

Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp

–

Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Gunther Haag, Stefan Evers, Arne May, Ingo S. Neu, Wolfgang Vivell, Albrecht Ziegler

Erklärung der Autoren über finanzielle Zuwendungen in den vergangenen zwei Jahren

Stefan Evers:

Bezahlung: Universitätsklinikum Münster

Forschungsförderung: IMF

Sponsoring klinischer Studien und persönliche Honorare für Vorträge: Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Whitehall-Much

Gunther Haag:

Bezahlung: Dr. Rother GmbH

Sponsoring klinischer Studien und persönliche Honorare für Vorträge: Almirall, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, GSK, MSD, Pfizer, Woelm Pharma

Arne May:

Bezahlung: Bezirksklinikum Regensburg

Forschungsförderung: DFG, BMBF

Sponsoring klinischer Studien und persönliche Honorare für Vorträge: Almirall, AstraZeneca, BayerVital, Berlin Chemie, GSK, MSD, Pfizer, SmithKlineBeecham

Ingo Neu:

Bezahlung: Städt. Klinikum Sindelfingen

Wolfgang Vivell:

Bezahlung: privates Unternehmen

Albrecht Ziegler:

Bezahlung: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Zusammenfassung

Die Selbstmedikation bei idiopathischen Kopfschmerzen stellt für die meisten Betroffenen die häufigste Form der medikamentösen Therapie dar. Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft hat daher systematisch nach den Kriterien der Evidence Based Medicine alle Studien ausgewertet, in denen Medikamente, die der Selbstmedikation in Deutschland zugänglich sind, in der Therapie der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp untersucht worden sind. Für die Selbstmedikation bei Migräne werden als Substanzen der ersten Wahl Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol und eine Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein empfohlen. Für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp werden als Substanzen der ersten Wahl Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und eine Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein empfohlen; Paracetamol ist hier Mittel der zweiten Wahl. Die Einnahme akuter Medikamente gegen idiopathische Kopfschmerzen sollte an nicht mehr als 10 Tagen pro Monat erfolgen.

Schlüsselwörter: Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp, Selbstmedikation, Therapieempfehlungen

Summary

Title: Self medication in migraine and tension-type headache – evidence-based treatment recommendations of the German Migraine and Headache Society

Self medication in idiopathic headache disorders is the most common form of drug therapy for most of the sufferers. Therefore, the German Migraine and Headache Society performed an analysis according to Evidence Based Medicine criteria on drugs which are available for self medication in Germany. Only published trials on migraine or tension-type headache were considered. For the self medication in migraine, acetylsalicylic acid, ibuprofen, paracetamol, and a combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine are drugs of first choice. In tension-type headache, acetylsalicylic acid, ibuprofen, and a combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine are drugs of first choice; paracetamol is drug of second choice in tension-type headache. Acute drugs for

idiopathic headache should not be taken on more than 10 days per month.

Key words: migraine, tension-type headache, self medication, treatment recommendations

Einleitung

Zu den Zielen der 1979 gegründeten Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) gehören die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit Kopfschmerzen und die Information der Öffentlichkeit über neue Forschungsergebnisse und Therapiemöglichkeiten. Die DMKG veröffentlicht daher seit vielen Jahren (vor allem an Ärzte gerichtete) Empfehlungen zu Diagnose und Therapie der unterschiedlichen Kopfschmerzformen.

Empfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp wurden bisher nur einmal veröffentlicht (28). Aufgrund der Vielzahl neuer Daten und Erkenntnisse aus den vergangenen Jahren ist es dringend notwendig, diese Empfehlungen zu aktualisieren.

Mit den vorliegenden „Evidenzbasierten Empfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp“ legt die DMKG erstmals eine medizinische Empfehlung vor, die auf der Basis eines systematischen und transparenten Literaturreviews erarbeitet worden ist und den Qualitätsmerkmalen einer „evidenzbasierten Experten-Leitlinie“ entspricht (38). Die besondere Bedeutung eines wissenschaftlich korrekten und jederzeit nachvollziehbaren Vorgehens wird schon dadurch deutlich, dass gerade zur Selbstbehandlung von Kopfschmerzen vor allem in der Publikums-, aber auch in der Fachpresse eine Vielzahl von Ratschlägen gegeben wird, die lediglich auf individuellen Erfahrungen, auf Fehlinterpretationen klinischer Studien, auf Ergebnissen von methodisch heute inakzeptablen Studien oder auf der ungeprüften Weitergabe von subjektiven Behauptungen beruhen.

Integraler Bestandteil einer evidenzbasierten Expertenleitlinie ist es, Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und die sich daraus

ableitenden Empfehlungen adäquat darzustellen. Um Patienten, der Publikums- und Fachpresse, aber auch dem Apothekenfachpersonal oder anderen interessierten Institutionen die Lektüre der für sie wichtigen, eigentlichen Empfehlungen der DMKG zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp zu erleichtern, sind diese Empfehlungen kurzgefasst als „DMKG-Empfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp für betroffene Patienten“ bzw. als „DMKG-Empfehlungen zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp für Apothekenfachpersonal“ als eigene Rubriken am Ende des Artikels dargestellt, die in dieser Form zum Nachdruck von der DMKG empfohlen werden. Sie enthalten die gesamte, insbesondere für die betroffenen Patienten relevante Information.

Kopfschmerzarten

Etwa 90 Prozent der Menschen mit Kopfschmerzen leiden entweder an Migräne, einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, verkürzend meist Spannungskopfschmerz genannt, oder einem Kombinationskopfschmerz aus Migräne und Spannungskopfschmerz. Diese Kopfschmerzen werden auch primäre Kopfschmerzen genannt, d.h. sie sind keine Folge anderer Erkrankungen, sondern die Kopfschmerzen sind selbst die Erkrankung und aus medizinischer Sicht nicht gefährlich, auch wenn sie die Lebensqualität der Betroffenen teilweise ganz erheblich beeinträchtigen.

Selbstbehandlung von Kopfschmerzen

Grundsätzlich können Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp vom Patienten selbst behandelt werden. Ein Arztbesuch ist aber dann unbedingt angezeigt, wenn

- * Kopfschmerzen täglich oder fast täglich auftreten
- * Kopfschmerzen mit weiteren Symptomen wie Lähmungen, Gefühls-, Seh-, Gleichgewichtsstörungen, Augentränen oder starkem Schwindel einhergehen. Auch solche Kopfschmerzen sind im allgemeinen durchaus harmlos, doch sollte hier eine genaue ärztliche Abklärung erfolgen.

