der Empfehlungen von 2004 (52) bei der Bewertung beider Kopfschmerzformen berücksichtigt. Anzumerken ist dabei, dass in einer Studie an ca. 1750 Kopfschmerzpatienten bei nur 60% der Patienten die auf Basis der Anamnese erfolgte Kopfschmerzdiagnose mit der Diagnose der in der Studie behandelten Kopfschmerzepisoden übereinstimmte (26). Dies dürfte auch für andere Kopfschmerzstudien mit OTC (Over the Counter)-Analgetika zutreffen.

Zu folgenden Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen liegen keine klinisch relevanten Therapiestudien vor:

- für die Monoanalgetika
 - Ibuprofen-Lysinat
 - Naproxen oder Naproxen-Natrium (in Dosierungen bis 220 mg)
 - Propyphenazon
- für die Kombinationsanalgetika
 - Acetylsalicylsäure + Koffein
 - Acetylsalicylsäure + Lithium
 - Acetylsalicylsäure + Natrium
 - Acetylsalicylsäure + Vitamin C
 - Acetylsalicylsäure + Vitamin C + Koffein
 - Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Vitamin C
 - Paracetamol + Propyphenazon + Koffein
 - Phenazon + Paracetamol + Koffein
 - Phenazon + Propyphenazon
- für die Phytokombination Lavandula + Pfefferminz
- für das Migräneprophylaktikum Cyclandelat.

In Anbetracht des weltweit häufigen Gebrauchs antipyretischer Analgetika und anderer Kopfschmerz- und Migränemittel zur Selbstmedikation ist die Zahl adäquater, randomisierter und kontrollierter klinischer Studien gering. Trotzdem ist festzustellen, dass in den letzten Jahren einige, dem „state of the art“ entsprechende Studien publiziert worden sind, die in die vorliegenden Empfehlungen nun Eingang gefunden haben.

Einschließlich der Ergänzungen durch die manuellen Recherchen wurden insgesamt 35 Studien, publiziert in 34 Veröffentlichungen (11, 12, 17, 21–24, 39, 44–47, 49, 53, 57, 69, 71–74, 78, 82, 84, 87, 88, 101, 103, 112,

120–123, 130, 133), in dieser Aktualisierung gegenüber den Empfehlungen von 2004 (52) neu berücksichtigt.

Für eine ganze Reihe von Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen liegen (wie schon 2004) keine Wirksamkeitsnachweise zur Behandlung von Kopfschmerzkrankungen vor. Phenazon ist hierbei als Ausnahme zu nennen, für die zwischenzeitlich eine dem Stand der Wissenschaft entsprechende Studie bei Migräne vorgelegt worden ist (45).

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Die evidenzbasierten Empfehlungen zur Akutbehandlung der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp sowie zur Prophylaxe der Migräne in der Selbstmedikation sind in den ► Tabellen 2 bis 4 aufgelistet.

Wie 2004 steht die geringe Anzahl der als „klinisch relevant“ identifizierten Therapiestudien zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp in einem deutlichem Gegensatz zu der großen Zahl an publizierten Übersichtsarbeiten zu diesem Themengebiet. Folgende Punkte aus der Analyse der Studien seien an dieser Stelle hervorgehoben:

- Die Studienqualität von 13 Studien, alle im Zeitraum zwischen 1997 und 2006 publiziert, konnte mit „A“ bewertet werden, von einigen „B“-Studien wurde die „A“-Bewertung nur knapp verfehlt. Die Studienqualität hat sich gegenüber den letzten Empfehlungen verbessert und die Publikationen entsprachen den Anforderungen der „Überarbeiteten Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design – CONSORT-Statement“ (3, 89). Trotzdem bleiben noch zu häufig Informationslücken bei der Publikation klinischer Studien offen, was ihre Bewertung erschwert (15).
- Mehrere hinsichtlich der Studienqualität als „A“ zu wertende Studien enthielten aber hinsichtlich der interessierenden Fragestellung keine konfirmatorischen Wirksamkeitsbelege, das heißt, der Wirksamkeitsunterschied des interessierenden Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkombination gegenüber der Placebowirkung wurde nicht a priori als primärer Endpunkt der

Studie definiert. Wurde er nur als sekundärer Endpunkt untersucht, erfolgt die Bewertung „kein konfirmatorischer Wirksamkeitsnachweis für ...“. Bei mehreren primären Endpunkten musste das Problem des multiplen Testens diskutiert bzw. in der statistischen Methodik entsprechend berücksichtigt sein.

Trotz der insgesamt verbesserten Studienqualität fielen wiederum verschiedene methodische Schwachpunkte in den analysierten Studien auf; hierzu gehörten:

- Fehlen der a priori Definition des primären (konfirmativ zu testenden) Endpunktes und das Fehlen einer eindeutigen Abgrenzung zu den sekundären (deskriptiv/explorativ zu analysierenden) Endpunkten.
- In der Konsequenz: multiples statistisches Testen mehrerer Endpunkte ohne bzw. mit nur unzureichender Adjustierung des gewählten Signifikanzniveaus bzw. die Verwendung inadäquater statistischer Methoden (38, 48, 117, 127).
- Mangelnde Unterscheidung zwischen „beschreibender“ und „schließender“ Statistik, zwischen deskriptiver Statistik und Interferenzstatistik. Die beschreibende Statistik fasst die Studienergebnisse zusammen und gilt nur für die Patienten in der konkreten Studie. Die schließende Statistik ermöglicht die Verallgemeinerung der Studienergebnisse über die Studienpopulation hinaus (27). In verschiedenen Publikationen werden (deskriptiv statistisch) signifikante Ergebnisse sekundärer Endpunkte immer wieder fälschlicherweise zum Beleg der Wirksamkeit einer Behandlung herangezogen. Besonders häufig finden sich diese falschen Aussagen in den Abstracts, der Diskussion und der Conclusio der entsprechenden Publikationen. Sie verstoßen damit auch klar gegen folgende CONSORT-Punkte: Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studienhypothesen, der möglichen Ursachen von Verzerrungen (Bias) sowie der Probleme durch multiples Testen und multiple Zielkriterien. Auch die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (externe Validität) wird damit verletzt (89).
- Fehlen einer a priori Fallzahlberechnung mit der Folge zu geringer Fallzahlen und

letztlich unzureichender statistischer Power (90); Studien mit zu geringer Fallzahl können damit ihre ethische Rechtfertigung einbüßen (54).

- Unzureichende Darstellung der Fragestellung, Studienmethodik, Durchführung und statistischen Analyse der Studie (z. B. fehlende oder unzureichende Angaben zur Verblindung, zum Procedere und zur Sicherstellung der Randomisierung, zu Studienabbruchern, zu Konfidenzintervallen) (40).

