



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

**Randomisierte Studie zur Erforschung der Kombination
von Radiotherapie mit zwei Arten von
Akupunkturbehandlungen - ROSETTA-Studie**

Mahtab Rebecca Asadpour

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Prof. Dr. Antonius Schneider

Die Dissertation wurde am 05.04.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.10.2018 angenommen.

Danken möchte ich allen freiwilligen Patientinnen und Patienten,
meiner Betreuerin Dr. Kerstin Kessel und
meiner Doktormutter Prof. Dr. Stephanie E. Combs,
ohne die die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonders danken möchte ich meiner Mutter, Christina und Maria für ihre unglaubliche
Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	9
Abbildungsverzeichnis.....	11
Tabellenverzeichnis.....	13
1 Einleitung.....	15
1.1 Bisherige Studienlage zur Anwendung von Akupunktur.....	16
1.2 Motivation	17
1.3 Problemstellung	17
1.3.1 Randomisierte Studie zur Erforschung der Kombination von Radiotherapie mit zwei Arten von Akupunkturbehandlung (ROSETTA).....	18
1.4 Hintergrund.....	18
1.4.1 Epidemiologie von Tumorerkrankungen	19
1.4.2 Radiotherapie, ihre Nebenwirkungen und Behandlungsmöglichkeiten	19
1.4.3 Komplementäre und alternative Medizin (CAM).....	20
1.4.4 Traditionelle chinesische Medizin (TCM).....	20
1.4.5 Akupunktur.....	22
2 Methoden und Materialien.....	27
2.1 Studiendesign	27
2.1.1 Endpunkte der Studie	29
2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	29
2.1.3 Randomisierung.....	30
2.1.4 Eingangsprüfung.....	30
2.1.5 Akupunkturbehandlungen	30
2.1.6 Akupunkturgruppen	31
2.1.7 Studienende.....	33
2.2 Patientenkollektiv.....	33
2.3 Dokumentation.....	33
2.4 Statistik	33
2.4.1 Auswertung der Fragen der Fallberichte (CRF).....	34
2.4.2 Auswertung der QLQ-C30 Fragebögen.....	34

3	Ergebnisse	37
3.1	Patientendaten.....	37
3.2	Anzahl der Akupunkturbehandlungen.....	37
3.3	Auswertung der Fragebögen	38
3.3.1	Karnofsky-Index.....	38
3.3.2	Subjektive Antwort über die Lebensqualität von Patienten unter Akupunktur begleitend zur Radiotherapie.....	39
3.3.3	Auswertung der Symptomfragen der CRF´s.....	40
3.3.4	Auswertung der QLQ-C30 Fragebögen	44
4	Diskussion	55
4.1	Diskussion der Anwendbarkeit einer Akupunktur	55
4.2	Bewertung der Patientendaten	55
4.3	Bewertung der Akupunktursitzungen.....	55
4.4	Bewertung der festgelegten Akupunkturpunkte.....	56
4.5	Diskussion des Karnofsky-Index der Patienten	57
4.6	Bewertung der Ergebnisse der CRF´s und der QLQ-C30 Fragebögen.....	57
4.6.1	Bewertung der Ergebnisse bezüglich Fatigue	58
4.6.2	Bewertung der Ergebnisse bezüglich Lebensqualität.....	59
4.6.3	Bewertung der sekundären Endpunkte der Studie	60
4.6.4	Bewertung der Ergebnisse bezüglich Nausea/Emesis	60
4.6.5	Bewertung der Ergebnisse bezüglich Schmerzen	60
4.6.6	Bewertung der Ergebnisse bezüglich Insomnie.....	61
4.6.7	Bewertung der Ergebnisse bezüglich Inappetenz	61
4.6.8	Diskussion der Mamma-Karzinom-Gruppe.....	62
4.7	Bewertung der Probandenanzahl	62
4.8	Diskussion des Fehlens einer statistischen Signifikanz zwischen den Akupunkturgruppen	62
5	Zusammenfassung und Ausblick	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Publikationen.....	71

8	Anhang	73
8.1	EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Aaronson et al. 1993).....	73
8.2	Case Report Form (CRF) nach CTCAE	75
9	Lebenslauf.....	81

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

CAM	Komplementäre und alternative Medizin/Heilmethoden
CONSORT	Standardisierte Darstellung von klinischen Studien
CRF	Case Report Form, Fallbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse
Cun	Ein Cun entspricht einer Daumenbreite
EORTC	Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen
FU	Folgeuntersuchung
GERAC	German Acupuncture Trials
IQA	Interquartilsabstand
QLQ-C30	Fragebogen der EORTC zur Lebensqualität
ROSETTA	RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment
S.-V.	Sham-Akupunktur
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
V.-A.	Verum-Akupunktur

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leitbahnen des Körpers nach TCM	22
Abbildung 2: Akupunkturbehandlung	24
Abbildung 3: Flowchart der ROSETTA-Studie	28
Abbildung 4: Behandlungsschema der ROSETTA-Studie	29
Abbildung 5: Studienreport nach CONSORT	38
Abbildung 6: Subjektive Antwort zur Lebensqualität unter Akupunkturbehandlung parallel zu einer Radiotherapie in Prozent bezogen auf die Zeit.....	39
Abbildung 7: Mittelwerte der Lebensqualität zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC.....	45
Abbildung 8: Mittelwerte der Fatigue zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC.....	46
Abbildung 9: Mittelwerte von Nausea/Emesis zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC.....	48
Abbildung 10: Mittelwerte der Schmerzen zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC.....	49
Abbildung 11: Mittelwerte der Insomnie zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC.....	51
Abbildung 12: Mittelwerte der Inappetenz zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation der Verum-Akupunkturpunkte am Körper (Hempfen 1995).....	31
Tabelle 2: Lokalisation der Sham-Akupunkturpunkte am Körper (Hempfen 1995, Bahr 2009, Karner et al. 2013).....	31
Tabelle 3: Mittelwerte der Karnofsky-Indices der Studienpatienten in Prozent (%).....	38
Tabelle 4: Prozentanteil derer einer jeweiligen Gruppe, die geantwortet haben, ihre Lebensqualität unter der Akupunkturbehandlung sei besser geworden.....	39
Tabelle 5: Mittelwerte (\bar{x}) der Fatigue und deren Standardabweichungen (σ) im Verlauf der Behandlungen der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	40
Tabelle 6: Mittelwerte (\bar{x}) der Gemütslage und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	40
Tabelle 7: Mittelwerte (\bar{x}) der Kopfschmerzen und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	41
Tabelle 8: Mittelwerte (\bar{x}) der Gleichgewichtsstörung und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	42
Tabelle 9: Mittelwerte (\bar{x}) der Nausea und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	42
Tabelle 10: Mittelwerte (\bar{x}) der Emesis und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	43
Tabelle 11: Mittelwerte (\bar{x}) der Schmerzen und deren Standardabweichung im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE.....	43
Tabelle 12: Mittelwerte (\bar{x}) der Hautprobleme und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.).....	44
Tabelle 13: Mittelwerte (\bar{x}) der Lebensqualität, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC.....	45

Tabelle 14: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Lebensqualität (p-Wert > 0,05) .	45
Tabelle 15: Mittelwerte (\bar{x}) der Fatigue, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC.....	47
Tabelle 16: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Fatigue (p-Wert > 0,05).....	47
Tabelle 17: Mittelwerte (\bar{x}) von Nausea/Emesis, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC.....	48
Tabelle 18: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf Nausea/Emesis (p-Wert > 0,05)	48
Tabelle 19: Mittelwerte (\bar{x}) der Schmerzen, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC.....	49
Tabelle 20: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf Schmerzen (p-Wert > 0,05)	50
Tabelle 21: Mittelwerte (\bar{x}) der Insomnie, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC.....	51
Tabelle 22: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Insomnie (p-Wert > 0,05)	51
Tabelle 23: Mittelwerte (\bar{x}) der Inappetenz, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC.....	53
Tabelle 24: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Inappetenz (p-Wert > 0,05).....	53

1 Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich ca. 480.000 Menschen an Krebs (RKI 2016). 50-60% dieser Personen werden im Laufe ihrer Krebserkrankung strahlentherapeutisch behandelt (Kieseritzky 2014). Im Falle einer Strahlentherapie liegen für die unterschiedlichen Krebsentitäten zahlreiche Behandlungsschemata vor, welche die Behandlung der Grunderkrankung standardisiert ermöglichen und den Patienten die geeignetste Therapie zur Verfügung stellen. Wenngleich die Strahlentherapie eine nicht-invasive Behandlung darstellt und eine gute Therapie ermöglicht, geht sie mit Nebenwirkungen einher. Die Nebenwirkungen hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab, vor allem von der bestrahlten Region, dem Behandlungsvolumen, der Dosis, sowie von Begleittherapien und dem individuellen Patienten selbst. Zu den Nebenwirkungen zählen beispielsweise Fatigue, Diarrhoe, dermatologische Probleme, Nausea/Emesis und eine Verringerung der Lebensqualität (DKFZ 2009). Alle diese Nebenwirkungen stellen sowohl für den Patienten, als auch für das behandelnde Team eine Herausforderung dar und erschweren eine optimale Behandlung. Auch wenn für die unterschiedlichen Beschwerden die Möglichkeit von supportiven Therapien mit z.B. Medikamenten gegeben ist, stellt diese Option nicht immer die Beste für die Patienten dar, die oft schon zahlreiche Medikamente einnehmen. Diese Umstände können deutlich machen, warum Patienten sich vielfältig nach Alternativen und Ergänzungsmöglichkeiten zu der westlichen Schulmedizin umsehen, in der Hoffnung ihre Symptome auf andere Art und Weise zu bekämpfen. Diese Alternativen und Ergänzungen zu der Schulmedizin suchen sie häufig in komplementärer und alternativer Medizin (CAM), die in den letzten Jahren eine immer größer werdende Nachfrage erfahren hat (Horneber, Bueschel, et al. 2012, Nissen et al. 2012, Kessel et al. 2016). Dazu zählen beispielsweise Nahrungsergänzungsmittel, Physiotherapie und manuelle Medizin, sowie Homöopathie, aber auch zahlreiche Methoden der traditionellen chinesischen Medizin (TCM). Akupunktur stellt neben der Arzneitherapie, der Ernährungslehre, der Bewegungstherapie und der Massage eine der 5 Säulen der traditionellen chinesischen Medizin dar und ist eine in China seit über 2000 Jahren etablierte Methode zur Behandlung von unterschiedlichsten Krankheitsbildern. Dazu gehören vor allem verschiedene Schmerzzustände z.B. des Bewegungsapparats oder der inneren Organe, aber auch akute Symptome wie Nausea und Infektionen.

Über Jahrhunderte überlieferte Akupunkturpunkte haben sich zur Behandlung verschiedenster Beschwerden bewährt und werden heute sowohl in der östlichen, als auch in der westlichen Welt professionell angewandt. Dabei wird mit Nadeln, die einen sehr geringen Durchmesser aufweisen (z.B. 0,22 mm), an vorgesehenen Arealen ein Reiz gesetzt und die Nadel für einen definierten Zeitraum – meist zwischen 20 und 30 Minuten – an diesem Ort belassen. Die Kombination verschiedener Punkte kann in ihrer Summe

Beschwerden lindern und in mehreren Sitzungen wiederholt zur Symptomreduktion oder sogar -freiheit führen (Hempfen 1995, Bihlmaier 2009).

Die Nebenwirkungen sind dabei sehr begrenzt: Kleinere Hauteinblutungen oder –irritationen, sowie ein kurzer Schmerz beim Einstich können auftreten und werden von Patienten gut toleriert. Die Akupunktur stellt damit eine vergleichsweise nebenwirkungsarme Variante zur Bekämpfung unterschiedlichster Beschwerden dar (Zhao et al. 2011, Leung, Zhang, and Cheng 2009, White and Lewith 2003).

Um Akupunktur standardisiert bei uns einsetzen zu können, besteht die Notwendigkeit der wissenschaftlich belegten Wirksamkeit dieser Methode. Zu der Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Rückenschmerzen (Haake et al. 2007), oder Gonarthrose (Scharf et al. 2006) gibt es bereits Studien, wie im Folgenden noch weiter ausgeführt wird. Bisher sind wenige Daten zur parallelen Anwendung einer Akupunktur bei Strahlentherapie vorhanden. Inwiefern eine begleitende Akupunkturbehandlung zur Bestrahlung dem Patienten einen Vorteil bringt und die primäre Therapie positiv unterstützt, ist für interdisziplinäre Behandlungskonzepte im radio-onkologischen Umfeld noch zu erforschen.

1.1 Bisherige Studienlage zur Anwendung von Akupunktur

Im nicht-onkologischen Bereich gibt es Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur von der GERAC-Studien-Gruppe. In deren Studien wurden Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Haake et al. 2007), Kopfschmerzen (Vickers et al. 2004) und Beschwerden bei Gonarthrose (Endres et al. 2007) mit Verum-Akupunktur (richtige Akupunktur; siehe Kapitel 1.4.5.7.1) behandelt und sowohl mit einer Sham-Akupunktur-Gruppe (falsche Akupunktur; siehe Kapitel 1.4.5.7.2), als auch mit einer nicht mit Akupunktur behandelten Gruppe verglichen. Bezüglich der Symptomlinderung konnte eine Überlegenheit der Verum-Akupunkturgruppe und der Sham-Akupunkturgruppe gegenüber der nicht behandelten Gruppe bei chronischen Lendenwirbel- und Kniebeschwerden gezeigt werden. In der Studie bezüglich chronischen Spannungskopfschmerzen und Migräne wurden in den beiden Akupunkturgruppen ähnliche Ergebnisse wie in der Gruppe mit konventioneller Therapie erreicht. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde in Deutschland die Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen für eine Akupunkturbehandlung von chronischen Rückenschmerzen und Kniebeschwerden eingeführt (Endres et al. 2007).

Im radioonkologischen Bereich wurden in den letzten Jahren mehrere randomisiert kontrollierte Studien zur Symptomlinderung mittels Akupunktur durchgeführt. In den Studien wurde sich meistens auf ein Symptom eines bestimmten Patientenkollektivs beschränkt. So wurde von mehreren Gruppen die Wirksamkeit von Akupunktur bei Xerostomie unter Patienten mit Bestrahlung von Kopf- und Hals-Tumoren untersucht (Meng et al. 2012, Simcock et al. 2013). Die meisten konnten eine signifikante Verbesserung der Xerostomie im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Bezüglich Nausea und Emesis bei Patienten unter

Radiotherapie mit abdominellen Tumoren, sowie solchen der Beckenregion, konnte in mehreren Studien eine Überlegenheit der Akupunkturgruppe gegenüber der nicht mit Akupunktur behandelten Gruppe, aber kein beziehungsweise ein nur geringer Unterschied zur Sham-Akupunkturgruppe gezeigt werden (Enblom et al. 2011, Enblom et al. 2012).

