

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie

Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Martha Merrow, PhD

**Effektivität verschiedener Placeboformen und Vergleich mit Verumtherapien in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen – ein systematischer Review mit Metaanalyse**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thanh Lan Lam  
aus Darmstadt

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Karin Meißner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva Rehfueß

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>3. THEORETISCHER HINTERGRUND</b> .....	<b>11</b>
3.1. KRANKHEITSBILD MIGRÄNE.....	11
3.1.1. <i>Definition und Symptomatik</i> .....	11
3.1.2. <i>Epidemiologie</i> .....	11
3.1.3. <i>Diagnostik</i> .....	11
3.2. BISHERIGE ERKENNTNISSE ZUR THERAPIE.....	11
3.2.1. <i>Überblick über die medikamentöse Akuttherapie bei Erwachsenen</i> .....	11
3.2.2. <i>Akute Behandlung von Migräneattacken bei Kindern</i> .....	12
3.2.3. <i>Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe</i> .....	12
3.3. PLACEBO UND PLACEBOEFFEKT.....	13
3.3.1. <i>Definition und historischer Hintergrund</i> .....	13
3.3.2. <i>Biologische Mechanismen der Placeboanalgesie</i> .....	13
3.3.3. <i>Psychologische Mechanismen der Placeboanalgesie</i> .....	14
<b>4. METHODIK</b> .....	<b>16</b>
4.1. BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS.....	16
4.2. DATENBANK RECHERCHE.....	16
4.3. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	17
4.3.1. <i>Einschlusskriterien</i> .....	18
4.3.2. <i>Ausschlusskriterien</i> .....	18
4.4. DATENEXTRAKTION.....	19
4.5. BEWERTUNG DER STUDIENQUALITÄT.....	21
4.6. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIENERGEBNISSE.....	22
4.7. STATISTISCHE ANALYSE.....	22
<b>5. ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
5.1. SELEKTIONSPROZESS.....	23
5.2. BESCHREIBUNG DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	24
5.2.1. <i>Allgemeine Studiendaten</i> .....	24
5.2.2. <i>Studienpopulation</i> .....	24
5.2.3. <i>Interventionen</i> .....	27
5.2.4. <i>Zielparameter</i> .....	30
5.3. BEURTEILUNG DER STUDIENQUALITÄT.....	36
<b>6. HAUPTERGEBNISSE DER METAANALYSE</b> .....	<b>38</b>
6.1. KONTINUIERLICHE DATEN.....	38
6.1.1. <i>Vergleich verschiedener Placebo Formen (Placebo - Pillen inklusive Phyto Therapeutika und Diäten, Placebo - Psychologische Therapien, Schein Akupunktur)</i> .....	38
6.1.2. <i>Vergleich „Keine Behandlung / Wartelisten“</i> .....	41
6.1.3. <i>Vergleich verschiedener Verum Arten (Pharmakologische Pillen inklusive Phyto Therapeutika / Diäten, Psychologische Therapien, Akupunktur) mit dem entsprechenden Placebo</i> .....	41
6.1.4. <i>Vergleich Verum (Psychologische Therapie) mit einer Nicht-Behandlung / Aufnahme in die Warteliste</i> .....	44
6.1.5. <i>Vergleich Placebo mit einer Nicht-Behandlung / Aufnahme in die Warteliste</i> .....	44
6.2. DICHOTOME DATEN.....	44
6.2.1. <i>Vergleich verschiedener Placebo Formen (Pillen/Tropfen, Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien)</i> .....	44
6.2.2. <i>Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tropfen inklusive Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo</i> .....	45
6.2.3. <i>Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tropfen, Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo</i> .....	46
6.2.4. <i>Vergleich Verum Psychologische Therapien vs. Keine Behandlung / Wartelisten</i> .....	50
6.2.5. <i>Vergleich Placebo Psychologische Therapie vs. Keine Behandlung</i> .....	51
<b>7. EXPLORATIVE SUBGRUPPENANALYSEN</b> .....	<b>51</b>

7.1.	KONTINUIERLICHE DATEN: VERGLEICH VERSCHIEDENER PLACEBOFORMEN .....	51
<b>8.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>55</b>
8.1.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	55
8.2.	DISKUSSION DER METHODEN .....	56
8.2.1.	<i>Datenbankrecherche, Ein- und Ausschlusskriterien und Datenextraktion.....</i>	<i>56</i>
8.3.	QUALITÄT DER ÜBERSICHTSARBEIT .....	56
8.4.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	57
8.4.1.	<i>Umfang der Arbeit, Studienpopulation und Studienqualität .....</i>	<i>57</i>
8.4.2.	<i>Effektivität verschiedener Placeboformen .....</i>	<i>57</i>
8.4.3.	<i>Spezifischer Effekt Verum vs. Placebo.....</i>	<i>58</i>
8.5.	AUSBLICK.....	61
<b>9.</b>	<b>ANLAGEN.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>72</b>
<b>13.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>73</b>

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: EXEMPLARISCHE SUCHMASKE FÜR DIE DATENBANK MEDLINE (KOECHLIN, 2021) .....	17
ABBILDUNG 2: FORMEL ZUR BERECHNUNG GEPOOLTER MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN, "COCHRANE HANDBOOK FOR SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERVENTIONS" (VERSION 5.1, PART 2, 7.7.3, TABLE 7.7.A) .....	21
ABBILDUNG 3: RICHTLINIEN ZUR BEWERTUNG VON VERZERRUNGEN, "COCHRANE COLLABORATION'S TOOL FOR ASSESSING RISK OF BIAS" AUS DEM "COCHRANE HANDBOOK FOR SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERVENTIONS" (VERSION 5.1.0, PART 2, 8.5, TABLE 8.5.A) .....	22
ABBILDUNG 4: FLUSSDIAGRAMM ZUM SELEKTIONSPROZESS .....	24
ABBILDUNG 5A: STANDARDISIERTE MITTELWERTSDIFFERENZEN FÜR DEN VERGLEICH VERSCHIEDENER PLACEBO FORMEN INKLUSIVER PHYTO THERAPEUTIKA, DIÄTEN UND PLACEBO AKUPUNKTUR FÜR KONTINUIERLICHE ZIELPARAMETER / PRE POST VALUES (PLACEBO EFFEKT) .	39
ABBILDUNG 6: STANDARDISIERTE MITTELWERTSDIFFERENZEN FÜR DEN VERGLEICH DER "INTERVENTION" "KEINE BEHANDLUNG / WARTELISTEN" FÜR KONTINUIERLICHE ZIELPARAMETER / PRE POST VALUES .....	41
ABBILDUNG 7A: STANDARDISIERTE MITTELWERTSDIFFERENZEN FÜR DEN VERGLEICH VERSCHIEDENER VERUM ARTEN MIT DEM ENTSPRECHENDEN PLACEBO FÜR KONTINUIERLICHE ZIELPARAMETER / PRE POST VALUES (SPEZIFISCHER EFFEKT).....	42
ABBILDUNG 8: STANDARDISIERTE MITTELWERTSDIFFERENZEN FÜR DEN VERGLEICH VERUM (PSYCHOLOGISCHE THERAPIE) VS NICHT-BEHANDLUNG / WARTELISTE FÜR KONTINUIERLICHE ZIELPARAMETER/ PRE POST VALUES .....	44
ABBILDUNG 9: STANDARDISIERTE MITTELWERTSDIFFERENZEN FÜR DEN VERGLEICH PLACEBO (PSYCHOLOGISCHES PLACEBO) VS NICHT-BEHANDLUNG / WARTELISTE (FÜHREN EINES KOPFSCHMERZTAGEBUCHS) FÜR KONTINUIERLICHE ZIELPARAMETER / PRE POST VALUES	44
ABBILDUNG 10: EREIGNISRATE (ER) FÜR DEN VERGLEICH VERSCHIEDENER PLACEBO FORMEN FÜR DICHOTOME ZIELPARAMETER (PLACEBO EFFEKT) .....	45
ABBILDUNG 11: EFFEKTGRÖßEN (OR) FÜR DEN VERGLEICH VERSCHIEDENER VERUM THERAPIEFORMEN (PILLEN/TROPFEN INKLUSIVE PHYTO-THERAPEUTIKA, PSYCHOLOGISCHE THERAPIEN) MIT ENTSPRECHENDEM PLACEBO FÜR DICHOTOME ZIELPARAMETER (SPEZIFISCHER EFFEKT) .....	46
ABBILDUNG 12: EFFEKTGRÖßEN (OR) FÜR DEN VERGLEICH VERSCHIEDENER VERUM THERAPIEFORMEN (PILLEN/TRÖPFCHEN, PHYTO-THERAPEUTIKA, PSYCHOLOGISCHE THERAPIEN) MIT ENTSPRECHENDEM PLACEBO FÜR DICHOTOME ZIELPARAMETER (SPEZIFISCHER EFFEKT) .....	47
ABBILDUNG 13: EFFEKTGRÖßEN (OR) FÜR DEN VERGLEICH VERUM PSYCHOLOGISCHE THERAPIEN VS "KEINE BEHANDLUNG / WARTELISTEN" FÜR DICHOTOME ZIELPARAMETER .....	50
ABBILDUNG 14: EFFEKTGRÖßEN (OR) FÜR DEN VERGLEICH PLACEBO PSYCHOLOGISCHE THERAPIE VS "KEINE BEHANDLUNG / WARTELISTEN" FÜR DICHOTOME ZIELPARAMETER .....	51

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ALLGEMEINE STUDIENDATEN SOWIE ANGABEN ZUR STUDIENPOPULATION .....	25
TABELLE 2: ÜBERSICHT ZU DEN STUDIENINTERVENTIONEN IN DEN 34 EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....	27
TABELLE 3: ÜBERSICHT ZU DEN ZIELPARAMETERN IN DEN 34 EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	30
TABELLE 4: ÜBERSICHT ZU DEN STUDIENABBRECHERN IN DEN 34 EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....	35
TABELLE 5: BEURTEILUNG DER STUDIENQUALITÄT .....	37
TABELLE 6: SUBGRUPPENANALYSE ZUM VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN PLACEBOFORMEN (KONTINUIERLICHE DATEN) .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

*IHS*

*International headache society*

KI

*Konfidenzintervall*

NSAR

*Nicht steroidale Antirheumatika*

OR

*Odds Ratio*

SE

*Standard error (Standard Fehler)*

SMD

*Standardisierte Mittelwertsdifferenz*

## 1. Zusammenfassung

Die Migräne ist sowohl eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder weltweit als auch ein häufiges Krankheitsbild bei Kindern und Jugendlichen. Entsprechend ist ein fundiertes Wissen über wirksame Präventionsmaßnahmen von enormer Wichtigkeit.

Die vorliegende Arbeit befasst sich zum einen mit der Effektivität der unterschiedlichen Placeboformen untereinander und stellt zum anderen die Effektivität verschiedener Placeboformen (Pillen, Nicht-invasive Therapien, Akupunktur) dem entsprechenden Verum gegenüber. Es handelt sich dabei um ein systematisches Review von Studien aus den Datenbanken Central, Embase, Medline, PsychINFO und CENTRAL, welche bis August 2017 publiziert wurden. Dabei wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt und das Abstrakt- und Volltext-Screening erfolgte durch vier voneinander unabhängige Reviewer. Die Datenextraktion wurde gemäß den Richtlinien für systematische Reviews durchgeführt. Die Qualität wurde mit dem „Cochrane Risk of Bias Tool“ bewertet. Es wurden sowohl kontinuierliche Daten (u.a. mit Zielparameter „Frequenz der Migräne Attacken innerhalb von vier Wochen“) als auch dichotome Daten (u.a. mit dem Zielparamter „ $\geq 50\%$ ige Reduktion der Migräneattacken-Frequenz“) erhoben. Effektgrößen waren Standardisierte Mittelwertsdifferenzen (SMD) und die Odds Ratio (OR). Der Beobachtungszeitraum in den Studien betrug mindestens 8 Wochen.

Insgesamt konnten 34 Studien (1985 Probanden) für das Review berücksichtigt werden. Die Placebobehandlungen beinhalteten Pillen- und Tropfen, psychologische Therapieformen sowie die Schein Akupunktur. Bei den kontinuierlichen Daten konnten beim Vergleich der Placeboformen untereinander signifikante Prä-Post-Änderungen (SMD = 0,85) beim Einsatz von sowohl Psychologischen Placebo Behandlungen als auch beim Einsatz von Placebo Pillen nachgewiesen werden. Dabei zeigten Psychologische Placebo Behandlungen verglichen mit Placebo Pillen eine leichtgradig bessere Effektivität (SMD = 0,92,  $p < 0,00001$  vs SMD = 0,89,  $p < 0,00001$ ). Auch die Aufnahme in Wartelistenkontrollgruppen oder die unbehandelte Kontrollgruppe waren mit einer moderaten Symptombesserung verbunden (SMD = 0,56).

Die Verum Behandlungen beinhalteten Behandlungsformen mit Pillen, Psychotherapie und Akupunktur. Der spezifische Effekt zeigte sich bezüglich der Kontinuierlichen Daten bei allen Behandlungsformen gering (SMD = 0,43) und der Einsatz von Verumtherapien führte im Vergleich zu Placebopräparaten zu keiner signifikanten Reduktion der Symptomatik. Bei den dichotomen Daten zeigten unter den Placeboformen die Placebo Phytotherapien in Pillenform den größten Effekt



(Ereignisrate = 0,667). Der spezifische Effekt war bei der Behandlung mit Psychotherapie (OR = 2,94) und Pillen (OR = 1,48) signifikant.

Die Ergebnisse geben Anlass, in Zukunft mehr Studien zu Placebobehandlungen bei Kindern durchzuführen, mit dem Ziel, die zugrundeliegenden Wirkmechanismen besser zu verstehen. Durch Maximierung von Placeboeffekten könnte der Gesamtnutzen von Therapien zur Migräneprophylaxe optimiert werden. Auch sollte der Einsatz von offenen, d.h. ohne Täuschung verabreichten Placebos in Studien zur Migräneprophylaxe an Kindern getestet werden.

## 2. Einleitung und Fragestellung

Migräne gehört laut der „*World Health Organization Global Burden of Disease Study*“ zu einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit (Diener et al, 2018). Sie ist mit einer Prävalenz von 7,7% ein häufiges Krankheitsbild bei Kindern und Jugendlichen, dabei nimmt die Prävalenz der Migräne von 4% bei Kindern auf 11% bei Jugendlichen deutlich zu (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2020).

Neben der deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (Diener et al, 2018) sind als Folgen Beeinträchtigungen im Schul-, Berufs- und Privatalltag zu nennen, welche ein Risiko für eine Entwicklungsstörung darstellen. Auch stellen hohe Krankmeldungen an Ausbildungsstellen sowie wiederkehrende Arztbesuche eine wirtschaftliche Herausforderung dar. Entsprechend ist ein fundiertes Wissen über die Wirksamkeit der bisherigen Präventionsmaßnahmen wichtig. Dabei ist insbesondere bei Kindern- und Jugendlichen der Einsatz von schonenden Interventionen erstrebenswert, um mögliche Eingriffe in Wachstumsprozesse durch beispielsweise Einsatz von Pharmaka zu vermeiden und die Compliance der Patienten so hoch wie möglich zu halten.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität der unterschiedlichen Placeboformen untereinander zu vergleichen. Zudem sollte die Effektivität verschiedener Placeboformen (Pillen, Nicht-invasive Therapien, Akupunktur) im Vergleich zu entsprechenden Verum Therapien untersucht werden.

## 3. Theoretischer Hintergrund

### 3.1. Krankheitsbild Migräne

#### 3.1.1. Definition und Symptomatik

Migräne definiert sich als eine Form von Kopfschmerzen, bei der es zu Attacken starker, meist einseitig pulsierend-pochender und bei einem Drittel der Patienten holokraniellen Kopfschmerzen kommt. Die Dauer der Attacken variieren laut Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zwischen 4 und 72 Stunden, wobei die Attacken bei Kindern kürzer sind und mit Begleitsymptomen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen einhergehen können. Die häufigsten Begleitsymptome bei Erwachsenen dagegen sind mit 80% Appetitlosigkeit und Übelkeit (Diener et al, 2018).

#### 3.1.2. Epidemiologie

Migräne zählt zu den häufigsten Kopfschmerzformen. Die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne liegt zwischen 10% und 15 %, wobei sie vor der Pubertät 3– 7 % beträgt und die Häufigkeit für beide Geschlechter ähnlich ist. Die höchste Prävalenz besteht im Erwachsenenalter (20. bis 50. Lebensjahr), mit einer dreifachen Häufigkeit bei Frauen (Diener et al, 2018).

#### 3.1.3. Diagnostik

Die Anamnese und der neurologische Untersuchungsbefund sind essentielle Bestandteile der Diagnostik. Bei ungewöhnlicher Klinik und Kopfschmerzen mit persistierenden neurologischen oder psychischen Auffälligkeiten ist eine Zusatzdiagnostik und insbesondere eine Bildgebung (z.B. zum Ausschluss einer Subarachnoidalblutung) notwendig (Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie, 2012; Sandrini et al, 2004).

### 3.2. Bisherige Erkenntnisse zur Therapie

#### 3.2.1. Überblick über die medikamentöse Akuttherapie bei Erwachsenen

Die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (beispielsweise Sumatriptan) sind in vielen klinischen Studien in großen Meta- Analysen, bezüglich der besten Wirksamkeit bei akuten mittelschweren bis schweren Migräneattacken belegt und sollten entsprechend bei starken Kopfschmerzen und bei Migräneattacken, die nicht auf Analgetika oder Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) ansprechen, eingesetzt werden. Dabei lässt sich eine bessere Wirksamkeit der Medikation bei entsprechend schneller Einnahme zeigen. Ebenfalls zeigten nicht orale Applikationsformen von Sumatriptanen ihre Wirksamkeit. Bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Krankheiten sollten Triptane dagegen nicht eingesetzt werden (Diener et al, 2018).

Die besten Nebenwirkungsprofile zeigten Almotriptan und Eletriptan, wobei die Kombination von Triptanen mit Naproxen insgesamt wirksamer als die Monotherapie ist. Zusätzlich sind Antiemetika in der Migräneattacke wirksam, sollten dennoch nur zur gezielten Behandlung bei starker Symptomatik eingesetzt werden (Diener et al, 2018).

Die Einnahme von Analgetika oder Triptanen selbst kann Kopfschmerzen auslösen, dabei kommt es bei einer Einnahme von Triptanen an mehr als 10 Tagen im Monat zu dem sogenannten „Medikamentenübergebrauch Kopfschmerz“ (Diener et al, 2018).

Opioide wie Tramadol zeigten sich bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol bei akuten Migräneattacken als wirksam, eignen sich unter anderem aufgrund von zentralnervösen Störungen sowie hohem Suchtpotenzial nicht zur Behandlung von Migräneattacken (Diener et al, 2018).

### 3.2.2. Akute Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

Bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr sind zur Behandlung der Migräne Sumatriptan 10mg und Zolmitriptan 5mg nasal in einigen Ländern zugelassen, wobei in Deutschland derzeit ausschließlich ersteres für die Altersstufe zugelassen ist. Die Wirksamkeit der Triptane bei Kindern unter 12 Jahren konnte aufgrund von methodischen Problemen durch eine hohe Placebo Response und kurzer Attacken Dauer anfangs nicht sicher nachgewiesen werden (Diener et al, 2018). Inzwischen ist die Datenlage ausreichend, sodass bei unzureichender Wirksamkeit von Analgetika der Einsatz von Triptanen nach erfolgter Aufklärung gerechtfertigt ist, wobei in Deutschland orale Triptane und Ergotamintartrat nicht für das Kindesalter zugelassen ist. Das Einsetzen von Acetylsalicylsäure bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr wird, auch wenn bisher kein Reye-Syndrom aufgetreten ist, nicht empfohlen (Diener et al, 2018).

### 3.2.3. Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe

Eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist bei hohem Leidensdruck, eingeschränkter Lebensqualität sowie bei einem „Risiko eines Medikamentenübergebrauchs“ indiziert (Diener et al, 2018). Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind mindestens drei Migräneattacken pro Monat, welche die Lebensqualität beeinträchtigen oder Migräneattacken mit einer regelmäßigen Dauer von mehr als 72 Stunden. Patienten mit ausbleibender Wirksamkeit nach Durchführung empfohlener Therapie oder Patienten mit unzureichender Nebenwirkungstoleranz, sollten ebenfalls prophylaktisch behandelt werden. Auch bei einer Symptomzunahme (Zunahme der Häufigkeit an Attacken, Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat) sowie komplizierten Migräneattacken (mit beeinträchtigenden z.B. hemiplegischen und/oder lang andauernden Auren)

sollte eine Prophylaxe erfolgen. Die Migräneprophylaxe gilt bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50% als wirksam (Diener et al, 2018).

### 3.3. Placebo und Placeboeffekt <sup>1</sup>

#### 3.3.1. Definition und historischer Hintergrund

Der Begriff „Placebo“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „gefallen“ (The American Heritage Dictionary of the English Language: 4th edn, 2000) und wird seit dem 18. Jahrhundert im medizinischen Kontext verwendet. Das Konzept von Placebo hat sich von den 1950er Jahren zu den 1990er Jahren erheblich verändert. In den 1950er und in den 1960er Jahren wurde angenommen, dass nicht nur inaktive Substanzen Placebos sein können. In den 1990er Jahren schienen Autoren eher der Ansicht, dass Placebos inaktive Substanzen sind (Wolf, 1959; Beecher H. , 1961). Die Definition von Placebo hat sich über die Jahre verändert und ändert sich weiterhin (Lehrmann, 1993; Bouvenot et al, 1991).

Mit der Einführung der randomisierten kontrollierten Studien in die klinische Forschung wurden Placebos als etwas betrachtet, was das Wohlbefinden der Patienten beeinflussen könnte und zugleich dazu genutzt wurde, um unspezifische Effekte in randomisierten kontrollierten Studien zu kontrollieren (Schmitz, 2018). Placebos zeigen sowohl psychologische als auch biologische Effekte auf eine Vielzahl von Krankheitssymptomen wie beispielsweise bei Parkinsonerkrankten, im gastrointestinalen System, bei rheumatischen Erkrankungen und bei Schmerz (Schmitz, 2018).

Letztendlich scheint der Placeboeffekt auch ohne feste Definition des Placebobegriffs nicht vollständig abhängig vom Placebo zu sein. Der Placeboeffekt wird als ein Teil von jeglichen Medikamenten bzw. Handlungseffekten verstanden. Dabei ist der Gebrauch von reinen Placebos selten, der Gebrauch von Placeboeffekten jedoch üblich (Scambler, 1997).