Die Definition der primären Endpunkte war in den verschiedenen Studien uneinheitlich. Dies erschwert die vergleichende Beurteilung der wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit der einzelnen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen. Die Studienergebnisse wurden wie von den Studienautoren be-

schrieben bewertet. Schließlich war der therapeutische Effekt in den älteren Studien fast immer größer als in den neueren Studien. Dieses in der Literatur oft beschriebene Phänomen wird unter anderem auf ein „fading of reported effectiveness“, hervorgerufen insbesondere durch Baseline-Unterschiede (42), und auf andere systematische Verzerrungen zurückgeführt.

Anmerkungen zu Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen

Folgende Anmerkungen zu einigen der analysierten Studien sollen helfen, die Bewertungen in diesen Empfehlungen transparent und nachvollziehbar zu machen.

Acetylsalicylsäure (ASS)

In der EMSASI-Studie mit einem doppelblinden, randomisierten dreifach Cross-over-Design wurden 312 Patienten mit Migräne jeweils eine Einzeldosis von 1 000 mg ASS, 400 mg Ibuprofen, 50 mg Sumatriptan und Placebo verabreicht (22). Die Studie belegt die Wirksamkeit von 1 000 mg ASS als Brausetablette gegenüber Placebo in der prozentualen Responderrate des 2-Stundenwertes (Definition 4-stufige Verbalskala – Glaxo-Kriterium). Da alle anderen Vergleiche lediglich sekundäre Endpunkte darstellen, gelten deren Ergebnisse nur deskriptiv für die Studienpopulation, können nicht verallgemeinert werden und können deshalb nicht für die differenzierten Empfehlungen innerhalb einer Bewertungskategorie berücksichtigt werden. In der Studie werden zwar beispielsweise die

Tab. 2 Empfehlungen zur Selbstmedikation akuter Migräneattacken mit und ohne Aura. Zur Definition der einzelnen Bewertungsstärken siehe Text; ASS = Acetylsalicylsäure

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Qualität der wissenschaftlichen Evidenz	Wissenschaftliche Evidenz	Klinischer Eindruck der Wirksamkeit	Klinischer Eindruck der Verträglichkeit	Kommentar	Empfehlung zur Selbstmedikation
zwei Tabletten der fixen Kombination ASS (250 bis 265 mg) + Paracetamol (200 bis 265 mg) + Koffein (50 bis 65 mg)	A	+++	++	+++	hervorgehobene Empfehlung auf Basis der analysierten Vergleichsstudien	Mittel der 1. Wahl
ASS (900 bis 1 000 mg)	A	+++	++	++	als Tablette und Brausetablette	Mittel der 1. Wahl
Ibuprofen (400 mg)	A	+++	++	+++		Mittel der 1. Wahl
Naratriptan (2,5 mg)	A	++	++	+++		Mittel der 1. Wahl
Paracetamol (1 000 mg)	A	++	+	+++		Mittel der 1. Wahl
Phenazon (1 000 mg)	A	++	++	++		Mittel der 1. Wahl
ASS + Paracetamol	C	(+)	++	+		nur in Einzelfällen
Naproxen bzw. Naproxen-Natrium	D	0	+	++	Wirksamkeit von 200 bis 250 mg Naproxen oder Naproxen-Natrium ist nicht belegt	nur in Einzelfällen
ASS + Vitamin C	D	0	++	++	ASS Dosis pro Tablette mindestens 400 mg	nur in Einzelfällen
phenazonhaltige Kombinationen	D	0	+	++		nur in Einzelfällen
Propyphenazon oder prophenazonhaltige Kombinationen	D	0	+	++		nur in Einzelfällen

Tab. 3 Empfehlungen zur Selbstmedikation von Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Zur Definition der einzelnen Bewertungsstärken siehe Text, ASS = Acetylsalicylsäure

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Qualität der wissenschaftlichen Evidenz	Wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit	Klinischer Eindruck der Wirksamkeit	Klinischer Eindruck der Verträglichkeit	Kommentar	Empfehlung zur Selbstmedikation
zwei Tabletten der fixen Kombination ASS (250 bis 265 mg) + Paracetamol (200 bis 265 mg) + Koffein (50 bis 65 mg)	A	+++	++	+++	hervorgehobene Empfehlung auf Basis der analysierten Vergleichsstudien	Mittel der 1. Wahl
ASS 1 000 mg	A	++	++	++		Mittel der 1. Wahl
Diclofenac 12,5 mg	A	++	++	++		Mittel der 1. Wahl
Diclofenac 25 mg	A	++	++	++	erst seit 2007 in Deutschland verschreibungsfrei	Mittel der 1. Wahl
Ibuprofen 400 mg	A	++	++	+++	für 200 mg Ibuprofen kein Wirksamkeitsbeleg	Mittel der 1. Wahl
zwei Tabletten der fixen Kombination Paracetamol (500 mg) + Koffein (65 mg)	A	++	++	+++		Mittel der 1. Wahl
Paracetamol 1 000 mg	B	+	+	+++		Mittel der 2. Wahl
ASS + Paracetamol	C	(+)	++	+++		nur in Einzelfällen
ASS + Vitamin C	D	0	++	++		nur in Einzelfällen
Naproxen bzw. Naproxen-Natrium	D	0	+	++	Wirksamkeit von 200 bis 250 mg Naproxen/Natrium ist nicht belegt	nur in Einzelfällen
Phenazon oder phenazonhaltige Kombinationen	D	0	+	++		nur in Einzelfällen
Propyphenazon oder propyphenazonhaltige Kombinationen	D	0	+	++		nur in Einzelfällen

Tab. 4 Empfehlungen zur Selbstmedikation in der Migräneprophylaxe. Zur Definition der einzelnen Bewertungsstärken siehe Text.

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Qualität der wissenschaftlichen Evidenz	Wissenschaftliche Evidenz	Klinischer Eindruck der Wirksamkeit	Klinischer Eindruck der Verträglichkeit	Kommentar	Empfehlung zur Selbstmedikation
Cyclandelat	D	0	+	++		nur in Einzelfällen
Pestwurz	C	+	++	++		nur in Einzelfällen

Fragen, ob 1 000 mg ASS genauso wirksam sind wie 50 mg Sumatriptan bzw. wie 400 mg Ibuprofen gestellt, doch finden sich diese im Design der Studie nicht wieder. Hierzu hätte ein Äquivalenzansatz mit einer a priori definierten non-inferiority margin gewählt werden müssen (29, 30, 102). Die Studie zeigt weder eine Äquivalenz von 1 000 mg ASS zu Su-

matriptan 50 mg noch zu Ibuprofen 400 mg und kann ebenso wenig als Wirksamkeitsnachweis für Sumatriptan 50 mg oder Ibuprofen 400 mg gelten. Leider werden diese Ergebnisse verschiedentlich gerade in dieser Hinsicht falsch interpretiert und berichtet (35, 81, 124).