Es wird ersichtlich, dass weitere randomisierte kontrollierte Studien im Bereich der Radioonkologie bezüglich Nebenwirkungsreduktion und Lebensqualitätssteigerung mittels Akupunktur erforderlich sind, um eine Aussage über deren Relevanz und Anwendbarkeit treffen zu können.

1.2 Motivation

Jeder Zweite in Deutschland erkrankt in seinem Leben an einer Tumorerkrankung. Von diesen wird die Hälfte im Laufe ihrer Erkrankung mit einer Radiotherapie behandelt. Viele dieser Patienten sehen sich im Laufe ihrer Therapie mit Nebenwirkungen konfrontiert, deren Handhabung sich häufig schwierig gestaltet. Eine schonende Methode, die Nebenwirkungen reduziert und nebenbei keine weiteren unerwünschten Effekte nach sich zieht, wäre ideal. Eine Akupunkturbehandlung stellt eine solche nebenwirkungsarme Methode dar. Sie kann – wenn sie einen positiven Effekt parallel zu einer Radiotherapie erzielen würde – Patienten für die Bekämpfung ihrer Nebenwirkungen unter Therapie angeboten werden. Außerdem kann es zu weiteren Überlegungen über die Integrierbarkeit in den klinischen Alltag anregen.

1.3 Problemstellung

Viele Patienten erhalten im Laufe ihrer Tumorerkrankung eine Radiotherapie, die mit unterschiedlichen Nebenwirkungen einhergeht. Fatigue und Lebensqualitätseinschränkung zählen zu den häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (Vogelzang et al. 1997). Aber auch Nausea/Emesis, Inappetenz und Schmerzen können sich im Laufe einer Radiotherapie ausprägen (DKFZ 2009). Manche dieser Symptome können mit Medikamenten behandelt werden. Bei anderen, wie beispielsweise der Fatigue und der Lebensqualitätseinschränkung gestaltet sich dies schwieriger. Patienten erfahren diese Symptome allerdings als große Einschränkung in ihrem täglichen Alltag. Um die Symptome bestmöglich zu minimieren, sehen sich viele Patienten zunehmend zur Ergänzung der schulmedizinischen Maßnahmen nach CAM um (Horneber, Bueschel, et al. 2012, Nissen et al. 2012, Lettner, Kessel, and Combs 2017). Das Angebot ist vielfältig und Patienten entscheiden sich aufgrund von persönlichen Vorlieben für eine Methode. Dabei erfreut sich die Akupunktur als eine Säule der TCM großer Beliebtheit (Oh et al. 2017). Sie gilt als nebenwirkungsarm und unkompliziert (Zhao et al. 2011, Leung, Zhang, and Cheng 2009, White and Lewith 2003). Eine Akupunkturbehandlung ist des Weiteren leicht umsetzbar und hält sich im Versorgungskonzept der Radiotherapie vergleichsweise kostengering (Kim et al. 2012). In Asien ist die Akupunktur eine anerkannte Methode zur Bekämpfung von Beschwerden und

Krankheiten. In der westlichen Welt wird die Akupunktur noch wenig in den klinischen Alltag integriert; vermutlich auch, weil es an umfassenden geeigneten Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur mangelt (Chien, Liu, and Hsu 2013).

Für diese Arbeit ergibt sich daraus folgende Fragestellung:

Inwiefern ergibt sich ein Unterschied zwischen einer Verum-Akupunktur im Vergleich zu einer Sham-Akupunktur begleitend zu einer Radiotherapie bezüglich einer Symptomlinderung der Nebenwirkungen beziehungsweise einer Lebensqualitätssteigerung?

Folgende Unterfragen sollen in diesem Zusammenhang geklärt werden:

- Kann eine Akupunktur parallel zur Radiotherapie die Lebensqualität von Patienten mit Tumorleiden verbessern?
- In welchem Maß kann Müdigkeit unter Radiotherapie durch eine regelmäßige begleitende Akupunkturbehandlung verringert werden?
- Kann das Nebenwirkungsprofil durch den Einsatz der Akupunktur parallel zur Radiotherapie modifiziert beziehungsweise die Intensität der Nebenwirkungen reduziert werden?
- Unterscheidet sich die Wirksamkeit einer Verum-Akupunktur von einer Sham-Akupunktur?

1.3.1 Randomisierte Studie zur Erforschung der Kombination von Radiotherapie mit zwei Arten von Akupunkturbehandlung (ROSETTA)

Zur Klärung der Fragestellung, ob sich Verum-Akupunktur von einer Sham-Akupunktur bezüglich der Nebenwirkungsreduktion und einer Lebensqualitätssteigerung unter einer Radiotherapie unterscheidet, wurde die ROSETTA-Studie am Klinikum rechts der Isar in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie in München entwickelt. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigte die Studie mit dem Ethikvotum 512/15.

In zwei randomisierten Gruppen werden Patienten, die sich einer Radiotherapie unterziehen, begleitend entweder mit Verum- oder Sham-Akupunktur behandelt und ihre Symptome und ihre Lebensqualität erfasst und ausgewertet. Der genaue Studienaufbau und das Procedere werden in dieser Arbeit erläutert.

1.4 Hintergrund

Eine Radiotherapie ist eine etablierte Methode zur Therapie von Tumorerkrankungen. Auch Akupunktur Anwendungen als eine Form der CAM haben sich in unserer westlichen Welt einen Namen gemacht. Im Folgenden werden Zusammenhänge erläutert.

1.4.1 Epidemiologie von Tumorerkrankungen

Jeder zweite in Deutschland Lebende erkrankt im Laufe seines Lebens an einer bösartigen Tumorerkrankung (RKI 2016). Jeder Vierte stirbt aufgrund einer solchen (RKI 2016). Nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen bösartige Tumorerkrankungen an zweiter Stelle der Todesursachen (Destatis 2015).

Gleichzeitig kann heute mehr als die Hälfte der Betroffenen auf eine Heilung hoffen und mehr als die Hälfte lebt fünf Jahre nach Diagnosestellung (DKFZ 2009).

Jährlich erkranken ca. 480.000 Menschen in Deutschland an einer bösartigen Tumorerkrankung (RKI 2016). Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählt neben einer Operation und Chemotherapie, auch die Radiotherapie. Letzterer unterziehen sich ca. die Hälfte der Neuerkrankten im Laufe ihres Therapieverlaufs.

1.4.2 Radiotherapie, ihre Nebenwirkungen und Behandlungsmöglichkeiten

Bei einer strahlentherapeutischen Behandlung werden mittels Linearbeschleuniger Röntgenstrahlung, sowie hochenergetische Elektronenstrahlung erzeugt. Elektronenstrahlung oder die durch Abbremsen der Elektronen entstehende Bremsstrahlung werden genutzt, um im Körper Energie zu übertragen und auf molekularer Ebene Reaktionen hervorzurufen. Dabei werden Zellen geschädigt. Nach genauer Festlegung und Planung des zu bestrahlenden Areals mittels computertomographisch erstellter Schnittbilder, kann man durch unterschiedlich kombinierte Einstrahlrichtungen und Feldgrößen die Bündelung von Strahlung in einem Zielgewebe - meistens einem Tumor - erreichen. Bei einer Bestrahlung werden aber nicht nur Tumorzellen, sondern auch umliegendes gesundes Gewebe geschädigt. Letzteres besitzt im Gegensatz zu Tumorgewebe noch die bessere Möglichkeit von eigenen Reparaturprozessen. Tumorzellen können dies in Ansätzen auch, brauchen aber deutlich länger. Man bedient sich verschiedener Mechanismen, um eine bestmögliche Heilung des gesunden Gewebes und eine Zerstörung des Tumorgewebes zu erzielen. Die Fraktionierung ist eine dieser Möglichkeiten. Dabei wird die insgesamt applizierte Strahlendosis auf kleinere Einzeldosen aufgeteilt. Dadurch lässt man dem gesunden Gewebe Zeit, sich zu regenerieren und ermöglicht gleichzeitig, dass man das Tumorgewebe zu unterschiedlichen Zeitpunkten in vulnerablen Phasen erreicht (Sauer 2010).

Je nach Zielstruktur und umgebendem Gewebe treten bei einer Radiotherapie unterschiedliche Nebenwirkungen auf. An Müdigkeit und Erschöpfung leiden die meisten Patienten (Horneber, Fischer, et al. 2012). Hinzu kommen spezifische Beschwerden: Hautareale erleiden Irritationen bis hin zu großflächigen Epitheliolysen. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beklagen Dysphagie und Xerostomie. Betroffene von gastrointestinalen Tumoren geben unter strahlentherapeutischer Behandlung häufig Inappetenz, Nausea, Emesis und Diarrhoe an. Des Weiteren können sich Schmerzen entwickeln (DKFZ 2009).

Insgesamt erfahren die Patienten auch in Summe der auftretenden Beschwerden eine Lebensqualitätseinschränkung (Pinkawa et al. 2008).

Je nach Nebenwirkung können die Behandlungsmöglichkeiten differieren. In den meisten Fällen handelt es sich um pharmakologische Substanzen wie beispielsweise Lotionen zur Kühlung der Haut, Tabletten bei Übelkeit oder Substanzen gegen Schmerzen (S2e-Leitlinie 2015). Es können allerdings auch sportliche Betätigungen in Form von Spaziergängen zur Bekämpfung der Fatigue helfen (Levin et al. 2016, Nilsen et al. 2016). Nicht immer reichen diese Möglichkeiten aus. Einige Patienten leiden trotzdem an den Nebenwirkungen der Radiotherapie, die oft belastend und Lebensqualitäts-einschränkend sind (Enblom et al. 2009).

1.4.3 Komplementäre und alternative Medizin (CAM)

Patienten, die trotz zahlreicher schulmedizinischer Möglichkeiten zur Bekämpfung von Nebenwirkungen an selbigen leiden, informieren sich zunehmend über komplementäre und alternative Heilmethoden (CAM) zur Ergänzung der bereits angewandten Therapie (Wortmann et al. 2016, Huebner et al. 2014, Micke et al. 2009). CAM umfasst eine heterogene Gruppe von Behandlungsmöglichkeiten, die zur Symptomlinderung von Beschwerden gedacht ist und wie bei der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) auf Jahrtausenden zurückliegenden Erfahrungen beruhen. Neben Letzterer zählen außerdem beispielsweise Nahrungsergänzungsmittel, Physiotherapie und manuelle Medizin, sowie Homöopathie zu den CAM.

1.4.4 Traditionelle chinesische Medizin (TCM)

Die traditionelle chinesische Medizin (TCM) gehört mit ihren 5 Säulen Arzneitherapie, Ernährungslehre, Massage, Bewegungstherapie, sowie Akupunktur und Moxibustion zu den ältesten Therapieformen. Erste Überlieferungen gehen über 4000 Jahre zurück.

„In China war es die (...) Aufgabe des Arztes die Menschen gesund zu erhalten; wenn jemand krank wurde, hatte der Arzt seine Aufgabe (...) verfehlt“ (Hecker et al. 2012). Um dies zu erreichen, wurde der Mensch ganzheitlich betrachtet und mithilfe der 5 Säulen der TCM behandelt. Die Anwendungen wurden im Sinne der Prävention durchgeführt; konnten allerdings auch zur Therapie von Krankheiten angewandt werden. Immer mehr der traditionellen Schriften werden mittlerweile von Sinologen übersetzt und ergänzen damit die oft mündlich weitergegebenen Lehren aus China zu uns in die westliche Welt. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, auch ohne der chinesischen Sprache mächtig zu sein, die Lehre der TCM zu erlernen und anzuwenden. Vor allem auch Mediziner lassen sich vermehrt zusätzlich zur Schulmedizin in der TCM ausbilden und wenden sich schwerpunktmäßig entweder einer der 5 Säulen der TCM zu, oder wenden alle 5 in ihrem Arbeitsalltag an.

1.4.4.1 Verständnis von Krankheiten und deren Entstehung in der TCM

Wie bereits erwähnt, ist es die Kunst des Arztes, die Menschen im Sinne der Prävention gesund zu halten. Nach dem Verständnis der TCM ist der Mensch Teil eines größeren Gefüges, das durch Gegensätze aufgebaut ein energiegeladenes System aufrecht erhält. Die Gegensätze werden vereinfacht durch Yin und Yang dargestellt, die schematisch gegensätzliche Paare unter sich aufteilen. So wären Paare, die sich ergänzen, Tag und Nacht, oder Himmel und Erde. Ohne den jeweiligen Partner kann keines der Paare bestehen. Dieses energiegeladene System wirkt sich auch auf den Menschen aus, der als Teil dieses Gefüges, davon beeinflusst wird.

In jedem Menschen selbst fließt eine eigene Energie, welche in der TCM Qi genannt wird. Kann sich das Qi kontinuierlich im Körper von der Mitte des Körpers in die Extremitäten ausbreiten und von diesen wieder zurückfließen, so ist das Gefüge intakt und der Mensch gesund. Das Qi fließt auf vom Körper vorgegebenen Leitbahnen, auf denen auch die Akupunkturpunkte zu finden sind (siehe Abbildung 1). Wird das System auf irgendeine Weise z.B. durch das Eindringen von pathogenen Faktoren (beispielsweise Kälte oder Hitze) gestört und der Qi-Fluss damit beeinträchtigt, resultieren Krankheiten daraus. Ziel des Arztes ist es, aus dem ganzheitlichen Verständnis abgeleitet, die Pathologie dahinter zu identifizieren und den Qi-Fluss mit einer Behandlung wieder zu normalisieren. Die diagnostischen Maßnahmen der TCM unterscheiden sich von denen der westlichen Medizin. So bedienen sich Ersterer vor allem der ganzheitlichen Anamnese und ihrer Sinneseindrücke sowie dem Aussehen der Zunge und der Qualität des Pulses des Patienten. Eine Zusammenschau der Befunde lässt dann die Herleitung einer Pathologie zu und der Arzt kann im Sinne des ergänzenden Partners eine Therapie erarbeiten. Mit einem einfachen Beispiel soll dies kurz veranschaulicht werden: Hat ein Patient Fieber, so hat er zu viel Wärme. Er braucht also Kälte. Entweder erreicht man dies, indem man Kälte von außen zuführt, oder dem Körper die Hitze entzieht. Um dies zu erreichen, hat der Arzt verschiedene Möglichkeiten im Sinne der Anwendung einer oder mehrerer der 5 Säulen der TCM zur Verfügung. Dieser Methoden kann der Arzt sich dann bedienen und so den Qi-Fluss und damit die Gesundheit wieder herstellen (Hempfen 1995).