- * Kopfschmerzen mit psychischen Veränderungen wie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses oder Störungen der Orientierung zu Zeit, Ort und Person einhergehen
- * Kopfschmerzen erstmals im Alter von über 40 Jahren auftreten
- * Kopfschmerzen in ihrer Intensität, Dauer und/oder Lokalisation unüblich sind
- * Kopfschmerzen erstmals während oder nach körperlicher Anstrengung auftreten, sehr stark sind und in den Nacken ausstrahlen
- * Kopfschmerzen von hohem Fieber begleitet sind
- * Kopfschmerzen nach einer Kopfverletzung, z.B. einem Sturz auftreten
- * Kopfschmerzen trotz Behandlung an Häufigkeit, Stärke und Dauer zunehmen
- * Kopfschmerzen zusammen mit einem epileptischen Anfall und Bewußtlosigkeit auftreten
- * Kopfschmerzen nicht mehr auf die bisher wirksamen Medikamente ansprechen

Im Zweifelsfall ist immer zu einem Arztbesuch zu raten, wobei üblicherweise der Hausarzt, der den Patienten kennt, der beste Ansprechpartner ist.

Auswahl der beurteilten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen

Die Empfehlungen der DMKG zur Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp sollen den betroffenen Patienten und Apothekern eine Hilfestellung bei der Auswahl geeigneter Medikamente zur Selbstmedikation geben und beurteilen deshalb nur arzneiliche Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen nach Art und Dosierung, die in Deutschland nicht der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegen.

Aufgrund der Vielzahl der in Deutschland auf dem Markt befindlichen Arzneimittel, wurden diejenigen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in die Beurteilung einbezogen, die im Jahr 2001 nach Zähleinheiten (Tabletten, Suppositorien usw.) zusammen ca. 80% des Selbstmedikationsmarktes in Deutschland ausmachten. Zusätzlich wurden für die Akutbehandlung Naproxen-Natrium (als neuerdings rezeptfreies Analgetikum), Phenazon und Propyphenazon, Pfefferminzöl, sowie als Prophylaktika Cyclandelat,

Pestwurz und Magnesium (in Deutschland kein Arzneimittel) beurteilt.

Mit Stichtag 1. Juni 2003 handelt es sich im wesentlichen um die in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellten analgetischen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit Angabe der Einzel- und maximalen Tagesdosis. Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Manuskripts war die Zulassung einer weiteren Wirkstoffkombination mit 250 mg Acetylsalicylsäure, 250 mg Paracetamol und 50 mg Coffein geplant.

Für einen Überblick zur Pharmakologie der erwähnten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen wird auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen (37, 71, 104).

Homöopathische Arzneimittel werden in diesen Empfehlungen nicht berücksichtigt, da Homöopathika, auch wenn sie nicht verschreibungspflichtig sind, im Rahmen eines therapeutischen Konzepts verordnet werden sollten. Die bisher durchgeführten prospektiven placebo-kontrollierten Studien zur homöopathischen Behandlung von Kopfschmerzen ergeben allerdings keinen Hinweis auf deren Wirksamkeit (103, 106).

Methodik

Gegenüber den bisherigen DMKG-Therapieempfehlungen, die im wesentlichen „Experten-Leitlinien“ darstellten, zeichnen sich evidenz-basierte Leitlinien dadurch aus, dass sie für die ansonsten zwangsläufig auftretende, mehr oder weniger ausgeprägte Verzerrung und Subjektivität (Selektionsbias) bei der Auswahl der zu bewertenden Literatur deutlich weniger anfällig sind (4, 83). Die evidenz-basierte Strategie der Leitlinien-entwicklung ist gekennzeichnet durch (33, 38, 39, 81, 82):

- * die systematische Recherche, Bewertung und Synthese der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz,
- * die Herleitung des in der Leitlinie empfohlenen Vorgehens aus der wissenschaftlichen Evidenz,
- * die exakte Dokumentation des Zusammenhangs zwischen der jeweiligen Empfehlung und der zugehörigen Evidenz-Stufe und
- * die Sicherung der Qualität beispielsweise durch einen zu publizierenden „technischen Report“, in dem die verwendeten

Methoden, die zugrunde liegenden Ziele, Werte, Prämissen und wissenschaftlichen Belege (Evidenz) nachvollziehbar und vollständig dokumentiert sind.

Diese Merkmale lagen der Entwicklung der vorliegenden Empfehlungen der DMKG zugrunde.

Literatursuche

Die systematische Literatursuche erfolgte durch computergestützte Recherchen in medizinischen Datenbanken. Die primäre Recherche erfolgte in MEDLINE der National Library of Medicine (USA), da sie mit mehr als 10 Millionen Referenzen die weltweit größte biomedizinische Datenbank darstellt (82).

Ziel der Literatursuche war, für die interessierenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen alle klinischen Therapiestudien zu identifizieren, die die Behandlung von Kopfschmerzerkrankungen zum Studienziel hatten. Als Suchbegriff (MeSH – medical subject heading) wurde für alle Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen folgende Struktur für den Zeitraum 1966 bis Juni 2002 verwandt:

(<Wirkstoff> and (headache# or migraine) and (clinical trial))

Zur Überprüfung des Rechercheergebnisses bzw. wenn die Suche keine Treffer zeigte, wurde die folgende, vereinfachte (und erweiterte) Suchstruktur ebenfalls für den Zeitraum 1966 bis Juni 2002 verwandt:

(<Wirkstoff> and (headache# or migraine))

Mit diesen sehr einfachen Suchstrukturen sollte zum einen der „retrieval bias“, d.h. das Nicht-Auffinden publizierter Literatur minimiert werden (83), zum anderen mit den durch das Suchergebnis benannten Reviews eine zusätzliche Datengrundlage für die Handrecherche gelegt werden. Die Primärrecherche in MEDLINE ist für eine systematische Literatursuche nicht ausreichend, da MEDLINE seinen Schwerpunkt auf angloamerikanische Journals legt und europäische Zeitschriften unterrepräsentiert sind (14, 83).

Als zweite Literaturdatenbank wurde daher die Cochrane Library gewählt, die neben den Cochrane Reviews das Cochrane Controlled

Trials Register enthält– eine Datenbank mit über 250 000 Referenzen zu kontrollierten klinischen Studien– und damit von besonderer Relevanz für die Erarbeitung von Therapieleitlinien bzw. –empfehlungen (84) ist. Als Suchbegriff wurde für alle Wirkstoffe die gleiche Struktur wie bei den MEDLINE Recherchen verwandt.