In eine fünfarmige, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie mit den Behandlungsgruppen ASS 500 und 1 000 mg, Paracetamol 500 und 1 000 mg und Placebo wurden 638 Patienten mit episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp eingeschlossen, davon in die Intention-to-treat-Analyse 542 Patienten (122). Als primärer

Endpunkt wurde der Vergleich von 1 000 mg ASS gegenüber Placebo in der prozentualen Responderrate des 2-Stundenwertes (Definition 4-stufige Verbalskala – Glaxo-Kriterium) festgelegt. Alle anderen Vergleiche wurden zu sekundären Endpunkten erklärt, „considered hypothesis-generating in nature“, also lediglich um Hypothesen für weitere Untersuchungen zu gewinnen. Die überlegene Wirksamkeit von 1 000 mg ASS gegenüber Placebo konnte mit dieser Studie nachgewiesen werden. Da alle anderen Vergleiche lediglich sekundäre Endpunkte darstellen und nicht verallgemeinert werden können, können sie auch nicht für die differenzierten Empfehlungen innerhalb einer Bewertungskategorie berücksichtigt werden. Die gewählte Darstellungsweise der Ergebnisse in dieser Publikation erschwert ihre korrekte Interpretation erheblich. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass diese Studie verschiedentlich falsch interpretiert worden ist (25, 35).

Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Koffein

In einer großen, randomisierten, doppelblinden Studie im Parallelgruppendesign wurden nur Patienten einbezogen, die ihre Kopfschmerzen erfolgreich mit verschreibungsfreien Schmerzmitteln selbst therapierten (24). Die ca. 1 750 Patienten stellten somit typische OTC-Kopfschmerzpatienten dar. Im primären Zielkriterium „Zeit bis zum Erreichen einer 50-prozentigen Schmerzreduktion“ zeigte sich die überlegene Wirksamkeit von zwei Tabletten der fixen Kombination aus ASS + Paracetamol + Koffein gegenüber 1 000 mg ASS, 1 000 mg Paracetamol, der Kombination von ASS und Paracetamol sowie gegenüber 100 mg Koffein und Placebo. Alle Verumbehandlungen unterschieden sich signifikant von Placebo (ausgenommen Koffein). Auch die statistischen Analysen der sekundären Endpunkte bestätigen die Überlegenheit der Dreifachkombination im Vergleich zu der Kombination ohne Koffein sowie allen Einzelsubstanzen und Placebo, sodass die Ergebnisse konsistent sind. Ihre klinische Relevanz wurde durch Korrelations- und Regressionsanalysen der globalen Wirksamkeitsbeurteilung der Patienten mit dem primären und den sekundären Endpunkten bestätigt (94).

Diclofenac-Kalium

Nachdem sowohl 12,5 mg als auch 25 mg Diclofenac-Kalium in Deutschland in den letzten Jahren aus der Verschreibungspflicht entlassen worden sind, werden sie in diesen Empfehlungen erstmals berücksichtigt. In einer doppelblinden, randomisierten Multizenterstudie wurden Diclofenac-K 12,5 und 25 mg, 400 mg Ibuprofen und Placebo an 684 Patienten mit episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp im Parallelgruppendesign verglichen (71). Als „primary efficacy variable“ wurde der TOTPAR-3, der gewichtete „total pain relief“ über einen Zeitraum von drei Stunden nach Einnahme der Medikation angegeben. Diese Angabe ist als Definition der Endpunkte unzureichend, da lediglich der Messparameter, nicht aber die Zuordnung der Behandlungsgruppenvergleiche als „primärer“ oder als „sekundärer“ Endpunkt angegeben ist, ebenso fehlt die Formulierung der Nullhypothese. Wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Studie primär den Wirksamkeitsbeleg für Diclofenac 12,5 und 25 mg erbringen sollte und alle anderen Vergleiche als sekundäre Endpunkte definiert waren, dann wäre das angegebene statistische Verfahren des „Fisher's protected procedure“ ausreichend für die multiplen konfirmatorischen Vergleiche von Diclofenac-Kalium 12,5 und 25 mg versus Placebo. Wenn alle drei Gruppen von Vergleichen konfirmatorisch getestet werden sollten, hätte jeweils „within each group“ Fisher's protected procedure auf dem Niveau $\alpha/3$ durchgeführt werden müssen. Aus dem Gesamtbild der Publikation kann geschlossen werden, dass die Vergleiche von „Ibuprofen 400 mg vs. Placebo“, „Diclofenac-Kalium 12,5 mg vs. Placebo“ und „Diclofenac-Kalium 25 mg vs. Placebo“ die primären Endpunkte der Studie und die Vergleiche zwischen den Verumbehandlungen die sekundären Endpunkte darstellen sollen. Mit dieser Studie, der ansonsten eine gute Studienqualität zu attestieren ist, ist der Wirksamkeitsnachweis für 12,5 mg und 25 mg Diclofenac-Kalium zur Akutbehandlung des episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp erbracht. Die Feststellung „Moreover, this efficacy is similar to that of ibuprofen 400 mg ...“ besitzt lediglich deskriptiv für die Studienpopulation Gültigkeit und kann nicht verallgemeinert werden; deshalb wurde die Studie auch nicht für die differenzierten

Empfehlungen innerhalb einer Bewertungskategorie berücksichtigt.

Naratriptan

Naratriptan wurde als Einzeldosis von 2,5 mg in Deutschland 2006 aus der Verschreibungspflicht entlassen und wird in diesen Empfehlungen erstmals berücksichtigt. Insgesamt wurden durch die systematischen Literaturrecherchen sieben klinisch relevante Therapiestudien identifiziert. Fünf dieser Studien können allerdings nicht als konfirmatorischer Nachweis für 2,5 mg Naratriptan zur Behandlung der Migräne gewertet werden, da es sich entweder um Dosisfindungsstudien handelt (69, 57) oder die primären Endpunkte sich auf andere Fragestellungen beziehen bzw. nicht eindeutig definiert sind (12, 39, 84).

In einer doppelblinden, randomisierten Multizenterstudie wurde Naratriptan in den Dosierungen 2,5 bzw. 1 mg vs. Placebo, 2,5 mg vs. 0,25 bzw. 0,1 mg und 1 mg vs. 0,1 mg an 613 Migränepatienten im Parallelgruppendesign verglichen (69). Wiederum ist lediglich der Messparameter, nicht aber die Definition der Behandlungsgruppenvergleiche als „primärer“ oder als „sekundärer“ Endpunkt angegeben. Das multiple Testen ist im Design der Studie weder in Form eines hierarchischen Testprocedures noch in Form einer α -Adjustierung berücksichtigt. Die Ergebnisse gegenüber Placebo sind lediglich deskriptiv zu werten, können somit nicht verallgemeinert werden und stellen keinen konfirmatorischen Wirksamkeitsnachweis dar.