Es werden sowohl biologische Verbindungen als auch ein psychosozialer Kontext und die Erwartung der Patienten als Faktoren für die Ausbildung von Placebofaktoren angenommen und im Folgenden näher beschrieben.

#### 3.3.2. Biologische Mechanismen der Placeboanalgesie

Levine et al konnte bereits im Jahr 1978 beobachten, dass Placeboanalgesie durch den  $\mu$ -Opioidrezeptor- Antagonisten Naloxon gedämpft werden konnte und zeigte damit, dass der

---

<sup>1</sup> Das Kapitel 3.3 wurde in Anlehnung an Schmitz (2018) erstellt.

Placebomechanismus auf einer Ausschüttung endogener Opiode beruhen könnte. Diese Resultate konnten in darauffolgenden Untersuchungen und durch Verwendung der Bildgebung bestätigt werden (Schmitz, 2018).

2002 verglichen Petrovic, Kalso, Ptersson und Ingvar (zitiert nach Schmitz 2018) den Effekt des schnellwirksamen Opiod Remifentanyl mit einer Placeboinfusion. Sie beobachteten, dass sowohl das Remifentanyl als auch die Placeboinfusion den zerebralen Blutfluss im rostralen anterioren cingulären Kortex und orbitofrontalen Gebieten während einer experimentellen Hitzereizung steigerten. Entsprechend ging man von gemeinsamen Verarbeitungspfaden der Placeboanalgesie und Opioiden aus. Benedetti konnte 2013 (zitiert nach Schmitz 2018) zeigen, dass die Placebobehandlung zu vermehrter Aktivität in den Hirnarealen, die an positive Erwartungen und die Bewertung von Schmerzen beteiligt sind (präfrontaler Kortex, Nucleus accumbens), führt. Zugleich werden dabei Areale, welche für die Verarbeitung der Art und Intensität der Schmerzreize zuständig ist (Inselrinde, Thalamus), gedämpft (Wagner, 2015, zitiert nach Schmitz, 2018).

Außerdem konnte in funktionellen Magnetresonanztomografie – Studien gezeigt werden, dass bei Gabe eines Placebos die neuronale Aktivität im Hinterhorn des Rückenmarks reduziert wurde. Dabei unterdrücken körpereigene Opiode die Weiterleitung, während Amygdala und Nucleus accumbens Botenstoffe ausschütten, die für Entspannung sorgen (Schmitz 2018). Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Erwartung für die Ausbildung von Placeboanalgesie auf pharmakodynamischer Ebene eine Rolle spielt. Dabei wird die analgetische Antwort auf Remifentanyl bei positiver Erwartung verdoppelt, während bei Erwartung einer Schmerzverschlechterung (Mitteilung an die Probanden, dass die Medikamenteninfusion gestoppt wurde, obwohl dies nicht der Fall war) die analgetische Wirkung des Remifentanyls blockiert wurde (Schmitz, 2018).

### 3.3.3. Psychologische Mechanismen der Placeboanalgesie

Bei der Ausbildung von Placeboanalgesie wurden drei psychologische Mechanismen (die Erwartung, die klassische Konditionierung und das soziale Lernen) beobachtet. Nach der Erwartungstheorie antizipiert der Patient nach Gabe des Placebos die Wirkung („response expectancies“) und erfährt aufgrund seiner Erwartung eine Linderung der Symptomatik (Schmitz, 2018). Dabei erfolgt, insbesondere bei mehrdeutigen Reaktionen eine Interpretation entsprechend der eigenen Erwartungen (Schmitz, 2018). Die Erwartung wird durch nachfolgende Mechanismen ausgebildet, die wiederum zur Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung führen.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Die nachfolgende Gliederung wurde von Schmitz (2018) übernommen.

### Erwartung vermittelt über verbale Instruktionen

Bei Gabe eines Placebos mit einer positiven Instruktion wird eine Behandlungserwartung ausgelöst, die wiederum den Placeboeffekt erzeugt (Benedetti, 1996, Nathan, 2017, zitiert nach Schmitz, 2018). Ferner kann man davon sprechen, dass Placebos eine spezifische Erwartung induzieren, da eine bestimmte Beachtung für positive Veränderungen des Schmerzes angenommen werden (Turner, 1994, zitiert nach Schmitz, 2018).

### Erwartung vermittelt über klassische Konditionierung (A. Bräscher, 2018, zitiert von Schmitz, 2018)

Nach dem „Stimulus-Substitutions-Modell“ wird die konditionierte Reaktion (Placeboreaktion) durch die wiederholte Assoziation eines zunächst neutralen Stimulus (beispielsweise einer Tablettenhülle) mit dem unconditionierten Stimulus (die pharmakologische Wirkung des Präparates) ausgelöst. Entsprechend wird das Placebopräparat zum konditionierten Stimulus, das eine Reaktion (Placeboreaktion) ähnlich einer pharmakologischen Wirkung auslöst (Ader, 1997, zitiert nach Schmitz 2018).

Zudem spielen Vorerfahrungen mit schmerzreduzierenden oder unwirksamen Interventionen als gelernte Antwort eine wesentliche Rolle. Bei der Behandlung mit einem neuen Analgetikum wird der zusätzliche Placeboeffekt von der Vorerfahrung abhängen, da zuvor erlernte Assoziationen reaktiviert werden können. Dagegen kann bei Vorliegen von chronischen Schmerzen, welche mit wiederholten Behandlungsfehlern assoziiert werden, das Ansprechen auf neue Therapien reduziert sein (Schmitz, 2018).

### Erwartung vermittelt über soziales Lernen

Analgetische Placeboeffekte können durch das Beobachten von positiven Effekten bei anderen Menschen hervorgerufen werden (Schmitz, 2018). In einer Studie von Benetti 2014 (zitiert nach Schmitz, 2018) wurden von einem Teilnehmer negative Informationen (Auftreten von Kopfschmerzen) in einer Gruppe verbreitet, woraufhin die Kopfschmerzwerte in dieser Gruppe messbar anstiegen. Dagegen kam es zu keiner Schmerzverstärkung in der Kontrollgruppe, welche keine negativen Informationen erhielt.

### Erwartung beeinflusst durch Wunsch nach Schmerzlinderung

Patienten, die an einer Schmerzerkrankung leiden, zeigen im Vergleich zu gesunden Menschen ein größeres Verlangen die Schmerzen zu reduzieren. In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass Patientin mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe verbale

Anweisungen zur Aufrechterhaltung der Placeboanalgesie nicht ausreichen. Die Induktion von Erwartungen, bei denen keine spürbare Erfahrung der Schmerzlinderung erfolgte, führte im zweiten Versuch zu einem Verlust der Placeboanalgesie (Schmitz, 2018).

#### Erwartung beeinflusst durch den Kontext

Im Open-Hidden-Paradigma von F. Benedetti et al, zitiert nach Schmitz, 2018, wurde die Wirksamkeit von Medikamenten in einer offenen Gabe (Gabe unter voller Sicht) und verdeckten Gabe (Gabe anhand Computergesteuerten Infusionspumpen und ohne Angabe zum Verabreichungszeitpunkt) verglichen. Dabei wurde eine bessere Analgesie bei offener Gabe erreicht. Die Erwartungen des Patienten können somit abhängig vom Kontext (beispielsweise auch der Raumgestaltung) gestärkt oder gemindert werden (Schmitz, 2018).

## 4. Methodik

### 4.1. Beschreibung des Studiendesigns

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit („Systematic review“) mit Metaanalyse. Eine systematische Übersichtsarbeit fasst die medizinische Literatur zu einem bestimmten Thema zusammen. Dabei wird eine spezielle Methode zur systematischen Suche verwendet, die Suchergebnisse werden kritisch bewertet und die Ergebnisse in Gesamtschau dargestellt (Strauss et al, 2005). Irrelevante Studien werden im Prozess herausgefiltert und der Zusammenschluss und Vergleich der Ergebnisse vieler Studien ermöglicht dem Leser eine Übersicht über einen bestimmten Themenbereich (Sauerland & Seiler, 2005).

Die Metaanalyse ist Teil der systematischen Übersichtsarbeit und bezeichnet das statistische Zusammenfassen von Ergebnissen mehrerer Studien. Metaanalysen finden häufig Anwendung bei Vorliegen mehrerer Studien zu einem Thema, welche als Einzelstudie in ihrer Aussagekraft hinsichtlich der Effekte zu klein oder begrenzt sind (DerSimonian et al, 1986).

### 4.2. Datenbank Recherche

Die Datenbanken „Central“, „Embase“, „Medline“, „PsychINFO“, „CENTRAL“ („Cochrane Controlled Trials Register“) wurden bis August 2017 mithilfe von Suchmasken gescannt. Dabei wurde unter folgenden Suchbegriffen nach Studien gesucht: "randomi\* controlled trial.pt.“, „placebo.ab.“, „drug therapy.fs.“, „random\*ab.“, „trial.ab.“, „groups.ab.“, „exp animals/not



humans.sh“, „exp migraine disorders/dh, dt, pc, su, th“, „migrain\*mp., „vascular headaches/dt, pc, su, th“, „(vascular adj3 headache\*).mp.“, „exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/“, „(child\* or adolescen\* or infant\* or juvenile\* or pediatric\* or paediatric\* or developmental age).mp.” (s. Abb. 1). Anschließend erfolgte eine Übertragung der gefundenen Studien in das Programm *Endnote*.

#### Medline Search Strategy (Adapted for other databases)

# ▲	Searches
1	randomi* controlled trial.pt.
2	placebo.ab.
3	drug therapy.fs.
4	random*.ab.
5	trial.ab.
6	groups.ab.
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8	exp animals/ not humans.sh.
9	7 not 8
10	exp migraine disorders/dh, dt, pc, su, th
11	migrain*.mp.
12	vascular headaches/dt, pc, su, th
13	(vascular adj3 headache*).mp.
14	10 or 11 or 12 or 13
15	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/
16	(child* or adolescen* or infant* or juvenile* or pediatric* or paediatric* or developmental age).mp.
17	15 or 16
18	9 and 14 and 17

Abbildung 1: Exemplarische Suchmaske für die Datenbank Medline (Koechlin et al, 2021)

#### 4.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle gefundenen Studien aus den oben genannten Datenbanken wurden im Abstract, bei unzureichender Information im Volltext, gelesen. Bei Nichterfüllen der Einschlusskriterien bzw. Erfüllen mindestens eines der Ausschlusskriterien wurde die jeweilige Studie verworfen. Unklarheiten wurden durch Diskussion mit einem weiteren Reviewer beseitigt.

Alle für den Review selektierten Studien wurden im Volltext von zwei Personen nochmals bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, weitere Unklarheiten wurden wiederum durch Diskussionen geklärt und nicht passende Studien ausgeschlossen.

#### 4.3.1. Einschlusskriterien

Bei den ausgesuchten Studien musste es sich um randomisierte kontrollierte Studien handeln, da diese Studien eine hohe Evidenz zeigen. Demnach waren sowohl eine Experimental- als auch eine Kontrollgruppe vorhanden. Die Zuordnung der Probanden zu den Gruppen musste rein zufällig erfolgt sein. Die Studienteilnehmer mussten mindestens 8 Wochen lang nach Randomisierung beobachtet worden sein. In der Stichprobe mussten alle Studienteilnehmer 18 Jahre oder jünger sein, oder die jeweilige Studie verfügte über getrennte Ergebnisberichte von über und unter 18-Jährigen. Zudem musste die Diagnose Migräne den Kriterien der „*International Headache Society*“ Klassifikation entsprechen. Ältere Klassifikationen wurden nur bei ausreichender Beschreibung des Krankheitsbildes und der Übereinstimmung mit den Migräne-Klassifikation-Kriterien eingeschlossen. Studien, bei denen auch Studienteilnehmer mit anderen Kopfschmerzformen (z. B. Spannungskopfschmerz) einbezogen waren, wurden nur berücksichtigt, wenn getrennte Testergebnisse vorlagen. Patienten mit Migräne und anderen Kopfschmerzformen, beispielsweise Spannungskopfschmerz, zum gleichen Zeitpunkt wurden eingeschlossen.

Es wurden alle Arten von prophylaktischen Behandlungen von Migräneanfällen berücksichtigt.

Für die Meta-Analyse mussten alle Studien über mindestens ein verwertbares Ergebnis für ein klinisches Zielkriterium (z.B. Anzahl an Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der Migränefrequenz) verfügen.

#### 4.3.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Studien mit Änderungen der Migräne Prophylaxe Therapie während oder  $\leq 1$  Monate vor der Randomisierung bzw. während der Studie (Ausnahme: bei Titration) oder während dem Follow-Up. Crossover Studien ohne getrennte Berichterstattung beider Studiengruppen und Studien mit einfachblindem Placebo Run-In während der Baseline wurden ebenfalls ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden. Nicht berücksichtigt wurden zudem Studien zu akuter/chronischer/täglicher Migräne, Menstruationsbedingte Migräne, und mit anderen neurologischen Störungen assoziierte Migräne. Studien mit experimenteller Kointervention (Ausnahme: bei akutem Migräneanfall) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch Studien, welche in keiner europäischen Sprache geschrieben wurden (z.B. auf Chinesisch). Zuletzt wurden auch nicht publizierte oder laufende Studien, Dissertationen und Abstracts ausgeschlossen.

#### 4.4. Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte von je zwei von insgesamt vier Personen (Karin Meissner, Johannes Bartel, Cosima Locher, Thanh Lan Lam) unabhängig voneinander auf ein standardisiertes Formblatt in Excel. Die Extraktionen wurden im Anschluss verglichen und Unklarheiten in Diskussionen behoben.

Hierbei wurden folgende Daten erfasst: Es wurden Basisdaten wie Name des Erstautors, Jahr der Veröffentlichung sowie die Art des Sponsors (öffentlich, industriell, andere, unklar) dokumentiert. Anschließend erfolgte die Dokumentation über das Prüfzentrum der jeweiligen Studie (Art, Anzahl, Land), das Studiendesign (parallel, cross-over), die Art der Verbindung (einfachblind, doppelblind, unverblindet/unklar) sowie die Vordefinition des Hauptzielkriteriums (Art und Zeit definiert, Art definiert, nicht definiert/unklar) und das Vorliegen einer „*Intention-to-treat*“ Analyse (ITT).

Bei der anschließenden Beschreibung der Studienteilnehmer wurden das Alter der Patienten (Angabe in Mittelwert und Range) und die Verteilung von Mädchen und Jungen innerhalb einer Studiengruppe und in der gesamten Studienpopulation beschrieben. Die Diagnosen wurden mit den Diagnosekriterien, besonderen Einschlusskriterien und der Migränedauer festgehalten. Bei der weiteren qualitativen Erfassung wurden die Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer, sowohl Anzahl der Studienteilnehmer, welche die Behandlung begonnen als auch abgeschlossen hat, Anzahl der Studienteilnehmer, welche das Follow Up abgeschlossen hat, sowie die Anzahl der Studienabbrecher dokumentiert, letzteres nochmals unterteilt in Gesamtanzahl und Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen.

Informationen zur Intervention waren zum einen die Art der randomisierten Gruppen (Verum 1, Verum 2, Verum 3, Placebo, No Treatment) und Details, wie zum Beispiel die jeweilige Dosierung, Zeiträume von Baseline/Run-in, der Behandlung und dem Follow Up. Zudem anderen wurden auch Informationen über das Vorliegen eines Kopfschmerz Tagebuchs, die Handhabung von Notfallmedikation und Kointervention/Prophylaxe sowie über die Art der Aufklärung der Patienten („*Informed consent procedure*“) extrahiert.

Bei der Beschreibung der Zielparameter wurden für Responderdaten die Anzahl der Responder und die Responderkriterien dokumentiert, für kontinuierliche Maße wurden nach deren Beschreibung (z.B. „*frequency of migraine attacks per months*“) und der Klassifikation der extrahierten Daten (z. B. Mittelwert, SD, n) entsprechende Ausgangs- und Verlaufswerte in den einzelnen Gruppen extrahiert. Letztere wurden bevorzugt aus der „*Intention-to-treat*“- Analyse dokumentiert, ansonsten

entsprach  $n$  der Anzahl an randomisierten Patienten. Bei Angabe von Standardfehlern anstelle der Standardabweichung erfolgte eine Umrechnung nach der im „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (Version 5.1, Part 2, 7.7.3.2) genannten Formel (Higgins, 2019).

Für die kontinuierlichen Maße wurden die Zeiträume bis zu 2 Monate, 3-4 Monate, 5-6 Monate und über 6 Monate nach Randomisierung betrachtet. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Daten zu mehreren Zeitfenstern wurde das Zeitfenster 3-4 Monate präferiert und in Folge nach absteigender Präferenz bis zu 2 Monate, 5-6 Monate und über 6 Monate dokumentiert. Es wurden die Parameter „Frequenz an Migräne Attacken innerhalb von 4 Wochen“, „Anzahl an Migräne Tagen innerhalb von 4 Wochen“, „Anzahl an Kopfschmerz Tagen innerhalb von 4 Wochen“ und „Kopfschmerz Frequenz“ bewertet. Hier wurden Zielparameter bezogen auf 4 Wochen präferiert und anschließend nach absteigender Präferenz Zielparameter bezogen auf einen anderen Zeitraum, die Differenz zur Baseline oder der prozentuelle Unterschied zur Baseline für die Anzahl an Migräne Tage, Anzahl an Migräne Attacken, Anzahl an Kopfschmerztagen und Kopfschmerz Intensität dokumentiert.

Bei den Responder Daten wurde als Zielparameter bevorzugt die „Migräne Attacken Frequenz Reduktion  $\geq 50\%$ “ extrahiert. Falls diese nicht vorhanden war, wurde der Zielparameter nach folgender absteigender Präferenz gewertet: „Mindestens 50 % Reduktion an Migräne Tagen“, „mindestens 50 % Reduktion an Kopfschmerz Tagen“, „mindestens 50 % Reduktion im Kopfschmerz Score („*headache score*“)“.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von mehr als einer Verumgruppe wurden bezüglich der Responderdaten die Verum Daten für die Auswertung *gepoolt*, indem die Anzahl an Ereignissen jeweils aus einer Gruppe sowie die entsprechenden Gruppengrößen addiert wurden.

Bei den kontinuierlichen Daten wurden die Gruppengrößen addiert und die jeweiligen Mittelwerte sowie Standardabweichungen für  $n$  gewichtet gemittelt. Hierfür wurde die entsprechende Formel aus dem „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (Version 5.1, Part 2, 7.7.3, Table 7.7.a) verwendet (s. Abb. 2).

	Group 1 (e.g. males)	Group 2 (e.g. females)	Combined groups
Sample size	$N_1$	$N_2$	$N_1 + N_2$
Mean	$M_1$	$M_2$	$\frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$
SD	$SD_1$	$SD_2$	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

Abbildung 2: Formel zur Berechnung gepoolter Mittelwerte und Standardabweichungen, "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" (Version 5.1, Part 2, 7.7.3, Table 7.7.a)

Bezogen sich die Kontinuierlichen Daten und Responder Werte auf einen anderen Zeitraum als 4 Wochen, wurde der Zielparameter auf 4 Wochen umgerechnet, um vergleichbare Daten zu erhalten. Zur Interpretation der Standardisierten Mittelwertsdifferenz wurde auf die „Rules of thumb for effect sizes“ aus dem Cochrane Handbuch 5.1 zurückgegriffen, wobei nach Cohen (1988) 0,2 als ein kleiner Effekt, 0,5 als moderater Effekt und über 0,8 ein großer Effekt bewertet wurde.

Zur Beurteilung der Heterogenität ( $I^2$ ) wurden nach Punkt 9.5.2 aus dem Cochrane Handbuch 5.1 vorgegangen. Dabei wurde richtungsweisend eine Heterogenität zwischen 0% und 40% als nicht relevant, eine Heterogenität zwischen 30% und 60% als moderat, eine Heterogenität zwischen 50% und 90% als grundlegend und eine Heterogenität ab 75% als wesentlich bezeichnet.

#### 4.5. Bewertung der Studienqualität

Der letzte Teil der Datenextraktion beinhaltete die Bewertung der Studienqualität mithilfe der „Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“ aus dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Version 5.1.0., Part 2, 8.5, Table 8.5.a). Dabei wurden folgende Aspekte mit niedrigem, hohem oder unklarem Risiko bewertet: die Generierung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Gruppenzuteilung, die Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern, die vollständige kurzfristige Endpunkterhebung, die vollständige langfristige (>16 Wochen) Endpunkterhebung, die selektierte Berichterstattung und andere Verzerrungen. Diese Informationen wurden für Subgruppenanalysen verwendet, um den Einfluss positiver selektiver Berichterstattung zu untersuchen (s. Abb. 3).

**Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
<b>Random sequence generation.</b>	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
<b>Allocation concealment.</b>	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias.</i>		
<b>Blinding of participants and personnel</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias.</i>		
<b>Blinding of outcome assessment</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias.</i>		
<b>Incomplete outcome data</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias.</i>		
<b>Selective reporting.</b>	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
<i>Other bias.</i>		
<b>Other sources of bias.</b>	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.  If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Abbildung 3: Richtlinien zur Bewertung von Verzerrungen, "Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" aus dem "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" (Version 5.1.0, Part 2, 8.5, Table 8.5.a)

#### 4.6. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die extrahierten Daten wurden, teilweise in Ziffern kodiert, in Excel Arbeitstabellen übernommen. Für die anschließende Metaanalyse benutzte die Autorin die Software Review Manager, Version 5 (<http://www.cochrane.org/software/download.htm>).