Die computergestützten Recherchen in den medizinischen Datenbanken wurden durch eine manuelle Literatursuche ergänzt und zwar:

- a) in Reviews, die sich aus der computergestützten Recherche in den medizinischen Datenbanken ergaben (15, 16, 26, 27, 54, 77, 88, 89)
- b) von systematischen Reviews im Kapitel „Existing systematic reviews – Pain Reviews“ (59)
- c) in Monographien zur Kopfschmerz– und Migränetherapie sowie Standardwerken zur Schmerztherapie und allgemeinen Pharmakotherapie (21, 69, 78, 80, 95, 104, 105, 108)
- d) in Literatursammlungen der Autoren

Da die Handrecherche eine Ergänzung der primären und sekundären Datenbankrecherchen darstellte, ist eine Verzerrung der Literatursuche durch einen „citation bias“ oder „one-sided reference bias“ nur von sehr untergeordneter Bedeutung und trägt eher dazu bei, relevante, nicht-englischsprachige Publikationen zu identifizieren und damit den für diese Empfehlungen eher relevanten „language bias“ zu verringern.

Literaturauswahl (Recherchekriterien)

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

* Vollpublikationen doppelblinder, kontrollierter, klinischer Studien zur Behandlung von Kopfschmerzerkrankungen mit in Deutschland rezeptfrei erhältlichen Arzneimitteln (s.o.), die auch in der geprüften Einzel- und gegebenenfalls Tagesdosis die rezeptfreien Maximaldosierungen nicht überstiegen.

* Kontrollierte Studien ohne Placebogruppe wurden nur dann in die Bewertung eingeschlossen, wenn es sich bei der aktiven Kontrolle um einen Wirkstoff oder um eine Wirkstoffkombination

handelt, für die die Wirksamkeit im Sinne dieser Empfehlung nachgewiesen ist.

Publikationen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Bewertung der Studienqualität und wissenschaftlichen Evidenz ausgeschlossen:

- * Review Artikel
- * Abstracts
- * Kongressinformationen
- * Kasuistiken
- * Nicht-publizierte Studienberichte
- * klinische Studien, in denen die klinische Symptomatik von Kopfschmerzerkrankungen nur ein Begleitkriterium darstellt
- * klinische Studien an Kindern
- * Pharmakokinetik- oder Bioverfügbarkeitsstudien
- * Kohortenstudien

Um einen „multiple-publication bias“, d.h. die Verzerrung der Bewertung durch eine Mehrfachpublikation von Ergebnissen derselben Studie(n) zu vermeiden (31), wurde jeweils nur die qualitativ beste Publikation bewertet. Soweit für die Empfehlungen besonders interessierende „post hoc“ Sekundäranalysen derselben Studie publiziert wurden, wurden sie nur bewertet, wenn die Sekundäranalysen in der Originalpublikation nicht berichtet wurden. In jedem Fall sind sie entsprechend gekennzeichnet.

Bewertungskriterien für die einzelnen klinischen Studien

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

Zur formalen Bewertung der Studienqualität existieren verschiedene Score- bzw. Rating-Systeme, die ursprünglich für den Reviewprozess wissenschaftlicher Journale entwickelt worden sind. Von ihnen stellt allerdings keines die „Methode der Wahl“ dar, jedes weist Vor- bzw. Nachteile auf (40). Für die Auswahl dieser

Instrumente sind die spezifischen Anforderungen der Fragestellung maßgebend.

Für die Erarbeitung dieser DMKG-Empfehlungen haben wir uns für eine Kombination der Methode von Evans und Pollock (18) mit einem speziell entwickelten Studienqualitäts-Score entschieden. Die Methode von Evans und Pollock stellt ein Score-System mit 33 Items dar (Tabelle 3), welches den Vorteil besitzt, dass die maximal erreichbaren 100 Punkte sich aus unterschiedlich gewichteten einzelnen Items bilden und somit die besonders qualitätsrelevanten Gesichtspunkte in der Bewertung hervorheben; die Verwendung dieses Systems wurde verschiedentlich empfohlen (40, 97).

Der von uns speziell entwickelte Studienqualitäts-Score weist zwar in seinen 12 Items Ähnlichkeiten mit der Methode von Evans & Pollock auf, betont aber Qualitätsmerkmale, die für die Entwicklung dieser Empfehlungen von besonderer Bedeutung sind (Tabelle 4). Diesen Qualitätsmerkmalen wird heute bei der Erarbeitung systematischer Reviews und evidenz-basierter Leitlinien eine noch höhere Bedeutung zugemessen (40, 47, 48, 59) als zur Zeit der Entwicklung der Methode von Evans & Pollock.

Studienqualität

Durch die Kombination der Methode von Evans und Pollock und des speziell entwickelten Studienqualitäts-Score wurde die Studienqualität jeder einzelnen, als „klinisch relevant“ identifizierten Therapiestudie auf einer 4-stufigen Skala (von A bis D) bewertet. Die Bewertungskategorien waren a priori definiert worden.

A I Erfüllung von mindestens 10 der 12 in Tabelle 4 genannten Kriterien und

II Erreichen von mindestens 85 (von 100 möglichen) Punkten nach der Evaluationsmethode für kontrollierte klinische Studien von Evans & Pollock

B I Erfüllung von mindestens 8 der 12 oben genannten Kriterien und

II Erreichen von mindestens 65 (von 100 möglichen) Punkten nach der Evaluationsmethode für kontrollierte klinische Studien von Evans & Pollock

- C I Erfüllung von mindestens 6 der 12 oben genannten Kriterien und
II Erreichen von mindestens 50 (von 100 möglichen) Punkten nach der Evaluationsmethode für kontrollierte klinische Studien von Evans & Pollock
- D Die Studie kann aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign, der statistischen Methodik, Analyse oder Interpretation nur als „sonstiges wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ bzw. als Sammlung von Kasuistiken gewertet werden.

Wissenschaftliche Evidenz

Die wissenschaftliche Evidenz, die das Ergebnis der betreffenden Studie für die jeweilige Fragestellung bewertet, wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien des US-Headache Consortiums (58, 94) a priori wie folgt kategorisiert:

- +++ der erzielte Effekt ist statistisch signifikant (konformativer Wirksamkeits-beleg) und ist von deutlicher klinischer Relevanz (deutlich mehr als ein minimaler klinischer Benefit)
- ++ der erzielte Effekt ist statistisch signifikant (konformativer Wirksamkeits-beleg) und ist von klinischer Relevanz (mehr als ein minimaler klinischer Benefit)
- + der erzielte Effekt ist entweder statistisch nicht signifikant oder ohne klinische Relevanz.
- (+) der erzielte Effekt ist in einer deskriptiv-explorativen Auswertung statistisch signifikant (z.B. sekundärer Endpunkt) und von klinischer Relevanz.
- 0 das Medikament erzielt keinerlei erwünschte Wirkungen

Bewertungskriterien für die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen Auf ein Poolen der Daten aus den als „klinisch relevant“ identifizierten Therapie-studien wurde verzichtet, da die wenigen Studien pro Wirkstoff bzw. Wirkstoff-kombination sich methodisch in vielen Fällen zu sehr unterscheiden. Dies erklärt sich u.a. aus der Tatsache, dass sich die Studien über einen Zeitraum von 20 bis 30 Jahren erstrecken und die Methodik von Migräne-Studien und Studien zum Kopfschmerz vom Spannungstyp erst nach der Veröffentlichung der Kopfschmerz-Klassifikation der International Headache Society (Olesen 1988), der Guidelines for Controlled

Trials of Drugs in Migraine (IHS Committee on Clinical Trials in Migraine 1991), der Guidelines for Trials of Drug Treatments in Tension-Type Headache (IHS Committee on Clinical Trials 1995) in einem größeren Umfang standardisiert worden sind. Nur für diese Studien erscheint eine statistische Meta-Analyse adäquat.