In einer weiteren Dosisfindungsstudie im Parallelgruppenvergleich wurde eine Einzeldosis von 1; 2,5; 5; 7,5 und 10 mg Naratriptan sowie 100 mg Sumatriptan und Placebo an 643 Migränepatienten verglichen (57). Da das multiple Testen im Design der Studie nicht berücksichtigt ist, sind Vergleiche vs. Placebo lediglich deskriptiv zu werten und stellen keinen konfirmatorischen Wirksamkeitsnachweis dar.

Mit einer Einzeldosis Rizatriptan (10 mg), Naratriptan (2,5 mg) und Placebo wurden in einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie (double-dummy) 522 Migränepatienten behandelt (12). Methodisch vorbildlich ist die Prüfhypothese „rizatriptan 10 mg would be superior to naratriptan 2,5

mg in time to headache relief up to 2 h after drug administration“ formuliert und die Frage des multiplen Testens korrekt angesprochen „as there was only one primary endpoint and one primary comparison, there was no need for multiplicity adjustment for primary time point“. Die Vergleiche vs. Placebo sind somit sekundäre Endpunkte, sodass die Studie nicht als konfirmatorische Wirksamkeitsnachweis für Naratriptan im Sinne dieser Empfehlungen gilt.

In einer vom Design vergleichbaren randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie wurden Einzeldosen von Eletriptan (40 mg), Naratriptan (2,5 mg) und Placebo an 548 Migränepatienten verglichen (39). Wiederum ist der primäre Endpunkt „the primary comparison was between eletriptan 40 mg and naratriptan 2,5 mg, and consisted of the proportion of subjects with a headache response at 2 h after the first dose of study treatment for the migraine attack“ eindeutig formuliert und die Frage des multiplen Testens korrekt angesprochen „no adjustment was made for multiple comparisons“. Die Vergleiche vs. Placebo sind somit sekundäre Endpunkte, sodass die Studie ebenfalls nicht als konfirmatorischer Wirksamkeitsnachweis für Naratriptan im Sinne dieser Empfehlungen gilt.

Knapp 700 Migränepatienten wurden in einer randomisierten, doppelblinden Vierperioden-cross-over-Studie jeweils mit einer Einzeldosis von 0,25, 1 und 2,5 mg Naratriptan sowie Placebo behandelt (84), die bezüglich der Wirksamkeit allerdings als Parallelgruppenvergleich ausgewertet wurde (Fallzahlschätzung: 125 pro Gruppe). Wiederum ist in dieser Studie nur der Messparameter, nicht aber eine eindeutige Definition der Behandlungsgruppenvergleiche als „primärer“ oder als „sekundärer“ Endpunkt angegeben. Das multiple Testen ist im Design der Studie weder in Form eines hierarchischen Testprocedures noch in Form einer α -Adjustierung berücksichtigt, sodass sie keinen konfirmatorischen Wirksamkeitsnachweis für Naratriptan 2,5 mg im Sinne dieser Empfehlungen darstellt.

Migränepatienten (n = 347), die auf Sumatriptan schlecht ansprachen, wurden in einer zweiphasigen Studie zunächst alle mit 50 mg Sumatriptan behandelt. Nonresponder (n = 206) auf Sumatriptan erhielten dann in einem randomisierten, doppelblinden Parallel-

gruppendesign 2,5 mg Naratriptan oder Placebo (120). Im primären Endpunkt „conversion from moderate or severe pain to mild or no pain at 4 hours after use of test medication“ erwies sich Naratriptan 2,5 mg der Placebobehandlung als statistisch signifikant überlegen. Der Wirksamkeitsnachweis ist allerdings an einer speziellen Subgruppe, nämlich der auf Sumatriptan schlecht ansprechenden, Migränepatienten erbracht worden, von der nicht ohne Weiteres auf die Gesamtpopulation geschlossen werden kann.

Patientinnen (n = 227) mit menstrueller Migräne erhielten in einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie eine Einzeldosis von 2,5 mg Naratriptan oder Placebo (82). Im primären Endpunkt „percentage of subjects who were completely free of pain 4 h after medication“ erwies sich Naratriptan 2,5 mg der Placebobehandlung als statistisch signifikant überlegen. Der Wirksamkeitsnachweis bezieht sich wiederum auf eine spezielle Subgruppe, nämlich Patientinnen mit menstrueller Migräne, von der nicht ohne Weiteres auf die Gesamtpopulation geschlossen werden kann.

In der Gesamtwertung für Naratriptan 2,5 mg kann trotz der verschiedenen Einschränkungen in den vorliegenden Studien von einem Nachweis der Wirksamkeit zur Behandlung der Migräne ausgegangen werden. Da Naratriptan und andere Triptane bisher nicht an für die Selbstmedikation typischen Patienten untersucht worden sind, sind solche Studien für die Zukunft notwendig und wünschenswert (8).

Migräneprophylaxe

Pestwurz

Für eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Migräneprophylaxe (51), in die 60 Migränepatienten eingeschlossen worden waren, die nach einer vierwöchigen Run-in Phase entweder für zwölf Wochen 50 mg eines Petasites hybridus Extraktes oder Placebo erhalten hatten, wurde eine Post-hoc-Reanalyse (21) durchgeführt. Als primäre Wirksamkeitsvariable wurde „the frequency of migraine attacks per 4 weeks“ definiert. In der Analyse wurde dann die Attackenfrequenz konsekutiv über die viermonatige Studiendauer für die

Verum- und die Placebogruppe bestimmt. Da weder ein hierarchisches Testprocedere noch eine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen erfolgte, kann diese Studie auf der Basis der primären Publikation (51) nur explorativ als Pilotstudie und nicht als konfirmatorisch im Sinne eines Wirksamkeitsbeleges gewertet werden.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (Migräneprophylaxe) erhielten 233 Patienten nach der vierwöchigen Run-in-Phase 50 bzw. 75 mg eines Petasites hybridus Extraktes oder Placebo (73). Insgesamt wurden drei primäre Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen definiert und getestet, nämlich:

- 75 mg Petasites Extrakt vs. Placebo;
- 50 mg Petasites Extrakt vs. Placebo;
- 75 mg vs. 50 mg Petasites Extrakt.

Das multiple Testprocedere wurde weder in der Studienmethodik noch im Ergebnisteil der Publikation berücksichtigt, das gewählte statistische Verfahren ermöglicht keinen konfirmatorischen Wirksamkeitsbeleg für alle drei Endpunkte.

Anmerkung zu Vergleichsstudien

Bei der Erarbeitung der differenzierten Empfehlungen innerhalb einer Bewertungskategorie konnten nur Studien berücksichtigt werden, in denen der Vergleich zwischen den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen den primären Endpunkt darstellte und die hinsichtlich der Studienqualität mit A oder B bewertet wurden. Diesen Kriterien entsprachen insgesamt vier Studien (24, 47, 87, 93), drei weitere Studien konnten nicht berücksichtigt werden (22, 71, 122). Weitere vergleichende Studien zur Bestimmung des therapeutischen Stellenwertes der verschiedenen Wirkstoffe wären notwendig und wünschenswert.