Besonders beliebt ist bei uns von den erwähnten 5 Säulen der TCM die Akupunktur.



Abbildung 1: Leitbahnen des Körpers nach TCM

1.4.5 Akupunktur

Die Akupunktur stellt eine der 5 Säulen der TCM dar und erfreut sich in den letzten Jahren in der westlichen Welt immer größerer Beliebtheit. Ihre Ursprünge nahm sie allerdings in Asien vor über 4000 Jahren (Hempfen 1995).

1.4.5.1 Geschichte der Akupunktur

Die Akupunktur kann bis ins 2. Jahrhundert vor Christus in ersten schriftlichen Erwähnungen zurückverfolgt werden. Hier wurden erstmals die Lehre und Anwendungen beschrieben. Anfängen in Asien und in ersten Schriften im 3. Jahrhundert von Huang Fumi detailliert festgehalten, kam die Akupunktur im 17. Jahrhundert nach Europa. Von Amsterdam, über Paris, verbreitete sich die Akupunktur dann im 19. Jahrhundert bis nach Deutschland. Versuche zur Wirksamkeit der Akupunktur wurden auch damals schon vom französischen Arzt Louis Berlioz in der Schmerztherapie durchgeführt. Durchsetzen konnte sich die Akupunktur allerdings erst viel später in unserer westlichen Welt; wohl daher rührend, dass die traditionelle chinesische Medizin ein von uns differentes Anschauungsbild des menschlichen Körpers hat (Hempfen 1995).

1.4.5.2 Anwendungsgebiete der Akupunktur und ihr Stellenwert

Inzwischen hat die Akupunktur ihren Weg zu uns in die westliche Medizin gefunden und wird zahlreich angeboten. Auch wenn Erfahrungsberichten zufolge die Akupunktur deutliche Wirkungen zeigt, so mangelt es doch an wissenschaftlich belegter Evidenz. In Asien wird die Akupunktur für die Bekämpfung zahlreicher Leiden angewandt; so reicht die Spanne des Einsatzes von gastrointestinalen, über urologische und gynäkologische Beschwerden bis hin zu nervalen Problemen. Egal, ob zur kurzfristigen Symptomlinderung, oder zur Bekämpfung von chronischen Beschwerden, die Akupunktur hat ihren seit Jahrtausenden bestehenden Stellenwert in der östlichen Welt (Bihlmaier 2009). Sicherlich soll die Akupunktur die etablierte Schulmedizin bei uns keineswegs ablösen, vielmehr soll analysiert werden, inwiefern eine Kombination der beiden eine bestmögliche Symptomlinderung schaffen kann. Für die etablierte Anwendung bedarf es an Studien, die die Wirksamkeit der Akupunktur belegen. Für spezielle Leiden gibt es diese bereits (Haake et al. 2007, Vickers et al. 2004, Endres et al. 2007), für zahlreiche andere fehlt es bislang an wissenschaftlicher Evidenz.

1.4.5.3 Vorgehensweise bei einer Akupunkturbehandlung

Durch die traditionelle chinesische Medizin erprobt, wurden über die Jahre hinweg über 350 Akupunkturpunkte beschrieben, die bei dedizierten Beschwerden und Erkrankungen als Therapie zum Einsatz kommen. Dabei ist immer eine Kombination verschiedener Punkte vorgesehen, um ein bestmögliches Ansprechen zu erzielen. Die genaue Lokalisation der jeweiligen Punkte ist anatomisch explizit beschrieben, sodass jeder erfahrene Anwender die Punkte identifizieren kann (Bihlmaier 2009).

Bei einer Akupunkturbehandlung wird nach Erfassen der Anamnese und der Diagnostik eine individuelle Therapie für den Patienten erarbeitet. Steht ein Konzept mit einer Auswahl von 5-15 Akupunkturpunkten fest, werden die Nadeln von einem geübten Akupunkteur nach Desinfektion der Haut gesetzt (siehe Abbildung 2) und zwischen 20 und 30 Minuten an Ort und Stelle belassen und danach entfernt. Die Behandlungen werden je nach Notwendigkeit zwischen 7-15 Mal wiederholt - mit einem jeweils wöchentlichen oder halb-wöchentlichen Abstand. Bei der Anwendung der Akupunkturpunkte geht es darum, durch den Nadelreiz einen Einfluss auf den Qi-Fluss (siehe 1.4.4.1) des Körpers zu nehmen und diesen damit wieder in geregelte Bahnen zu lenken. Die Wiederholungen sind deswegen notwendig, weil ein nicht intakter Qi-Fluss zur Regeneration Zeit sowie wiederholte Impulse braucht. Je nach Beschwerdezeitraum ist dies über ein kürzeres oder längeres Intervall notwendig.



Abbildung 2: Akupunkturbehandlung

1.4.5.4 Theorien zur Wirkungsweise der Akupunktur

Es existieren zahlreiche Theorien zur Wirkungsweise der Akupunktur. Final geklärt ist diese allerdings bis heute nicht. Es werden neurophysiologische und systemische Wirkungen postuliert. So wird eine lokale Wirkung über Freisetzung von Neurotransmittern sowie durch eine Änderung der regionalen Perfusion am Injektionsort der Nadel beschrieben. Außerdem erklärt man sich die Wirkung über eine kompetitive ascendierende Hemmung der Weiterleitung von Informationen auf Rückenmarksebene. Des Weiteren spielt eine Hemmung der descendierenden Bahnen im Mittelhirn und eine Endorphinfreisetzung aus dem Hypothalamus eine Rolle. Die systemische Wirkung ergibt sich aus der Kombination der vorher Genannten, indem durch die Weiterleitung des Nadelreizes Endorphine ausgeschüttet werden und der Serotoninspiegel gesteigert wird (Bihlmaier 2009). Es lässt sich außerdem durch den Nadelreiz eine vegetative sympaticotone Wirkung auslösen, je nach dem, wie stark sich der Nadelreiz darstellt. Eine hormonelle Wirkung wird ebenfalls beschrieben. So lässt sich mit einer Akupunktur der Serumkortisolspiegel steigern (Napadow et al. 2008).

1.4.5.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen einer Akupunkturbehandlung

Die Nebenwirkungen einer Akupunkturbehandlung sind überschaubar. Es kann zu einem kurzen Schmerz beim Einstich sowie zu Hautreizungen kommen. Des Weiteren können kurzzeitige Nervenirritationen oder kleinere Blutergüsse auftreten. Schwerere Komplikationen wie dauerhafte nervale Schäden, oder gar Organverletzungen treten bei korrekter Anwendung nicht auf.

Kontraindikationen für eine Akupunkturbehandlung sind die Ablehnung durch den Patienten, Hautveränderungen an der vorgesehenen Einstichstelle, sowie eine verlängerte Blutungszeit, oder eine starke Thrombozytopenie (Bihlmaier 2009).

1.4.5.6 Radiotherapie in Kombination mit Akupunktur

Während einer strahlentherapeutischen Behandlung können zahlreiche Nebenwirkungen abhängig von dem behandelten Areal auftreten. Hinzu kommen häufig Fatigue und in Summe der auftretenden Beschwerden auch eine Einschränkung der Lebensqualität. Einzelne dieser Symptome lassen sich mithilfe von Akupunktur lindern beziehungsweise eliminieren. Daraus abgeleitet ergibt sich die Idee der Ergänzung der strahlentherapeutischen Behandlung mit einer Akupunktur zur Symptomlinderung der durch die erste Therapie entstehenden Nebenwirkungen (Asadpour, Meng, et al. 2016). In einzelnen Studien wurden spezielle Symptome unter Radiotherapie bei einer parallelen Behandlung mit Akupunktur bereits beleuchtet (Simcock et al. 2013, Enblom et al. 2012, Meng et al. 2012, Lu et al. 2012, Balk et al. 2009).

1.4.5.7 Akupunktur für Studienzwecke

Zur Erforschung der Wirksamkeit der Akupunktur hat sich zur besseren Verblindung der Kontrollgruppe eine Anwendung mit Nadeln etabliert, welche sich von der traditionellen chinesischen Akupunktur unterscheidet. Dies wird im Weiteren näher erläutert. Für die beiden Akupunkturarten haben sich die Namen Verum-Akupunktur und Sham-Akupunktur durchgesetzt.

1.4.5.7.1 Verum-Akupunktur

Bei dem Begriff Verum-Akupunktur handelt es sich v.a. für Studienzwecke um die Umschreibung der traditionellen chinesischen Akupunktur, wie sie laut der TCM auch in der westlichen Welt gelehrt und angewendet wird.

1.4.5.7.2 Sham-Akupunktur

Die Sham-Akupunktur stellt eine falsche Akupunktur dar. Bei ihrer Anwendung werden Punkte genadelt, die in der traditionellen chinesischen Medizin keine Entsprechung, oder beschriebene Wirksamkeit besitzen und außerhalb der Leitbahnen liegen. Trotzdem werden gewöhnliche Akupunkturnadeln verwendet, die auch mit einer gewissen Eindringtiefe gesetzt werden. Diese dient der besseren Verblindung der Studienpatienten (Bahr 2009).

2 Methoden und Materialien

Im Folgenden sind die genauen Methoden und verwendeten Materialien der für die Studie relevanten Rahmenbedingungen näher erläutert.

2.1 Studiendesign

Die ROSETTA-Studie ist eine klinische Phase II Studie, für deren Umsetzung ein Ethikantrag gestellt wurde (Asadpour, Kessel, Bruckner, et al. 2017). Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigte diese Studie mit dem Ethikvotum 512/15.

Insgesamt sollten 74 Patienten rekrutiert werden. Diese wurden in zwei Akupunkturgruppen zu je 37 Patienten randomisiert. Die Studie rekrutierte in zwei Abschnitten. Nach den ersten 30 Patienten wurde eine Zwischenauswertung vorgenommen. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der Zwischenauswertung dargelegt, die einen entscheidenden Baustein für die weitere Studiendurchführung darstellen und damit als Ergebnisse einer Pilotstudie gewertet werden können.

Nach dem Einschluss in die Studie und der Eingangsprüfung wurden die Patienten in eine der beiden Gruppen randomisiert (siehe Abbildung 3). Je nach Zuordnung sind die Patienten in den folgenden Wochen entweder mit Verum- oder Sham-Akupunktur von einem erfahrenen Akupunkteur behandelt worden. In der ersten Woche ihrer Radiotherapie erhielten die Patienten zwei Akupunkturbehandlungen, ab der zweiten Woche eine wöchentliche Behandlung. Vor der ersten, der vierten und letzten Akupunktursitzung, sowie 6 Wochen nach Behandlung erhielten die Patienten den standardisierten QLQ-C30 Fragebogen (siehe Anhang). Dieser wird von der europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen (EORTC) herausgegeben (Aaronson et al. 1993, Fayers et al. 2001). Er dient der Erfassung von Beschwerden, Funktionseinschränkungen, dem Gesundheitsstatus und der Lebensqualität onkologischer Patienten. Der QLQ-C30 Bogen wird als multidimensionaler Fragebogen gehandhabt, der über zehn Subskalen ausgewertet wird. Außerdem wurden die Patienten bei ihrer Eingangsprüfung und jeder Akupunktursitzung zu ihren Symptomen und Gefühlen befragt, was anhand der allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) in Fallformularen (CRF) erfasst wurde (siehe Anhang). Die Erfassung der Beschwerden wurde durch den Akupunkteur vorgenommen. Dieser war bezüglich der Randomisierung der Patienten nicht verblindet. Zudem wurde der Karnofsky-Index bei jedem Patientenbesuch bestimmt. Eine schematische Darstellung der Behandlungen ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