Qualität der wissenschaftlichen Evidenz

Die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz, wurde auf einer 4-stufigen Skala, die a priori definiert worden war, von A bis D bewertet:

Erfüllung folgender Kriterien:

A a) mindestens eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die in der Bewertung der Studienqualität die Stufe „A“ erreicht b) die Studie wurde an einer für die Selbstmedikation repräsentativen Patientenpopulation durchgeführt und besitzt damit direkte Relevanz für diese DMKG-Empfehlungen

B a) mindestens zwei randomisierte, kontrollierte klinische Studien, die in der Bewertung der Studienqualität die Stufe „B“ erreichten b) mindestens eine dieser Studien wurde an einer für die Selbstmedikation repräsentativen Patientenpopulation durchgeführt

C a) mindestens eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die in der Bewertung der Studienqualität die Stufe „B“ oder „C“erreichte b) diese Studie wurde an einer für die Selbstmedikation repräsentativen Patientenpopulation durchgeführt

D Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien vor bzw. keine der Studien erreichte in der Bewertung der Studienmethodik die Stufe „C“

Wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit

Die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit wurde auf einer 5-stufigen Skala, die ebenfalls a priori definiert worden war, (von +++ bis 0) bewertet:

Erfüllung folgender Kriterien:

+++ a) es liegt mindestens eine A-Studie vor, deren wissenschaftliche Evidenz mit „+++“ bewertet wurde. b) es liegen keine „negativen“ A-Studien vor, d.h. Studien, in denen der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination auf „Überlegenheit“

gegenüber Placebo getestet wurde und deren Ergebnis statistisch nicht signifikant war. c) Ergebnisse sind konsistent

++ a) es liegt mindestens eine A-Studie vor, deren wissenschaftliche Evidenz mit „++“ bewertet wurde. b) es liegen keine „negativen“ A-Studien vor, d.h. Studien, in denen der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination auf „Überlegenheit“ gegenüber Placebo getestet wurde und deren Ergebnis statistisch nicht signifikant war. c) Ergebnisse sind konsistent

+ a) es liegen mindestens zwei B-Studien vor, deren wissenschaftliche Evidenz mit „++“ bewertet wurde. b) es liegen keine „negativen“ A- oder B-Studien vor, d.h. Studien, in denen der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination auf „Überlegenheit“ gegenüber Placebo getestet wurde und deren Ergebnis statistisch nicht signifikant war. c) Ergebnisse sind konsistent.

(+) a) der erzielte Effekt ist in in mindestens einer B-Studie aufgrund einer deskriptiv-explorativen Auswertung statistisch signifikant (z.B. sekundärer Endpunkt) und von klinischer Relevanz (mehr als ein minimaler klinischer Benefit) b) Ergebnisse sind konsistent.

0 das Medikament erzielt keine erwünschten Wirkungen bzw. es liegen keine relevanten, kontrollierten klinischen Studien (mindestens B-Studien) vor.

Klinischer Eindruck der Wirksamkeit

Der klinische Eindruck der Wirksamkeit wurde durch die Autoren auf einer 5-stufigen Skala in Übereinstimmung mit den Leitlinien des US-Headache Consortiums (58, 94) wie folgt: (von +++ bis 0) bewertet:

+++ bei den meisten Patienten ist eine vollständige oder eine fast vollständige Schmerzbefreiung zu beobachten.

++ bei einem größeren Teil der Patienten ist eine Schmerzbefreiung, bei den meisten eine merkliche Schmerzlinderung zu beobachten.

+ nur bei sehr wenigen Patienten ist eine Schmerzbefreiung, bei einem größeren Teil eine merkliche Schmerzlinderung zu beobachten.

0 bei den meisten Patienten ist keine Schmerzlinderung zu verzeichnen.

? keine Beurteilung möglich, da der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination (bisher) nur wenig verwendet werden.

Klinischer Eindruck der Verträglichkeit

Der klinische Eindruck der Verträglichkeit wurde durch die Autoren auf einer 5-stufigen Skala und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Leitlinien des US-Headache Consortiums (58, 94) sowie weiterer Literatur wie folgt (von +++ bis 0) bewertet:

+++ Die Verträglichkeit von Medikamenten mit diesem Wirkstoff bzw. dieser Wirkstoffkombination ist bei den meisten Patienten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (Selbstmedikation) „gut“ bis „sehr gut“.

++ Die Verträglichkeit von Medikamenten mit diesem Wirkstoff bzw. dieser Wirkstoffkombination ist bei einem größeren Teil der Patienten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (Selbstmedikation) „gut“ bis „sehr gut“.

+ Die Verträglichkeit von Medikamenten mit diesem Wirkstoff bzw. dieser Wirkstoffkombination kann bei einem größeren Teil der Patienten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (Selbstmedikation) noch als „gut“ bezeichnet werden.

0 Die Verträglichkeit von Medikamenten mit diesem Wirkstoff bzw. dieser Wirkstoffkombination kann bei einem größeren Teil der Patienten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (Selbstmedikation) nicht mehr als „gut“ bezeichnet werden.

? Die Verträglichkeit kann nicht beurteilt werden, da der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination (bisher) nur wenig verwendet werden.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Auf Basis der Bewertungen der Wirkstoffe bzw.

Wirkstoffkombinationen hinsichtlich der Qualität der wissenschaftlichen Evidenz und der wissenschaftlichen Evidenz der Wirksamkeit wurden unter Berücksichtigung des klinischen Eindrucks der Wirksamkeit die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der Migräne und der Kopfschmerzen vom Spannungstyp erarbeitet. Es werden drei Empfehlungskategorien vergeben:

„Mittel der 1. Wahl“: diese Empfehlung wurde nur vergeben, wenn
a) die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz mit „A“,

- b) die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit mindestens mit „++“
- c) der klinische Eindruck der Wirksamkeit mindestens mit „++“
- d) und die Verträglichkeit mindestens mit „++“ bewertet wurden.

„Mittel der 2. Wahl“: diese Empfehlung wurde nur vergeben, wenn

- a) die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz mit „B“,
- b) die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit mindestens mit „(+“
- c) der klinische Eindruck der Wirksamkeit mindestens mit „+“
- d) und die Verträglichkeit mindestens mit „+“ bewertet wurden.