Anmerkungen zur Verträglichkeit der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen

Aussagekräftige Vergleichsstudien zur Verträglichkeit von rezeptfreien Analgetika bei

bestimmungsgemäßer Anwendung liegen nach wie vor nur wenige vor, obwohl diese zu fordern wären (62, 125). Die kontrollierten Studien zum Wirksamkeitsnachweis sind häufig wenig geeignet, belastbare Daten über die Akutanwendung hinaus zu generieren, da unter anderem auch die Fallzahlen hierzu zu gering sind. Sicherheits- und Verträglichkeitsstudien schließen in Abhängigkeit von der Fragestellung üblicherweise mehrere tausend oder zehntausend Patienten ein (43).

Bisher liegt lediglich eine Studie vor, mit der die Verträglichkeit von ASS, Ibuprofen und Paracetamol bei kurzfristiger Anwendung (bis zu sieben Tagen) verglichen worden ist (91). Paracetamol und Ibuprofen zeigten eine vergleichbare Verträglichkeit, die der von ASS signifikant überlegen war. Auf weitere interessante Ansätze für eine vergleichende Evaluation der Sicherheit von nicht narkotischen Analgetika (4) bzw. Triptanen (36) sei an dieser Stelle verwiesen. Ohne auf die jüngst wieder aufgelebte Diskussion um das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Paracetamol im Detail einzugehen (dafür sei auf die einschlägige Literatur verwiesen), können die Ausführungen in (2) nur unterstrichen werden. Sie legen nahe, immer das Gesamtbild im Blick zu haben, denn „in conclusion, the new data about the adverse effects of acetaminophen are of significant concern. However, NSAIDs likely pose an even greater risk. To prevent unintended public health consequences, we recommend a balanced approach to the regulation all OTC analgesics and, for now, suggest that acetaminophen may be the lesser of two evils.“

Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch stellen in der Migräne- und Kopfschmerztherapie ein ernstes Problem dar. Auf der Basis der vorliegenden Untersuchungen vertreten wir die Auffassung, dass Patienten, die über einen längeren Zeitraum überhöhte Dosierungen von Kopfschmerz- und Migränemedikamenten einnehmen, ein höheres Risiko für die Entwicklung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen besitzen unabhängig davon, ob es sich um Mono- oder Kombinationspräparate handelt. Wichtiger als die Zusammensetzung der Präparate ist

die Häufigkeit ihrer Einnahme und ihre Dosierung. Deshalb empfehlen die vier Fachgesellschaften grundsätzlich, alle Kopfschmerz- und Migränepräparate zur Vermeidung der Entwicklung medikamenteninduzierter Kopfschmerzen nicht länger als drei Tage hintereinander und nicht häufiger als an zehn Tagen pro Monat anzuwenden.

Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln

Bei der Beratung der Kopfschmerzpatienten muss gerade auch für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln gelten: „Academicians must resist pressure to present unproven therapies as realistic alternatives for medications with scientific proof of safety and efficacy. They must stress the value of evidence-based medicine and urge students and pharmacists to recommend only those medications with evidence-based proof of safety and efficacy (105)“.

Auffällig viele Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln wurden im Vergleich zu Arzneimittelstudien jeweils nur mit sehr kleinen Patientenzahlen durchgeführt. Für diese Studien gelten die Einschränkungen, die McQuay und Moore wie folgt formulieren: „The lessons are that information from individual trials of small size should be treated with circumspection in pain and probably other therapeutic areas, and that variations seen in trials of small size is probably artefactual...“ (86) oder „A small trial has only a small chance of correctly detecting a difference (or no difference) at conventional levels of significance“, wie West in seinem Editorial mahnt (131).

Magnesium

Aus den Analysen zu den Therapieempfehlungen von 2004 ergab sich, dass ein Wirksamkeitsbeleg in Form von doppelblinden, randomisierten Studien für oral verabreichtes Magnesium in der Migräneprophylaxe nicht vorlag. Deshalb erfolgte die Bewertung „nur in Einzelfällen“. Da Magnesium in Deutschland keine Zulassung zur Migräneprophylaxe besitzt, wird es in diesen Empfehlungen wie die anderen Nahrungsergänzungstoffe nur noch im Text, aber

nicht mehr in der Empfehlungstabelle aufgeführt.

Zu Magnesium in der Migräneprophylaxe ergab die systematische Literaturrecherche wie 2004 vier Publikationen. Aus einer kleinen randomisierten, doppelblinden Studie an 24 Patientinnen mit menstrueller Migräne (34) lassen sich keine Aussagen zur Wirksamkeit von Magnesium in der Migräneprophylaxe ableiten. Eine weitere doppelblinde, randomisierte Studie (96) an 81 Patienten zeigte nach dreimonatiger Anwendung eine statistisch signifikante Überlegenheit von 600 mg Magnesium im dritten Behandlungsmonat gegenüber Placebo. Eine doppelblinde, randomisierte Studie (100), in die 150 Patienten einbezogen werden sollten, wurde nach einer Zwischenauswertung von 69 Patienten abgebrochen, da eine Überlegenheit einer ebenfalls dreimonatigen Behandlung mit 486 mg Magnesium gegenüber der Placebobehandlung nicht mehr erreichbar schien. Diese Studie ist hinsichtlich verschiedener methodischer Punkte problematisch, sodass keine korrekte Interpretation der Ergebnisse ihres primären Endpunktes möglich ist. Eine weitere Studie (130), die mit Kindern durchgeführt worden ist, kann für diese Empfehlungen, die sich an Erwachsene richtet, nicht berücksichtigt werden. Alle Studien wurden mit unterschiedlichen Magnesiumsalzen und verschiedenen galenischen Formulierungen und Dosierungen durchgeführt, die eine Beurteilung des therapeutischen Nutzens erschweren.

In der Gesamtsicht der vorliegenden Daten kann von einem begründeten Hinweis, aber nicht von einem Nachweis der Wirksamkeit von Magnesium zur Migräneprophylaxe gesprochen werden. Hierzu wären weitere, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien notwendig. Dennoch wird Magnesium häufig aus rein klinisch-pragmatischer Sicht zur Migräneprophylaxe bei Schwangeren eingesetzt.