#### 4.7. Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Meta-Analysen wurden bei den kontinuierlichen Daten als Standardisierte Mittelwertsdifferenzen (SMD) mit einem 95%- Konfidenzintervall (KI) angegeben. Alle Analysen wurden unter Verwendung des *Random-Effects*-Modells mit dem „Review Manager Version 5“ durchgeführt. Zunächst wurden für jede Studie die individuellen Behandlungseffekte (Effektivität von verschiedenen Placeboformen, Verbesserung durch Keine Behandlung bzw. Aufnahme auf Wartelisten, Placeboeffekte, Wirksamkeit von Verum im Vergleich zu einer Nicht-Behandlung) berechnet und anschließend die Daten zu einem Gesamteffekt gepoolt. Eine SMD > 0,7 wurde als großer Effekt, eine SMD < 0,7 und > 0,4 als moderater Effekt und eine SMD ≤ 0,4 als geringer Effekt bewertet (Schünemann et al). Bei Vorliegen mehrerer Subgruppen wurde anhand des p-Werts die Signifikanz zwischen dem Subgruppenunterschied bewertet, dabei gilt ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant. Die Heterogenität zwischen den Studienergebnissen wurde durch Inspektion der metaanalytischen Abbildungen, Bewertung des Chi-Quadrat- Tests und des Heterogenitätsmaßes

$I^2$  beurteilt. Bei einem hohen  $\text{Chi}^2$  Wert mit  $p < 0,1$  sowie  $I^2 > 75\%$  wurde die Gruppe als heterogen bewertet (Deeks et al, Version 6.3, 2022). Das Vorliegen eines Publikations-Bias wurde durch Erstellung eines Funnel-Plots geprüft.

Bei den dichotomen Daten wurden die Ergebnisse der Meta-Analysen als Odds Ratio (OR) oder Event Rate (ER) mit einem 95%- Konfidenzintervall (KI) berichtet. Die Odds Ratio (OR) ist eine Effektstärke, welche die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen beschreibt. Ist die Odds Ratio  $> 1$  gehen wir davon aus, dass das Vorhandensein von Merkmal A (das Verum oder das Placebo) die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Merkmal B (in dem Fall den Zielparameter) erhöht. Entsprechend senkt bei einer Odds Ratio  $< 1$  ein Vorhandensein von Merkmal A die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Merkmal B. Die Event Rate (ER) beschreibt die Häufigkeit, mit der ein bestimmtes Ereignis (Erreichung des Zielparameters) auftritt. Die Analysen wurden mit Comprehensive Meta-Analysis Software (CMA) berechnet. Die Analysen erfolgten ebenfalls unter Verwendung des *Random-Effects*-Modells, bei Vorliegen mehrerer Subgruppen wurde die Signifikanz zwischen den Subgruppeneffekten anhand des p-Werts berechnet. Die Heterogenität in den einzelnen Gruppen wurde anhand des Heterogenitätsmaßes  $I^2$  und entsprechendem p-Wert beurteilt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Selektionsprozess

Aus den Datenbanken „Central“, „Embase“, „Medline“, „PsychINFO“ und „CENTRAL“ wurden 8179 passende Artikel mithilfe einer Suchmaske identifiziert. Darunter befanden sich 2122 Duplikate, welche aussortiert wurden. Von den 6057 verbliebenen und gescreenten Artikeln wurden 5845 aufgrund von eindeutiger Irrelevanz bzw. nicht Erfüllung der Selektionskriterien ausgeschlossen. Daraus ergaben sich 210 Studien, von denen nach Lesen im Volltext weitere 167 Artikel ausselektiert wurden. Die Gründe für den Ausschluss können dem folgenden Flussdiagramm entnommen werden (siehe Abb. 4).

Insgesamt erfüllten 43 Studien die Selektionskriterien und konnten somit für die qualitative Analyse verwendet werden. Davon konnten 9 Studien aufgrund unvollständiger bzw. fehlender Outcome Daten nicht in die quantitative Analyse (Meta Analyse) eingeschlossen werden, sodass die hier vorliegende Meta Analyse 34 Studien beinhaltet.

## Flow Chart

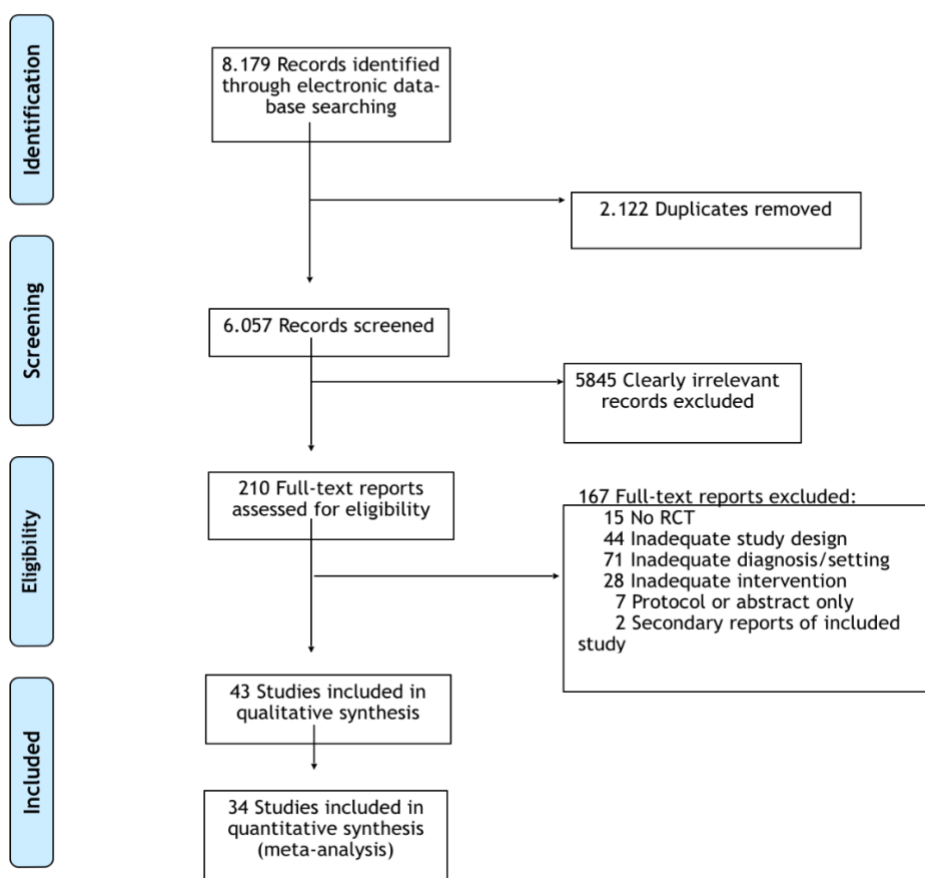


Abbildung 4: Flussdiagramm zum Selektionsprozess

## 5.2. Beschreibung der eingeschlossenen Studien

### 5.2.1. Allgemeine Studiendaten

Die 34 selektierten Studien für die Meta Analyse wurden zwischen 1975 und 2017 publiziert. Der Großteil der insgesamt 34 Studien stammten aus den USA (11 Studien) und dem Iran (7 Studien). 2 Studien stammten aus Deutschland.

### 5.2.2. Studienpopulation

Insgesamt wurden 1985 Studienteilnehmer (Median 53,5; Minimum 22; Maximum 361 Studienteilnehmer) in den Review einbezogen. In 14 Studien betrug der überwiegende Anteil der Probanden 6-11 Jahre, in 12 Studien >12 Jahre, in 2 Studien <6 Jahre und in 16 Studien blieb das genaue Alter der ≤ 18-Jährigen unklar. Des Weiteren umfassten 21 Studien ≥ 50 % Mädchen. In 12 Studien war der Anteil an weiblichen Probanden <50 % und in einer Studie war die Geschlechterverteilung nicht genau beschrieben.



In allen Studien entsprachen die Migräne Diagnose den Kriterien der *International Headache Society (IHS)* Klassifikation bzw. die Beschreibung des Krankheitsbildes erwies sich als ausreichend und übereinstimmend mit der Migräne-Klassifikation der IHS.

Unter den Studien befanden sich Studien mit Migränepatienten sowohl mit als auch ohne Aura, davon 6 Studien, welche Patienten mit Migräne und anderen Kopfschmerzformen zum gleichen Zeitpunkt oder mit getrennt vorliegenden Testergebnissen beinhalteten.

Tabelle 1: Allgemeine Studiendaten sowie Angaben zur Studienpopulation

<b>Eingeschlossene Studien für die Metaanalyse</b>		<b>Studienpopulation</b>			
<b>Studie</b>					
<b>Erstautor, Jahr der Veröffentlichung</b>	<b>Land</b>	<b>Diagnose</b>	<b>n (Gesamt)</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>
<b>Powers 2017</b>	<b>USA</b>	Migräne mit und ohne Aura oder Chronische Migräne ohne kontinuierlichen Kopfschmerz	361	>= 12 Jahre	>= 50% weiblich
<b>Fayyazi 2016</b>	<b>Iran</b>	Migräne	25	unklar	>= 50 % weiblich
<b>Bakhshandeh Bali 2015</b>	<b>Iran</b>	Migräne mit und ohne Aura	99	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Allen 1998</b>	<b>USA</b>	Migräne	27	unklar	>= 50 % weibliche
<b>Ashrafi 2005</b>	<b>nicht verfügbar</b>	Migräne ohne Aura	120	unklar	< 50% weiblich
<b>Apostol 2008</b>	<b>USA</b>	Migräne	305	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Battistella 1990</b>	<b>Italien</b>	Migräne mit und ohne Aura	37	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Bidabadi 2010</b>	<b>Iran</b>	Migräne ohne Aura	63	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Bruijn 2010</b>	<b>Niederlande</b>	Migräne mit und ohne Aura	42	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Cottrell 2007</b>	<b>USA</b>	Migräne mit und ohne Aura	34	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Fentress 1986</b>	<b>USA</b>	Migräne	18	6-11 Jahre	unklar
<b>Fichtel 2001</b>	<b>Schweden</b>	Migräne mit Spannungskopfschmerz oder nur Migräne	36	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich

<b>Labbe 1995</b>	<b>USA</b>	Vaskulärer Kopfschmerz oder Migräne Kopfschmerz	46	unklar	< 50% weiblich
<b>Labbe 1984</b>	<b>USA</b>	Migräne	28	unklar	>= 50 % weiblich
<b>Lakshmi 2007</b>	<b>Indien</b>	Migräne mit und ohne Aura	44	unklar	< 50% weiblich
<b>Lewis 2009</b>	nicht verfügbar	Migräne mit Spannungskopfschmerz oder nur Migräne	106	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Ludvigsson 1974</b>	<b>Schweden</b>	Migräne	32	unklar	< 50% weiblich
<b>MacLennan 2008</b>	<b>Australien</b>	Migräne mit und ohne Aura	48	6-11 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>McGrath 1988</b>	<b>Kanada</b>	Migräne	99 abgeschlossen	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>McGrath 1992</b>	<b>Kanada</b>	Migräne	87	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Oelkers 2008</b>	<b>Deutschland</b>	Migräne mit und ohne Aura	58 behandelt	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Pintov 1997</b>	<b>Israel</b>	Migräne	22	6-11 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Salfield 1987</b>	<b>Großbritannien</b>	Migräne	39	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Santucci 1986</b>	<b>Italien</b>	Migräne ohne Aura	27	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Sartory 1998</b>	<b>Deutschland</b>	Migräne mit und ohne Aura	43	unklar	< 50% weiblich
<b>Scharff 2002</b>	<b>USA</b>	Migräne mit und ohne Aura, davon zwölf Kinder mit IHS Kriterien für zeitgleichen Spannungskopfschmerzen	36	>= 12 Jahre	>= 50% weiblich
<b>Slater 2011</b>	<b>USA</b>	Migräne mit und ohne Aura	120	>= 12 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Sorge 1985</b>	<b>Italien</b>	Migräne mit und ohne Aura	48	<6 Jahre	>= 50 % weiblich
<b>Togha 2012</b>	<b>Iran</b>	Migräne mit und ohne Aura	120	6-11 Jahre	< 50% weiblich
<b>Winner 2005</b>	<b>USA</b>	Migräne mit und ohne Aura	162	unklar	>= 50 % weiblich

<b>Ashrafi, 2014</b>	<b>Iran</b>	Migräne mit und ohne Aura	68	unklar	>= 50 % weiblich
<b>Fallah 2013</b>	<b>Iran</b>	Migräne mit und ohne Aura	100	unklar	>= 50 % weiblich
<b>Rapoff 2014</b>	<b>USA</b>	Migräne mit und ohne Aura	35	unklar	>= 50 % weiblich
<b>Tonekaboni 2013</b>	<b>Iran</b>	Migräne	78	6-11 Jahre	>= 50 % weiblich

### 5.2.3. Interventionen

Eine Studie (Apostol 2008) war vierarmig (enthielt 4 Gruppen), acht Studien waren dreiarmlig und die restlichen 25 Studien zweiarmlig. Die Verum Gruppen beinhalteten pharmakologische, phytotherapeutische und psychologische Therapieformen sowie Akupunktur. Der Großteil der Studien beinhaltete Vergleiche mit Placebogruppen: 20 Studien verglichen Verumtherapien mit dem entsprechenden Placebo, 9 Studien Verum mit Verum und 5 Studien Verum mit Keiner Behandlung (*No Treatment*, zum Beispiel in Form von Aufnahme auf Wartelisten). Weitere Informationen zu den Interventionen können aus Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Übersicht zu den Studieninterventionen in den 34 eingeschlossenen Studien

<b>Eingeschlossene Studien</b>					
<b>Studie</b>	<b>Intervention</b>				
	<b>Gruppen</b>				
<b>Erstauthor, Jahr</b>	Verum 1 (V1)	Verum 2 (V2)	Verum 3 (V3)	Placebo	Keine Behandlung (No Treatment, NT)
<b>Powers 2017</b>	Amitriptylin	Topiramat	-	Kapsel	-
<b>Fayyazi 2016</b>	Omega-3 Kapseln + Natriumvalproat	-	-	Placebokapsel + Natriumvalproat	-
<b>Bakhshandeh Bali 2015</b>	Pregabalin	Propanolol	-	-	-

<b>Allen 1998</b>	Wärme Biofeedback + Schmerzverhaltensmanagement (Richtlinien für Eltern)	Wärme Biofeedback	-	-	-
<b>Ashrafi 2005</b>	Hauttemperatur Biofeedback + Autogenes Training	Propranolol	-	-	-
<b>Apostol 2008</b>	250 mg Divalproex Natrium Retard	500 mg Divalproex Natrium Retard	1000 mg Divalproex Natrium Retard	Tabletten	-
<b>Battistella 1990</b>	Nimodipin	-	-	Tropfen	
<b>Bidabadi 2010</b>	Propranolol	Natriumvalproate	-	-	-
<b>Bruijn 2010</b>	Riboflavin	-	-	Carotinkapseln	-
<b>Cottrell 2007</b>	Telefonisch verwaltetes Migräneverhaltensmanagement Programm; STOP Migräne Behandlung Manual	Rizatriptan, Zolmitriptan	-	-	-
<b>Fentress 1986</b>	Elektromyografik Biofeedback, Entspannungstraining, Schmerzverhaltensmanagement	Entspannungsresponse Training und Schmerzverhaltensmanagement	-	-	15 Wochen Kopfschmerztagbuch
<b>Fichtel 2001</b>	Entspannungstraining	-	-	-	Warteliste
<b>Labbe 1995</b>	Hauttemperatur Biofeedback und Autogenes Training	Autogenes Training	-	-	Kopfschmerztagbuch
<b>Labbe 1984</b>	Autogenes Training	-	-	-	Warteliste
<b>Lakshmi 2007</b>	Topiramate	-	-	Pille	-
<b>Lewis 2009</b>	Topiramate 50mg/d	Topiramate 100mg/d	-	Kapsel	-
<b>Ludvigsson 1974</b>	Propranolol	-	-	Pille	-
<b>MacLennan 2008</b>	Riboflavin	-	-	Pille	-
<b>McGrath 1988</b>	Entspannungstraining	-	-	Psychologisches Placebo	Kopfschmerztagbuch
<b>McGrath 1992</b>	Psychotherapie	Selbstverwaltete Psychotherapie	-	Kontrollgruppe	-
<b>Oelkers 2008</b>	Pestwurz Wurzel Extrakt	Musiktherapie	-	Kapsel	-
<b>Pintov 1997</b>	Akupunktur	-	-	Schein Akupunktur	-

<b>Salfield 1987</b>	Diät A	Diät B	-	-	-
<b>Santucci 1986</b>	L-5-Hydroxytryptophan	-	-	Identische Gelatine Kapseln	-
<b>Sartory 1998</b>	Entspannung und Stress Management Training	-	-	Biofeedback + Stress Management Training	-
<b>Scharff 2002</b>	Händewärme Biofeedback und Stress Management Training	-	-	Achtsamkeit (Handekühlung)	Kopfschmerzta gebuch
<b>Slater 2011</b>	Coenzym Q10 in Form von Kautabletten	-	-	Kautabletten	-
<b>Sorge 1985</b>	Flunarizin	-	-	Placebo nicht genau beschrieben	-
<b>Togha 2012</b>	Cinnarizin	Propranolol	-	-	-
<b>Winner 2005</b>	Topiramamat	-	-	Kapsel	-
<b>Ashrafi, 2014</b>	Cinnarizin	-	-	Pille	-
<b>Fallah 2013</b>	Topiramamat	Propranolol	-	-	-
<b>Rapoff 2014</b>	Kognitive Verhaltensselbstmanagement Strategien als CD Programm	Edukatives CD-Programm	-	-	-
<b>Tonekaboni 2013</b>	Topiramamat	Propranolol	-	-	-

#### 5.2.4. Zielparameter

Von den 34 selektierten Studien lieferten 16 Studien sowohl dichotome als auch kontinuierliche Zielparameter, 8 Studien nur dichotome und 10 Studien nur kontinuierliche Zielparameter.

Tabelle 3: Übersicht zu den Zielparametern in den 34 eingeschlossenen Studien

<b>Eingeschlossene Studien</b>					
<b>Studie</b>	<b>Zielparameter</b>				
		<b>Dichotome Daten</b>		<b>Kontinuierliche Daten</b>	
<b>Erstautor, Jahr</b>	<b>Art des Zielparameters</b>	<b>Responder Kriterium</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Variable</b>	<b>Zeitpunkt</b>
<b>Powers 2017</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	Relative Reduktion von $\geq 50\%$ an Anzahl an Kopfschmerztagen im Vergleich zur 28 Tage Baseline Periode in den letzten 28 Tagen der 24 Wochen Studie	5-6 Monate	Kopfschmerztage in 28 Tagen	5-6 Monate
<b>Fayyazi 2016</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Migräneattacken pro Monat	bis 2 Monate
<b>Bakhshandeh Bali 2015</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	$\geq 50\%$ Reduktion an Schwere und Frequenz der Kopfschmerzen im Monat	bis zu 2 Monate	Kopfschmerzfrequenz im Monat	bis 2 Monate
<b>Allen 1998</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	$\geq 50\%$ Reduktion der Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate	Kopfschmerzfrequenz pro Woche	3-4 Monate
<b>Ashrafi 2005</b>	Responderdaten	$\geq 50\%$ Reduktion der Baseline Kopfschmerzfrequenz im Monat	bis zu 2 Monate	Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate

<b>Apostol 2008</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>= 50% Reduktion an Migränefrequenz in 4 Wochen	3-4 Monate	Migräne Kopfschmerz innerhalb 3 Monate vor dem Screening / 4 Wochen Migräne Kopfschmerz Rate, Reduktion von der Baseline in den letzten 4 Wochen	3-4 Monate
<b>Battistella 1990</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Kopfschmerzfrequenz (Attacken pro Monat)	3-4 Monate
<b>Bidabadi 2010</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>= 50% Reduktion der Baseline Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate	Kopfschmerz Frequenz pro Monat	3-4 Monate
<b>Bruijn 2010</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Durchschnittliche Migräneattackenfrequenz in den letzten 4 Wochen am Ende der Riboflavin und Placebophase	3-4 Monate
<b>Cottrell 2007</b>	Kontinuierliche Daten			Migränefrequenz	5-6 Monate
<b>Fentress 1986</b>	Responderdaten	>50% Reduktion an Kopfschmerzaktivität nach der Behandlung (Kopfschmerzaktivität = Intensität x Dauer pro Kopfschmerzepisode wöchentlich zusammengefasst)	3-4 Monate		
<b>Fichtel 2001</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>50% Reduktion an Migräneaktivität	3-4 Monate	Migränefrequenz	3-4 Monate

<b>Labbe 1995</b>	Responderdaten	>50% Reduktion an der Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate		
<b>Labbe 1984</b>	Responderdaten	>50% an Reduktion des Kopfschmerzindex (Summe der wöchentlichen Bewertungen / 28)	3-4 Monate		
<b>Lakshmi 2007</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>=50% Reduktion an monatlichen Migränetagen	3-4 Monate	Migränefrequenz	3-4 Monate
<b>Lewis 2009</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>= 50% Reduktion an monatlichen Migräneattacken (48h Regel: Eine einzelne Migräne Episode wird als alle wiederkehrenden Migränesymptome innerhalb von 48h nach einem Beginn definiert)	3-4 Monate	Migräneattacken pro Monat	3-4 Monate
<b>Ludvigsson 1974</b>	Responderdaten	66,6% Reduktion an Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate	-	-
<b>MacLennan 2008</b>	Responderdaten	>= 50% Reduktion der Zahl an Migräneattacken in 4 Wochen am Ende der Studienperiode im Vergleich zum Baseline Monat	bis zu 2 Monate	-	-
<b>McGrath 1988</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Kopfschmerzindex	3-4 Monate
<b>McGrath 1992</b>	Responderdaten	50% Reduktion des Kopfschmerz Indexes von der Baseline zum 1 Monats-Follow-Up	3-4 Monate	-	-



<b>Oelkers 2008</b>	Responderdaten	$\geq 50\%$ Reduktion an Kopfschmerzfrequenz im Vergleich zur Baseline	5-6 Monate		-
<b>Pintov 1997</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Migränefrequenz	3-4 Monate
<b>Salfield 1987</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	50% Verbesserung der Migränefrequenz	bis zu 2 Monate	Migränefrequenz (Anzahl an Attacken während der 8 Wochen Baseline und der 8 Wochen Behandlung)	bis 2 Monate
<b>Santucci 1986</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Frequenz an Migräneattacken in 4 Wochen	3-4 Monate
<b>Sartory 1998</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	Kopfschmerzindex (beinhaltet Frequenz und Intensität an Kopfschmerzen) $> 50\%$ von Vor- zur Nachbehandlung	bis zu 2 Monate	Kopfschmerzfrequenz: Anzahl an Kopfschmerzepisoden pro Woche	bis 2 Monate
<b>Scharff 2002</b>	Responderdaten	$> 50\%$ Verbesserung bei der Kopfschmerzindex Veränderung	bis zu 2 Monate	-	-
<b>Slater 2011</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate
<b>Sorge 1985</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	$> 50\%$ Reduktion der Migränefrequenz	3-4 Monate	Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate
<b>Togha 2012</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	$\geq 50\%$ Reduktion der Baseline Kopfschmerzfrequenz im Monat	3-4 Monate	Migränefrequenz pro Monat	3-4 Monate
<b>Winner 2005</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	$> 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerz tage	5-6 Monate	Anzahl an Migränetagen pro Monat für die Intention to Treat Population: Baseline im Vergleich zu den letzten 28 Tagen der Behandlung	5-6 Monate

<b>Ashrafi, 2014</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>=50% Reduktion der Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate	Kopfschmerzfrequenz (Anzahl pro Monat)	3-4 Monate
<b>Fallah 2013</b>	Responderdaten, Kontinuierliche Daten	>=50% Reduktion der monatlichen Kopfschmerzfrequenz	3-4 Monate	Kopfschmerzfrequenz im Monat	3-4 Monate
<b>Rapoff 2014</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Kopfschmerzfrequenz (% an Tagen in 2 Wochenperioden)	3-4 Monate
<b>Tonekaboni 2013</b>	Kontinuierliche Daten	-	-	Durchschnittliche Anzahl an Kopfschmerzattacken	3-4 Monate

#### 5.2.4.1. Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum für die dichotomen Daten lag in 15 Studien bei 3-4 Monaten, in drei Studien bei 5-6 Monaten und in sechs Studien bei bis zu 2 Monaten. Auch bei den kontinuierlichen Daten lag der Beobachtungszeitraum für die Mehrzahl der Studien bei 3-4 Monaten (19 Studien 3-4 Monate, 4 Studien bis zu 2 Monate, 3 Studien 5-6 Monate).