„nur in Einzelfällen“: dieser Hinweis erfolgte, wenn

- a) die Qualität der wissenschaftlichen Evidenz mit „C oder D“,
- b) die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit schlechter als „(+“
- c) der klinische Eindruck der Wirksamkeit mindestens mit „+“
- d) und die Verträglichkeit mindestens mit „+“ bewertet wurden.

Bei der Kategorie „nur in Einzelfällen“ handelt es sich im eigentlichen Sinne nicht um eine Empfehlung, sondern es soll damit dem Umstand Rechnung getragen werden, dass verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen nach dem klinischen Eindruck wirksam und verträglich sind, derzeit aber keine oder eine nur mangelhafte wissenschaftliche Evidenz für ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der Migräne und der Kopfschmerzen vom Spannungstyp bei Patienten vorliegt. Damit soll einzelnen Patienten, die mit diesen Medikamenten ihre Kopfschmerzen bisher erfolgreich behandelten, diese Möglichkeit weiterhin offenstehen.

Ergebnisse

Ergebnis der systematischen Literatursuche

Insgesamt ergab die systematische Literatursuche ca. 500 Literaturreferenzen unter Berücksichtigung der Mehrfachnennungen. In Tabelle 5 sind die Suchbegriffe für die MEDLINE und Cochrane Recherchen sowie deren Ergebnisse (Anzahl records bzw. hits) zu den beurteilten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen aufgeführt.

Durch die systematische Literaturrecherche und Literatúrauswahl gemäß den Recherche-Ein- und -Ausschlusskriterien wurden für jeden Wirkstoff bzw. jede Wirkstoffkombination Publikationen als „klinisch relevante Therapiestudien“ identifiziert, die in die Bewertung der Studienqualität und wissenschaftlichen Evidenz eingingen (Tabelle 6). Therapiestudien, in denen sowohl Migräne als auch Kopfschmerz vom Spannungstyp behandelt wurde, gingen in die Bewertung beider Kopfschmerzformen ein.

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

- * Ibuprofen Lysinat
- * Naproxen oder Naproxen-Natrium (in Dosierungen bis 220 mg)
- * Phenazon
- * Propyphenazon
- * Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Vitamin C
- * Acetylsalicylsäure + Coffein
- * Acetylsalicylsäure+ Vitamin C
- * Paracetamol + Propyphenazon + Coffein
- * Phenazon + Paracetamol + Coffein

In Anbetracht des weltweit häufigen Gebrauchs antipyretischer Analgetika ist die geringe Zahl adäquater, gut kontrollierter klinischer Studien auffallend. So konstatieren Lange und Mitarbeiter zum Beispiel, dass innerhalb der letzten 17 Jahre 9 Studien zur Kombination von Metoclopramid mit ASS publiziert wurden, zur Wirksamkeit von ASS als Monopräparat aber außer der ihren keine einzige (52). Wären in den letzten Jahren nicht einige, dem „state of the art“ entsprechende Studien publiziert worden, wäre es kaum möglich gewesen, die vorliegenden Empfehlungen in Form einer „evidenz-basierten Experten-Leitlinie“ zu erarbeiten.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Auch wenn zu berücksichtigen ist, dass die Literaturrecherchen bewusst breit angelegt waren und somit im Reviewprozess eine größere Anzahl von Publikationen aus der Bewertung der Studienqualität und wissenschaftlichen Evidenz ausgeschlossen werden mussten, steht die geringe Anzahl der als „klinisch relevant“

identifizierten Therapiestudien zur Beurteilung des Stellenwertes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zur Selbstmedikation bei Migräne und der Kopfschmerz vom Spannungstyp in deutlichem Gegensatz zur großen Zahl an publizierten Übersichtsarbeiten und Empfehlungen zu diesem Themengebiet.

Die detaillierte Bewertung der einzelnen Studien wird im einem separaten Report zu diesen Empfehlungen publiziert, der hier veröffentlicht wird. Trotzdem sollen an dieser Stelle einige besonders wichtige Punkte genannt werden:

1. Die Studienqualität von lediglich 10 Studien konnte mit „A“ bewertet werden. Diese Studien wurden alle im Zeitraum zwischen 1996 und 2003 publiziert. Da nur bewertet werden kann, was publiziert ist, trägt neben den substantiellen Fortschritten in der Studienmethodik auch ihre adäquatere Publikation zu diesem Ergebnis bei. Besondere Bemühungen zur Verbesserung der Publikationsqualität klinischer Studien, wie beispielsweise das CONSORT Statement, fallen ebenfalls in diesen Zeitraum (1, 32, 41, 64, 91, 99). Die in diesen Empfehlungen angewandten Bewertungskriterien sind aber in ihren Kernpunkten seit mehreren Jahrzehnten „state of the art“ (2, 22, 76, 96, 97) und sollten somit auch Studien gerecht werden, die schon vor längerer Zeit durchgeführt und publiziert wurden.

2. Auffallende methodische Schwachpunkte einer ganzen Reihe von Studien waren unter anderem:

- * Fehlen der a priori Definition des primären (konfirmativ zu testenden) Endpunktes und fehlende Abgrenzung sekundärer (explorativ zu analysierender) Endpunkte

- * in der Konsequenz: statistisches Testen multipler Endpunkte mit inadäquaten statistischen Methoden ohne oder mit nur unzureichender Adjustierung des gewählten Signifikanzniveaus.

- * in der Folge: Fehlinterpretation der statistischen Ergebnisse. Sehr häufig war in diesem Zusammenhang das Heranziehen von- nach explorativer Analyse- statistisch signifikanten Ergebnissen sekundärer Endpunkte zum Beleg der Wirksamkeit einer Behandlung.

- * Fehlen einer a priori Fallzahlberechnung mit der Folge zu geringer Fallzahlen (Power) (64)

- * inadäquates Studiendesign – z.B. Wahl eines Superiority- Designs zur Beantwortung einer Fragestellung der Äquivalenz zweier Behandlungen, die ein Äquivalenz- oder Non-Inferiority

Design erfordert – allerdings um den Preis einer wesentlich höheren Patientenzahl (ca. 4-fach gegenüber einem placebo-kontrollierten Superiority Design) (24, 44)

* Unzureichende Darstellung der Fragestellung, Studienmethodik, Durchführung und statistischen Analyse der Studie (z.B. fehlende oder unzureichende Angaben zur Verblindung, zum Procedere und zur Sicherstellung der Randomisierung, zu Studienabbruchern, zu Konfidenzintervallen) (23, 92)

* Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe und Beschränkung auf eine aktive Vergleichsbehandlung, für die unzutreffenderweise angenommen wird, dass ihre Wirksamkeit (in der verwandten Dosierung) nachgewiesen sei (unkritische Übertragung der Ergebnisse aus anderen Schmerzmodellen)

* Fehlen der Ergebnisse der ITT-(Intent-to-treat) Analyse bzw. ausschließliche Betrachtung der PP-(Per-Protokoll) Population (43)

3. Der therapeutische Effekt war in den älteren Studien fast immer größer als in den neueren „A“-Studien. Dieses in der Literatur oft beschriebene Phänomen wird auf verschiedene systematische Verzerrungen zurückgeführt. So kann durch ein inadäquates „allocation concealment“ der Behandlungseffekt um ca. 40% und durch ein inadäquates Randomisierungsprocedere bzw. unzureichende Verblindung um ca. 10% bzw. 17 % überschätzt werden (63, 90).