Coenzym Q₁₀

Zu Coenzym Q₁₀ ergab die systematische Literaturrecherche drei Publikationen zur Migräneprophylaxe. Bei einer Studie handelte es sich um eine größere Fallserie zur Coenzym Q₁₀-Supplementation bei Kindern und Jugendlichen (61). Eine zweite kleine, offene

Studie betraf 32 Migränepatienten (109). Aus beiden Untersuchungen kann aus methodischen Gründen kein Beleg für eine Wirksamkeit von Coenzym Q₁₀ zur Migräneprophylaxe abgeleitet werden. Eine dritte kleine, doppelblinde, randomisierte Studie (111) an 43 Patienten zeigte zwar nach dreimonatiger Anwendung eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, die allerdings mit auf die überraschend geringe Placebowirkung zurückgeführt werden kann. Methodische Unklarheiten schränken die Aussagekraft der Studien deutlich ein, sodass in der Gesamtsicht der vorliegenden Daten der Nachweis der Wirksamkeit von Coenzym Q₁₀ zur Migräneprophylaxe noch nicht als erbracht zu werten ist. Hierzu wären weitere randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien notwendig.

Riboflavin (Vitamin B₂)

Zu Riboflavin und Migräneprophylaxe ergab die systematische Literaturrecherche vier Publikationen. In einer Publikation (80) wurde ein Kombinationspräparat untersucht, sie enthält keine Daten zu Riboflavin als Monopräparat. Aus zwei kleinen offenen, unkontrollierten Studien an 23 (13) und 49 Patienten (114) lassen sich keine Aussagen zur Wirksamkeit von Riboflavin in der Migräneprophylaxe ableiten. Eine weitere kleine, doppelblinde, randomisierte Studie (115) an 55 Patienten zeigte zwar nach dreimonatiger Anwendung eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, die allerdings auf die überraschend geringe Placebowirkung zurückgeführt werden kann. In der Gesamtsicht der vorliegenden Daten kann zwar von einem Hinweis, aber nicht von einem Nachweis der Wirksamkeit von Riboflavin (Vitamin B₂) zur Migräneprophylaxe gesprochen werden. Hierzu wäre eine weitere, größere, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie notwendig.

α -Liponsäure

Ob die Einnahme von α -Liponsäure zur Migräneprophylaxe wirksam ist, wurde in einer kleinen Studie an 44 Patienten untersucht (79). Diese war methodisch unzulänglich und erbrachte kein statistisch signifikantes

Besonderheiten für Österreich

Für Österreich gelten in der Selbstmedikation folgende Besonderheiten:

- Diclofenac ist in allen Dosierungen rezeptpflichtig.
- Ibuprofen ist ab dem 12. Lebensjahr für einige Präparationen rezeptfrei, für andere nicht.
- Naratriptan ist in allen Dosierungen rezeptpflichtig.
- Die Kombination aus Paracetamol und Koffein ist nicht zugelassen.
- Cyclandelat ist nicht registriert.
- Pestwurz ist nicht zugelassen.
- Weitere Informationen sind unter www.kopfschmerzgesellschaft.at zu erhalten.

Besonderheiten für die Schweiz

Für die Schweiz gelten in der Selbstmedikation folgende Besonderheiten:

- Diclofenac ist in allen Dosierungen rezeptpflichtig.
- Naproxen ist in Dosierungen über 220 mg rezeptpflichtig.
- Naratriptan ist in allen Dosierungen rezeptpflichtig.
- Die Kombination Paracetamol und Koffein ist nicht zugelassen.
- Cyclandelat ist rezeptpflichtig, Kopfschmerz ist aber keine Indikation.
- Pestwurz ist in Kombination mit anderen pflanzlichen Substanzen nicht rezeptpflichtig, Kopfschmerz ist aber keine Indikation.
- Weitere Informationen sind unter www.headache.ch zu erhalten.

Ergebnis. Die Wirksamkeit von α -Liponsäure kann daher nicht beantwortet werden. Hierzu wären weitere klinische Studien notwendig.

Omega-3-Fettsäuren

Inwieweit die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren zur Migräneprophylaxe wirksam ist, wurde in einer größeren doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Parallelgruppenstudie untersucht (104). Nach dreimonatiger Anwendung zeigte sich für die Attackenfrequenz im dritten Behandlungs-

monat (primäres Zielkriterium) keine statistisch zu sichernde Überlegenheit der Behandlung mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren gegenüber Placebo; ein Wirksamkeitsnachweis liegt somit nicht vor.

Melatonin

Melatonin ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel und für die Migräneprophylaxe nicht zugelassen. Obwohl die Medline Recherche zu Melatonin 87 Treffer erbracht hat, findet sich darunter keine einzige randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die Frage, ob die Gabe von Melatonin zur Migräneprophylaxe wirksam ist, kann auf Basis einer Kurzpublikation, einer kleinen offenen, unkontrollierten Studie an 30 Patienten (97) nicht beantwortet werden. Hierzu sind weitere klinische Studien notwendig, die auch die Autoren der zitierten Studie fordern (98, 99).

Kombinationen aus Nahrungsergänzungsmitteln

Nach den Ergebnissen systematischer Literaturrecherchen sind bisher weder für einzelne Nahrungsergänzungsmittel noch für Kombinationen dieser untereinander und/oder mit z.B. Vitaminen und Spurenelementen wissenschaftlich belastbare Nachweise für ihre Wirksamkeit zur Prophylaxe oder Akuttherapie der Migräne erbracht worden, sodass diese Frage weiterhin unbeantwortet ist.

Erklärungen der Autoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten für die Erstellung wurden von der DMKG getragen. Die Autoren erklären im Einzelnen die folgenden Interessenkonflikte (Zuwendungen als Honorare oder Forschungsunterstützung von freien Unternehmen): H.-C. Diener: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, CoLucid, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly, LaRoche, 3M Medica, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, SanofiAventis, Schaper und Brümmer, Weber & Weber. Stefan Evers: Addex Pharma, AGA Medical

Corporation, Allergan, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, CoLucid, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen, Janssen-Cilag, Merz, MSD, Novartis, Pfizer, Reckitt-Benckiser, UCB. G. Haag: Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, MSD. A. May: AGA Medical Corporation, Almirall, Berlin Chemie, Desitin, Linde AG, MSD, Reckitt-Benckiser. C. Meyer: Keine. H. Morck: Keine. A. Straube: Addex Pharma, Allergan, Berlin Chemie, Betapharm, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Serono. P. Wessely: Menarini Österreich, Pfizer Corp. Österreich.