#### 5.2.4.2. Zielparameter für kontinuierliche Daten

Die häufigste Variable für kontinuierliche Daten stellte mit insgesamt acht Studien der Parameter „Frequenz an Migräne Attacken innerhalb von vier Wochen“ und mit acht Studien der Parameter „Kopfschmerz Frequenz innerhalb von vier Wochen“ dar. Die restlichen 9 Studien lieferten Daten zu anderen Variablen.

#### 5.2.4.3. Zielparameter für Responderwerte

Bei den Responder Werten konnte in 14 von 24 Studien der präferierte Zielparameter „ $\geq 50\%$ ige Reduktion der Migräneattacken-Frequenz“ ausgewertet werden. In 2 Studien wurde der an zweiter Stelle bevorzugte Zielparameter „ $\geq 50\%$ ige Reduktion an Migräne Tagen“ ausgewertet.

#### 5.2.4.4. Studienabbrecher zum Hauptevaluationszeitpunkt

Der Anteil der Studienabbrecher betrug in sechs Studien 35% - 56 %, in 26 Studien lag der Anteil bei 0 bis 27 % wovon 15 Studien eine  $\leq 10\%$  Abbrecher Quote vorwiesen. 2 Studien enthielten keine Angaben zu Studienabbrechern.

Der Anteil an Studienabbrechern aufgrund von aufgetretenen Nebenwirkungen betrug in fünf Studien 39 % - 100 %, wobei eine Studie nur einen Studienabbrecher aufwies, welcher wegen Nebenwirkungen abbrach. In 18 Studien brachen wegen Nebenwirkungen 0 - 20 % der Probanden

ab, wobei in 17 Studien keinerlei Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen auftrat und 10 Studien darüber keine Angaben machten.

Tabelle 4: Übersicht zu den Studienabbrechern in den 34 eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Studien					
Studie	Anzahl an Studienteilnehmer	Anzahl an Abbrechern zum Hauptevaluationszeitpunkt	Abbrecherquote	Abbrecher aufgrund von Nebenwirkungen	Abbrecherquote aufgrund von Nebenwirkungen (bezogen auf die Anzahl an Abbrecher)
Erstautor, Jahr					
Powers 2017	361	V:1 31, V2: 38, Plc: 11, Gesamt = 80	0,22	V1: 7, V2: 8, Plc: 1, Gesamt = 16	16 / 80 = 0,2
Fayyazi 2016	25	V: 1, Plc: 0, Gesamt = 1	0,04	1, 0, Gesamt = 1	1
Bakhshandeh Bali 2015	99	V1: 8, V2: 8, Gesamt = 16	0,16	nicht berichtet	unklar
Allen 1998	27	Gesamt = 0	0	0	0
Ashrafi 2005	120	V: 3, Plc: 2, Gesamt = 5	0,04	0	0
Apostol 2008	305	V1: 8, V2: 12, V3: 13, Plc: 6, Gesamt = 39	0,13	V1: 2, V2: 0, V3: 7, Plc: 1, Gesamt = 10	0,26
Battistella 1990	37	Gesamt = 10	0,27	0	0
Bidabadi 2010	63	V1: 2, V2: 1, Gesamt = 3	0,05	0 / 0	0
Bruijn 2010	42	V: 0, Plc: 4, Gesamt = 4	0,1	0 / 0	0
Cottrell 2007	34	V1: 3, V2: 1, Gesamt = 4	0,12	0 / 0	0
Fentress 1986	18	Gesamt = 0	0	0	0
Fichtel 2001	36	V:1, NT: 0, Gesamt = 1	0,03	nicht berichtet	unklar
Labbe 1995	46	Gesamt = 16	0,35	nicht berichtet	unklar
Labbe 1984	28	total = 0	0	0	0
Lakshmi 2007	44	V: 1, Plc: 1, Gesamt = 2	0,045	0	0
Lewis 2009	106	V1: 6, V2: 5, Plc: 7, Gesamt = 18	0,17	V1: 3, V2: 3, Plc: 1, Gesamt = 7	0,39
Ludvigsson 1974	32	Gesamt = 4	0,125	0	0
MacLennan 2008	48	Gesamt = 0	0	0	0

McGrath 1988	99 completed	V: 12, Plc: 16, NT: 12, Gesamt = 40	0,4	nicht berichtet	unklar
McGrath 1992	87	V1: 6, V2: 6, Plc: 2, Gesamt = 14	0,16	nicht berichtet	unklar
Oelkers 2008	58 treated	V1: 1, V2: 6, Plc: 1, Gesamt = 8	0,14	0, 0, 0	0
Pintov 1997	22	V: 0, Plc: 0, Gesamt = 0	0	0	0
Salfeld 1987	39	Gesamt = 22,	0,56	0?	unklar
Santucci 1986	27	nicht berichtet	unklar		unklar
Sartory 1998	43	V1: 7, V2: 4, Plc: 5, Gesamt = 16	0,37	0, 0, 0	0
Scharff 2002	36	nicht berichtet	unclear	nicht berichtet	unklar
Slater 2011	120	V: 27, Plc: 32, Gesamt = 59	0,49	nicht berichtet	unklar
Sorge 1985	48	V: 3, Plc: 3, Gesamt = 6	0,13	V: 3, Plc: 0, Gesamt = 3	0,5
Togha 2012	120	V1: 3, V2: 4, Gesamt = 7	0,06	0, 0	0
Winner 2005	162	V: 23, Plc: 8, Gesamt = 31	0,19	V: 7, Plc: 2, Gesamt = 9	0,29
Ashrafi, 2014	68	V: 4, Plc: 2, Gesamt = 6	0,09	0	unklar
Fallah 2013	100	V1: 0, V2: 0, Gesamt = 0	0	0	0
Rapoff 2014	35	V1: 7, V2: 6, Gesamt = 13	0,37	0, 0	0
Tonekaboni 2013	78	V1: 6, V2: 2, Gesamt = 8	0,1	V1: 3, V2: 1, Gesamt = 4	0,5

### 5.3. Beurteilung der Studienqualität

Das Risiko einer Verzerrung bei der Generierung der Randomisierungssequenz („*Sequence generation*“) konnte in den meisten Studien (13 von 14 bewerteten Studien) als gering eingestuft werden. Eine Studie (Pintov 1997), die einzige Akupunktur Studie, wurde mit einem hohen Risiko bewertet. In acht Studien konnte das Verzerrungsrisiko bezüglich der verdeckten Gruppenzuordnung mit niedrig bewertet werden, beim Rest der 24 Studien wurde das Risiko mit unklar bewertet. Das Risiko einer Verzerrung bei Verblindung wurde in 12 Studien mit gering, in 15 Studien mit hoch und sieben mit unklar gewertet. Die Abbrecherzahlen lagen in sechs Studien bei 35% - 56%, in 26 Studien bei 0 – 27%, wovon 15 Studien eine  $\leq 10\%$  Abbrecher Quote vorwiesen. 2 Studien enthielten keine Angaben zu Studienabbrechern. Das Verzerrungsrisiko durch Studienabbrecher  $\leq 16$  Wochen („*short term*“) wurde in 19 Studien mit niedrig, in 10 Studien mit hoch und in vier Studien mit unklar bewertet. Für die Bewertung des Verzerrungsrisikos durch Studienabbrecher für den Beobachtungszeitraum  $> 16$  Wochen konnten Daten aus acht Studien berücksichtigt werden: In drei

von acht Fällen war das Risiko niedrig, in 2 von 8 Fällen hoch und in 3 von 8 Fällen unklar. Die Gefahr einer Verzerrung durch selektive Berichterstattung ist dagegen im Allgemeinen als gering einzustufen (20 Studien konnten mit niedrigem, 10 Studien mit hohem und 4 Studien mit unklar bewertet werden), siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Beurteilung der Studienqualität

Table of included studies							
Study (1st Author, year)	Adequate sequence generation	Adequate allocation concealment	Adequate blinding	Incomplete outcome data short-term	Incomplete outcome data long-term (>16 w)	Selective reporting	Other bias
Powers 2017	1	3	1	-	1	1	
Fayyazi 2016	1	3	1	1	-	1	
Bakhshandeh Bali 2015	3	3	3	1	-	2	
Allen 1998	3	3	2	1	1	1	1
Ashrafi 2005	3	3	2	1	-	1	1
Apostol 2008	1	1	1	1	-	1	1
Battistella 1990	3	3	1	1	-	1	1
Bidabadi 2010	3	3	1	1	2	2	2
Bruijn 2010	1	1	1	1	-	1	1
Cottrell 2007	3	3	2	1	-	2	2
Fentress 1986	3	3	2	1	1	3	3
Fichtel 2001	3	3	2	1	-	1	3
Labbe 1995	3	3	2	2	3	3	3
Labbe 1984	3	3	2	1	3	3	1
Lakshmi 2007	1	1	1	1	-	1	2
Lewis 2009	1	3	3	1	-	1	3
Ludvigsson 1975	3	3	3	3	-	2	3
MacLennan 2008	1	1	1	1	-	2	1
McGrath 1988	3	3	2	2	-	2	3
McGrath 1992	3	3	2	2	-	2	3
Oelkers 2008	1	1	2	3	3	1	2
Pintov 1997	2	3	1	1	-	1	1
Salfield 1987	3	3	2	2	-	3	1
Santucci 1986	3	3	3	2	-	2	1
Sartory 1988	3	3	3	3	2	1	2
Scharff 2002	3	3	2	1	-	1	2
Slater 2011	1	1	1	2	-	2	2
Sorge 1985	3	3	3	2	-	1	1
Togha 2012	3	3	2	1	-	1	1
Winner 2005	1	3	1	3	-	2	2
Ashrafi, 2014	1	1	1	2	-	1	1
Fallah 2013	1	1	2	1	-	1	2
Rapoff 2014	3	3	2	2	-	1	2
Tonekaboni 2013	1	3	3	2	-	1	3

Legende: 1 = Geringes Risiko, 2 = Hohes Risiko, 3 = Unklares Risiko

## 6. Hauptergebnisse der Metaanalyse

### 6.1. Kontinuierliche Daten

#### 6.1.1. Vergleich verschiedener Placebo Formen (Placebo - Pillen inklusive Phyto Therapeutika und Diäten, Placebo - Psychologische Therapien, Schein Akupunktur)

Für den Vergleich der Effektivität verschiedener Placebo Arten untereinander (standardisierte Mittelwertsdifferenzen für Prä-Post-Vergleiche) konnten für die Kontinuierlichen Daten insgesamt 16 Studien berücksichtigt werden (siehe Abbildung 5a). Hierbei zeigte sich in der „*random effects*“-Analyse über alle Studien hinweg eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von 0,85 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,64 bis 1,05;  $p < 0,00001$ ) bei wesentlicher Heterogenität ( $I^2 = 70\%$ ).

Ein großer mittlerer Effekt ( $SMD > 0,7$ ) der Prä-Post-Vergleiche zeigte sich für Placebos in Pillen Form (SMD 0,89, 95%-Konfidenzintervall 0,66 bis 1,12) sowie für Psychologische Placebo Therapien (SMD 0,92, 95%-Konfidenzintervall 0,57 bis 1,26). Schein Akupunktur zeigte mit einer SMD von 0,07, 95%-Konfidenzintervall -0,55 bis 0,69 bei nur einer Studie einen nicht signifikanten Effekt ( $SMD \leq 0,4$ ). Dabei erwies sich der Unterschied zwischen den verschiedenen Subgruppen der Placebo Formen als statistisch signifikant ( $Chi^2 = 6.25$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.04$ ,  $I^2 = 68.0\%$ ). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Subgruppe Schein Akupunktur (siehe Abbildung 5b) zeigte jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied mehr ( $Chi^2 = 0.02$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.9$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

Die Subgruppe Placebo Pills/drops zeigte eine wesentliche Heterogenität ( $Tau^2 = 0.12$ ;  $Chi^2 = 42.66$ ,  $df = 12$ ,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 72\%$ ), die Subgruppe Psychologische Placebo Therapien ( $I^2 = 0\%$ ) zeigte sich homogen. Die Heterogenität in der Subgruppe Akupunktur war mit einer Studie nicht bewertbar.

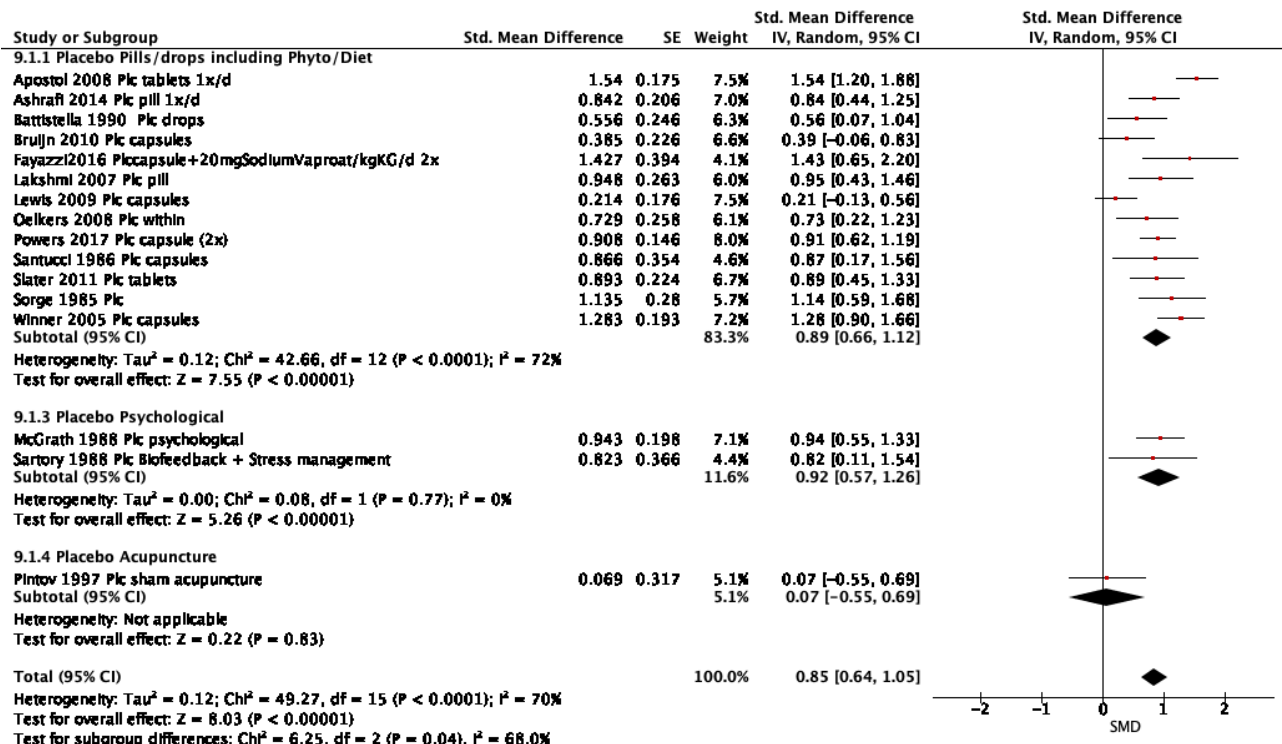


Abbildung 5a: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich verschiedener Placebo Formen inklusiver Phyto Therapeutika, Diäten und Placebo Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter / pre post values (Placebo Effekt)

Erläuterungen:

Std. Mean Difference = standardisierte Mittelwertsdifferenz; IV = inverse variance Methode; Random = „random effects“-Modell; 95%-CI = 95-Prozent-Konfidenzintervall; I<sup>2</sup>: Indikator für statistische Heterogenität; P = p-Wert für signifikante Gruppenunterschiede

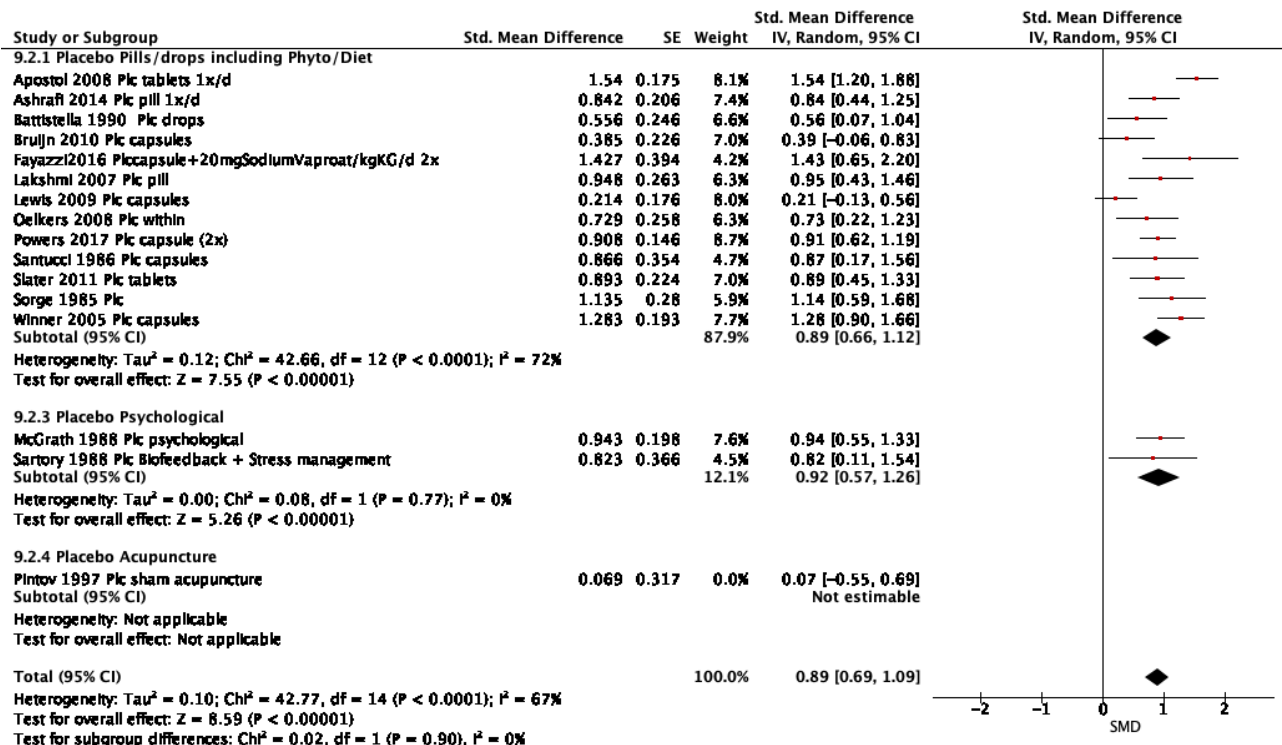


Abbildung 5b: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich Placebo Pills/drops inklusive Placebo Phyto Therapeutika und Diäten und Placebo psychologische Therapien für kontinuierliche Zielparameter / pre post values (Placebo Effekt)

Um die Ursachen für die Heterogenität der Subgruppe Placebo Pills/drops weiter zu untersuchen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit Unterteilung dieser Gruppe in Placebo Pills/drops und

Placebo Phyto Therapeutika und Diäten durchgeführt. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $\text{Chi}^2 = 0.89$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p = 0.34$ ,  $I^2 = 0\%$ ) und die Heterogenität wurde auch nicht substantiell vermindert ( $I^2 = 68\%$ ), siehe Abbildung 5c.

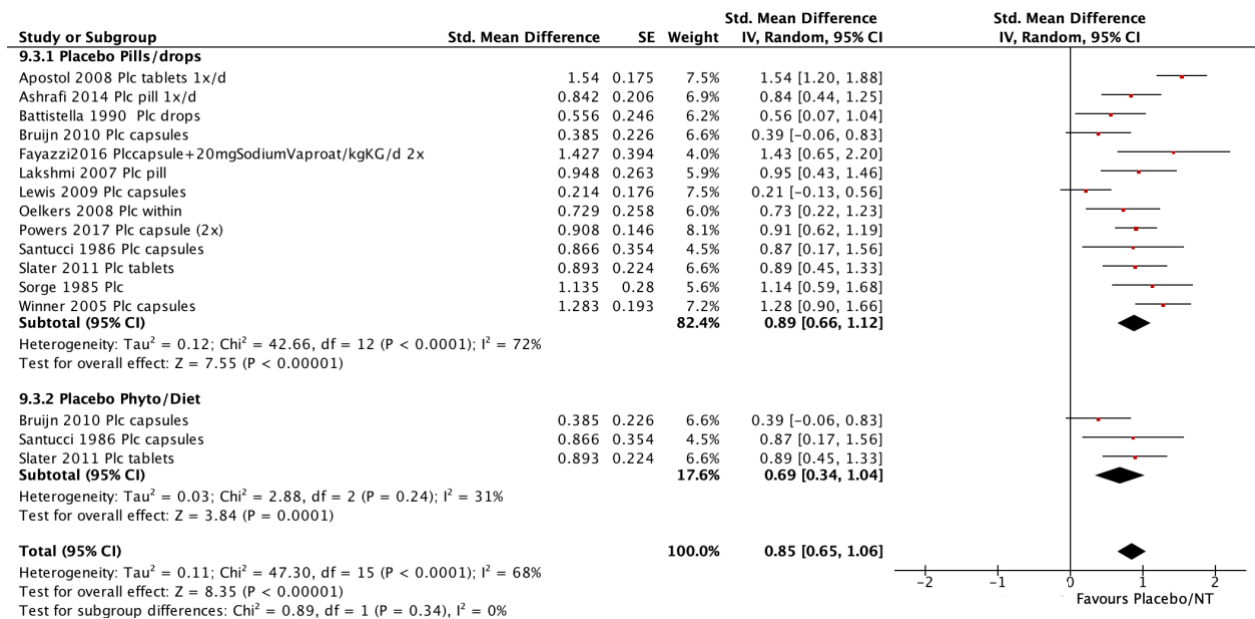


Abbildung 5c: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich Placebo Pills/drops und Placebo Phyto Therapeutika und Diäten für kontinuierliche Zielparameter / pre post values (Placebo Effekt)

Im Funnel Plot, siehe Abb. 5d, wurde die Pre-Post-Änderung in der Placebogruppe mit insgesamt 16 Studien auf Asymmetrien bzw. das Vorliegen von Publikationsbias untersucht. Es waren keine wesentlichen Asymmetrien zu erkennen, was gegen das Vorliegen von Publikationsbias spricht.