4. Die Definition des primären Endpunktes war in den verschiedenen Studien uneinheitlich. Dies erschwerte die vergleichende Beurteilung der wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit der einzelnen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen. Die Studienergebnisse wurden bewertet, wie von den Studienautoren beschrieben. Eine sehr ambitionierte Formulierung des primären Endpunktes, welcher statistisch nicht zu sichern war, ging folglich „negativ“ in die Bewertung ein.

5. Der Placeboeffekt variierte in den verschiedenen Studien stark. In den älteren war er im allgemeinen deutlich geringer, als in jenen aus den letzten Jahren.

Anmerkungen zur Verträglichkeit der Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen

Aussagekräftige Vergleichsstudien zur Verträglichkeit von rezeptfreien Analgetika bei bestimmungsgemäßer Anwendung liegen nur wenige vor. In einer neueren Studie wurde die

Verträglichkeit von Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol bei kurzfristiger Anwendung (bis zu 7 Tagen) verglichen (65). Paracetamol und Ibuprofen zeigten eine vergleichbare Verträglichkeit, die der von Acetylsalicylsäure signifikant überlegen war.

Auf einen interessanten Ansatz für eine vergleichende Evaluation der Sicherheit nichtnarkotischer Analgetika sei an dieser Stelle verwiesen (3).

Anmerkungen zu Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen

Zu einigen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sind folgende Anmerkungen zu machen:

Acetylsalicylsäure

Die Wirksamkeit von 2 Brausetabletten a 500 mg Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Migräneattacken (52) und Kopfschmerzen vom Spannungstyp (98) wurde gezeigt. Auch wenn sich diese Ergebnisse, z.B. wegen einer zu vermutenden anderen Kinetik der Anflutung der Salicylsäure, nicht vorbehaltlos auf eine andere galenische Formulierung wie beispielsweise eine Harttablette übertragen lassen, kann bei der Einnahme von 1000 mg Acetylsalicylsäure auch als Kau- oder Harttablette von einer vergleichbaren Wirkung ausgegangen werden.

Ibuprofen

Die Wirksamkeit von 200 und 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis zur Behandlung von Migräneattacken im Rahmen der Selbstmedikation wurde in einer adäquaten Studie gezeigt (49). In dieser Studie wurde eine besondere galenische Formulierung (Liquigelkapsel) geprüft, die, nach Angaben der Autoren, im Vergleich zu Harttabletten höhere Plasmaspitzenkonzentrationen in kürzerer Zeit erreichen. Inwieweit dies für die erreichte Wirkung relevant war, ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht zu beurteilen, ebensowenig die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere galenische Formulierungen oder andere Ibuprofen-Salze. Die erwartete Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen 200 mg, 400 mg und 600 mg Ibuprofen ließ sich überraschenderweise nicht zeigen (49). In einer weiteren Studie (8) waren 200 und 400 mg Ibuprofen (Harttabletten) jeweils einer Placebo Behandlung überlegen, allerdings zeigte sich auch in dieser Studie keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 400 mg Ibuprofen (Kaliumsalz)

zur Behandlung von Kopfschmerzen vom Spannungstyp wurde ebenfalls nachgewiesen (50).

Paracetamol

Die Wirksamkeit von 1000 mg Paracetamol als Einzeldosis zur Behandlung von Migräneattacken wurde nachgewiesen (56). Aufgrund der vorliegenden Studien ist es unwahrscheinlich, dass eine Einzeldosis von 500 mg Paracetamol zur Behandlung von schweren Migräneattacken ausreicht.

Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Coffein

Die Wirksamkeit der fixen Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein ist in einer Dosierung von 2 Tabletten (pro Tablette 250 mg Acetylsalicylsäure, 250 mg Paracetamol und 65 mg Coffein) pro Einzeldosis sowohl zur Behandlung von Migräneattacken als auch zur Behandlung von Kopfschmerzen vom Spannungstyp in entsprechenden klinischen Studien gezeigt worden (55, 60). In post- hoc Analysen der vorliegenden Studien zeigte sich, dass auch schwere Migräneattacken (30) und menstruationsgekoppelte Migräneanfälle mit dieser Wirkstoffkombination erfolgreich zu behandeln sind. In Deutschland steht zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung kein Kombinationspräparat mit einer identischen Zusammensetzung zur Verfügung. Es sind jedoch mehrere Präparate mit einer nur geringfügig abweichenden Zusammensetzung erhältlich. Die Einführung eines entsprechenden Präparates ist geplant

Naproxen und Naproxen-Natrium

Obwohl für den Wirkstoff Naproxen in Dosierungen ab 500 mg Einzeldosis (verschreibungspflichtig) von einer Wirksamkeit zur Behandlung verschiedener Kopfschmerzformen auszugehen ist, gibt es derzeit keinerlei wissenschaftliche Evidenz, dass die rezeptfrei erhältliche Dosierung von 200 bis 250 mg Naproxen oder Naproxen-Natrium bei der Behandlung von Migräneattacken oder von Kopfschmerzen vom Spannungstyp wirksam ist. Dies entspricht auch dem klinischen Eindruck.

Phenazon oder Propyphenazon

Obwohl der klinische Eindruck besteht, dass bei ausreichender Dosierung phenazon- oder propyphenazonhaltige Mono- oder Kombinationspräparate bei Kopfschmerzen wirksam sein können, gibt es hierfür derzeit ebenfalls keinerlei wissenschaftliche Evidenz.

Andere fixe Wirkstoffkombinationen

Obwohl der klinische Eindruck besteht, dass bei ausreichender Dosierung auch die anderen fixen Kombinationspräparate (Acetylsalicylsäure + Vitamin C oder Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Vitamin C) bei Kopfschmerzen wirksam sein können, gibt es derzeit hierfür ebenfalls keinerlei wissenschaftliche Evidenz.