Literatur

1. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* 2005; 90: 837–840.
2. Allison JJ, Saag E, Saag KG. Unbalanced regulation of over-the-counter analgesics: the lesser of two evils? *Pharmacoeconomics Drug Safety* 2006; 15: 410–411.
3. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T, for the CONSORT group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2002; 134: 663–694.
4. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1357–1365.
5. Bellomo R, Bagshaw SM. Evidence-based medicine: Classifying the evidence from clinical trials – the need to consider other dimensions. *Critical Care* 2006; 10: 232.
6. Berger VW, Christophi CA. Randomization technique, allocation concealment, masking, and susceptibility of trials to selection bias. *J Mod Appl Stat Methods* 2003; 2: 80–86.
7. Berger VW, Weinstein S. Ensuring the comparability of comparison groups: is randomization enough? *Control Clin Trials* 2004; 25: 515–524.
8. Bergmann JF. Self-medication: from European regulatory directives to therapeutic strategy. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 275–280.
9. Berman NG, Parker RA. Meta-analysis: Neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology* 2002; 2: 10.
10. Bickley SR, Harrison JE. How to ... find the evidence. *J Orthodontics* 2003; 30: 72–78.
11. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Efficacy of three drugs in the treatment of migrainous aura: a randomized placebo-controlled study. *Arqu Neuropsiquiatr* 2002; 60(2-B): 406–409.
12. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol* 1999; 42: 173–179.
13. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl K M, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11: 475–477.
14. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's Manual of pharmacology and therapeutics. New York: McGraw Hill 2007.
15. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials – comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457–2465.
16. Chou R. Using Evidence in Pain Practice. *Pain Med* 2008; 9: 518–541.
17. Danesch U, Rittinghausen R. Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. *Headache* 2003; 43: 76–78.
18. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJPM, Schroeder TV, Sox HC, Van der Weyden MB. Clinical trial registration – a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004; 292: 1363–1364.
19. Deeks JJ, Altman DG. Inadequate reporting of controlled trials as short reports. *Lancet* 1998; 352: 1908.
20. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 635–641.
21. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004; 51: 89–97.
22. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Göbel H, Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzonni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M. EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalgia* 2004; 24: 947–954.
23. Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Göbel H, Haag G, Lange R, May A, Müller-Schwefe G, Voelker M. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52: 50–56.
24. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalgia* 2005; 25: 776–787.
25. Diener HC, Lampl C, Reimnitz P, Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurotherap* 2006; 6: 563–573.
26. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B, Lipton RB. Headache classification by history has only limited predictive value for headache episodes treated in controlled trials with OTC analgesics. *Cephalgia* 2009; 29: 188–193.
27. Driscoll P, Lecky F, Crosby M. An introduction to everyday statistics. Part 1. *J Accid Emerg Med* 2000; 17: 205–211.
28. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96 – September 1998.
29. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA): Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, CPMP/EWP/482/99 – July 2000.
30. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London, EMA/CPMP/EWP/2158/99 – July 2005.
31. Evans M, Pollock A. A score system for evaluating random control clinical trials of prophylaxis of abdominal surgical wound infection. *Br J Surg* 1985; 72: 256–260.
32. Evans T, Gülmezoglu M, Pang T. Registering clinical trials: an essential role for WHO. *Lancet* 2004; 363: 1413–1414.
33. Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor P, Straube A, Diener HC. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne – Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 933–949.
34. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: Effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31: 298–301.
35. Farinelli I, Martelletti P. Aspirin and tension-type headache. *J Headache Pain* 2007; 8: 49–55.
36. Feleppa M, Apice G, D'Alessio A, Fucci S, Bigal ME. Tolerability of acute migraine medications: influence of methods of assessment and relationship with headache attributes. *Cephalgia* 2008; 28: 1012–1016.
37. Formann AK. Estimating the proportion of studies missing for meta-analysis due to publication bias. *Contemp Clin Trials* 2008; 29: 732–739.
38. García-Berthou E, Alcaraz C. Incongruence between test statistics and P values in medical papers. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 13.
39. García-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalgia* 2003; 23: 869–876.
40. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J* 1986; 292: 746–750.
41. Garg AX, Greene T, Levin NW. A well-conducted randomized trial that establishes no benefit of therapy is an important medical advance. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 52–55.
42. Gehr BT, Weiss C, Porzolt F. The fading of reported effectiveness. A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 25.
43. Glasser SP, Salas M, Delzell E. Importance and challenges of studying marketed drugs: what is a phase IV study? Common clinical research designs, registries, and self-reporting systems. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1074–1086.
44. Göbel H, Heinze A, Dworschak M, Heinze-Kuhn K, Stolze H. Oleum menthae piperitae in der Akuttherapie von Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Z Phytother* 2004; 25: 129–139.
45. Göbel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalgia* 2004; 24: 888–893.
46. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, Battikha JP, Hoffman H, Baggish J. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005; 45: 973–982.
47. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, random-