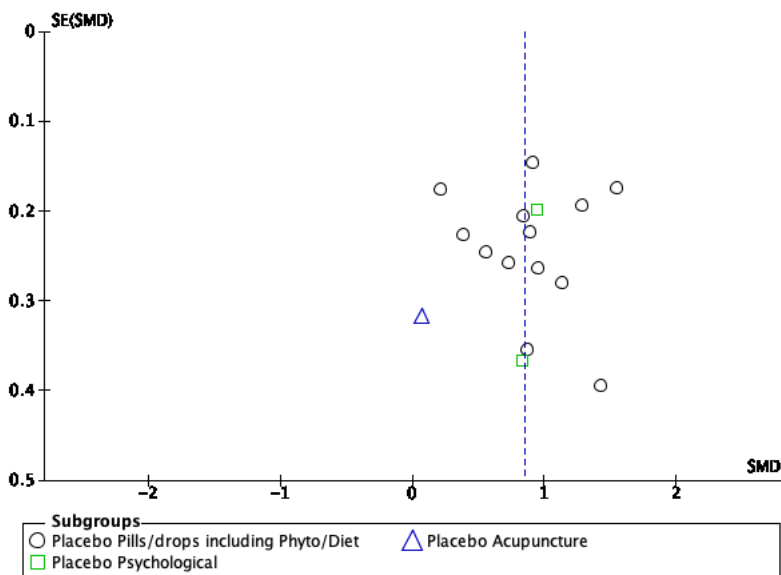


Abbildung 5d: Funnel plot für kontinuierliche Daten bezüglich dem Vergleich verschiedener Placeboformen (Prü-Post Vergleiche in den Placebogruppen)



### 6.1.2. Vergleich „Keine Behandlung / Wartelisten“

Für die Analyse der Kontinuierlichen Daten in den Kontrollgruppen „Keine Behandlung / Wartelisten“ konnten nur 2 Studien berücksichtigt werden (siehe Abbildung 6). Hierbei zeigte sich in der „random effects“ - Analyse der Prä-Post-Vergleiche eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von 0,56 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,22 bis 0,90;  $p = 0,001$ ) bei Homogenität ( $I^2 = 0\%$ ). Das bedeutet, dass auch eine Nicht Behandlung mit einer moderaten Besserung ( $0,4 \leq \text{SMD} < 0,7$ ) einherging.

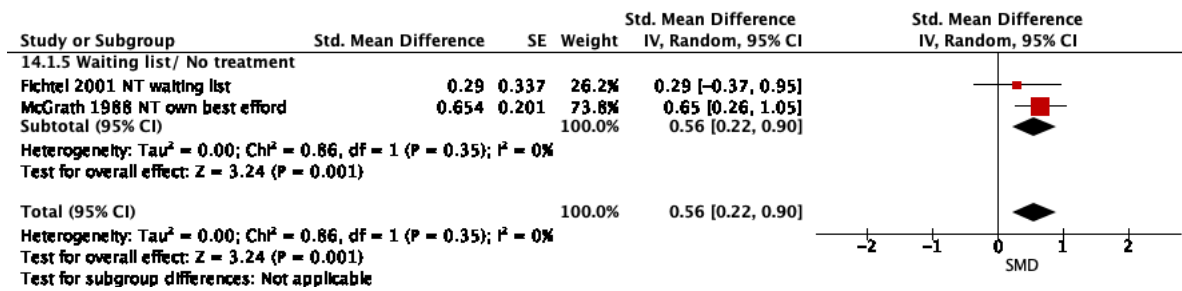


Abbildung 6: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich der "Intervention" "Keine Behandlung / Wartelisten" für kontinuierliche Zielparameter / pre post values

### 6.1.3. Vergleich verschiedener Verum Arten (Pharmakologische Pillen inklusive Phyto Therapeutika / Diäten, Psychologische Therapien, Akupunktur) mit dem entsprechenden Placebo

Für den Vergleich verschiedener Verum Arten mit dem entsprechenden Placebo konnten für die Kontinuierlichen Daten insgesamt 15 Studien berücksichtigt werden (siehe Abbildung 7a). Hierbei zeigte sich in der „random effects“ - Analyse eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von 0,43 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,16 bis 0,70;  $p = 0,002$ ) bei wesentlicher Heterogenität ( $I^2 = 80\%$ ). Einen großen Effekt ( $\text{SMD} > 0,7$ ) zeigten Probanden einer Studie, die Akupunktur erhielten, gegenüber denen, die mit Schein Akupunktur behandelt wurden ( $\text{SMD} 5,48$ , 95%-Konfidenzintervall 3,66 bis 7,30).

Behandlungen mit Verum Pillen/Tropfen (z.B. Topiramate, Amitriptylin, Phyto Therapeutika) ( $\text{SMD} 0,36$ , 95%-Konfidenzintervall 0,11 bis 0,62) sowie psychologische Therapien in Form von Relaxationsbehandlung, Musiktherapie und Relaxation und Stressmanagement ( $\text{SMD} = 0,28$ , 95%-Konfidenzintervall -0,10 bis 0,66) zeigten im Vergleich einen geringen spezifischen Effekt.

Der Unterschied zwischen den verschiedenen Subgruppen erwies sich als statistisch signifikant ( $\text{Chi}^2 = 30.31$ ,  $\text{df} = 2$ ,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 93.4\%$ ).

Die Subgruppe Verum Pillen/Tropfen verglichen mit entsprechendem Placebo zeigte eine wesentliche Heterogenität ( $\text{Tau}^2 = 0,16$ ;  $\text{Chi}^2 = 52.48$ ,  $\text{df} = 13$ ,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 75\%$ ), die Subgruppe

Psychologische Placebo Therapien ( $I^2 = 11\%$ ) zeigte sich homogen. Die Heterogenität in der Subgruppe Akupunktur war mit einer Studie nicht bewertbar.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Subgruppe Akupunktur, siehe Abbildung 7b, zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied mehr ( $\text{Chi}^2 = 0.13$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p = 0.72$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

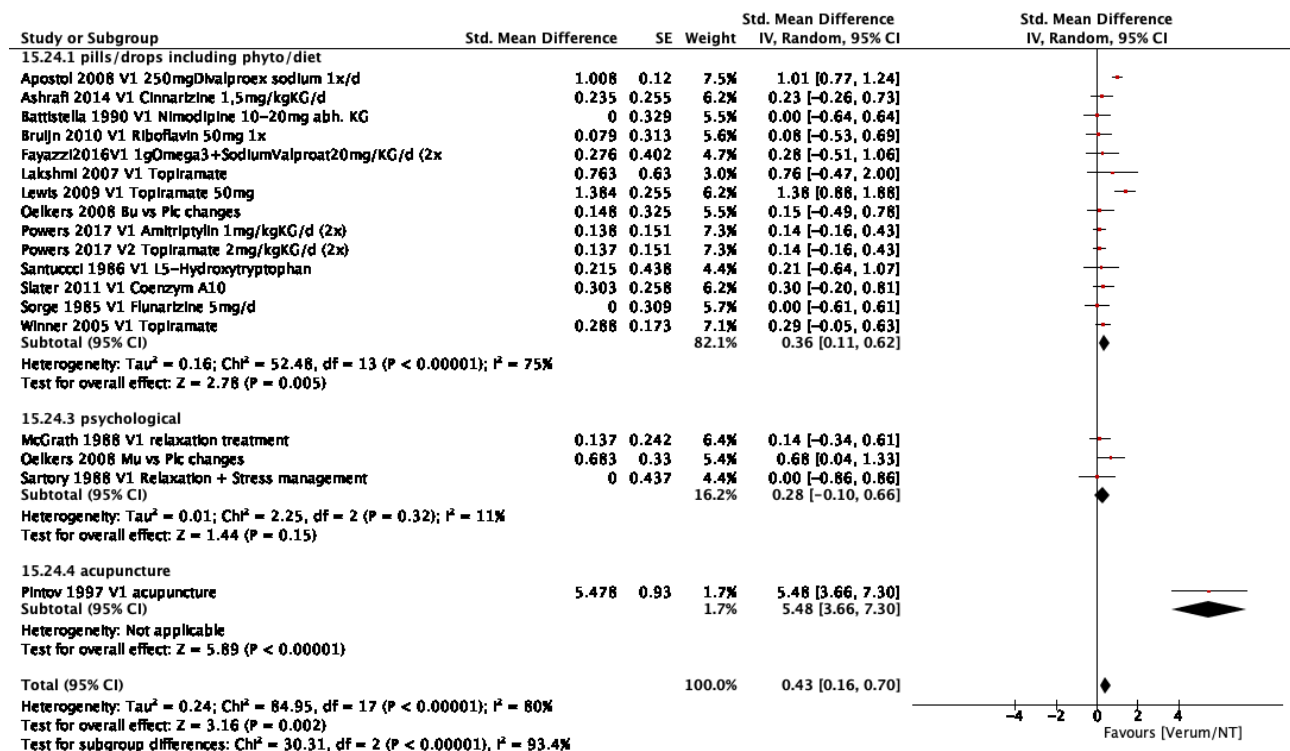


Abbildung 7a: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich verschiedener Verum Arten mit dem entsprechenden Placebo für kontinuierliche Zielparameter / pre post values (Spezifischer Effekt)

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.

Erläuterungen:

Std. Mean Difference = standardisierte Mittelwertsdifferenz; IV = inverse variance Methode; Random = „random effects“ - Modell; 95%-CI = 95-Prozent-Konfidenzintervall;  $I^2$ : Indikator für statistische Heterogenität; P = p-Wert für signifikante Gruppenunterschiede

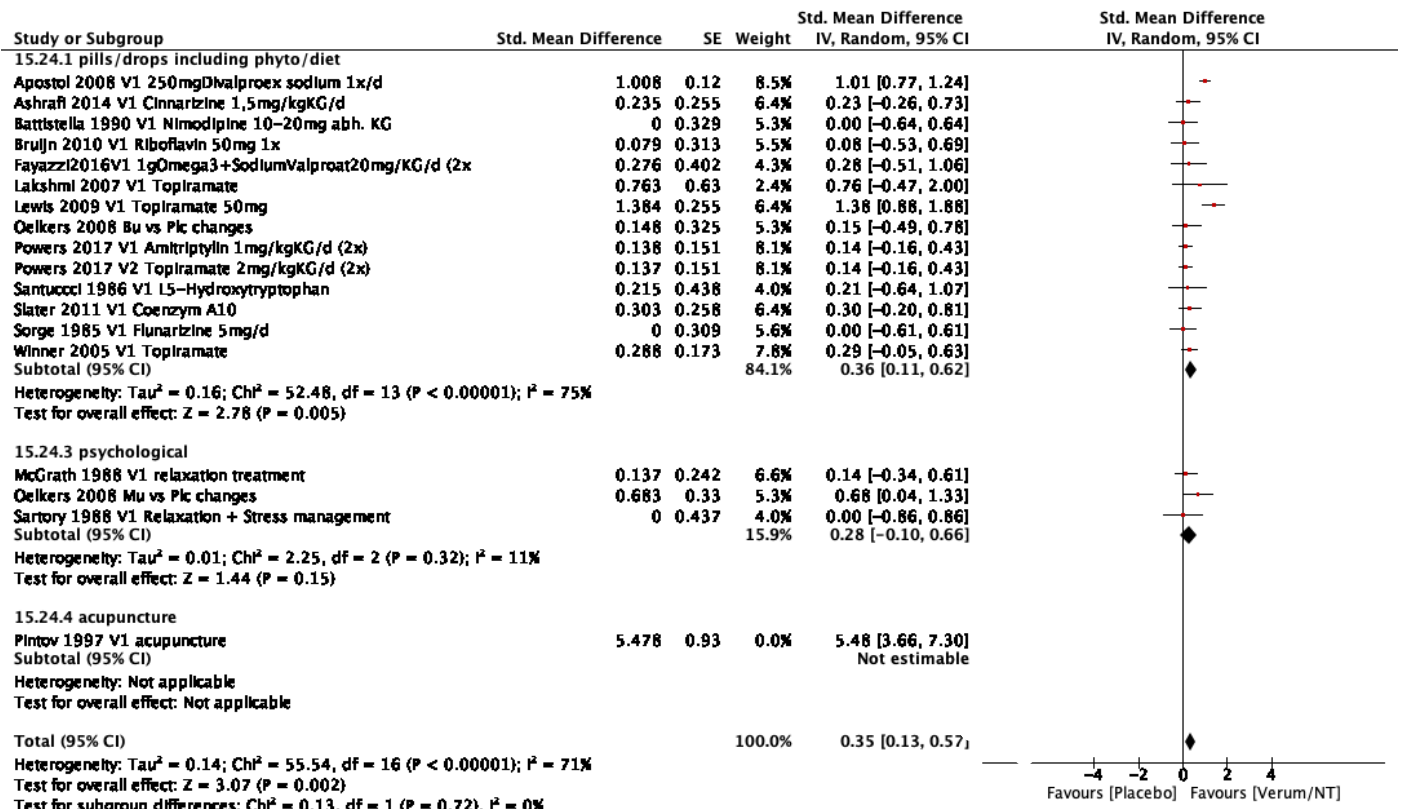


Abbildung 7b: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich verschiedener Verum Arten ohne Akupunktur mit dem entsprechenden Placebo für kontinuierliche Zielparameter / pre post values (Spezifischer Effekt)

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.

Der Funnel plot, siehe Abbildung 7c, bezogen auf den Vergleich verschiedener Verum Arten mit entsprechendem Placebo für kontinuierliche Daten mit insgesamt 15 Studien ließ bis auf den Ausreißer der Studie zu Akupunktur (Pintov et al, 1997) keine Asymmetrie erkennen.

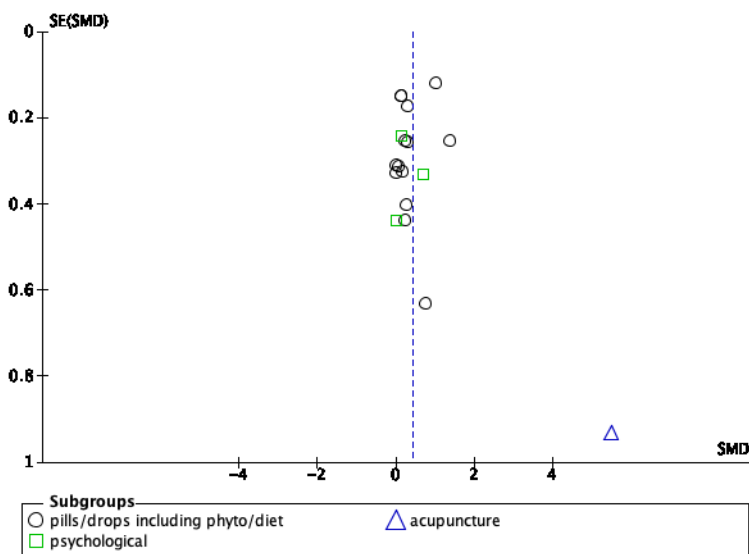


Abbildung 7c: Funnel plot für den Vergleich verschiedener Verum Arten und "Keine Behandlung / Wartelisten" mit dem entsprechenden Placebo für kontinuierliche Zielparameter

Erläuterungen: SE = standard error (Standardfehler); SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz

#### 6.1.4. Vergleich Verum (Psychologische Therapie) mit einer Nicht-Behandlung / Aufnahme in die Warteliste

Für den Vergleich Verum (Psychologische Therapie) vs. Nicht-Behandlung konnten für die Kontinuierlichen Daten insgesamt 2 Studien berücksichtigt werden (siehe Abbildung 8). Hierbei zeigte sich in der „random effects“ – Analyse eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von 0,21 (95%-Konfidenzintervall -0,19 bis 0,61;  $p = 0,31$ ), d.h. ein geringer Effekt ohne Signifikanz. Die Subgruppe zeigte sich homogen ( $\text{Tau}^2 = 0,00$ ;  $\text{Chi}^2 = 0,44$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,51$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

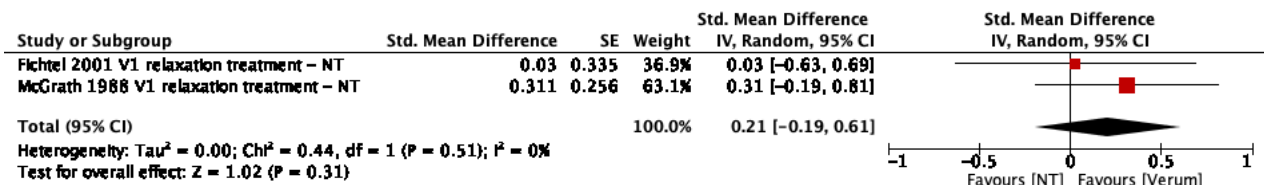


Abbildung 8: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich Verum (Psychologische Therapie) vs Nicht-Behandlung / Warteliste für kontinuierliche Zielparameter/ pre post values

Erläuterungen:

Std. Mean Difference = standardisierte Mittelwertsdifferenz; IV = inverse variance Methode; Random = „random effects“ - Modell; 95%-CI = 95-Prozent-Konfidenzintervall;  $I^2$ : Indikator für statistische Heterogenität;  $P$  = p-Wert für signifikante Gruppenunterschiede

#### 6.1.5. Vergleich Placebo mit einer Nicht-Behandlung / Aufnahme in die Warteliste

Für den Vergleich Placebo (Psychologisches Placebo) vs. Nicht-Behandlung (Führen eines Kopfschmerztagebuchs) konnte für die Kontinuierlichen Daten insgesamt eine Studien berücksichtigt werden (siehe Abbildung 9). Hierbei zeigte sich in der „random effects“ – Analyse eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von 0,21 (95%-Konfidenzintervall -0,27 bis 0,70;  $p = 0,38$ ), d.h. einen geringen Effekt ohne Signifikanz.

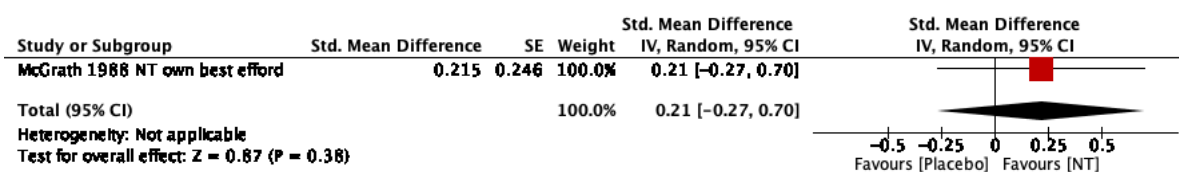


Abbildung 9: Standardisierte Mittelwertsdifferenzen für den Vergleich Placebo (Psychologisches Placebo) vs Nicht-Behandlung / Warteliste (Führen eines Kopfschmerztagebuchs) für kontinuierliche Zielparameter / pre post values

Erläuterungen:

Std. Mean Difference = standardisierte Mittelwertsdifferenz; IV = inverse variance Methode; Random = „random effects“ - Modell; 95%-CI = 95-Prozent-Konfidenzintervall;  $P$  = p-Wert für signifikante Gruppenunterschiede

## 6.2. Dichotome Daten

### 6.2.1. Vergleich verschiedener Placebo Formen (Pillen/Tropfen, Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien)

Für den Vergleich der Placebo Arten miteinander ergab sich für die „random effects“ – Analyse, wie aus Abbildung 10 zu entnehmen ist, eine Event Rate (ER bzw. Ereignisrate) von 0,401 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,245 bis 0,579. Hier zeigten sich die Placebo Phyto-Therapeutika

Behandlungen am effektivsten (ER = 0,667, 95%-Konfidenzintervall 0,318 bis 0,896) im Vergleich zu den anderen Placebo Behandlungsformen (Placebo Pillen/Tropfen (ER = 0,375, 95%-Konfidenzintervall 0,275-0,488) und Psychologischer Behandlung (ER = 0,299, 95%-Konfidenzintervall 0,145-0,517), jedoch war nur für Placebo Pillen/Tropfen der Prä-Post Unterschied signifikant. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (p=0,209).

"Random effects" - Analyse, Placebo Art									
Gruppe	Anzahl an Studien	Ereignis Rate (ER) und 95% KI Intervall			Null Hypothese (2-Variablen)		Heterogenität		
		ER	Untere Grenze	Obere Grenze	Z-Wert	P-Wert	Q-Wert	df(Q)	P-Wert
Pillen/Tropfen	9	0,375	0,275	0,488	-2,163	0,031			
Pillen/Tropfen (Phytotherapeutika)	1	0,667	0,318	0,896	0,933	0,351			
Psychologische Therapie	3	0,299	0,145	0,517	-1,812	0,07			
							3,134	2	0,209
Gesamt	13	0,401	0,245	0,579	-1,093	0,274			

Abbildung 10: Ereignisrate (ER) für den Vergleich verschiedener Placebo Formen für dichotome Zielparameter (Placebo Effekt)

### 6.2.2. Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tropfen inklusive Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo

Die Analyse dichotomer Zielparameter für den Vergleich verschiedener Verum Formen mit dem entsprechenden Placebo ergab für die „random effects“ - Analyse eine Odds Ratio von 1,72 (95%-KI 1,13 bis 2,63; p = 0,01) bei einer moderaten Heterogenität ( $I^2 = 69\%$ ), siehe Abbildung 11.