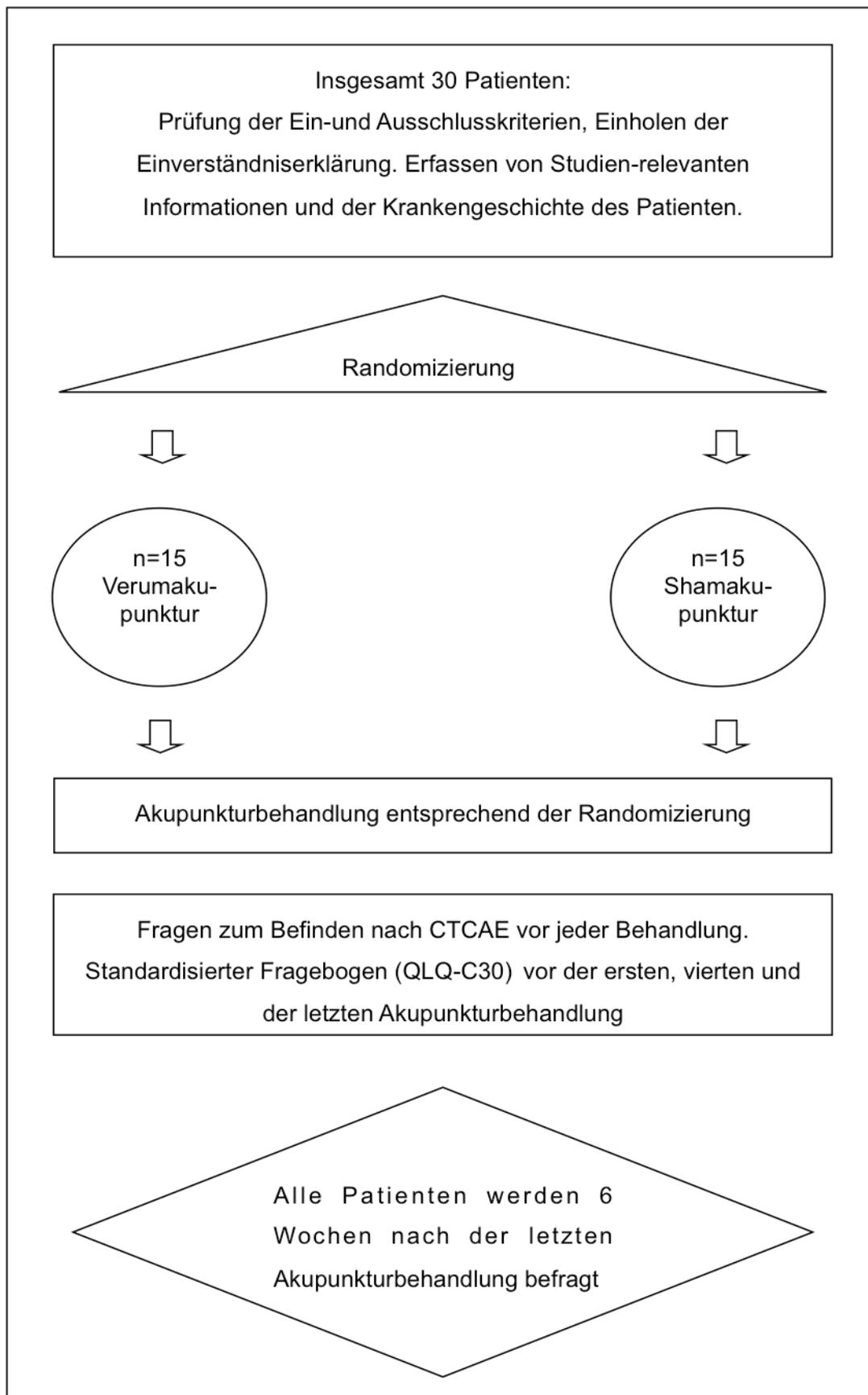


Abbildung 3: Flowchart der ROSETTA-Studie

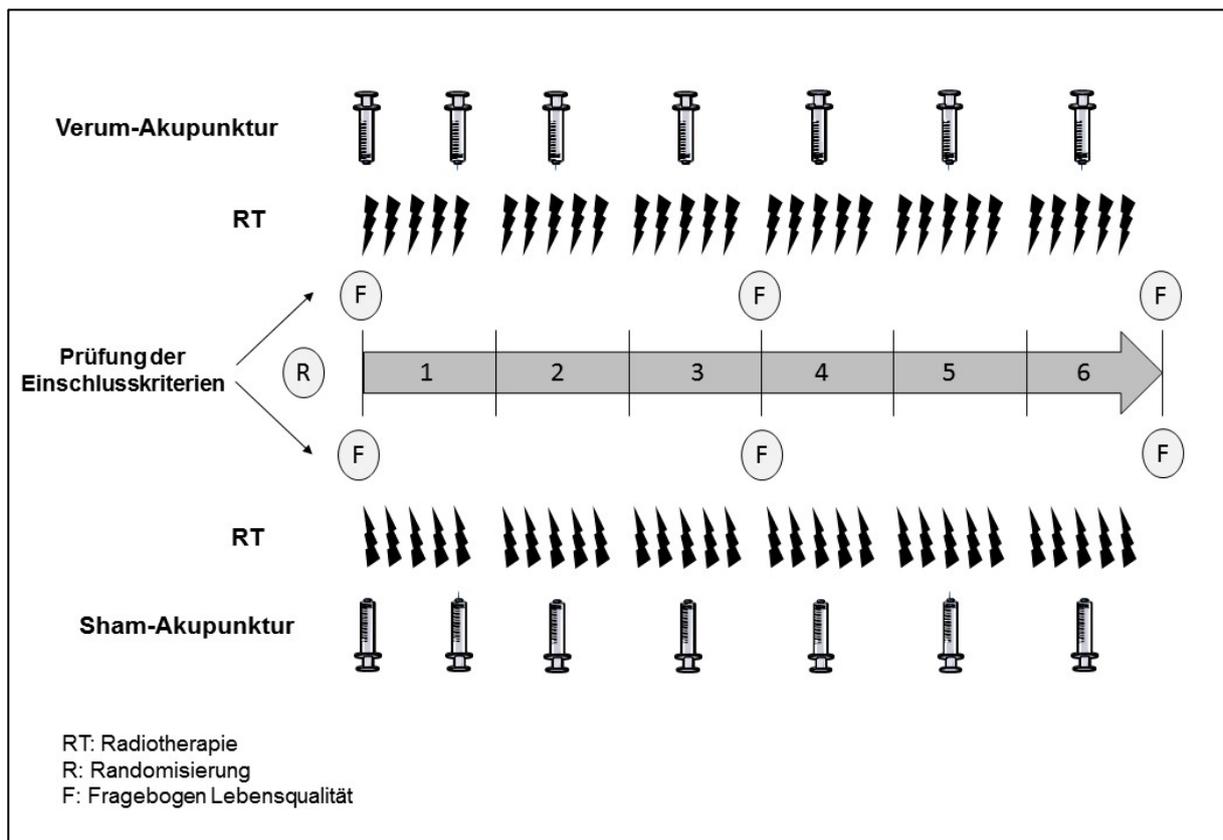


Abbildung 4: Behandlungsschema der ROSETTA-Studie.

2.1.1 Endpunkte der Studie

In der ROSETTA-Studie wurden als Hauptendpunkte die Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion von Fatigue festgelegt. Sekundäre Endpunkte stellten die Symptomlinderung von Schmerzen, Nausea und Emesis sowie von Insomnie und Inappetenz dar (Asadpour, Kessel, Bruckner, et al. 2017).

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien waren eine strahlentherapeutische Behandlung, Volljährigkeit, die Fähigkeit des Patienten die Studie und ihre Folgen zu verstehen sowie eine unterschriebene Einverständniserklärung vorausgesetzt.

Ausschlusskriterien beinhalteten jegliche Kontraindikationen für eine Akupunkturbehandlung, eine bekannte Koagulopathie oder therapeutische Antikoagulation mit einer Blutungszeit größer 4 Minuten oder einer Thrombozytenzahl unter 50.000 pro Mikroliter, sowie eine fehlende Compliance. Des Weiteren zählten eine Hautkrankheit an den zu akupunktierenden Stellen, eine Weigerung an der Studie teilzunehmen, sowie die Teilnahme an einer konkurrierenden Studie zu den Ausschlusskriterien. Eine gleichzeitige Akupunkturbehandlung war nicht mit der Teilnahme an der Studie vereinbar, eine frühere Akupunkturbehandlung stellte kein Ausschlusskriterium dar.

2.1.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte mittels einer hausintern entwickelten Funktion, welche die Patienten durch eine Zufallsfunktion einer der beiden möglichen Gruppen zuteilte. Diese Zuordnung erfolgte durch die Generierung einer Zahl zwischen 0 und 1; alle Werte unter 0.5 wurden Gruppe A unterstellt, alle Werte über oder gleich 0.5 wurden Gruppe B zugewiesen. Nach der Zuteilung aller Patienten wurde eine Überprüfung durch die Funktion durchgeführt, die sicherstellte, dass beide Gruppen die gleiche Anzahl an Patienten aufwiesen. Traf dies nicht zu, wurden zufällig auserwählte Patienten der anderen Gruppe zugeordnet, bis ein Gleichstand erreicht war. Diese Zufallsfunktion erfüllte die Kriterien eines Zufallsgenerators.

2.1.4 Eingangsprüfung

Bei der Eingangsprüfung war die medizinische Vorgeschichte, die bestehenden Beschwerden, sowie die aktuelle Medikation und der Karnofsky-Index zu erheben. Außerdem wurde nach anderen komplementären Behandlungen gefragt und der QLQ-C30 Fragebogen durch die Patienten ausgefüllt. Abschließend wurde jeweils eine Untersuchung nach den Richtlinien der TCM durchgeführt. Diese erste Untersuchung war mindestens 2 Tage vor der ersten Akupunkturbehandlung angesetzt.

2.1.5 Akupunkturbehandlungen

Die Patienten wurden entweder mit einer Verum- oder Sham-Akupunktur behandelt. In beiden Gruppen fanden in der ersten Woche der Radiotherapie zwei Akupunktursitzungen statt, in den darauffolgenden Wochen je eine Akupunkturbehandlung (siehe Abbildung 3). Je nach Tumorentität und daraus resultierenden Bestrahlungssitzungen wurden die Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl von Akupunktursitzungen behandelt. Die meisten erhielten sieben Akupunktursitzungen in insgesamt sechs Wochen Radiotherapie. Die Akupunktursitzung fand in den Räumlichkeiten der Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar in München statt, sodass zusätzliche Wege vermieden werden konnten. Die Patienten wurden auf Untersuchungsliegen platziert und während der Akupunkturbehandlung mit leichten Decken zugedeckt. Nach Entkleiden der für die Akupunktur benötigten Körperstellen und anschließender Inspektion der Region, wurden durch den erfahrenen Akupunkteur die genauen Akupunkturpunkte aufgesucht und die Nadeln nach einer Hautdesinfektion korrekt platziert. Dafür wurde der Patient auf ein Kommando hin gebeten kurz und kräftig einzuatmen, sodass die Nadeln in einer gezielten Bewegung in die Haut und schließlich weiter vorgeschoben werden konnten. Durch das Atemkommando konnte der kurze Stich durch die Haut schmerzarm vollzogen werden. Die Einmalnadeln mit einem Durchmesser von 0.22 mm und einer Länge von entweder 13 mm oder 25 mm wurden nach 20 bis 30 Minuten Verweildauer mit einer raschen Bewegung entfernt und sachgerecht entsorgt. Nach dem Entfernen der jeweiligen Nadeln wurde durch den Akupunkteur kurze Zeit mit einem

sterilen Tupfer Druck auf die Einstichstelle ausgeübt; so konnten eventuell aufgetretene kleine Hautblutungen komprimiert werden.

2.1.6 Akupunkturgruppen

Je nach Randomisierung wurden die Patienten entweder mit Verum- oder Sham-Akupunktur behandelt. In jeder Gruppe wurden pro Akupunktursitzung 10 Nadeln gesetzt. Die genauen Lokalisationen der gestochenen Nadeln sind im Folgenden aufgeführt. Dabei entspricht die Maßeinheit Cun einer Daumenbreite des Patienten.

2.1.6.1 Akupunkturpunkte der Verum-Gruppe und deren Lokalisation

Tabelle 1: Lokalisation der Verum-Akupunkturpunkte am Körper (Hempfen 1995)

Akupunkturpunkt	Lokalisation am Körper
PC 6	2 Cun proximal der Handgelenksbeugefalte zwischen den Sehnen der Musculi palmaris longus et flexor carpi radialis
S 36	3 Cun unterhalb der Patellaunterkante und 1 Cun fibular der Tibiakante
L 8	3 Cun unterhalb L 9 am Hinterrand der Tibia
L 9	In einer Vertiefung unterhalb des Condylus medialis der Tibia bei gebeugtem Knie
R 4	Am inneren Rand des Ansatzes der Achillessehne schräg unterhalb des Malleolus medialis
R 6	Direkt unterhalb der Spitze des Malleolus medialis, 0,5 Cun unterhalb der unteren Grenze

Die Akupunkturpunkte PC 6, S 36, L 8 und L 9 wurden bilateral gestochen; R 4 und R 6 unilateral.

2.1.6.2 Akupunkturpunkte der Sham-Gruppe und deren Lokalisation

Tabelle 2: Lokalisation der Sham-Akupunkturpunkte am Körper (Hempfen 1995, Bahr 2009, Karner et al. 2013)

Akupunkturpunkt	Lokalisation am Körper
8 Sham Punkte am Thorax	Jeweils 4 Akupunkturpunkte pro Seite in der Medioaxillarlinie unterhalb der 6. und oberhalb der 12. Rippe
1. Sham-Punkt an der unteren Extremität	2 Cun proximal des Malleolus medialis an der Tibiaoberfläche (ohne Periostkontakt, Nadeln in Richtung Knie zeigend)
2. Sham-Punkt an der unteren Extremität	6 Cun proximal des Malleolus medialis an der Tibiaoberfläche (ohne Periostkontakt, Nadeln in Richtung Knie zeigend)

2.1.6.3 Wirkungsweisen der einzelnen Akupunkturpunkte

Jeder Akupunkturpunkt hat zahlreiche Wirkungsweisen und in Kombination mit anderen ein noch breiteres Wirkungsfeld. Im Folgenden werden die Hauptaufgaben der Punkte skizziert (Hempfen 1995, Bihlmaier 2009).

Der Akupunkturpunkt PC 6 hat die Aufgabe das Qi zu regulieren. Er harmonisiert und sediert. Außerdem bekämpft er Nausea und daraus folgend auch Emesis. In der traditionellen chinesischen Medizin wird dieser Umstand dadurch erklärt, dass PC 6 aufsteigendes Yang absenken kann. Der Punkt kann des Weiteren Schmerzen stillen, indem er eingedrungene Pathogene wie z.B. Hitze eliminiert. Er ist auch bei Schlaflosigkeit empfehlenswert und kann Ängste minimieren. Darüber hinaus hat er besondere Qualifikationen im Sinne der TCM, da er als Verknüpfungs- und Verbindungspunkt mit anderen Punkten spezielle Wirkungen entfalten kann.

S 36 ist für die Qi-Harmonisierung gut geeignet. Er kann als „Kraft-Spender“ gesehen werden, da er das Qi auffüllt und ergänzt. Bei Müdigkeit, Mattigkeit und Kräfteverfall kommt der Punkt daraus folgend zum Einsatz. Außerdem kann er Kopfschmerzen einschränken. Als Vereinigungspunkt anderer Punkte hat er eine besondere Qualifikation.

L 8 beseitigt Schmerzen und Funktionsstörungen v.a. im uro-gynäkologischen Bereich. Als Punkt der L-Leitbahn und - in den Worten der TCM - als Punkt der Mitte kann er Qi bereitstellen und mit der Qualifikation als Spaltspunkt ist er gut für die Beseitigung von Akutzuständen.

Der Akupunkturpunkt L 9 wirkt auf das Qi und Schmerzen regulierend und ist hilfreich gegen Inappetenz. Außerdem hilft er allgemein bei chronischen Erkrankungen. In der TCM spricht man davon, dass der Punkt die Mitte stärkt und innere Feuchtigkeit ausleitet. Als Vereinigungspunkt weist er darüber hinaus eine besondere Qualifikation auf.

R 4 ist bei Nausea, Brechreiz sowie Inappetenz anzuwenden. Er hilft auch bei Müdigkeit und Depression, sowie Entzündungsreaktionen. Als Verknüpfungspunkt hat er Verbindung zur gekoppelten Leitbahn und kann diese dadurch positiv beeinflussen.