Tabelle 7: Empfehlungen der DMKG zur Selbstmedikation akuter Migräneattacken mit und ohne Aura (Analgetika)

Tabelle 8: Empfehlungen der DMKG zur Selbstmedikation mit Migräne-Prophylaktika

Tabelle 9: Empfehlungen der DMKG zur Selbstmedikation bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Tabelle 10: Empfehlungen der DMKG zur Selbstmedikation bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp (andere Wirkstoffe)

Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch stellen in der Migräne- und Kopfschmerztherapie ein ernstes Problem dar. Es handelt sich dabei um einen diffusen, dumpf-drückenden oder auch pulsierenden Dauerkopfschmerz, der sich durch die tägliche oder fast tägliche Einnahme von Migränemitteln oder Analgetika entwickeln kann. In der „Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen“ der International Headache Society sind verschiedene Unterformen des übermäßigen Gebrauchs von Ergotamin, Triptanen, Analgetika, Opioiden sowie ein Übergebrauch von Schmerzmittelmischpräparaten aufgelistet. Als eines der diagnostischen Kriterien gilt wie beim Kopfschmerz durch Ergotamin- oder Triptanübergebrauch die Einnahme von Schmerzmittelmischpräparaten an mindestens 10 Tagen pro Monat regelmäßig über mindestens 3 Monate. Bei analgetischen Monopräparaten wird dagegen von der Entwicklung eines analgetikainduzierten Kopfschmerzes erst bei einer Einnahme an mehr als 15 Tagen pro Monat ausgegangen. Auf der Basis der vorliegenden Untersuchungen vertreten wir die Auffassung, dass Patienten, die über einen längeren Zeitraum überhöhte Dosierungen

von Kopfschmerz- und Migränemedikamenten einnehmen, ein höheres Risiko für die Entwicklung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen besitzen unabhängig davon, ob es sich um Mono- oder Kombinationspräparate handelt (19, 20, 35). Wichtiger als die Zusammensetzung der Präparate ist die Häufigkeit ihrer Einnahme und ihre Dosierung. Deshalb empfiehlt die DMKG grundsätzlich, alle Kopfschmerz- und Migränepreparate zur Vermeidung der Entwicklung medikamenteninduzierter Kopfschmerzen nicht länger als drei Tage hintereinander und nicht häufiger als an 10 Tagen pro Monat anzuwenden.

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der Kriterien für die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien sind von den in Deutschland zur Selbstmedikation von Kopfschmerzen verfügbaren Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen nur wenige zu empfehlen.

Bei Migräne wird als Mittel der 1. Wahl empfohlen:

Acetylsalicylsäure; Ibuprofen; Paracetamol; Kombination aus Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Coffein

Beim Kopfschmerz vom Spannungstyp wird als Mittel der 1. Wahl empfohlen: Acetylsalicylsäure; Ibuprofen; Kombination aus Acetylsalicylsäure + Paracetamol + Coffein.

Paracetamol ist Mittel der 2. Wahl

Besonders bedeutsam für die Selbstmedikation ist die Einhaltung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs der angewandten Arzneimittel und die Beachtung der Grenzen der Selbstbehandlung von Kopfschmerzen.

Literaturverzeichnis

1. Altman DG. Better reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ* 1996; 313: 570–571

2. Altman DG, Gore SM. Statistics in practice. Articles from The British Medical Journal. British Medical Association, London 1982

3. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1357–1365

4. Antes G, Bassler D, Galandi D. Systematische Übersichtsarbeiten. Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. Dt Ärztebl 1999; 96: A616-622
5. Bosse K, Kühner A. Behandlung von Kopfschmerzen verschiedenster Genese. Therapiewoche 1988; 38: 3879-3884
6. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg - codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. Cephalalgia 1994; 14: 156-161
7. Brandon RA, Eadie MJ, Curran AC, Nolan PC, Presneill JJ, Patterson MC. A new formulation of aspirin: bioavailability and analgesic efficacy in migraine attacks. Cephalalgia 1986; 6: 19-27
8. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. Headache 2001; 41: 665-679
9. Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. Cephalalgia 1996; 16: 117-123
10. Demirkaya S, Dora B, Topcuoglu MK, Ulas UH, Vural A. comparative study of magnesium, flunarizine and amitriptyline in the prophylaxis of migraine. J Headache Pain 2000; 1: 179-186
11. Diamond S. Treatment of migraine with isometheptene, acetaminophen, and dichloralphenazone combination: a double-blind, crossover trial. Headache 1976; 15: 282-287
12. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. Headache 1983; 23: 206-210
13. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 312-319
14. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Systematic reviews: identifying relevant studies for systematic reviews. Br Med J 1994; 309: 1286-1291
15. Diener HC, Kaube H, Limmroth V. A practical guide to the management of migraine. Drugs 1998; 56: 811-824
16. Diener HC, Kaube H, Limmroth V. Antimigraine drugs. J Neurol 1999; 246: 515-519
17. Diener HC, Krupp P, Schmitt T, Steitz G, Milde K, Freytag S. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine - a placebo-controlled study. Cephalalgia 2001; 21: 66-70

18. Evans M, Pollock A. A score system for evaluating random control clinical trials of prophylaxis of abdominal surgical wound infection. *Br J Surg* 1985; 72: 256–260
19. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grottemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol* 1999; 246: 802–809
20. Feinstein AR, Heinemann LAJ, Dalessio D, Fox JM, Goldstein J, Haag G, Ladewig D, O'Brien CP. Ad Hoc Review Committee: Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 457–467
21. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer, München 2001
22. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. John Wright PSG Inc, Boston: 1982
23. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J* 1986; 292: 746–750
24. Garbe E, Rohmel J, Gundert-Remy U. Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 1–7
25. Gerber WD, Schellenberg R, Thom M, Bölsche F, Wedekind W, Niederberger U, Soyka D. Cyclandelate versus propranolol in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 1995; 10: 27–35
26. Goadsby PJ. The scientific basis of medication choice in symptomatic migraine treatment. *Can J Neurol Sci* 1999; 26 Suppl 3: S20–S26
27. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–268
28. Göbel H, Soyka D, Ziegler A, Diener HC. Selbstmedikation bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *DAZ* 1995; 135: 763–778
29. Göbel H, Fresenius J, Heinze A, Dworschak M, Soyka D. Effektivität von *Oleum menthae piperitae* und von Paracetamol in der Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. *Nervenarzt* 1996; 67: 672–681
30. Goldstein J, Hoffman HD, Armellino JJ, Battikha JP, Hamelsky SW, Couch J, Blumenthal H, Lipton RB. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three randomized, placebo-

- controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine. *Cephalalgia* 1999; 19: 684–691
31. Gotzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 429–432
32. Greenhalgh T. How to read a paper – The basics of evidence based medicine. Br Med J Publishing Group, London 1997
33. Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. *J Eval Clin Pract* 1995; 1: 37–48
34. Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharm Therap* 2000; 38: 430–435
35. Haag G. Kombinationsanalgetika in der Kopfschmerztherapie. *DAZ* 1998; 138: 229–234
36. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979; ii: 326–328
37. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 9th edition. Mc Graw Hill, New York 1995
38. Helou A, Lorenz W, Ollenschlager G, Reinauer H, Schwartz FW. Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. Konsens zwischen Wissenschaft, Selbstverwaltung und Praxis. *Z Aerztl Fortbild Qualitaetssich* 2000; 94: 330–339
39. Helou A, Perleth M, Schwartz FW. Prioritätensetzung bei der Entwicklung medizinischer Leitlinien. Teil 1: Kriterien, Verfahren und Akteure: eine methodische Bestandsaufnahme internationaler Erfahrungen. *Z Aerztl Fortbild Qualitaetssich* 2000; 94: 53–60
40. Hilgers RD. Qualitätsbeurteilung von Studien zur klinischen Effektivität. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*. Schattauer, Stuttgart 2001: 89–95
41. Hill CL, LaValley MP, Felson DT. Secular changes in the quality of published randomized clinical trials in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 779–784
42. Hoernecke R, Doenicke A. Behandlung des Migräneanfalls: die Kombination Dihydroergotamintartrat und Paracetamol im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo. *Med Klin* 1993; 88: 642–648
43. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *Br Med J* 1999; 319: 670–674

44. Hwang IK, Morikawa T. Design issues in noninferiority/equivalence trials. *Drug Information J* 1999; 33: 1205–1218
45. IHS Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine (first edition). *Cephalalgia* 1991; 11: 1–12
46. IHS Committee on Clinical Trials. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache (first edition) *Cephalalgia* 1995; 15: 165–179
47. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12
48. Kalso E, Moore RA. Five easy pieces on evidence-based medicine (2). *Eur J Pain* 2000; 4: 321–324
49. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T, Cooper SA. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000; 20: 233–243
50. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu J-M H, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003; 7: 155–162
51. Lange R, Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 89–96
52. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000; 20: 663–667
53. Langemark M, Olesen J. Effervescent ASA versus solid ASA in the treatment of tension headache. A double-blind, placebo controlled study. *Headache* 1987; 27: 90–95
54. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 545–551
55. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain. *Arch Neurol* 1998; 55: 210–217
56. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results

of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Int Med* 2000; 160: 3486-3492

57. Martínez-Martin P, Raffaelli Jr E, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liano H, Leira R, Cornet ME, van Toor BSJ, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz JM and the Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001; 21: 604-610

58. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, Pietrzak MP, Silberstein SD, Lipton RB, Ramadan NM. Evidence-based guidelines for migraine headache in primary care settings: pharmacological management of acute attacks. *American Academy of Neurology* <http://www.aan.com> 2000: 1-58

59. McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford 1998

60. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 576-586

61. Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1987; 27: 392-396

62. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272: 122-124

63. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609-613

64. Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-1194

65. Moore N, Van Ganse E, Le Parc J-M, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verirere F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98

66. Murray WJ. Evaluation of aspirin in treatment of headache. *Cin Pharmacol Ther* 1964; 5: 21-25

67. Nappi G, Sandrini G, Savoini G, Cavallini A, de Rysky C, Micieli G. Comparative efficacy of cyclandelate versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Drugs* 1987; 33 Supp: 103-109

68. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995; 15: 531-535
69. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds). *The headaches*. Raven Press, New York 1993
70. Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 561-567
71. Parfitt K. Analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics - aspirin. In: Parfitt K (ed). *Martindale - The complete drug reference*; 32th edition. Pharmaceutical Press, London 1999
72. Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 1983; 3: 129-134
73. Peikert A, Wilimzig C, Kühne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257-263
74. Peters BH, Fraim CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1,000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 1983; 74: 36-42
75. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-440
76. Pocock SJ. *Clinical Trials - A Practical Approach*. John Wiley & Sons, Chichester 1983
77. Pradalier A, Vincent D. Migraine et anti-inflammatoires non-steroidiens. *Pathol Biol* 1992; 40: 397-405
78. Prescott LF. *Paracetamol (Acetaminophen). A Critical Bibliographic Review*. Taylor and Francis, London 1996
79. Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002; 22: 740-748
80. Rainsford KD (ed). *Ibuprofen - A Critical Bibliographic Review*. Taylor and Francis, London 1999
81. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-72

82. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine – how to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000
83. Sauerland S, Neugebauer E. Qualität von Meta-Analysen. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Schattauer, Stuttgart 2001: 89–95
84. Sauerland S, Galandi. Cochrane Collaboration und Cochrane Library. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Schattauer, Stuttgart 2001: 84–88
85. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471–474
86. Schachtel BP, Thoden WR, Konerman JP, Brown A, Chaing DS. Headache pain model for assessing and comparing the efficacy of over-the-counter analgesic agents. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 322–329
87. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120–1125
88. Schoenen J. Traitements antimigraineux: present et avenir. *Rev Med Liege* 1999; 54: 79–86
89. Schoenen J. Traitement des cephalées de tension. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156 Suppl 4: 4S87–4S92
90. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408–412
91. Schulz KF. The quest for unbiased research: randomized clinical trials and the CONSORT reporting guidelines. *Ann Neurol* 1997; 41: 569–573
92. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomized trials: hiding who got what. *Lancet* 2002; 359: 696–700
93. Silberstein SD, Armellino JJ, Hofman HD, Battikha JP, Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. *Clin Therap* 1999; 21: 475–491
94. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispeciality consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 2000; 54: 1553

95. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Isis Medical Media, Oxford 1998
96. Spilker B. Guide to clinical studies and developing protocols. Raven Press, New York 1984
97. Spilker B. Guide to clinical interpretation of data. Raven Press, New York 1986
98. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59-66
99. The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272: 1926-1931
100. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984; 4: 107-111
101. van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, Reints A, Ouwensloot-van der Meij MJ, Hoedemaker HG, Cohen AF. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 475-481
102. von Graffenried B, Nuesch E. Non-migrainous headache for the evaluation of oral analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 Supp: 225S-231S
103. Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Gaus W, Haag G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997; 17: 119-126
104. Waldvogel HH. Analgetika Antinozizeptiva Adjuvanzien - Handbuch für die Schmerzpraxis. 2. Auflage. Springer, Berlin 2001
105. Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain. 3th edition, Churchill Livingstone, Edinburgh 1994
106. Whitmarsch TE, Coleston-Shields DM, Steiner TH. Double-blind randomised placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 600-604
107. Wood AJ, von Graffenried B. Fluproquazone: analgesic activity in outpatients with non-migrainous headache. *Arzneim Forsch Drug Res* 1981; 31: 914-917
108. Zenz M, Jurna I. Lehrbuch der Schmerztherapie. 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001