Hier zeigten sich in der „random effects“ - Analyse Psychologische Behandlungen im Vergleich zu entsprechendem Placebo effektiver (Odds Ratio = 2,94, 95%-Konfidenzintervall 1,55 bis 5,58) als Behandlung mit Pillen/Tropfen inklusive Phyto Therapeutika (Odds Radio = 1.48, 95%-Konfidenzintervall 0,92 bis 2,37). Es zeigte sich dabei kein signifikanter Subgruppenunterschied (p = 0,09) zwischen den Subgruppen Pillen und Psychologischen Therapien.

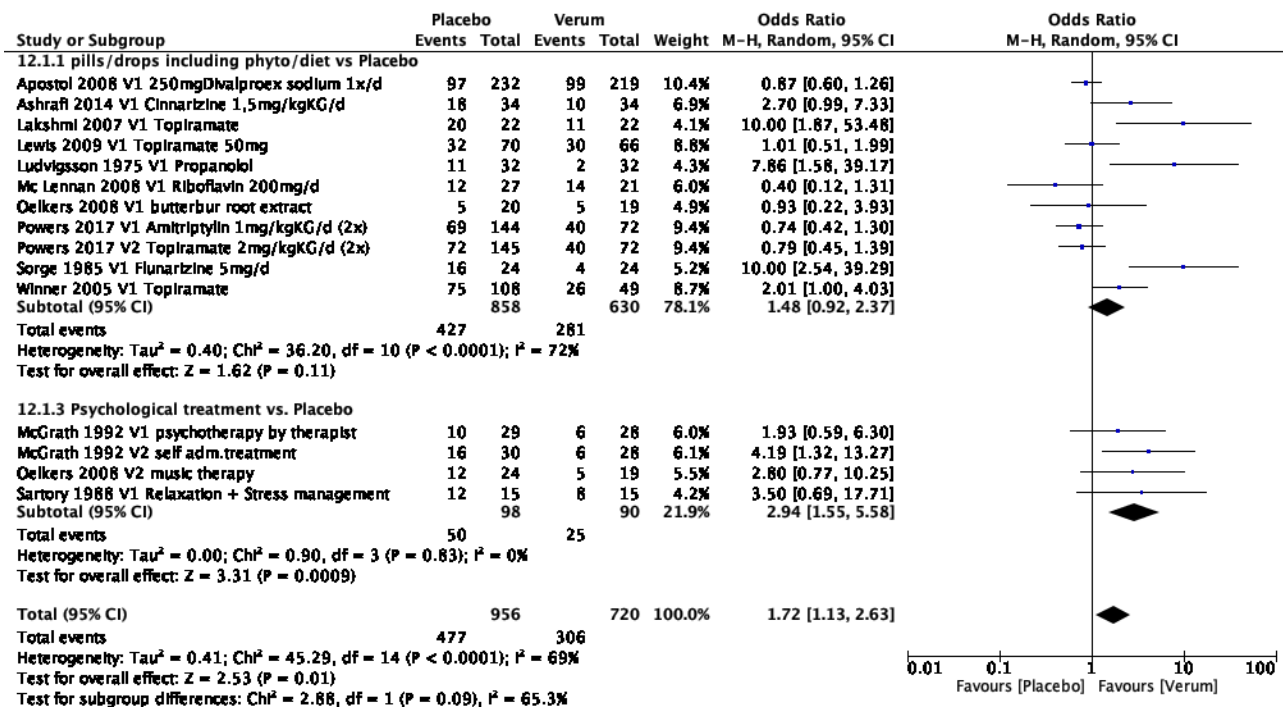


Abbildung 11: Effektgrößen (OR) für den Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tropfen inklusive Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo für dichotome Zielparameter (Spezifischer Effekt)

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis“, M-H: statistische Methode „Mantel Haenszel“

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.

### 6.2.3. Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tropfen, Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo

Die Analyse dichotomer Zielparameter für den Vergleich verschiedener Verum Therapien (hier: Phyto Therapeutika als separate Subgruppe gewertet) mit dem entsprechenden Placebo ergab für die „random effects“ - Analyse eine Odds Ratio von 1,55 (95%-KI 1,04 bis 2,30;  $p = 0,03$ ) bei einer moderaten Heterogenität ( $I^2 = 67\%$ ), siehe Abbildung 12.

Hier zeigten sich in der „random effects“ - Analyse Psychologische Behandlungen im Vergleich zum entsprechendem Placebo effektiver (Odds Ratio = 2,94, 95%-Konfidenzintervall 1,55 bis 5,58). Weder die Behandlung mit Pillen/Tropfen exklusive Phyto Therapeutika im Vergleich zu entsprechendem Placebo (Odds Ratio = 1,48, 95%-Konfidenzintervall 0,92 bis 2,37) noch die Behandlung mit Phytotherapeutika im Vergleich zu entsprechendem Placebo (Odds Ratio = 0,56, 95%-Konfidenzintervall 0,23 bis 1,40) zeigten signifikante Wirksamkeit. Es zeigte sich dabei ein signifikanter Subgruppenunterschied ( $p = 0,01$ ).

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Subgruppe Psychologische Behandlungen im Vergleich zum entsprechendem Placebo, siehe Abbildung 12a, zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied mehr ( $\text{Chi}^2 = 3.38$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p = 0.07$ ,  $I^2 = 70,4\%$ ). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Subgruppe Behandlung

mit Phytotherapeutika im Vergleich zum entsprechendem Placebo, siehe Abbildung 12b, zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied mehr ( $\text{Chi}^2 = 2.88$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p = 0.09$ ,  $I^2 = 65,3\%$ ).

Lediglich die Sensitivitätsanalyse ohne die Subgruppe Behandlung mit Pillen/Tropfen im Vergleich zum entsprechendem Placebo, siehe Abbildung 12c, zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied mehr ( $\text{Chi}^2 = 8.45$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p = 0.004$ ,  $I^2 = 88,2\%$ ).

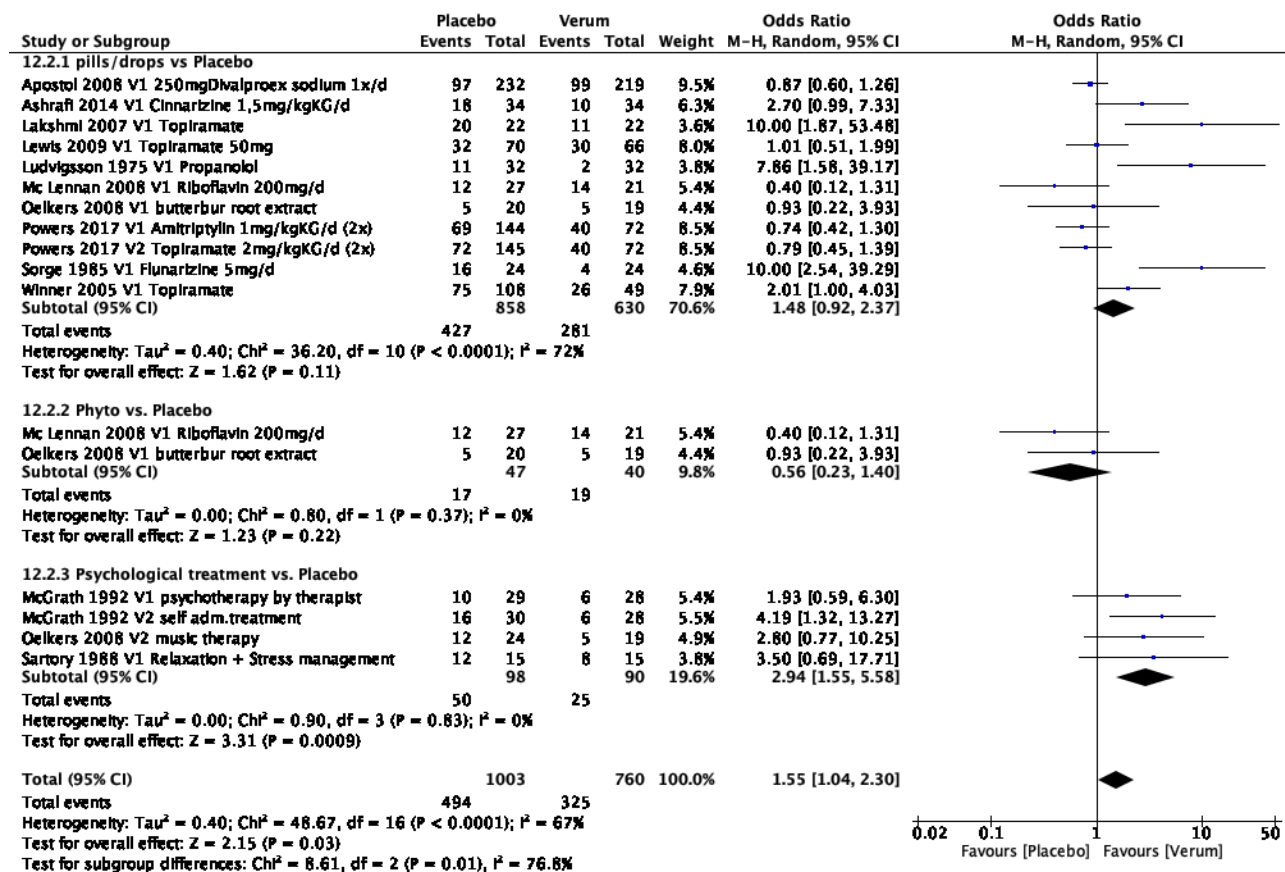


Abbildung 12: Effektgrößen (OR) für den Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tropfchen, Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo für dichotome Zielparmeter (Spezifischer Effekt)

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis“, M-H: statistische Methode „Mantel Haenszel“

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.

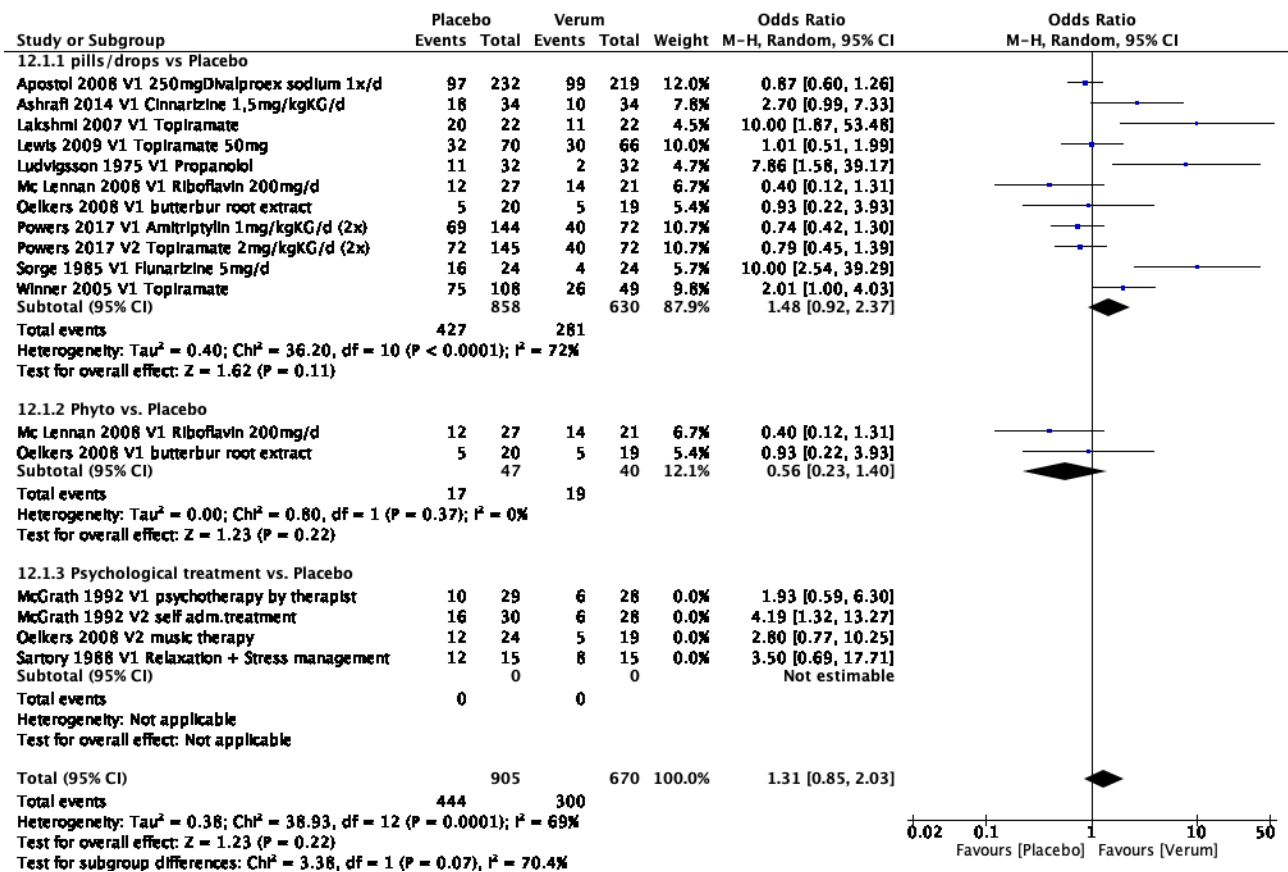


Abbildung 12a: Effektgrößen (OR) für den Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tröpfchen, Phyto-Therapeutika) mit entsprechendem Placebo für dichotome Zielparameter (Spezifischer Effekt)

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis“, M-H: statistische Methode „Mantel Haenszel“

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.



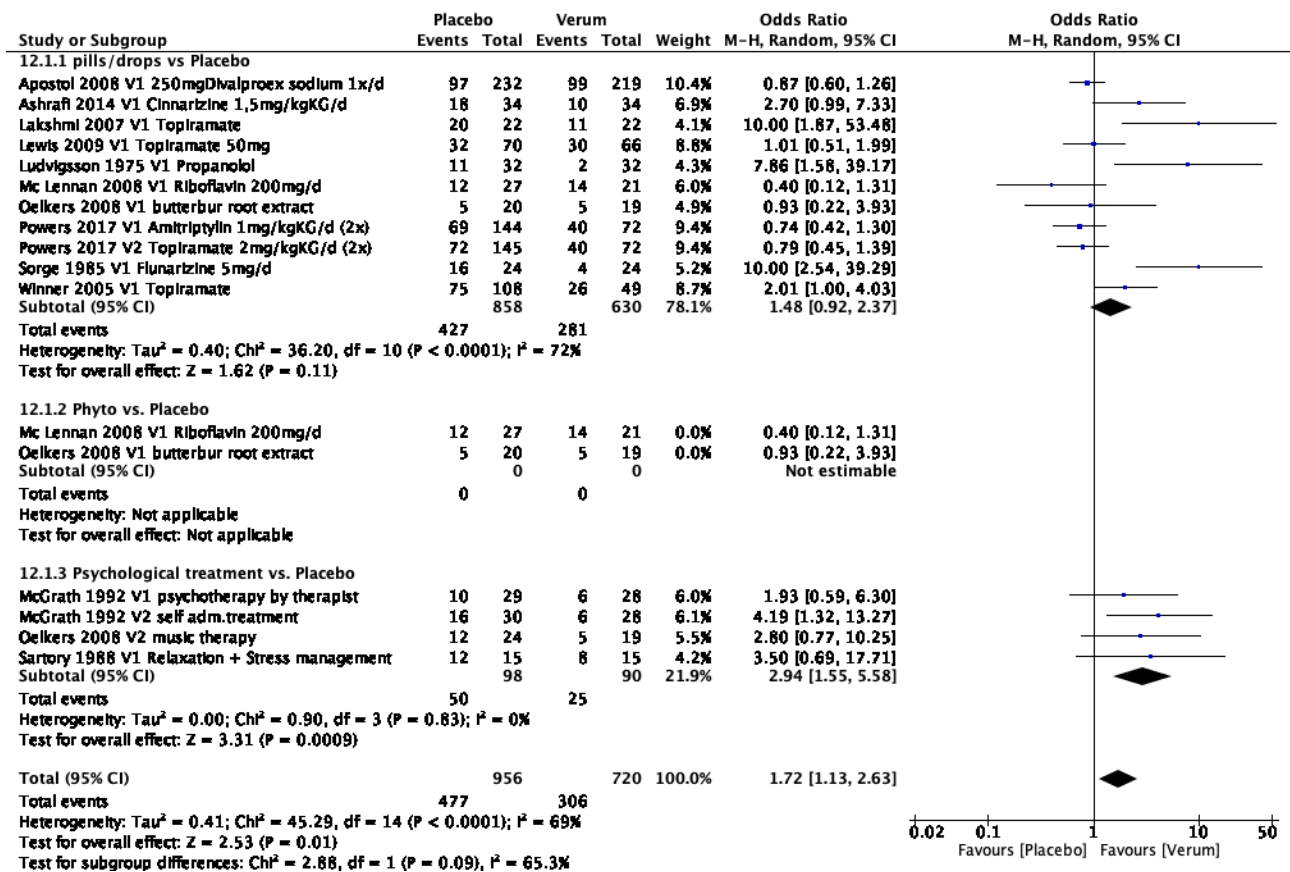


Abbildung 12b: Effektgrößen (OR) für den Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Pillen/Tröpfchen, psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo für dichotome Zielparameter (Spezifischer Effekt)

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis“, M-H: statistische Methode „Mantel Haenszel“

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.

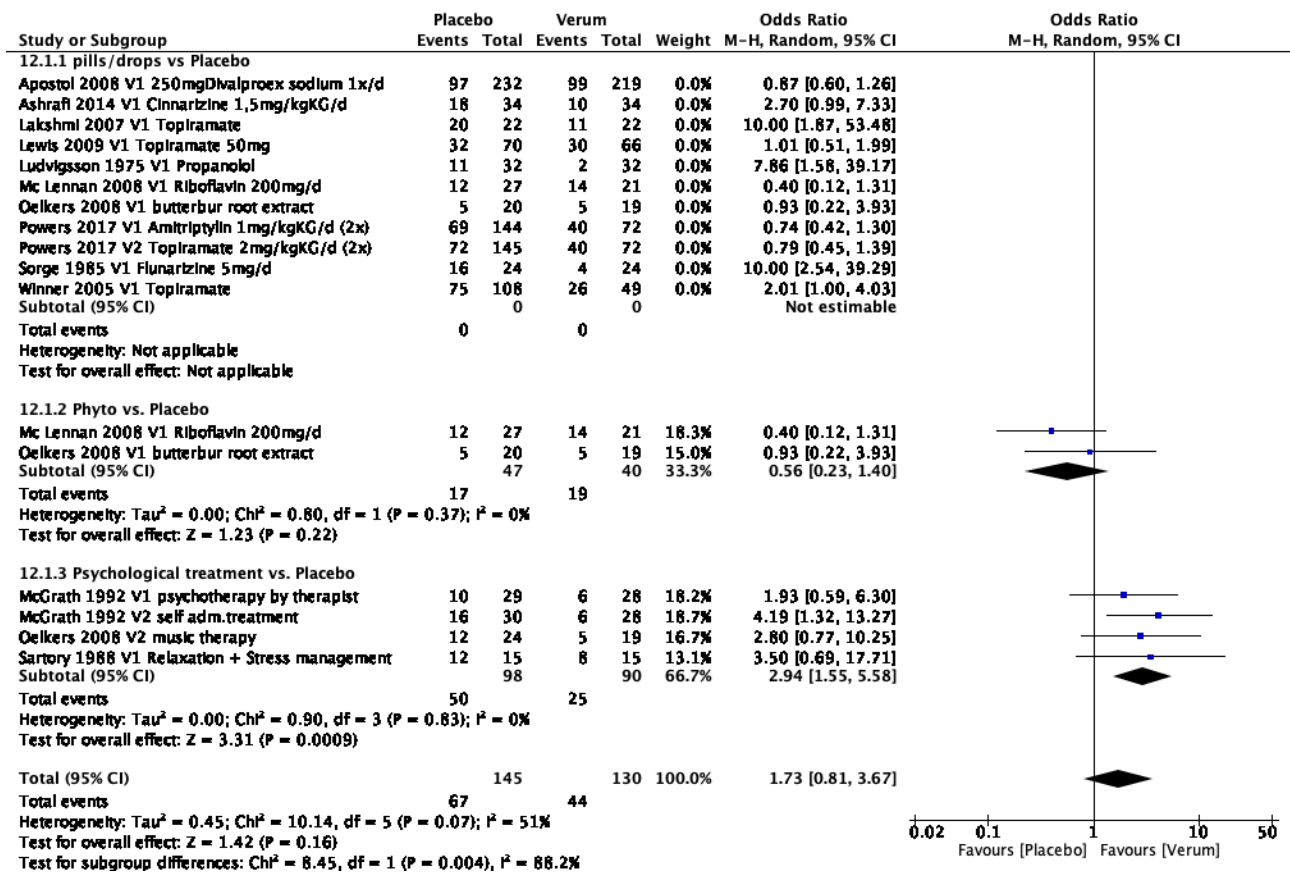


Abbildung 12c: Effektgrößen (OR) für den Vergleich verschiedener Verum Therapieformen (Phyto-Therapeutika, Psychologische Therapien) mit entsprechendem Placebo für dichotome Zielparameter (Spezifischer Effekt)

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis“, M-H: statistische Methode „Mantel Haenszel“

Bemerkung: Bei den Studien Apostol 2008 und Lewis 2009 handelt sich aufgrund Vorliegen von verschiedenen Dosierungen um gepoolte Werte.

#### 6.2.4. Vergleich Verum Psychologische Therapien vs. Keine Behandlung / Wartelisten

Die Analyse dichotomer Zielparameter für den Vergleich Verum Psychologische Therapien mit einer Nicht Behandlung ergab, wie Abbildung 13 zeigt, für die „random effects“-Analyse“ eine Odds Ratio von 14.75 (95%-KI 5,14 bis 42,31; p = 0,23) bei einer geringen Heterogenität (I<sup>2</sup> = 25%).