- ized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006; 46: 444–453.
48. Gracely, E. So, why do I have to correct for multiple comparisons? Concepts and commentary on Turk et al. *Pain* 2008; 139: 481–482.
 49. Grigorova NA, Leshchenko OK. Current aspects of the treatment of migraine. *Likarska Sprava* 2003; 5–6: 80–85.
 50. Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. *J Eval Clin Pract* 1995; 1: 37–48.
 51. Grossman M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 430–435.
 52. Haag G, Evers S, May A, Neu IS, Vivell W, Ziegler A. Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). *Nervenheilkunde* 2004; 23: 415–430.
 53. Haas DC, Sheehy PR. Dextroamphetamine pilot crossover trials and n of 1 trials in patients with chronic tension-type and migraine headache. *Headache* 2004; 44: 1029–1037.
 54. Halpern SD, Karlawish JHT, Berlin JA. The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. *JAMA* 2002; 288: 358–362.
 55. Hamunen K, Kalso E. A systematic review of trial methodology, using the placebo groups of randomized controlled trials in paediatric postoperative pain. *Pain* 2005; 116: 146–158.
 56. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. New York: McGraw Hill 1995
 57. Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, Hassani H. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Therap* 2000; 22: 970–980.
 58. Headache Classification Subcommittee of International Headache Society. (ICHD-II) International classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 14–160.
 59. Helou A, Lorenz W, Ollenschläger G, Reinauer H, Schwartz FW. Methodische Standards der Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien in Deutschland. Konsens zwischen Wissenschaft, Selbstverwaltung und Praxis. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2000; 94: 330–339.
 60. Helou A, Perleth M, Schwartz FW. Prioritätensetzung bei der Entwicklung medizinischer Leitlinien. Teil I: Kriterien, Verfahren und Akteure: eine methodische Bestandsaufnahme internationaler Erfahrungen. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2000; 94: 53–60.
 61. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A, Burdine D, Manning P, Kabouche MA. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47: 73–80.
 62. Hofmann R. More to be said on "Triptans vs other drugs for acute migraine. Are there differences in efficacy?" *Headache* 2008; 49: 312–313.
 63. Ioannidis JPA. Effect of the statistical significance of results on time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998; 279: 281–286.
 64. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
 65. Jackson D. The implications of publication bias for meta-analysis' other parameter. *Statist Med* 2006; 25: 2911–2921.
 66. Juhl RP. Prescription to over-the-counter switch: A regulatory perspective. *Clin Therap* 1998; 20 Suppl C: C111–C117.
 67. Kendall JM. Designing a research project: randomized controlled trials and their principles. *Emerg Med J* 2003; 20: 164–168.
 68. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001; 135: 982–989.
 69. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Naratriptan S2WA3001 Study Group. *Headache* 1997; 37: 640–645.
 70. Kopp IB, Selbmann HK, Koller M. Konsensfindung in evidenzbasierten Leitlinien – vom Mythos zur rationalen Strategie. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2007; 101: 89–95.
 71. Kubitzek F, Ziegler G, Gold ML, Liu JMH, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003; 7: 155–162.
 72. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002; 42: 780–786.
 73. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240–2244.
 74. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache* 2005; 45: 283–292.
 75. Lundh A, Göttsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 22.
 76. Ma J, Liu W, Hunter A, Zhang W. Performing meta-analysis with incomplete statistical information in clinical trials. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 56.
 77. Macedo A, Farré M, Baños JE. A meta-analysis of the placebo response in acute migraine and how this response may be influenced by some of the characteristics of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 161–172.
 78. MacGregor EA, Dowson A, Davies PT. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42: 249–255.
 79. Magis D, Ambrosini A, Sandor P, Jacqy J, Laloux P, Schoenen J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache* 2007; 47: 52–57.
 80. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 2004; 44: 885–890.
 81. Martelletti P, Farinelli I, Coloproscio G, Patacchioli FR. Role of NSAIDs in acute treatment of headache. *Drug Dev Res* 2007; 68: 276–281.
 82. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C. The French Naramig Collaborative Study Group. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol* 2005; 12: 774–781.
 83. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, Pietrzak MP, Silberstein SD, Lipton RB, Ramadan NM. Evidence-based guidelines for migraine headache in primary care settings: pharmacological management of acute attacks. 2000: www.aan.com/professionals/practice/guidelines.cfm
 84. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1485–1490.
 85. McDonald S, Antes G, Galandi D, Göttsche P, Hammarquist C, Haugh M, Jensen KL, Kleijnen J, Loep M, Pistotti V, Rütger A. The contribution of handsearching European general health care journals to the Cochrane Controlled Trials Register. *Eval Health Prof* 2002; 25: 65–75.
 86. McQuay H, Moore A. An evidence-based resource for pain relief. Oxford: University Press 1998.
 87. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 576–586.
 88. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomized placebo controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80: 720–723.
 89. Moher D, Schulz KF, Altman DG- (für die CONSORT Gruppe). Das CONSORT Statement Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. *Schmerz* 2005; 19: 156–162.
 90. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272: 122–124.
 91. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89–98.
 92. Nieber K. Mehr Glaubwürdigkeit bei AWBs. *Pharm Ztg* 2007; 152: 2950.
 93. Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 561–567.
 94. Pageler L, Diener HC, Pfaffenrath V, Peil H, Aicher B. Clinical relevance of efficacy endpoints in OTC trials. *Headache* 2009 (doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.0124).
 95. Parfitt K. Analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics – aspirin. In: Parfitt K (ed). *Martindale – The complete drug reference*; 32th edition. London: Pharmaceutical Press 1999.
 96. Peikert A, Willimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–263.
 97. Peres MFP, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004, 63: 757.

98. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 2005; 25: 403–411.
99. Peres MF, Masruha MR, Zukerman E, Moreira-Filho CA, Cavalheiro EA. Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Exp Op Investig Drugs* 2006; 15: 367–375.
100. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler H, Evers S, Grotemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436–440.
101. Philipp M. Therapy of migraine. *Clinical experience with Migraeflux, a new migraine drug.* *Fortschr Med* 1977; 95: 107–110.
102. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW, for the CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials – an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152–1160.
103. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005; 45: 196–203.
104. Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, Delage A, Cornaille-Lafage G, Launay JM, Biason P. Failure of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 2001; 21: 818–822.
105. Pray WS. Nonprescription medications and self care. Ethical, scientific, and educational concerns with unproven medications. *Am J Pharm Educ* 2006; 70: 141.
106. Reeves BC. Principles of research: limitations of non-randomized studies. *Surgery* 2003; 21: 129–33.
107. Rosmarakis ES, Soteriades ES, Vergidis PI, Kasiakou SK, Falagas ME. From conference abstract to full paper: differences between data presented in conferences and journals. *FASEB J* 2005; 19: 673–680.
108. Royle P, Waugh N. A simplified search strategy for identifying randomised controlled trials for systematic reviews of health care interventions: a comparison with more exhaustive strategies. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5: 23.
109. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, Silberstein SD. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22: 137–141.
110. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine – how to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone 2000.
111. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713–715.
112. Saper J, Dahlöf C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, Barraclough E, Klipfel M, Lines C, Visser H, Reines S, Yuen E. Rofecoxib Protocol 162 Study Group. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 2006; 46: 264–275.
113. Sauerland S, Neugebauer E. Qualität von Meta-Analysen. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine.* Stuttgart: Schattauer 2001: 89–95.
114. Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994; 14: 328–329.
115. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466–470.
116. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomized trials: hiding who got what. *Lancet* 2002; 359: 696–700.
117. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials I: endpoints and treatments. *Lancet* 2005; 365: 1591–1595.
118. Shekelle PG, Morton SC, Suttrop MJ, Buscemi N, Friesen C. Challenges in systematic reviews of complementary and alternative medicine topics. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1042–1047.
119. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 2000; 54: 1553.
120. Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 513–520.
121. Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998; 18: 38–43.
122. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59–66.
123. Suthisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782–1791.
124. Tfelt-Hansen P, Steiner TJ. Over-the-counter triptans for Migraine – What are the implications? *CNS Drugs* 2007; 21: 877–883.
125. Tfelt-Hansen P, Bjarnason NH, Dahlöf C, Derry S, Loder E, Massiou H for the Task Force on Adverse Events in Migraine Trials of the Subcommittee on Clinical Trial of the International Headache Society. Evaluation and registration of adverse events in clinical drug trials in migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 683–688.
126. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 45.
127. Turk DC, Dworkin RH, McDermott MP et al. Analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain* 2008; 139: 485–493.
128. Walach H, Häusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Gaus W, Haag G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997; 17: 119–126.
129. Waldvogel HH. *Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvantien.* Handbuch für die Schmerzpraxis. 2. Auflage. Berlin: Springer 2001.
130. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43: 601–610.
131. West RR. Evidence based medicine overviews, bulletins, guidelines, and the new consensus. *Postgrad Med J* 2000; 76: 383–389.
132. Whitmarsch TE, Coleston-Shields DM, Steiner TH. Double-blind randomised placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 600–604.
133. Zukerman E, Negro MHS, Nothen MR. Comparative study on the efficacy and tolerability of different formulations for Tonopan versus placebo in migraine. *Rev Bras Neurol* 1990; 26: 57–60.
134. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008; 337: 1223–1226.