R 6 ist wirksam bei Inappetenz und Schmerzen. Des Weiteren hilft er bei Schlaflosigkeit sowie Müdigkeit und kann Unruhe- und Angstzustände beseitigen. In der TCM erklärt man dies so, dass der Akupunkturpunkt R 6 das Yin nährt und den Geist beruhigt. Außerdem kann der Punkt kühlend z.B. bei Hautreaktionen wirken. Er hat auch regulierende Einflüsse auf Gleichgewichtsstörungen. Als Verbindungspunkt hat er eine besondere Funktion im Rahmen der TCM.

Die Sham-Akupunkturpunkte liegen außerhalb der Leitbahnen, auf denen die Verum-Akupunkturpunkte liegen und haben keine Funktion oder Wirkung in der traditionellen

chinesischen Medizin. Gleichwohl verlaufen die eigentlichen Verum-Akupunkturbahnen nah benachbart an diesen Punkten entlang.

2.1.7 Studienende

Sechs Wochen nach Ende der Strahlentherapie und der Akupunkturbehandlungen wurden die Patienten nochmal einbestellt. Sie wurden gebeten, den QLQ-C30 Fragebogen auszufüllen, womit sie dann die Studienteilnahme beendet hatten.

2.2 Patientenkollektiv

Jeder Patient, der in der Radioonkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München ab März 2016 bis einschließlich September 2016 behandelt wurde und der Interesse an einer Akupunkturbehandlung hatte, hatte die Möglichkeit an der Studie teilzunehmen. Es wurde vorausgesetzt, die Einschluss- beziehungsweise Ausschlusskriterien zu erfüllen, sowie mit der Teilnahme an der Studie, der Randomisierung und der Verblindung bezüglich der Gruppenzuteilung einverstanden zu sein. Nach rechtmäßiger Aufklärung und schriftlicher Einwilligung, wurden die Patienten in eine der beiden Gruppen randomisiert. Die Zuteilung war nur dem behandelnden Akupunkteur bekannt.

2.3 Dokumentation

Für jeden Patienten wurde eine eigene Akte angelegt. Diese beinhaltete die unterschriebene Einwilligungserklärung, die Eingangsprüfung, sowie alle ausgefüllten QLQ-C30 Fragebögen und die Erfassung der Beschwerden nach CTCAE vor jeder Akupunkturbehandlung. Letztere wurden vom Untersucher nach Befragung des Patienten ausgefüllt (siehe Anhang). Die QLQ-C30 Fragebögen füllten die Patienten selbständig aus. In der Akte wurde auch das Studienende vermerkt. Es existierte ein Formular für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (AE), oder ernststen unerwünschten Ereignissen (SAE). Die Akten werden in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Klinikums rechts der Isar in München sachgemäß gelagert und für mindestens 10 Jahre aufgehoben.

2.4 Statistik

Für die statistischen Überlegungen wurden verschiedene Berechnungen mit Excel vorgenommen. Die Anzahl der Akupunkturbehandlungen der einzelnen Patienten wurde deskriptiv abgehandelt. Beim Karnofsky-Index wurden jeweils Mittelwerte der einzelnen Gruppen bestimmt. Die Auswertung der einzelnen Fragebögen wird im Folgenden näher erläutert.

2.4.1 Auswertung der Fragen der Fallberichte (CRF)

Gefragt wurde nach Fatigue, Schmerzen, dermatologischen Beschwerden, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen, Nausea/Emesis, sowie der Gemütslage. Anhand der Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) wurden durch den Untersucher mittels Fragen an den Patienten Punktwerte bezüglich der Symptomlast vergeben. Je nach dem, wie ausgeprägt ein Symptom sich darstellt, kann ein Punktwert zwischen 0 und 5 aus der Tabelle abgelesen werden. Umso ausgeprägter ein Symptom vorhanden ist, desto höher ist die Zahl. Mithilfe dieser Einordnung der Symptomlast sind Mittelwerte der zwei Studiengruppen bezüglich der verschiedenen Symptomintensitäten nach CTCAE beziehungsweise der anderen Antwortmöglichkeiten gebildet worden. Außerdem wurde jeweils die Standardabweichung berechnet.

2.4.2 Auswertung der QLQ-C30 Fragebögen

Der QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Fragen. Bei 28 von 30 Fragen wird der Patient gebeten, Zutreffendes aus einer vierstufigen Untergliederung anzukreuzen. Bei den letzten beiden Fragen hat der Patient die Möglichkeit aus einer siebenstufigen Unterteilung zu wählen (siehe Anhang). Es werden sowohl Fragen zu einzelnen Symptomen und Funktionseinschränkungen, als auch zum Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität gestellt. Die Auswertung der QLQ-C30 Fragebögen erfolgte in mehreren Schritten (Aaronson et al. 1993). Zur Verfügung standen die ausgefüllten Fragebögen der ersten, vierten und der letzten Akupunkturbehandlung, sowie der 1. Folgeuntersuchung. Der multidimensionale Fragebogen wird in zehn Subskalen unterteilt, die einzeln betrachtet werden. Zuerst wurden die Punktwerte der einzelnen Skalen, deren Erfassung sich teilweise aus mehreren Fragen zusammensetzt, nach denen von der EORTC vorgegebenen Richtlinien für jeden Patienten errechnet (Fayers et al. 2001).

Danach wurden aus diesen Punktwerten Mittelwerte für die beiden Akupunkturgruppen gebildet und jeweils die Standardabweichung, sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) bestimmt.

Außerdem wurde jeweils die Differenz der einzelnen Werte der beiden Gruppen zwischen dem vierten und ersten Besuch, als auch zwischen dem siebten und ersten Besuch gebildet und ausgehend von diesen Werten der einzelnen Patienten eine mediane Differenz angegeben (medianes Δ Besuch_{1/4}; medianes Δ Besuch_{1/7}). Für diesen jeweiligen Median wurde außerdem ein Interquartilsabstand (IQA) berechnet.

Abschließend wurde mittels des Mann Whitney U Tests berechnet, ob eine statistische Signifikanz der Unterschiede der beiden Gruppen vorliegt. Der Mann Whitney U Test stellt einen nicht parametrischen Test zur Prüfung eines Unterschieds zweier unabhängiger Gruppen dar. Für die Testung des Unterschieds wurden in jeder Gruppe Differenzen zweier Werte einer Skala gebildet; einmal zwischen dem Wert aus der Berechnung des vierten

Besuchs und des ersten Besuchs und in einer zweiten Rechnung zwischen den Werten des siebten und des ersten Besuchs. Im Anschluss wurden aus den 30 errechneten Werten Ränge gebildet und auf diese Rangwerte der Mann Whitney U Test auf die zwei Gruppen angewendet. Mit dem Signifikanzlevel ($\alpha=0.05$) und der Stückzahl einer Gruppe konnte dann in einer vorgegebenen Tabelle zum Mann Whitney U Test ein Wert nachgesehen werden. Für das Vorliegen einer statistischen Signifikanz musste der aus der Tabelle ermittelte Wert größer sein, als der aus dem Mann Whitney U Test errechnete Wert.

Bei der Interpretation der Daten der QLQ-C30 Fragebögen war das im folgenden Beschriebene zu beachten. Alle untersuchten Elemente wurden nach Errechnung in einer Skala mit Werten zwischen 0 und 100 angegeben, wie von der EORTC vorgegeben. Die einzelnen Punktwerte der untersuchten Elemente waren allerdings unterschiedlich zu interpretieren. Ein hoher Wert in einer Symptomskala gab eine Verschlimmerung der Symptome an. Ein hoher Wert in der Lebensqualitätsskala sprach dagegen für eine hohe Lebensqualität.

3 Ergebnisse

Die folgenden Abschnitte befassen sich mit genauen Angaben zu den Patienten, sowie den Ergebnissen der Fragebögen und deren Auswertung. Die Ergebnisse umfassen die detaillierte Auswertung von 30 Patienten, die in die Zwischenevaluation der Studie eingeflossen sind. Die Zwischenauswertung erfolgte plan- und protokollgemäß.

3.1 Patientendaten

Insgesamt wurden 30 Patienten randomisiert. 15 Patienten wurden der Verum-Gruppe, 15 der Sham-Akupunkturgruppe zugeteilt. Von den 30 Teilnehmern waren 27 weibliche, 3 waren männliche Probanden. Das entspricht einem Frauenanteil von 90%. Von den weiblichen Probanden hatten 20 ein Mamma-Karzinom. Damit waren 67% der Teilnehmer Mamma-Karzinom-Patienten. Die restlichen 10 der 30 Patienten wiesen unterschiedliche Karzinomentitäten auf: drei Glioblastome, ein Mundboden-Karzinom, ein Larynx-Karzinom, ein Ösophagus-Karzinom, ein Prostata-Karzinom, ein Zervix-Karzinom, ein Angiosarkom des Schädels und ein Sarkom des Oberschenkels.

Die 30 Patienten hatten ein medianes Alter von 57 Jahren.

3.2 Anzahl der Akupunkturbehandlungen

Alle 30 Studienpatienten erhielten 2 Akupunkturbehandlungen. Einer der Probanden schied danach aus zeitorganisatorischen Gründen seiner selbst aus. Ein weiterer erhielt insgesamt 3 Akupunkturbehandlungen, weil danach seine Radiotherapie beendet war, weitere 3 Patienten nahmen an insgesamt 4 Akupunkturbehandlungen teil, da auch sie danach die Radiotherapie absolviert hatten. Die restlichen 25 Patienten erhielten insgesamt 7 Akupunktursitzungen. Zur Folgeuntersuchung erschienen insgesamt 23 Patienten (siehe Abbildung 5). Die Berechnungen zu den Ergebnissen der einzelnen Akupunktursitzungen, die in den Abbildungen mit Besuchen betitelt wurden, sind dementsprechend nach Probandenzahl berechnet.

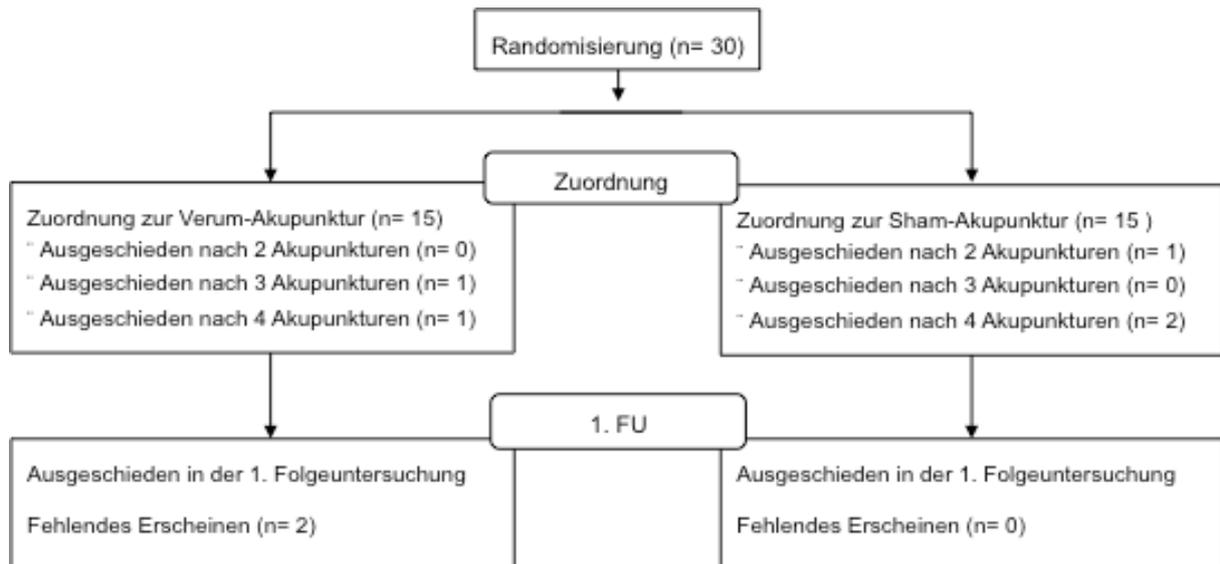


Abbildung 5: Studienreport nach CONSORT

3.3 Auswertung der Fragebögen

Anhand der Patientenangaben bezüglich der Symptomlast sowie den QLQ Fragebögen wurden die folgenden Ergebnisse generiert.

Bis auf die Folgeuntersuchung, bei der 7 Bögen nicht zurückgegeben wurden, wurden alle Fragebögen dem Studienarzt übergeben. Alle der zurückgegebenen Fragebögen wurden vollständig ausgefüllt. Keiner der Patienten entwickelte unerwünschte Nebenwirkungen durch die Akupunktur.

3.3.1 Karnofsky-Index

Tabelle 3: Mittelwerte der Karnofsky-Indices der Studienpatienten in Prozent (%)

	1.Besuch	2.Besuch	3.Besuch	4.Besuch	5.Besuch	6.Besuch	7.Besuch
S.-A.	87	87	86	86	87	86	87
V.- A.	87	89	89	90	89	89	89

Der Mittelwert des Karnofsky-Index blieb in den beiden Akupunkturgruppen nahezu gleich. In der Sham-Gruppe war der Ausgangswert vor der ersten Akupunkturbehandlung und der letzte Wert identisch. In der Verum-Akupunkturgruppe gab es einen minimalen Anstieg. Insgesamt befanden sich alle Studienteilnehmer auf einem sehr hohen Leistungsniveau. Laut Definition hatten sie die Möglichkeit normale Aktivitäten durchzuführen und eine geringe Symptomausprägung aufzuweisen.

3.3.2 Subjektive Antwort über die Lebensqualität von Patienten unter Akupunktur begleitend zur Radiotherapie

Die Frage bezüglich der Lebensqualität wurde allen Patienten im Rahmen der CRF's gestellt, wenn sie zur Akupunkturbehandlung erschienen. Die folgende Graphik gibt einen Verlauf der Lebensqualität unter Akupunkturbehandlung über die Wochen hinweg an. Hier handelte es sich um einen Prozentanteil der Patienten, die in den jeweiligen Gruppen geantwortet hatten, dass ihre Lebensqualität unter der Akupunkturbehandlung besser geworden sei.