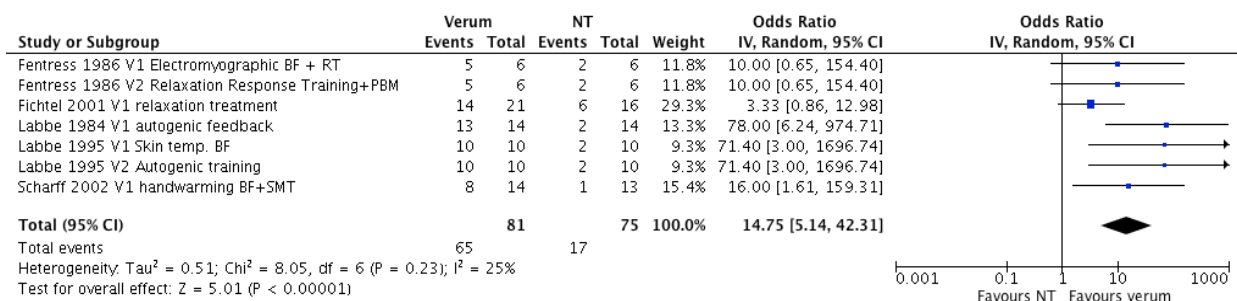


Abbildung 13: Effektgrößen (OR) für den Vergleich Verum Psychologische Therapien vs "Keine Behandlung / Wartelisten" für dichotome Zielparameter

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis“

### 6.2.5. Vergleich Placebo Psychologische Therapie vs. Keine Behandlung

Für die Analyse dichotomer Zielparmeter für den Vergleich Placebo Psychologische Therapie mit einer Nicht Behandlung konnte eine Studie verwendet werden. Für die „random effects“ - Analyse zeigte sich eine Odds Ratio von 2,40 (95%-KI 0,19 bis 30,52; p = not available, da nur 1 Studie vorhanden), siehe Abbildung 14.

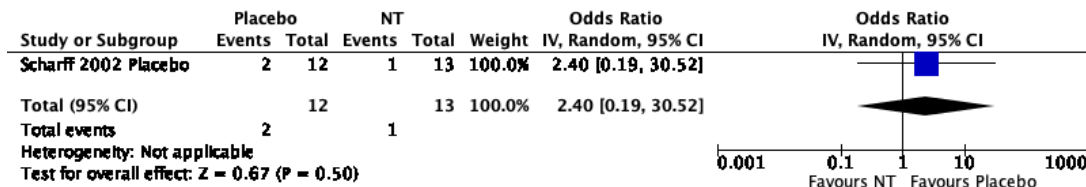


Abbildung 14: Effektgrößen (OR) für den Vergleich Placebo Psychologische Therapie vs "Keine Behandlung / Wartelisten" für dichotome Zielparmeter

Erläuterungen: Odds Ratio = „Risiko Verhältnis

## 7. Explorative Subgruppenanalysen

### 7.1. Kontinuierliche Daten: Vergleich verschiedener Placeboformen

Um einzuschätzen, ob die gezeigten Effekte, in diesem Fall die Effektivität von Placebotherapien, durch soziodemographische und weitere Faktoren beeinflusst werden, wurden explorative Subgruppenanalysen zu den kontinuierlichen Daten (Prä-Post-Vergleiche in den Placebogruppen) durchgeführt. Dabei wurde der Zusammenhang mit dem Geschlecht der Probanden, der Altersgruppe, dem Sponsor der Studie, Verzerrungsrisiken, der Anwendung einer „Intention-to-Treat“-Analyse, der Benutzung einer Co-Medikation oder eines Kopfschmerztagebuchs, das Studiendesign, die Dauer der Behandlung inklusive Titration und das Studiendesign berücksichtigt. Weitere Subgruppen (Unvollständige langfristige Endpunkterhebung, die Benutzung eines Notfallmedikaments und der Bericht über eine stattgefundenene Aufklärung bezüglich des Ablaufs) wurden aufgrund Vorliegens von jeweils nur einer Studie pro Subgruppe nicht analysiert.

Es zeigte sich ein signifikanter Subgruppenunterschied bezüglich der Altersgruppe (p=0,03). Die Patienten im Altersspektrum von 1-5 Jahren zeigten im Vergleich zu Patienten im Altersspektrum von 6-11 Jahren ein signifikant besseres Ansprechen auf Placebothherapie (p=0,05). Zudem zeigten die Patienten im Altersspektrum von 6-11 Jahren im Vergleich zu Patienten, deren Alter nicht genau angegeben war, ebenfalls ein signifikant besseres Ansprechen auf Placebothherapie (p=0,005).

Beim Vergleich der verschiedenen Sponsortypen fiel ebenfalls ein signifikanter Subgruppenunterschied (p=0,03) auf. Industriell gesponserte Studien zeigten eine signifikant höhere Effektivität von Placebopräparaten als öffentlich gesponserte Studien (p=0,02) und Studien von anderen Sponsoren (p=0,004). Wurde das Risiko der adäquaten Generierung der

Randomisierungssequenz bei Studien als gering eingeschätzt, zeigten diese ein signifikant stärkeres Ansprechen auf Placebointerventionen als Studien, bei denen das Risiko als hoch eingeschätzt wurde ( $p=0,02$ ). Studien, bei denen dieses Risiko als unklar eingeschätzt wurde, zeigten ein signifikant besseres Ansprechen auf Placebothérapien im Vergleich zu Studien, bei denen das Risiko als hoch eingestuft wurde ( $p=0,02$ ). Alle anderen oben gelisteten untersuchten Subgruppen zeigten keinen Zusammenhang mit dem Outcome.

Tabelle 6: Subgruppenanalyse zum Vergleich der verschiedenen Placeboformen (kontinuierliche Daten)

	Anzahl der Studien	Gewicht (%)	Std Mean Difference	95% Konfidenzintervall	p-Wert Heterogenität	p-Wert Subgruppendifferenz	Bemerkung
<b>Geschlecht</b>							
>= 50% weiblich	11	72,3	0,89	0,62; 1,16	<0,00001	0,3	
< 50% weiblich	5	27,7	0,7	0,46; 0,95	0,53		
<b>Altersgruppe</b>							
>= 12 Jahre	6	43,2	0,85	0,47; 1,22	<0,0001	<b>0,03</b>	>= 12 Jahre vs. 6-11 Jahre: $p=0,16$ >= 12 Jahre vs. 1-5 Jahre: $p=0,40$
6-11 Jahre	4	22,4	0,5	0,18; 0,82	0,27		<b>6-11 Jahre vs. 1-5 Jahre: <math>p=0,05</math></b> <b>6-11 Jahre vs. unklar: <math>p=0,005</math></b>
1-5 Jahre	1	5,7	1,14	0,59; 1,68	nicht verfügbar		
Unklar	5	28,7	1,06	0,84; 1,28	0,42		
<b>Sponsor</b>							
öffentlich	8	47,9	0,74	0,46; 1,01	0,008	<b>0,03</b>	<b>öffentlich vs. industriell: <math>p=0,02</math></b>
industriell	3	21,4	1,26	0,90; 1,62	0,07		<b>industriell vs. andere: <math>p=0,004</math></b>
unklar	3	18	0,86	0,52; 1,20	0,27		
andere	2	12,7	0,53	0,20; 0,87	0,32		
<b>Adäquate Generierung der Randomisierungssequenz</b>							
geringes Risiko	10	66,7	0,9	0,63; 1,18	<0,00001	<b>0,05</b>	<b>geringes vs. hohes Risiko: <math>p=0,02</math></b>

hohes Risiko	1	5,1	0,07	-0,55; 0,69	nicht verfügbar		hohes vs. unklares Risiko: p=0,02
unklar	5	28,1	0,87	0,63; 1,10	0,61		
<b>Adäquate verdeckte Gruppeneinteilung</b>							
niedriges Risiko	6	39,9	0,9	0,56; 1,25	0,002	0,67	
unklar	10	60,1	0,81	0,54; 1,08	0,0007		
<b>Adäquate Verblindung</b>							
niedriges Risiko	10	64,5	0,9	0,63; 1,16	0,0001	0,82	niedriges vs. Hohes Risiko: p=0,87 niedriges vs. Unklares Risiko: p=0,53
hohes Risiko	2	13,2	0,86	0,56; 1,17	0,51		hohes vs. unklares Risiko: p=0,65
unklar	4	22,3	0,72	0,23; 1,21	0,03		
<b>Unvollständige kurzfristige Endpunkterhebung</b>							
niedriges Risiko	7	46,9	0,72	0,26; 1,19	<0,00001	0,66	niedriges vs. Hohes Risiko: p=0,44 niedriges vs. Unklares Risiko: p=0,37
hohes Risiko	5	33,8	0,93	0,72; 1,13	0,94		hohes vs. unklares Risiko: p=0,74
Unklar	3	19,3	1	0,61; 1,38	0,18		
<b>Selektive Berichterstattung</b>							
geringes Risiko	12	74,4	0,79	0,53; 1,06	<0,00001	0,16	
hohes Risiko	4	25,6	1,04	0,82; 1,26	0,48		
<b>Intention to treat (ITT) Prinzip</b>							
nein	10	46,5	0,82	0,63; 1,01	0,26	0,82	
ja	6	54,5	0,87	0,47; 1,28	<0,00001		
<b>Benutzung einer Co-Medikation</b>							

erlaubt	4	21,2	0,76	0,36; 1,16	0,14	0,81	erlaubt vs. nicht erlaubt: p= 0,69
nicht erlaubt	11	71,6	0,86	0,59; 1,12	<0,00001		nicht erlaubt vs. unklar: p=0,75
unklar	1	7,1	0,94	0,55; 1,33	nicht verfügbar		
<b>Benutzung eines Kopfschmerztagebuchs</b>							
nein / unklar	14	89,6	0,84	0,62; 1,06	<0,00001	0,83	
ja	2	10,4	0,94	0,09; 1,78	0,06		
<b>Studiendesign</b>							
parallel	12	75,8	0,91	0,65; 1,16	<0,00001	0,15	
crossover	4	24,2	0,65	0,40; 0,90	0,38		
<b>Behandlungsdauer inklusive Titration</b>							
>= 12 Wochen	12	79,2	0,86	0,62; 1,10	<0,0001	0,83	
< 12 Wochen	4	20,8	0,8	0,29; 1,30	0,04		
<b>Studienzentrum</b>							
Einzel	7	43,6	0,83	0,63; 1,03	0,26	0,68	Einzel vs. Multi: p=0,66 Einzel vs. unklar: p=0,51
Multi	6	41	0,94	0,49; 1,39	<0,00001		Multi vs. Unklar: p=0,40
Unklar	3	15,3	0,7	0,35; 1,04	0,71		

## 8. Diskussion

### 8.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effektivität der unterschiedlichen Placeboformen in randomisierten kontrollierten Studien zur Migräne im Kindesalter und die Effektivität verschiedener Placeboformen (Pillen, Nicht-invasive Therapien, Akupunktur) im Vergleich zu entsprechenden Verumtherapien.

Bei den kontinuierlichen Daten wurden signifikante Prä-Post-Änderungen ( $SMD = 0,85$ ) beim Einsatz von sowohl Psychologischen Placebo Behandlungen als auch beim Einsatz von Placebo Pillen nachgewiesen. Dabei zeigten Psychologische Placebo Behandlungen verglichen mit Placebo Pillen eine leichtgradig bessere Effektivität ( $SMD = 0,92$  vs.  $SMD 0,89$ ), der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Placebo Phytotherapeutika in Pillenform waren mit geringeren Effektstärken assoziiert ( $SMD = 0,69$  vs.  $SMD = 0,89$ ) als die restlichen Placebo Pillen, hier lag ebenfalls keine Signifikanz vor. Auch die Aufnahme in Wartelistenkontrollgruppen oder die unbehandelte Kontrollgruppe waren mit moderaten Besserungen verbunden ( $SMD = 0,56$ ).

Der spezifische Effekt Verum vs. Placebo zeigte sich bezüglich der Kontinuierlichen Daten bei allen Behandlungsformen, d.h. Pillen, Psychotherapie und Akupunktur in der Gesamtwertung gering ( $SMD = 0,43$ ) und der Einsatz von Verumtherapien führte im Vergleich zu Placebopräparaten zu keiner signifikanten Reduktion der Symptomatik. Die Behandlung mit Akupunktur ergab einen großen Effekt ( $SMD = 5,48$ ), jedoch konnte nur eine Studie zur Bewertung herangezogen werden, die zudem ein hohes Bias-Risiko aufwies. Verglichen mit Patienten, die lediglich auf eine Warteliste gesetzt wurden, zeigten Patienten, die mit Verum Psychotherapie behandelt wurden, eine (nicht-signifikante) geringe Besserung der Symptomatik ( $SMD = 0,21$ ).

Bei den dichotomen Daten zeigten unter den Placeboformen die Placebo Phytotherapien in Pillenform den größten Prä-Post Effekt (Ereignisrate = 0,667), die pharmakologischen Placebo Pillen folgten vor den psychotherapeutischen Behandlungen, die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant. Der spezifische Effekt war bei der Behandlung mit Psychotherapie ( $OR = 2,94$ ) signifikant, während Pillen ( $OR = 1,48$ ) und Phyto-Therapeutika in Pillenform ( $OR = 0,56$ ) im Vergleich zu dem entsprechenden Placebo keine Wirksamkeit zeigten. Zudem zeigte die Behandlung mit Verum Psychotherapie einen signifikant größeren Effekt als Keine Behandlung oder der Verbleib auf der Warteliste ( $OR = 14,75$ ). Die Behandlung mit Placebo Psychotherapie zeigte keinen signifikant größeren Effekt als Keine Behandlung ( $OR = 2,4$ ).

## 8.2. Diskussion der Methoden

### 8.2.1. Datenbankrecherche, Ein- und Ausschlusskriterien und Datenextraktion

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer umfangreichen Recherche von fünf elektronischen Datenbanken mittels Suchmaske „Central“, „Embase“, „Medline“, „PsychINFO“, „CENTRAL“ („Cochrane Controlled Trials Register“). Trotz umfassender Recherche ist davon auszugehen, dass einige Studien, insbesondere mit ausbleibendem Therapieerfolg unveröffentlicht bleiben und Publikationen in kleinen Journals in unserer Gesamtwertung nicht berücksichtigt wurden. Mit dem Ausschluss von Studien in keiner europäischen Sprache entsteht zudem eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse („Sprachbias“). Wir berücksichtigten für die Metaanalyse nur randomisierte Studien und gehen entsprechend von einem ausreichend hohen Evidenzgrad aus. Durch die Auswertung der eingeschlossenen Studien von weiteren voneinander unabhängigen Reviewern und nachfolgenden Diskussionen bei Unklarheiten wurde das Risiko von strukturellen Fehlern reduziert. Die nachfolgende Datenextraktion erfolgte ebenfalls von zwei voneinander unabhängigen Personen.

### 8.3. Qualität der Übersichtsarbeit

Die Qualität der Übersichtsarbeit wurde anhand des AMSTAR 2 („A measurement tool for the assessment of multiple systematic reviews“) geprüft (Shea, 2017). Es wurde anhand einer Sechzehn-Item-Skala, siehe Anlage 1, die methodische Güte von systematischen Übersichtsarbeiten bewertet. Im ersten Punkt konnten wir in der Fragestellung und bei den Einschlusskriterien die Studienpopulation, Intervention, Kontrollgruppe und das Outcome nachweisen. Die Review Methoden sowie der Umgang mit Abweichungen vom Studienprotokoll wurden vor der Durchführung des Reviews festgelegt (Festlegung einer Fragestellung, einer Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung von Risiken bezüglich Verzerrungen, Meta-Analysenplan, Bewertung der Heterogenität mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der Angabe von I<sup>2</sup>-Statistiken). Entsprechend ist Punkt 2 erfüllt. Alle eingeschlossenen Studien sind randomisiert kontrollierte Studien mit Erklärung einer hohen Evidenz (Punkt 3) und es wurde nach Punkt 4 eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt (Durchsuchung von fünf elektronischen Datenbanken, Schlüsselwörter, begründete Publikationsrestriktionen). Die Studienselektion sowie Datenextraktion wurden von mindestens zwei voneinander unabhängigen Autoren durchgeführt und Gründe für das Ausschließen von Studien wurden diskutiert (Punkte 5, 6 und 7). Eingeschlossene Studien wurden hinsichtlich der Studienpopulation, Intervention, Vergleiche, Outcomes und Studiendesigns im Detail beschrieben. (Punkt 8). Es fand ebenso eine umfassende Qualitätsbewertung aller in die Analyse eingehenden Studien statt (Punkt 9). Sponsoren der Studien wurden dokumentiert (Punkt 10). Die Meta-Analyse wurde nach dem „Handbook of Cochrane“ durchgeführt, im Falle einer hohen Heterogenität wurden Subgruppenanalysen durchgeführt um Gründe für die Heterogenität zu finden



und zu diskutieren (Punkte 11, 14). Ebenfalls wurden explorative Subgruppenanalysen bei den kontinuierlichen Daten in den Placebogruppen durchgeführt, um den Zusammenhang mit den Verzerrungsrisiken (Risk of bias) zu untersuchen, und die Ergebnisse anschließend diskutiert (Punkt 12, 13). Anhang von Funnel Plots wurde der Einfluss von Publikationsbias untersucht und diskutiert (Punkt 15). Das vorliegende Review beinhaltet Studien, welche von Pharmaunternehmen gesponsort wurden, weshalb Interessenkonflikte nicht auszuschließen sind. Das Reviewteam an sich hatte keine Interessenkonflikte (Punkt 16). In der Gesamtschau schätzen wir die methodische Güte für die vorliegende Arbeit als hoch ein.

#### 8.4. Diskussion der Ergebnisse

##### 8.4.1. Umfang der Arbeit, Studienpopulation und Studienqualität

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf 34 Studien und insgesamt 1985 Studienteilnehmern, wobei in den meisten Studien (26 Studien) die Teilnehmer >6 Jahre alt und in 21 Studien weiblich waren. Entsprechend beziehen sich die Ergebnisse auf eine bestimmte Population. Zudem wiesen die meisten Studien (26 Studien) eine niedrige Studienabbrucherquote ( $\leq 27$  Prozent) auf. Die Studienqualitäten sind in Gesamtschau mit gut zu bewerten, ein unklares und gegebenenfalls hohes Risiko der Verzerrung besteht bei der Gruppenzuordnung (24 Studien) sowie mit hohem Risiko bezüglich der Verblindung bei 15 Studien.

##### 8.4.2. Effektivität verschiedener Placeboformen

Wir konnten signifikante Prä-Post-Änderungen sowohl bei der Behandlung mit Psychologischen Placebobehandlungen als auch mit Placebo Pillen nachweisen. Auch die Aufnahme in Wartelistenkontrollgruppen oder die unbehandelte Kontrollgruppe waren mit moderaten Besserungen verbunden. Signifikante Prä-Post-Änderungen bei der Behandlung mit Psychologischen Placebos konnten bei den dichotomen Daten gezeigt werden.

Ein Erwachsenen-Review zur Migräneprophylaxe (Meissner et al, 2013) zeigte, dass unter allen Placeboformen Schein Akupunktur und Schein Chirurgie mit einem höheren Responderverhältnis einhergeht als orale pharmakologische Placebos sowie Schein Kognitiv Behaviorale Therapie. Es gibt weitere Studien, bei denen die Effektivität unterschiedlicher Placeboformen miteinander verglichen wurden (Kaptchuk et al 2006; Linde et al, 2010). Diese wiesen darauf hin, dass körperliche Placebobehandlungen im Vergleich zu pharmakologischen Placebobehandlungen durch die vermehrte Aufmerksamkeitsadressierung und den Körperkontakt mit einer möglichen Steigerung der Erwartungshaltung und somit auch einem größeren Effekt assoziiert sei könnten. Im vorliegenden Review ergab die einzige Studie mit einer körperlichen Placebobehandlung, nämlich Scheinakupunktur, keinerlei Hinweis auf einen Placeboeffekt. Weitere Studien sind notwendig, um

zu klären, ob auch bei Kindern differentielle Effekte unterschiedlicher Placebobehandlungen in der Migräneprophylaxe auftreten.

Die Tatsache, dass die Aufnahme auf Wartelisten einen moderaten Effekt auf Besserung zeigte, kann sowohl mit dem Hawthorne Effekt (Phänomen, dass Personen ihr Verhalten unter Beobachtung anpassen) erklärt werden als auch mit einer Verbesserung ohne psychologische Einflüsse durch beispielsweise „Regression to the mean“ (Phänomen der Statistik, bei dem der Messwert der nachfolgenden Messung eines extrem ausgefallenen Messwerts wieder näher am Mittelwert liegt), spontane Besserung und unerkannte Begleitbehandlungen.

Die signifikanten Prä-Post-Änderungen in den Placebogruppen widerspiegeln nicht unbedingt die tatsächlichen Placeboeffekte, es könnten ebenfalls ähnlich wie in den unbehandelten Kontrollgruppen unspezifische Effekte sein, z. B. bedingt durch Regression zur Mitte, unerkannte Begleitbehandlungen und spontane Verläufe. Vergleiche mit unbehandelten Kontrollgruppen fehlen größtenteils in den Studien.

Die durchgeführten explorativen Subgruppenanalyse bei wesentlicher Heterogenität der Subgruppe Placebo Pills/drops zeigte, dass Patienten im Alter von 1-5 Jahren signifikant besser auf Placebothherapie ansprachen als ältere Kinder. Klinger zeigte 2007, dass bei Induktion von Erwartung, bei denen keine spürbare Erfahrung der Analgesie erfolgte, es im zweiten Versuch zu einem Verlust der Placeboanalgesie kam. Hier könnte man annehmen, dass ältere Kinder bereits mehrere Behandlungsversuche hinter sich haben und gegebenenfalls mit negativen Vorerfahrungen konfrontiert wurden. Eine weitere Erklärung kann die Abnahme der Suggestibilität mit zunehmenden Alter, insbesondere der Pubertät sein. Die im Rahmen der Pubertät stattfindenden Veränderungen hinsichtlich Hirnvolumen und neuronaler Konnektivität und damit Kognition kann die Abnahme der Konditionierbarkeit theoretisch erklären (Krummenacher et al, 2014).

#### 8.4.3. Spezifischer Effekt Verum vs. Placebo

Der spezifische Effekt Verum vs. Placebo zeigte sich bezüglich der kontinuierlichen Daten bei allen Behandlungsformen, d.h. Pillen, Psychotherapie und Akupunktur in der Gesamtwertung gering und der Einsatz von Verumtherapien führte im Vergleich zu Placebopräparaten nur bei Pillen/Tropfen inklusive Phytotherapie/Diät zu einer signifikanten Reduktion der Symptomatik.