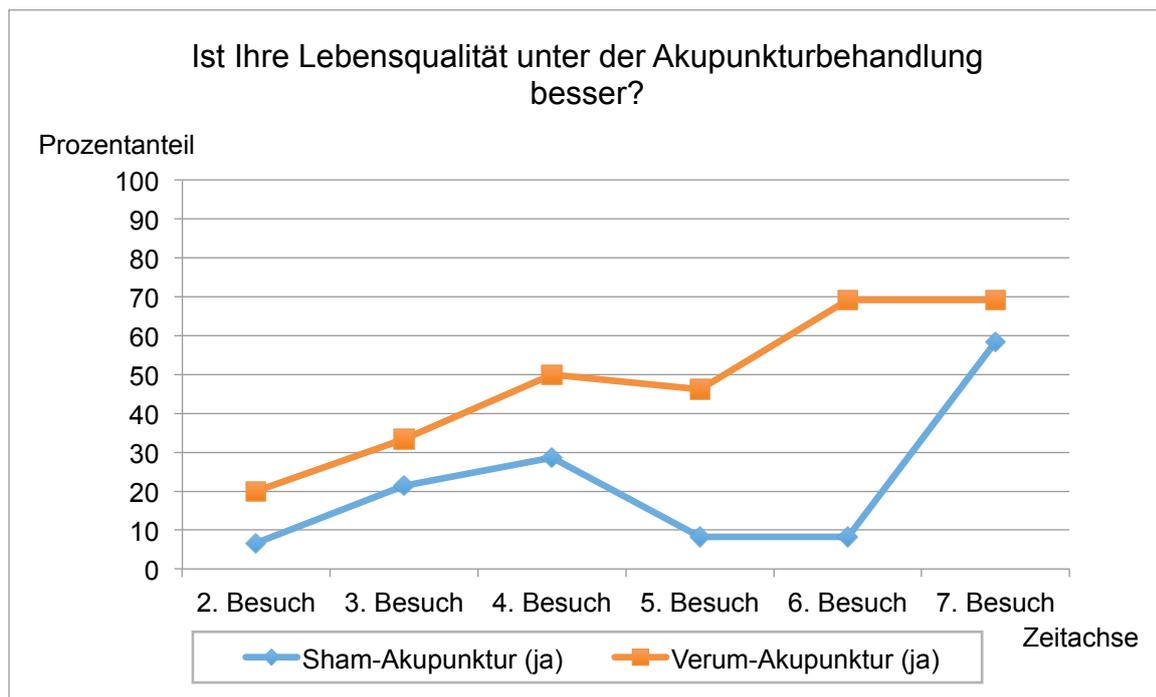


Abbildung 6: Subjektive Antwort zur Lebensqualität unter Akupunkturbehandlung parallel zu einer Radiotherapie in Prozent bezogen auf die Zeit

Tabelle 4: Prozentanteil derer einer jeweiligen Gruppe, die geantwortet haben, ihre Lebensqualität unter der Akupunkturbehandlung sei besser geworden

	2. Besuch	3. Besuch	4. Besuch	5. Besuch	6. Besuch	7. Besuch
Sham-Akupunktur	6.67%	21.43%	28.57%	8.33%	8.33%	58.33%
Verum-Akupunktur	20%	33.33%	50%	46.15%	69.23%	69.23%

Zu erkennen ist, dass die Lebensqualität der Patienten auf die subjektive Frage hin vom zweiten bis zum vierten Besuch in beiden Gruppen anstieg. Der Prozentanteil derer, die eine bessere Lebensqualität angegeben hatten, war in der Verum-Akupunkturgruppe größer. Vom

vierten bis zum sechsten Besuch nahm die Lebensqualität in der Sham-Gruppe ab, bis zum siebten Besuch nahm sie wieder zu. In der Verum-Gruppe sank die Lebensqualität zwischen dem vierten und fünften Besuch, danach stieg sie wieder an. Insgesamt war über den Wochenverlauf zu sehen, dass die Lebensqualität in der Verum-Gruppe besser war, als in der Sham-Gruppe.

3.3.3 Auswertung der Symptomfragen der CRF's

Die Werte nach CTCAE reichen von null bis fünf. Umso höher sich ein Wert für ein Symptom darstellt, umso schwerer ist dieses Symptom ausgeprägt.

3.3.3.1 Fatigue

Tabelle 5: Mittelwerte (\bar{x}) der Fatigue und deren Standardabweichungen (σ) im Verlauf der Behandlungen der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.6	0.49	0.6	0.49	0.71	0.59	0.93	0.46
V.-A.	0.53	0.62	0.4	0.49	0.35	0.48	0.77	0.58

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	1.08	0.49	1.08	0.46	1.17	0.55
V.-A.	0.75	0.6	1.55	0.5	0.85	0.53

In der Sham-Akupunkturgruppe nahm die Fatigue nach CTCAE über die Besuche hinweg stetig zu. Die Standardabweichung blieb konstant. Die Fatigue in der Verum-Gruppe nahm bis zum dritten Besuch ab, stieg dann bis zum sechsten Besuch an und fiel bis zur siebten Akupunkturbehandlung wieder ab. Die Standardabweichung war mit der in der Sham-Akupunkturgruppe vergleichbar.

3.3.3.2 Gemütslage

Tabelle 6: Mittelwerte (\bar{x}) der Gemütslage und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ

S.-A.	0.4	0.49	0.3	0.47	0.43	0.62	0.57	0.62
V.-A.	0.47	0.62	0.3	0.47	0.4	0.71	0.5	0.63

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.58	0.64	0.42	0.49	0.75	0.72
V.-A.	0.62	0.62	0.54	0.63	0.46	0.63

Die Gemütslage in der Sham-Akupunkturgruppe blieb über die ersten Behandlungen hinweg relativ konstant und wurde bis zum letzten Besuch hin negativer. In der Verum-Gruppe zeigte sich die Gemütslage zuerst konstant, wurde dann ab dem vierten Besuch schlechter und wurde bis zur letzten Akupunkturbehandlung wieder besser. Verglichen mit dem Ausgangswert war die Gemütslage der Sham-Akupunkturgruppe zu Ende der Radiotherapie schlechter als zu Beginn. In der Verum-Gruppe zeigte sich eine ähnliche Gemütslage wie zu Beginn. Die Standardabweichung war in beiden Gruppen vergleichbar hoch.

3.3.3.3 Kopfschmerzen

Tabelle 7: Mittelwerte (\bar{x}) der Kopfschmerzen und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.27	0.44	0.2	0.4	0.14	0.35	0.07	0.26
V.-A.	0.2	0.4	0.07	0.25	0.07	0.25	0.14	0.35

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.33	0.47	0.25	0.43	0.33	0.47
V.-A.	0	0	0.17	0.37	0.15	0.36

In der Sham-Akupunkturgruppe reduzierten sich die Kopfschmerzen bis zum vierten Besuch und nahmen dann bis zum siebten Besuch zu. In der Verum-Akupunkturgruppe zeigte sich zuerst ein Rückgang der Symptome und dann ein diskreter Anstieg. Die Standardabweichung war in der Verum-Gruppe etwas geringer als in der Sham-Gruppe.

3.3.3.4 Gleichgewichtsstörung

Tabelle 8: Mittelwerte (\bar{x}) der Gleichgewichtsstörung und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.13	0.34	0.07	0.25	0.14	0.35	0.15	0.35
V.-A.	0.13	0.34	0.13	0.34	0	0	0.07	0.26

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.17	0.37	0	0	0.17	0.37
V.-A.	0.15	0.36	0.31	0.46	0.08	0.27

Gleichgewichtsstörungen in der Sham-Akupunkturgruppe waren im Verlauf ähnlich gering ausgeprägt. In der Verum-Akupunkturgruppe zeigte sich beim fünften und sechsten Besuch ein diskreter Anstieg der Symptome, welcher beim siebten Besuch rückläufig war. Die Standardabweichung der beiden Gruppen war nahezu vergleichbar.

3.3.3.5 Nausea

Tabelle 9: Mittelwerte (\bar{x}) der Nausea und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.07	0.25	0.2	0.4	0.07	0.26	0.14	0.35
V.-A.	0.13	0.34	0.13	0.34	0.13	0.34	0.21	0.41

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.08	0.28	0.17	0.37	0.08	0.28
V.-A.	0.27	0.45	0.17	0.37	0.23	0.42

Die Nausea in der Sham-Akupunkturgruppe zeigte sich gering ausgeprägt auf ähnlichem Niveau. In der Verum-Akupunkturgruppe zeigte sich die Nausea zunächst konstant, nahm dann zu und viel wieder ab. Sie zeigte beim siebten Besuch einen höheren Wert als zu Beginn der Radiotherapie mit begleitender Akupunkturbehandlung. Die Standardabweichung war bezogen auf die Werte in beiden Gruppen hoch. In der Verum-Gruppe zeigte sich tendenziell eine höhere Standardabweichung.

3.3.3.6 Emesis

Tabelle 10: Mittelwerte (\bar{x}) der Emesis und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0	0	0	0	0	0	0	0
V.-A.	0	0	0	0	0	0	0	0

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0	0	0	0	0	0
V.-A.	0	0	0.08	0.27	0	0

Emesis trat bis auf bei einem Probanden in der Verum-Akupunkturgruppe vor dem sechsten Besuch nicht auf.

3.3.3.7 Schmerzen

Tabelle 11: Mittelwerte (\bar{x}) der Schmerzen und deren Standardabweichung im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach CTCAE

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.4	0.49	0.47	0.5	0.35	0.48	0.43	0.5
V.-A.	0.53	0.62	0.3	0.47	0.42	0.49	0.64	0.48

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.33	0.47	0.83	0.69	0.75	0.72
V.-A.	0.31	0.46	0.69	0.61	0.54	0.63

Schmerzen nahmen zu Ende der Behandlung in der Sham-Akupunkturgruppe zu. In der Verum-Akupunkturgruppe zeigten sich die Schmerzen schwankend einmal mehr einmal weniger ausgeprägt. Beim letzten Besuch hatten sie wieder die Intensität wie zu Anfang. Die Standardabweichung der beiden Gruppen zeigte sich vergleichbar hoch.

3.3.3.8 Hautproblem

Tabelle 12: Mittelwerte (\bar{x}) der Hautprobleme und deren Standardabweichung (σ) im Verlauf der Behandlung der Sham-Akupunkturgruppe (S.-A.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.)

	1.Besuch		2.Besuch		3.Besuch		4.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.4	0.49	0.13	0.34	0.21	0.56	0.21	0.41
V.-A.	0.2	0.4	0.3	0.47	0.47	0.5	0.29	0.45

	5.Besuch		6.Besuch		7.Besuch	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
S.-A.	0.75	0.43	1.08	0.49	1	0.41
V.-A.	0.38	0.49	0.62	0.62	0.77	0.58

Hautprobleme nahmen in der Sham-Akupunkturgruppe bis zum vierten Besuch ab und stiegen dann bis zum letzten Besuch stetig an. In der Verum-Akupunkturgruppe nahmen die Hautbeschwerden bis zum dritten Besuch zu, fielen dann ab und nahmen dann bis zur letzten Akupunkturbehandlung an Intensität zu. In der Verum-Gruppe zeigte sich beim letzten Besuch ein geringerer Wert, als in der Sham-Gruppe. Die Standardabweichung war in beiden Gruppen vergleichbar hoch.

3.3.4 Auswertung der QLQ-C30 Fragebögen

Bei der Interpretation der Daten der QLQ-C30 Fragebögen war das im folgenden Beschriebene zu beachten. Alle untersuchten Elemente wurden nach Errechnung in einer Skala mit Werten zwischen 0 und 100 angegeben, wie von der EORTC vorgegeben. Die einzelnen Punktwerte der untersuchten Elemente waren allerdings unterschiedlich zu interpretieren. Ein hoher Wert in einer Symptomskala gab eine Verschlimmerung der Symptome an. Ein hoher Wert in der Lebensqualitätsskala sprach dagegen für eine hohe Lebensqualität. Alle Fragebögen die im Rahmen der Akupunkturbehandlungen ausgegeben wurden, sind vollständig ausgefüllt zurückgegeben worden.

3.3.4.1 Lebensqualität

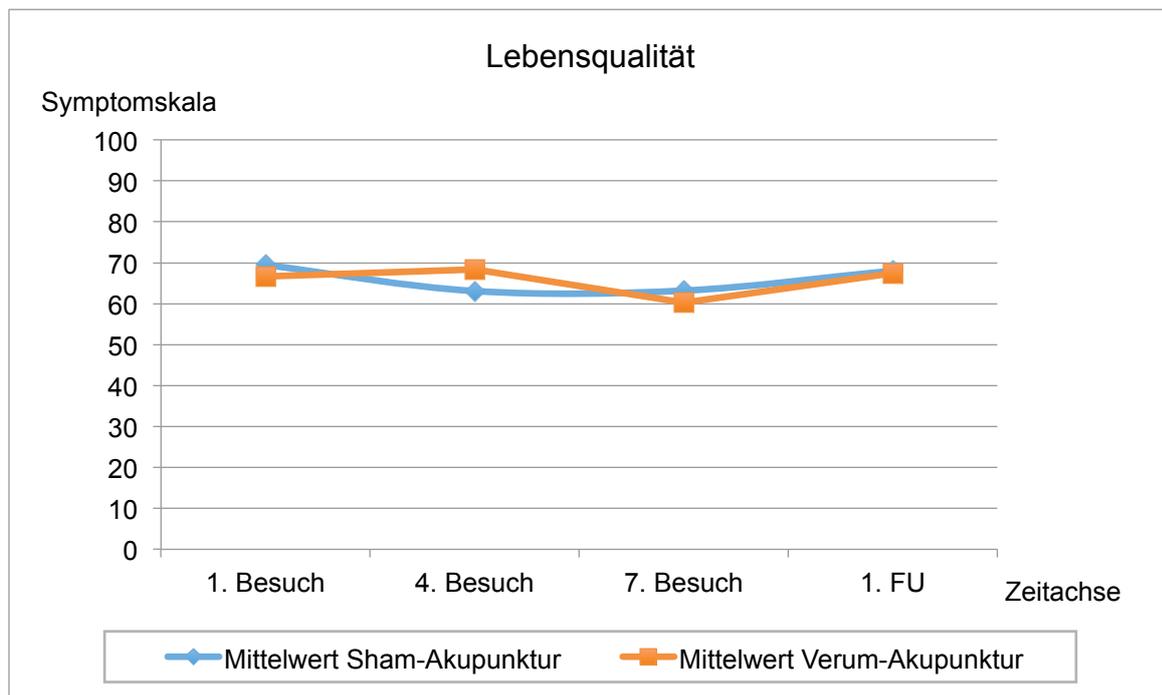


Abbildung 7: Mittelwerte der Lebensqualität zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC

Tabelle 13: Mittelwerte (\bar{x}) der Lebensqualität, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC

	Sham-Akupunktur				Verum-Akupunktur			
	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU
\bar{x}	69.44	63.1	63.19	68.06	66.67	68.45	60.26	67.42
σ	15.11	16.58	17.17	15.9	21.52	16.12	20.45	14.85
Median	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	66.67	58.33	66.67
IQA	16.67	27.08	10.42	20.83	33.33	14.58	16.67	16.67

Tabelle 14: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Lebensqualität (p-Wert > 0,05)

	Sham-Akupunktur	Verum-Akupunktur
Medianes Δ Besuch $_{1/4}$	- 4.17	- 4.17
IQA Besuch $_{1/4}$	14.58	16.67
Medianes Δ Besuch $_{1/7}$	- 8.33	- 16.67
IQA Besuch $_{1/7}$	14.58	33.33

Die Lebensqualität der Sham-Akupunkturgruppe nahm vom ersten Besuch bis zum letzten Besuch hin ab. In der ersten Folgeuntersuchung, die ca. 6 Wochen nach Beendigung der

Radiotherapie stattfand, hatte die Lebensqualität der Sham-Gruppe nahezu das Ausgangsniveau vor der Behandlung erreicht.