Lediglich die Behandlung mit Akupunktur ergab einen großen Effekt, jedoch konnte nur eine Studie zur Bewertung herangezogen werden. Die Akupunktur-Studie (Pintov et al, 1997) umfasste

insgesamt 22 Studienteilnehmer im Alter von 5-11 Jahren, wovon > 50% weiblich waren. Das Bias Risiko war bezüglich des Risikos der Generierung der Randomisierungssequenz hoch, das Verzerrungsrisiko hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuordnung unbekannt. Daher sind die Ergebnisse dieser kleinen Studie mit großer Vorsicht zu interpretieren.

In einem Review (Jindal et al, 2008) erwies sich die Akupunktur insbesondere bei der Behandlung von postoperativer Übelkeit und in der Schmerzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen als wirksam. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurde in einem Review das Risiko für größere Komplikationen mit 1:10000 und 1:100000 angegeben, was als „sehr niedrig“ eingestuft wurde (White, 2004). Wir erachten die Durchführung von weiteren randomisiert kontrollierten Studien zu Akupunktur bei Kindern als notwendig um die Eignung zur Migräneprophylaxe zu prüfen.

Die Wirksamkeit der Akupunktur zur Migränebehandlung konnte bei Erwachsenen, sowohl als Akutbehandlung als auch als Prophylaxe, in einem Systematischen Review (Linde, 2009) nachgewiesen werden. Die Akupunktur zeigte bei Erwachsenen ebenfalls weniger Nebenwirkung. Verglichen mit Patienten, die lediglich auf eine Warteliste gesetzt wurden, zeigten Patienten, die mit Verum Psychotherapie behandelt wurden, eine geringe Besserung der Symptomatik. Für den Vergleich konnten bei den kontinuierlichen Daten lediglich zwei Studien herangezogen werden, daher ist die Aussagekraft begrenzt. Die Tatsache, dass bei den dichotomen Daten Verum Psychotherapie einen signifikant größeren Effekt als keine Behandlung bzw. der Verbleib auf einer Warteliste hatte, während sich bei den kontinuierlichen Daten kein spezifischer Effekt von Psychotherapie zeigte, hängt vermutlich mit der höheren Anzahl an Studien (n=7) und der folglich größeren statistischen Power zusammen.

Die Ergebnisse deuten in der Gesamtschau darauf hin, dass der Einsatz von pharmakologischen Interventionen zur Migräneprophylaxe bei Kindern nicht zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion von Migräneanfällen führt. Dies untermauert auch unser im Februar 2020 veröffentlichter systematischer Review mit Netzwerk Meta Analyse von insgesamt 27 Studien. Hier zeigten wir, dass bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Zulässigkeit von pharmakologischen Behandlungen zur Migräneprophylaxe bei Kindern in einem Beobachtungszeitfenster von 5 Monaten die Wirksamkeit von Propranolol und Topiramate zwar besser war als eine Placebobehandlung, jedoch auf längere Sicht, d.h. nach 5 Monaten, keine signifikante Wirksamkeit dieser Medikamente mehr nachgewiesen werden konnte.

Nichtpharmakologische Behandlungsmethoden wie beispielsweise Psychotherapie sowohl als Placebo als auch als Verum zeigen sich als Migräneprophylaxe bei Kindern als geeignet. Auch hier sollten weitere Studien folgen.

Die Reduktion von pharmakologischen Behandlungen insbesondere bei Kindern- und Jugendlichen und Verlagerung zu nicht-pharmakologischen Therapien ist insofern erstrebenswert, als mögliche Eingriffe in beispielsweise Wachstumsprozesse verringert und die Adhärenz somit erhöht werden könnten.

In den Datenbanken gibt es im Vergleich zu Placebostudien mit Erwachsenen eine deutliche geringere Anzahl zu Placebostudien mit Kindern und Jugendlichen (Enck et al, 2012). Legitime und ethische Einschränkungen für das Einschließen von Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien und in der experimentellen Placeboforschung könnte eine zentrale Ursache für die reduzierte Anzahl an vorliegenden Studien sein (Weimer et al, 2013). Dabei zeigen die wenigen vorliegenden Studien, dass die Placebo Response bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu der Placebo Response bei Erwachsenen höher sein könnte. Dabei könnte bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen die Anzahl an Behandlerkontakten, die Konditionierung und andere Lernmechanismen bei der Generierung von Placeboantworten eine größere Rolle spielen. Auch sollte der Einfluss von Bezugspersonen der Kinder und Jugendlichen („Placebo by proxy“) näher untersucht werden (Whalley & Hyland, 2012). Zudem sollte über den Einsatz von offenen Placebos (d.h. ohne Täuschung) zur Migräneprophylaxe bei Kindern nachgedacht werden.

Eine Studie zum Open-Label-Placebo bei Kindern- und Jugendlichen mit funktionalen abdominellen Schmerzen oder Reizdarmsyndrom zeigte eine signifikante Schmerzreduktion und eine Einnahme von signifikant reduziertem Einsatz an Schmerzmedikation (Nurko et al, 2022). Diese Ergebnisse zeigen, dass der offene Einsatz von Placebos genutzt werden kann, ohne dabei am therapeutischen Effekt zu verlieren. Außerdem könnte so das Dilemma der Täuschung umgangen werden, was in Zukunft auch die Forschung auf diesem Gebiet erleichtern könnte. Zudem könnte der Einsatz von Placebos sowie das Einsparen von Medikamenten neben der Reduktion an Nebenwirkungen auch wirtschaftliche Vorteile (Einsparen von Kosten) mit sich bringen.

## 8.5. Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es Placeboeffekte bei Kindern, die eine Migräneprophylaxe erhalten, geben könnte. Bei Nutzung von Placeboeffekten durch Placebos sollte dabei gründlich der Einsatz von offenen Placebos abgewogen werden und letzteres bei mindestens ähnlichem Profit bevorzugt werden. Die Ergebnisse geben Anlass in Zukunft mehr Studien zu Placebobehandlungen bei Kindern durchzuführen mit dem Ziel die zugrundeliegenden Wirkmechanismen besser zu verstehen um den therapeutischen Effekt zu maximieren. Das Ergebnis, dass Kinder im Alter von > 6 Jahren geringer auf Placebo-Pillen und Placebo-Tropfen ansprachen als Kinder im Alter von 1-5 Jahren wirft die Frage auf, wie man den Placeboeffekt trotz Veränderungen im Rahmen der Pubertät bestmöglich aufrechterhalten kann.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass weitere Studien notwendig sind. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, um sicher zu gehen, dass die Effekte in den Placebogruppen tatsächlich größer sind als in den unbehandelten Kontrollgruppen. Behandlungsoptionen, dessen Kontext sich stark unterscheiden, sollen in Placebo kontrollierten Studien und im direkten Vergleich gegeneinander beurteilt werden. Auch sollte der Einfluss von unspezifischen Effekte, welche durch beispielsweise unterschiedliche Behandlungsdurchführung entstehen, genauer untersucht werden.

## 9. Anlagen

### Anlage 1: AMSTAR 2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>		
For Yes:	Optional (recommended)	
Population	Timeframe for follow-up	Yes
Intervention		No
Comparator group		
Outcome		
<b>2. 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?</b>		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
review question(s)	a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	Yes
a search strategy	a plan for investigating causes of heterogeneity	Partial Yes
inclusion/exclusion criteria	justification for any deviations from the protocol	No
a risk of bias assessment		
<b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b>		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<i>Explanation for including only RCTs</i>		Yes
OR <i>Explanation for including only NRSI</i>		No
OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
searched at least 2 databases (relevant to research question)	searched the reference lists / bibliographies of included studies	Yes
provided key word and/or search strategy	searched trial/study registries	Partial Yes
justified publication restrictions (e.g. language)	included/consulted content experts in the field where relevant, searched for grey literature	No
	conducted search within 24 months of completion of the review	
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		Yes
OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p><b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b></p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p>		
at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies		Yes
OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		No
<p><b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b></p>		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	Yes
		Partial Yes
		No
<p><b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b></p>		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
described populations	described population in detail	Yes
described interventions	described intervention in detail (including doses where relevant)	Partial Yes
described comparators	described comparator in detail (including doses where relevant)	No
described outcomes	described study's setting	
described research designs	timeframe for follow-up	
<p><b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b></p>		
<p><b>RCTs</b></p>		
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:	
unconcealed allocation, <i>and</i> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	Yes
		Partial Yes
		No
		Includes only NRSI
<p><b>NRSI</b></p>		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
from confounding, <i>and</i> from selection bias	methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	Yes
		Partial Yes
		No
		Includes only RCTs
<p><b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b></p>		
For Yes	Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	Yes
		No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p><b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b></p>		
<p><b>RCTs</b> For Yes:</p>	<p>The authors justified combining the data in a meta-analysis AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p>Yes No No meta-analysis conducted</p>
<p><b>For NRSI</b> For Yes:</p>	<p>The authors justified combining the data in a meta-analysis AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	<p>Yes No No meta-analysis conducted</p>
<p><b>12. 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?</b></p>		
For Yes:	<p>included only low risk of bias RCTs OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p>Yes No No meta-analysis conducted</p>
<p><b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b></p>		
For Yes:	<p>included only low risk of bias RCTs OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p>Yes No</p>
<p><b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b></p>		
For Yes:	<p>There was no significant heterogeneity in the results OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p>Yes No</p>
<p><b>15. 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?</b></p>		
For Yes:	<p>performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p>Yes No No meta-analysis conducted</p>



AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?**

For Yes:

The authors reported no competing interests OR	Yes
The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	No

**To cite this tool:** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

## 10. Literaturverzeichnis

- Abu-Arafeh et al, I. (2010). Prevalence of headache and migraine in children and adolescent: a systematic review of population based studies. *Dev Med Child Neurology*.
- Allen et al, K. D. (1998). Role of parent mediated pain behavior management strategies in biofeedback treatment of childhood migraines. *Behavior Therapy*.
- Amanzio et al, M. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neuroscience*.
- Apostol et al, G. (2008). Divalproex extended release in adolescent migraine prophylaxis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2020). *AWMF Leitlinie 2020*. Von AWMF: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-0571\\_S1\\_Migraene-Therapie\\_2020-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0571_S1_Migraene-Therapie_2020-12.pdf) abgerufen
- Ashrafi et al, M. R. (2005). Sodium valproate versus propranolol in paediatric migraine prophylaxis. *Eur J Paediatr Neurol*.
- Ashrafi et al, M. R. (2014). Efficacy and Safety of Cinnarizine in the Prophylaxis of Migraine in Children: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Pediatric Neurology*.
- Bali Bakhshandeh et al, M. (2015). Comparison of propranolol and pregabalin for prophylaxis of childhood migraine: a randomised controlled trial. *Acta Med Iran*.
- Battistella et al, P. (1990). A placebo controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache - The Journal of head and face pain*.
- Beecher, H. (1955). The powerful placebo. . *J Am Med Assoc*.
- Beecher, H. (1961). Surgery as placebo—a quantitative study of bias. . *JAMA* .
- Benedetti, F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof*.
- Bidabadi et al, E. (2010). A randomized trial of propranolol versus sodium valproat for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs*.
- Bienenfeld et al, L. (1996). The placebo effect in cardiovascular disease. *Am Heart Journal*.
- Bingel et al, U. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*.
- Bingel et al, U. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*.
- Bonfert et al, M. (2013). Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics*.
- Bouvenot et al, G. (1991). Effect placebo—definition, conditions d'observation. *Rev Prat*.
- Bräscher et al, A.-K. (2018). The Underestimated Significance of Conditioning in Placebo Hypoalgesia and Nocebo Hyperalgesia. *Pain research and management*.
- Brandes et al, J. L. (2007). Sumatriptanaproxen for acute treatment of migraine, a randomized trial. *JAMA*.
- Bruijn et al, J. (2010). Psychopathology in children and adolescents with migraine in clinical studies: a systematic review. *Pediatrics*.
- Cady et al, R. (2004). Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Curr Med Res Opin*.
- Colagiuri et al, B. (2009). Perceived treatment, feedback, and placebo effects in double-blind RCTs: an experimental analysis. *Psychopharmacology*.
- Colloca et al, L. (2008). Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*.
- Colloca et al, L. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*.
- Cottrell et al, C. (2007). Feasibility assessment of telephone-administered behavioral treatment for adolescent migraine. *Headache*.
- De Deyn et al, P. P. (1996). Placebos in clinical practice and research. *J Med Ethics*.

- De la Fuente-Fernande et al, R. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*.
- Deeks et al, J. J. (Version 6.3, 2022). *training.cochrane.org*. Von <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10> abgerufen
- Derry et al, C. (2012). Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.
- DerSimonian et al, R. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*.
- Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie. (2012). Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen. *Leitlinie S1*.
- Diener et al, H. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *Nervenheilkunde*.
- Eippert et al, F. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*.
- Eippert et al, F. (2009). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*.
- Enck et al, P. (2012). Placebo response and placebo effect - mechanism, mediators, moderators. *Psychother Psychosom Med Psychol*.
- Evers, S. (2013). The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. *Curr Pain Headache Rep*.
- Fallah et al, R. (2013). Topiramate and Propranolol for Prophylaxis of Migraine. *The Indian Journal of Pediatrics*.
- Fayyazi et al, A. (2016). Omega 3 in childhood migraines: a double blind randomized clinical trial. *Iran J Child Neurology*.
- Fentress et al, D. (1986). Biofeedback and relaxation-response training in the treatment of pediatric migraine. *Dev Med Child Neurol*.
- Fichtel et al, A. (2001). Does Relaxation Treatment Have Differential Effects on Migraine and Tension-type Headache in Adolescents? *Headache*.
- Frisaldi et al, E. (2017). Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials. *Pain and Therapy*.
- GBD 2016 Headache Collaborators. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*.
- Gotzsche, P. C. (1994). Is there logic in the placebo? *Lancet*.
- Grevert et al, P. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia. *Pain*.
- Haker et al, E. (2000). Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. *J Auton Nerv System*.
- Higgins, J. P. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Jackson et al, J. L. (2015). A comparative effectiveness metaanalysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*.
- Jindal et al, V. (2008). Safety and Efficacy of Acupuncture in Children A Review of the Evidence. *J pediatr Hematol Oncol*.
- Kamping et al, S. (2016). Contextual modulation of pain in masochists: involvement of the parietal operculum and insula. *Pain*.
- Kaptchuk et al, T. J. (2006). Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*.
- Kirsch, I. (1999). Response expectancy: an introduction. Washington, DC, US . *American Psychological Association*.
- Klinger et al, R. (2007). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain*.
- Koechlin et al, H. (2021). Nonpharmacological interventions for pediatric migraine: a network meta-analysis. *Pediatrics*.
- Krummenacher et al, P. (2014). Expectancy induced Placebo Analgesie in Children and the Role of magical thinking. *The Journal of pain*.

- Labbe. (1984). Treatment of childhood migraine using autogenic feedback training. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*.
- Labbe, E. E. (1995). Treatment of Childhood Migraine With Autogenic Training and Skin Temperature Biofeedback: A Component Analysis. *Headache*.
- Lakshmi et al, C. (2007). Topiramate in the Prophylaxis of Pediatric Migraine: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Journal of child neurology*.
- Law et al, S. (2016). Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Lehrmann, N. (1993). Pleasure heals: the role of social pleasure—love in its broadest sense—in medical practice. *Arch Intern Med* .
- Levine et al, J. D. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*.
- Lewis et al, D. (2009). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for Migraine Prevention in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age. *Pediatrics*.
- Linde et al, K. (2009). Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Linde et al, K. (2010). Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos - A re Analysis of data from the Cochrane review on placebo effects. *Forsch Komplementmed*.
- Linde, K. (2009). Acupuncture for migraine prophylaxis.
- Lipton et al, R. B., & AMPP Advisory Group. (2007). *Migraine prevalence, disease burden and the need for preventive therapy*. Neurology.
- Ludvigsson, J. (1974). Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Neurologica*.
- Müller et al, M. (2016). Treatment history and placebo responses to experimental and clinical pain in chronic pain patients. *European Journal of Pain*.
- MacLennan et al, S. C. (2008). High-Dose Riboflavin for Migraine Prophylaxis in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of child neurology*.
- Maytal et al. (1997). *Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria*. Neurology.
- Mc Grath et al, P. J. (1988). Relaxation prophylaxis for childhood migraine: a randomised controlled trial. *Developmental medicine and child neurology*.
- Mc Grath et al, P. J. (1992). The efficacy and efficiency of a self-administered treatment for adolescent migraine. *Pain*.
- Meissner et al, K. (2011). The placebo effect: advances from different methodological approaches. *Journal of Neuroscience*.
- Meissner et al, K. (2013). Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern. Med*.
- Meissner, K. (2009). Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res*.
- Moffett, H. H. (2006). How might acupuncture work? A systematic review of physiologic rationales from clinical trials. *BMC Complement Altern Med*.
- Nurko et al, S. (2022). Effect of open label Placebo on children and adolescents with functional abdominal pain irritable bowel syndrome - a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*.
- Oelkers-Ax et al, R. (2008). Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: An explorative study. *European Journal of pain*.
- Papyrus, S. p.—E. (16. September 2002). Von [www.crystalinks.com/egyptmedicine.htm](http://www.crystalinks.com/egyptmedicine.htm). abgerufen
- Pintov et al, S. (1997). Acupuncture and the opioid system: Implications in management of migraine. *Pediatric neurology*.
- Pollo et al, A. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*.
- Pollo et al, A. (2008). Placebo response: relevance to the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*.
- Powers et al, S. W. (2017). Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*.

- Price et al, D. D. (1997). The contribution of desire and expectation to placebo. *Analgesia: Implications for new research strategies*. Cambridge: MA: Harvard University Press.
- Rapoff et al, M. A. (2014). Headstrong intervention for pediatric migraine headache: a randomized clinical trial. *The Journal of Headache and Pain* volume.
- Reimers, C. D. (2017). Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. *Patienteninformationen Neurologie – Empfehlungen für Ärzte*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Rossettini et al, G. (2018). Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskeletal Disorders*.
- Salfield et al, S. (1987). Controlled study of exclusion of dietary vasoactive amines in migraine. *BMJ Journals*.
- Sandrini et al, G. (2004). Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache. Guidelines and recommendations. *European Journal of Neurology*.
- Santucci et al, M. (1987). L-5-Hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Cephalgia*.
- Sartory et al, G. (1998). A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. *Behavior research and therapy*.
- Sauerland, S., & Seiler, C. (2005). Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. *World J Surg*.
- Scambler, G. (1997). Health and illness behaviour. *Sociology as applied to medicine, 4th edn*. Saunders Co.
- Schünemann et al, H. J. (kein Datum). *training.cochrane.org*. Von <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-15#section-15-5> abgerufen
- Scharff et al, L. (2002). A Controlled Study of Minimal-Contact Thermal Biofeedback Treatment in Children With Migraine. *Journal of pediatric psychiatry*.
- Schmitz, J. (2018). *Psychobiologische Wirkfaktoren von Placebo- und Noceboeffekten in der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen, Dissertation, Psychologie*. Hamburg: Universität Hamburg. Von <https://ediss.sub.uni-hamburg.de/bitstream/ediss/8575/1/Dissertation.pdf> abgerufen
- Shea, B. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*.
- Silberstein et al, S. D. (2005). Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache*.
- Slater et al, S. K. (2011). A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia*.
- Sorge, F., & Marano, E. (1985). Flunarizine v. Placebo in Childhood Migraine. A Double-Blind Study. *Cephalalgia*.
- Spiro, H. (1988). The power of hope. *Yale University Press*.
- Stovner, L., & Andree, C. (2010). *Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project*. J Headache Pain.
- Strauss et al, S. E. (2005). Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. *Elsevier Churchill Livingstone, 3rd edition*.
- Tfeld Hansen, P. (2017). Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and zolmitriptan) but not all (sumatriptan, rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review. *Cephalalgia*.
- The American Heritage Dictionary of the English Language: 4th edn. (2000).
- Thorland K et al. (2014). Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta- analysis.
- Togha et al, M. (2012). Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta neurologica belgica*.
- Tonekaboni et al, S. H. (2013). Prophylaxis of childhood migraine: topiramate versus propranolol. *Iranian journal of child neurology*.

- Totzeck, A., & Gaul, C. (2014). The role of opioids in the treatment of primary headache disorders. *Schmerz*.
- Tsuchiya et al, M. (2007). Acupuncture enhances generation of nitric oxide and increases local circulation. *Anesth Analg*.
- Victor et al, T. (2010). Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 33.
- Vo et al, P. (2018). Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*.
- Wager, T. D., & Atlas, L. Y. (2015). The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience*.
- Wager, T. D., Scott, D., & Zubieta, J.-K. (2007). Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Weimer et al, K. (2013). Placeboeffects in children. *Pediatric research*.
- Welch et al, K. M. (2001). Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*.
- Whalley, B., & Hyland, M. (2012). Placebo by proxy: the effect of parents' beliefs on the therapy for children's temper tantrums. *J Behav Med*.
- White, A. (2004). A Cumulative Review of the Range and Incidence of Significant Adverse Events Associated with Acupuncture .
- Winner et al, P. (2005). Topiramate for Migraine Prevention in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache*.
- Wolf, S. (1959). The pharmacology of placebos. *Pharmacol Rev*.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Lam, Thanh Lan

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Effektivität verschiedener Placeboformen und Vergleich mit Verumtherapien in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen – ein systematischer Review mit Metaanalyse**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Berlin, den 4. Februar 2023**

---

Ort, Datum

**Thanh Lan Lam**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## 12. Lebenslauf

Mein **Lebenslauf** wird aus **Datenschutzgründen** in der elektronischen Version meiner Arbeit **nicht** mit veröffentlicht.



## 13. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Medizinische Psychologie der Ludwigs-Maximilian Universität unter der Direktion von Prof. Dr. Martha Merrow durchgeführt.

Ich danke Frau Prof. Dr. Martha Merrow für die Möglichkeit der Dissertation.

Ich danke meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Karin Meissner, für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die wertvolle und kompetente Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie.

Meinen Eltern, für das Ermöglichen aller Wünsche und Vorhaben in jedem Lebensabschnitt.

Meiner Schwester, für ihre stetige Fürsorge.

Und Matthias, für seine Motivation und Kraft zur Fertigstellung dieser Arbeit.