Die Standardabweichung dieser Gruppe bei den einzelnen Besuchen zeigte nur geringe Unterschiede.

Die Verum-Akupunkturgruppe startete mit einem niedrigeren Wert der Lebensqualität als die Sham-Gruppe. Bis zum vierten Besuch stieg die Lebensqualität der Verum-Akupunkturgruppe an, fiel dann wieder ab und stieg in der ersten Folgeuntersuchung über den Ausgangswert an. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests konnte keine statistische Signifikanz (p -Wert $> 0,05$) bezüglich der Unterschiede gezeigt werden.

3.3.4.2 Fatigue

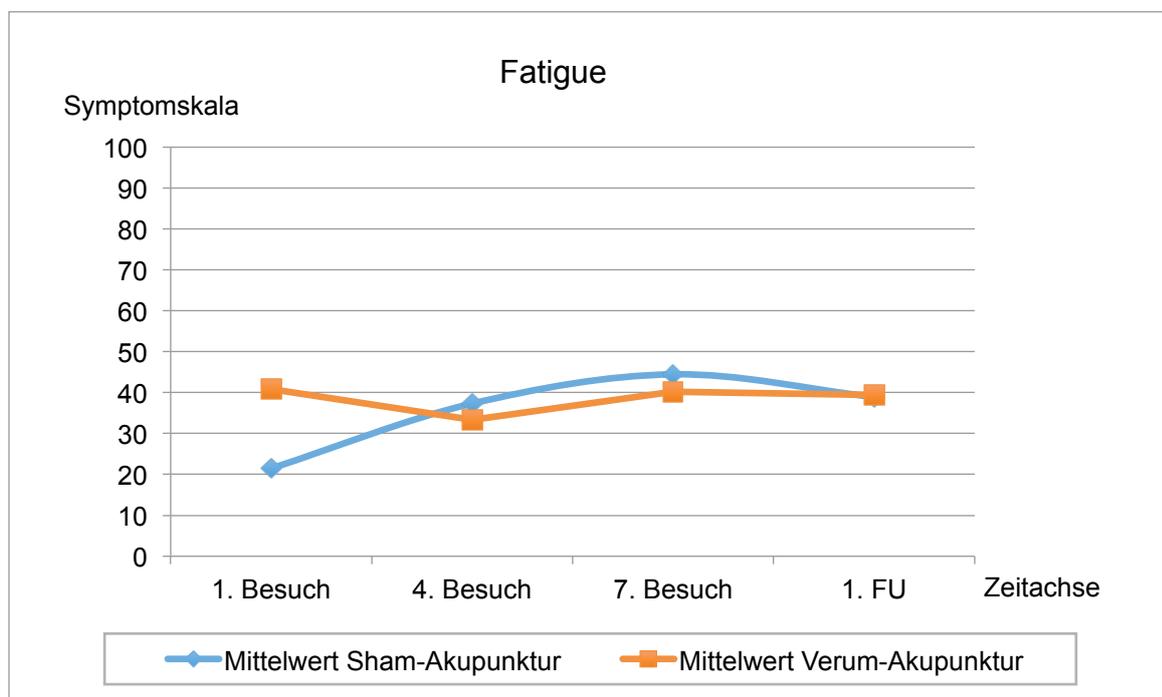


Abbildung 8: Mittelwerte der Fatigue zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC

Tabelle 15: Mittelwerte (\bar{x}) der Fatigue, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC

	Sham-Akupunktur				Verum-Akupunktur			
	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU
\bar{x}	21.48	37.3	44.44	38.89	40.74	33.33	40.17	39.39
σ	14.33	12.32	21.28	21.99	30.81	19.7	26.34	25.67
Median	22.22	33.33	50	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33
IQA	11.11	16.67	27.78	0	50	22.22	33.33	27.78

Tabelle 16: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Fatigue (p-Wert > 0,05)

	Sham-Akupunktur	Verum-Akupunktur
Medianes Δ Besuch $_{1/4}$	16.67	0
IQA Besuch $_{1/4}$	30.56	27.78
Medianes Δ Besuch $_{1/7}$	16.67	0
IQA Besuch $_{1/7}$	33.33	44.44

Die Fatigue in der Sham-Akupunkturgruppe nahm von der ersten Akupunktursitzung bis zur Letzten stetig zu. Nach Beendigung der Radiotherapie und der parallelen Akupunktur nahm die Fatigue wieder ab, erreichte aber nicht den Ausgangswert.

In der Verum-Akupunkturgruppe, die mit einem höheren Punktwert bezüglich der Fatigue startete als die Sham-Gruppe, sank der Mittelwert die Fatigue betreffend bis zum vierten Besuch ab, stieg dann bis zur letzten Akupunktursitzung wieder an und hielt sich in der ersten Folgeuntersuchung konstant. Die Standardabweichung war in der Gruppe, die Verum-Akupunktur erhielt, größer als die der Sham-Gruppe. Auch der Median der Differenzen zwischen dem vierten und ersten, beziehungsweise zwischen dem siebten und ersten Besuch spiegelte das eben Beschriebene wieder. In der Sham-Gruppe nahm die Fatigue zum Ausgangswert hin zu und in der Verum-Gruppe zeigte sich keine Differenz zum Ausgangswert bezogen auf den Median. Es ergab sich keine statistische Signifikanz (p-Wert > 0,05).

3.3.4.3 Nausea/Emesis

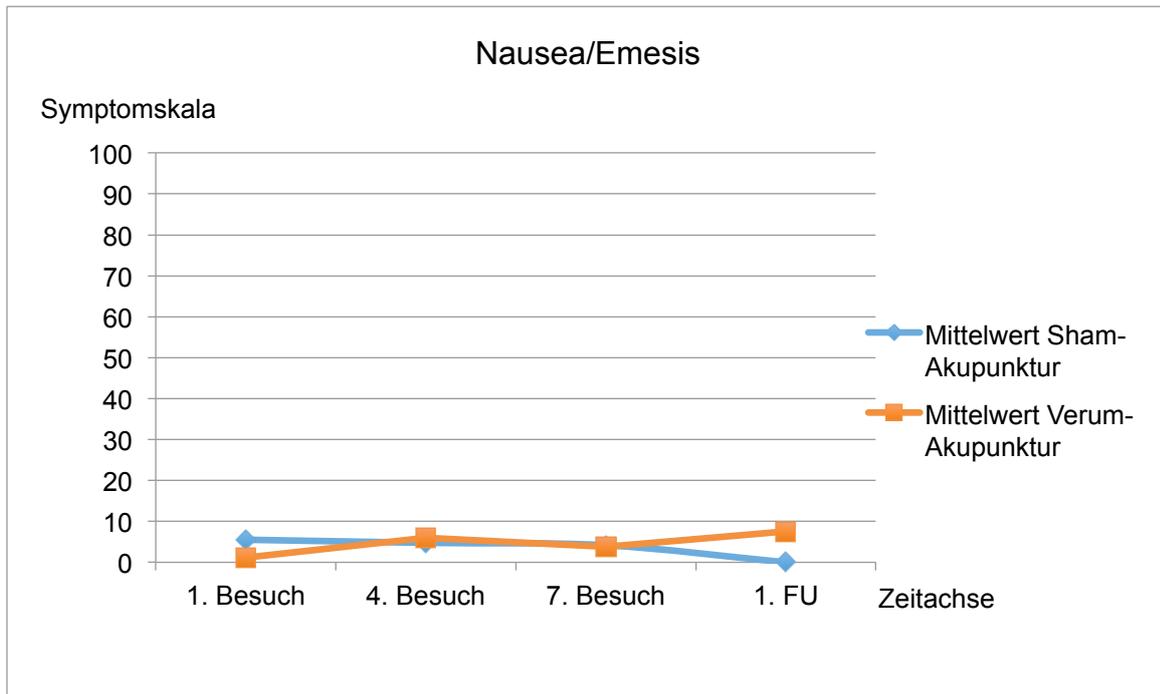


Abbildung 9: Mittelwerte von Nausea/Emesis zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC

Tabelle 17: Mittelwerte (\bar{x}) von Nausea/Emesis, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC

	Sham-Akupunktur				Verum-Akupunktur			
	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU
\bar{x}	5.56	4.76	4.17	0	1.11	5.95	3.85	7.58
σ	14.49	7.53	7.22	0	4.16	10.17	7.02	23.96
Median	0	0	0	0	0	0	0	0
IQA	0	12.5	4.17	0	0	12.5	0	0

Tabelle 18: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf Nausea/Emesis (p -Wert > 0,05)

	Sham-Akupunktur	Verum-Akupunktur
Medianes Δ Besuch $_{1/4}$	0	0
IQA Besuch $_{1/4}$	0	0
Medianes Δ Besuch $_{1/7}$	0	0
IQA Besuch $_{1/7}$	0	0

In der Sham-Akupunkturgruppe sanken Nausea/Emesis über den gesamten Verlauf ab. In der Verum-Gruppe stiegen Nausea/Emesis bis zum vierten Besuch an und fielen dann bis

zum siebten Besuch. In der Folgeuntersuchung war ein Anstieg zu verzeichnen. Die Standardabweichung zeigte sich bis auf beim ersten Besuch sowie in der Folgeuntersuchung vergleichbar. Sowohl bei den einzelnen Besuchen, als auch bei Berechnung der Differenzen ergab sich in beiden Gruppen ein Median von 0. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (p -Wert $> 0,05$).

Bis auf einen Patienten der Sham-Gruppe täglich und einen Patienten der Verum-Gruppe einmal wöchentlich zur Chemotherapie hat keiner der Patienten Antiemetika eingenommen.

3.3.4.4 Schmerzen

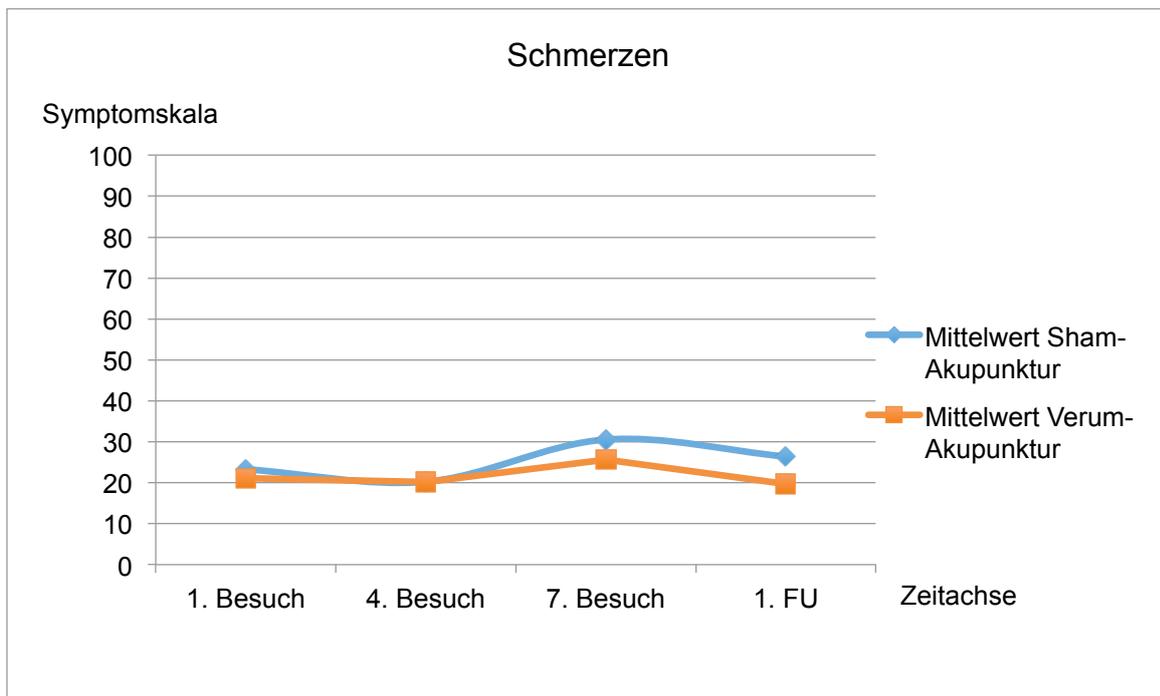


Abbildung 10: Mittelwerte der Schmerzen zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC

Tabelle 19: Mittelwerte (\bar{x}) der Schmerzen, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC

	Sham-Akupunktur				Verum-Akupunktur			
	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU
\bar{x}	23.33	20.24	30.56	26.39	21.11	20.24	25.64	19.7
σ	22.61	25.34	23.41	27.6	26.85	19.08	22.28	18.56
Median	16.67	16.67	33.33	16.67	0	16.67	16.67	33.33
IQA	41.67	29.17	37.7	54.17	33.33	33.33	50	33.33

Tabelle 20: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf Schmerzen (p -Wert $> 0,05$)

	Sham-Akupunktur	Verum-Akupunktur
Medianes Δ Besuch $_{1/4}$	0	0
IQA Besuch $_{1/4}$	12.5	16.67
Medianes Δ Besuch $_{1/7}$	0	16.67
IQA Besuch $_{1/7}$	20.83	16.67

In der Sham-Akupunkturgruppe reduzierten sich die Schmerzen vom ersten bis zum vierten Besuch, stiegen bis zum letzten Besuch im Vergleich zur Verum-Akupunkturgruppe deutlich an und nahmen bis zur ersten Folgeuntersuchung wieder ab. Der Ausgangswert wurde nicht wieder erreicht.

Vom ersten bis zum vierten Besuch nahmen die Schmerzen in der Verum-Gruppe ab, nahmen bis zur letzten Akupunktursitzung wieder zu und erreichten nach Beendigung der Behandlung einen niedrigeren Wert als vor der Behandlung. Die Standardabweichung war in beiden Gruppen sehr hoch. Im Median blieben in der Sham-Akupunkturgruppe die Schmerzen bis zur vierten Behandlung konstant und nahmen dann zu. In der Verum-Gruppe stieg der Median bis zum vierten Besuch und blieb dann konstant. Bei der medianen Differenz zwischen den Zeitpunkten zeigte sich in der Sham-Gruppe kein Unterschied; in der Verum-Gruppe zeigte sich eine Zunahme der Schmerzen bis zum siebten Besuch im Vergleich zum Ausgangswert. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen (p -Wert $> 0,05$).

3.3.4.5 Insomnie

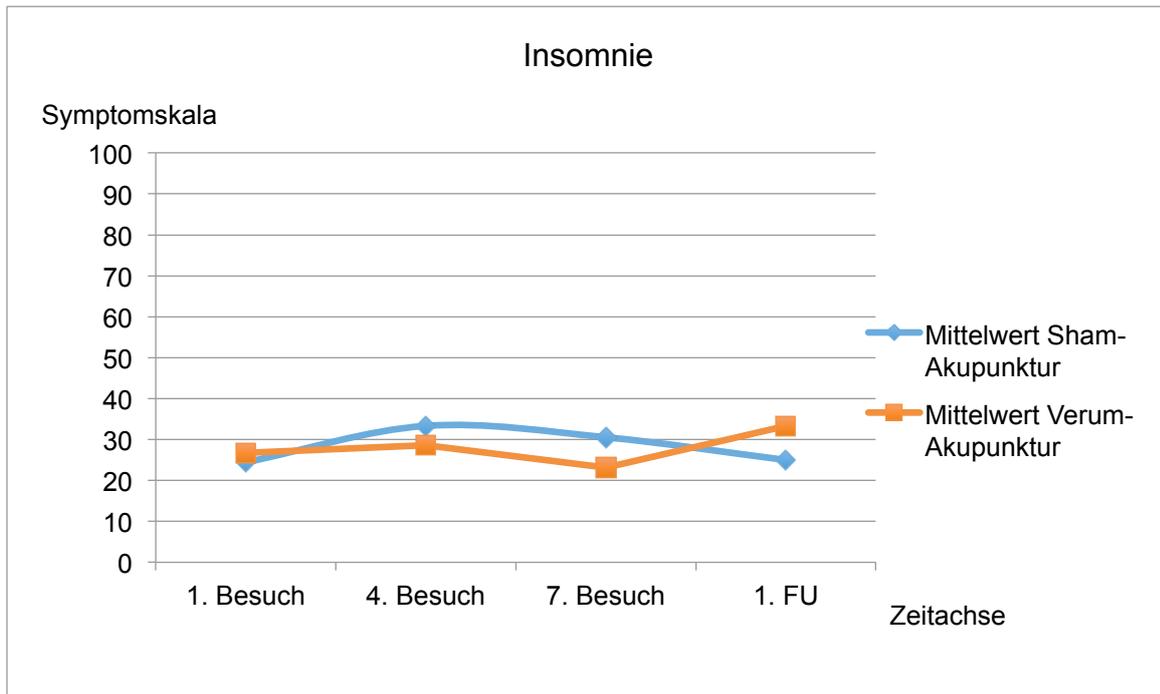


Abbildung 11: Mittelwerte der Insomnie zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC

Tabelle 21: Mittelwerte (\bar{x}) der Insomnie, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC

	Sham-Akupunktur				Verum-Akupunktur			
	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU
\bar{x}	24.44	33.33	30.57	25	26.67	28.57	23.08	33.33
σ	35.42	17.82	28.73	36.32	30.31	35.32	27.38	37.61
Median	0	33.33	33.33	0	33.33	16.67	33.33	33.33
IQA	33.33	0	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33	50

Tabelle 22: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Insomnie (p-Wert > 0,05)

	Sham-Akupunktur	Verum-Akupunktur
Medianes Δ Besuch $_{1/4}$	16.67	0
IQA Besuch $_{1/4}$	33.33	33.33
Medianes Δ Besuch $_{1/7}$	0	0
IQA Besuch $_{1/7}$	33.33	0

Die Insomnie in der Sham-Akupunkturgruppe nahm bis zur vierten Behandlung hin zu und fiel dann bis zur Folgeuntersuchung bis zum Ursprungswert ab. In der Verum-Gruppe stieg

die Insomnie erst an und reduzierte sich bis zum siebten Besuch, um nach der Behandlung auf Werte über dem Ausgangswert anzusteigen. Die Standardabweichung war in beiden Gruppen zu den jeweiligen Besuchen vergleichbar hoch in den beiden Gruppen. In der Sham-Gruppe nahm der Median zwischen dem ersten und vierten Besuch zu, das spiegelte sich auch in der medianen Differenz wieder. Danach blieb der Median zwischen dem vierten und dem siebten Besuch gleich. Die mediane Differenz der Sham-Gruppe zwischen dem siebten und ersten Besuch ergab 0. In der Verum-Akupunkturgruppe war der Median bis auf bei der vierten Untersuchung, wo er sich niedriger darstellte als zu den anderen Besuchen und der Folgeuntersuchung konstant. Die mediane Differenz lag bei 0. Eine statistische Signifikanz ergab sich nicht (p -Wert $> 0,05$).

3.3.4.6 Inappetenz

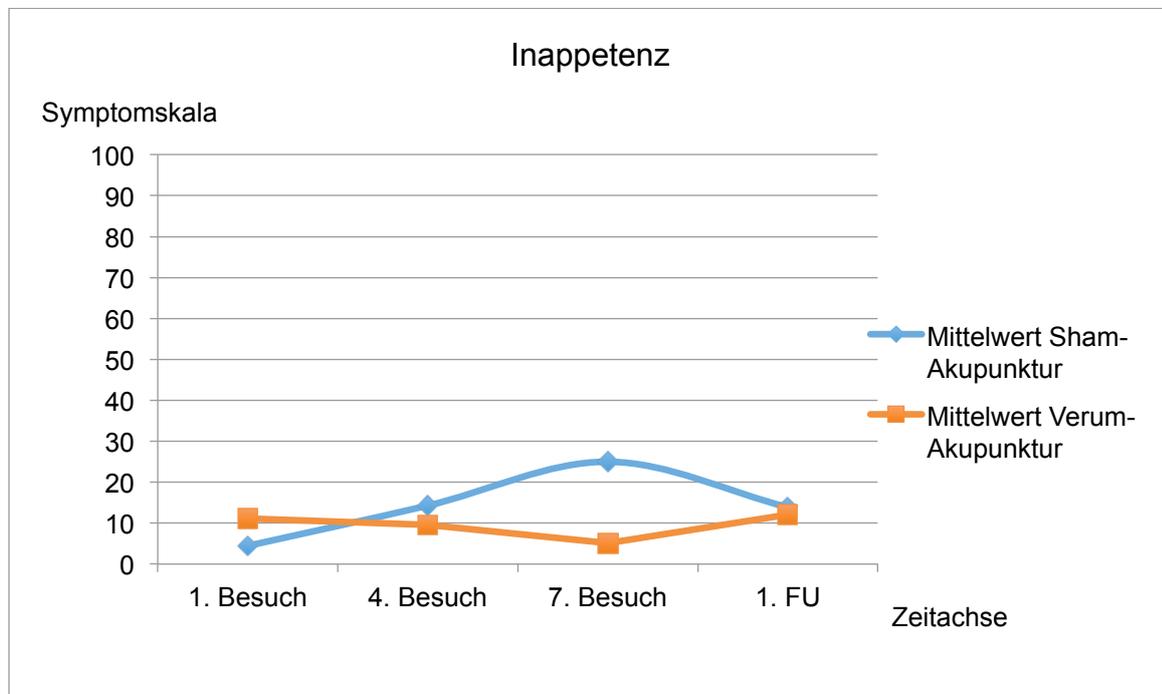


Abbildung 12: Mittelwerte der Inappetenz zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der beiden Akupunkturgruppen nach EORTC

Tabelle 23: Mittelwerte (\bar{x}) der Inappetenz, deren Standardabweichung (σ) sowie der Median und der Interquartilsabstand (IQA) zu drei Zeitpunkten unter Behandlung und bei der ersten Folgeuntersuchung (1.FU) der Sham-Akupunkturgruppe (S.-V.) und der Verum-Akupunkturgruppe (V.-A.) nach EORTC

	Sham-Akupunktur				Verum-Akupunktur			
	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU	1.Besuch	4.Besuch	7.Besuch	1.FU
\bar{x}	4.44	14.29	25	13.89	11.11	9.52	5.13	12.12
σ	11.33	24.28	24.06	25.31	19.88	19.63	22.06	25.71
Median	0	0	33.33	0	0	0	0	0
IQA	0	25	33.33	8.33	16.67	0	0	0

Tabelle 24: Medianes Delta (Δ) der Besuche $_{1/4}$ und $_{1/7}$ sowie deren Interquartilsabstand (IQA) der beiden Akupunkturgruppen bezogen auf die Inappetenz (p-Wert > 0,05)

	Sham-Akupunktur	Verum-Akupunktur
Medianes Δ Besuch $_{1/4}$	0	0
IQA Besuch $_{1/4}$	0	0
Medianes Δ Besuch $_{1/7}$	33.33	0
IQA Besuch $_{1/7}$	33.33	33.33

Die Inappetenz steigerte sich in der Sham-Akupunkturgruppe bis zum letzten Besuch. In der Folgeuntersuchung war sie wieder gefallen. Sie erreichte nicht den Ausgangswert. In der Verum-Akupunkturgruppe nahm die Inappetenz bis zur 7. Akupunkturbehandlung ab und stieg dann bis zur ersten Folgeuntersuchung wieder bis etwas über den Ausgangswert an. Die Standardabweichung war in beiden Gruppen vergleichbar hoch und zeigte in der Verum-Gruppe einen größeren Wert im Vergleich zur Sham-Gruppe. Der Median der einzelnen Besuche, sowie die mediane Differenz der beiden Gruppen zeigte bis auf bei dem siebten Besuch der Sham-Gruppe keine Unterschiede der Inappetenz. Beim siebten Besuch der Sham-Gruppe erwies sich der Median erhöht; auch die mediane Differenz ergab eine Erhöhung der Inappetenz an. Ein Patient der Sham-Gruppe und einer der Verum-Gruppe erhielten eine begleitende Chemotherapie. Die Werte dieser beiden Probanden blieben aber im Laufe der Behandlung konstant und beeinflussten damit nicht das Ergebnis. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen (p-Wert > 0,05).

3.3.4.7 Mamma-Karzinom-Patientinnen

20 der 30 Patienten litten an einem Mamma-Karzinom. Bei der Auswertung dieser Untergruppe fielen keine großen Unterschiede im Vergleich zur Gesamtgruppe auf. Die Werte zeigten sich nahezu identisch denen der Gesamtheit.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Anwendbarkeit einer Akupunktur

Die Akupunktur hat in Asien seit Jahrtausenden einen großen Stellenwert und wird dort häufig angewandt. Auch im westlichen Raum wird diese Methode in vielen Praxen verwendet. Natürlich sind erfahrene Akupunkteure mit einer speziellen Ausbildung und der notwendigen Expertise unerlässlich. Sofern man die Räumlichkeiten, eine Liege und Hilfsmaterialien wie beispielsweise eine Knierolle oder Decken zur Verfügung hat, ist die Akupunkturbehandlung möglich. Außerdem ist eine Akupunkturbehandlung nebenwirkungsarm (Zhao et al. 2011, Leung, Zhang, and Cheng 2009, White and Lewith 2003). Sowohl in der vorliegenden, als auch in zahlreichen anderen Studien kam es zu keinerlei unerwünschten Nebenwirkungen. Des Weiteren muss man keine Interaktionen durch die Akupunktur beachten, wie es zum Beispiel bei der Anwendung von Medikamenten der Fall ist. Einen weiteren positiven Aspekt stellen die vergleichsweise geringen Kosten dar (Kim et al. 2012). Es sind lediglich die Einmalnadeln bereitzustellen. Eine solche Nadel kostet unter 5 Cent. Mit der Akupunktur kann man Patienten mit wenigen Mitteln eine nebenwirkungsarme Behandlungsmethode zur Verfügung stellen.

4.2 Bewertung der Patientendaten

Jedem Patienten, der am Klinikum rechts der Isar in der Radioonkologie behandelt wurde, wurde die Möglichkeit gegeben, an der Akupunkturstudie teilzunehmen. Damit ergab sich ein Patientenkollektiv aus an Akupunktur interessierten Patienten. Dabei fiel auf, dass größtenteils weibliche Patienten diese Möglichkeit nutzten. Die meisten dieser litten an einem Mamma-Karzinom. Diese Tumorentität stellt das häufigste Frauen betreffende Karzinom dar (RKI 2016).

4.3 Bewertung der Akupunktursitzungen

Die Dauer der Radiotherapie orientiert sich an der Tumorentität der Patienten und denen dazu vorliegenden Leitlinien zur strahlentherapeutischen Behandlung. Daraus ergab sich auch die Dauer der jeweiligen Akupunkturbehandlungen. 25 Patienten wurden insgesamt 6 Wochen strahlentherapeutisch behandelt; diese Patienten erhielten 7 Akupunktursitzungen, die anderen 5 Patienten entsprechend weniger. Da strahlentherapeutisch behandelte Patienten fünf mal pro Woche zur Radiotherapie in der Klinik erscheinen müssen und darüber hinaus teilweise noch eine Chemotherapie erhalten, wurde in dieser Studie bewusst darauf geachtet, nicht zu viele Zusatztermine für die Patienten zu generieren. Die meisten Patienten sind nach Abschluss der Behandlung froh, vorerst nicht mehr die Klinik aufsuchen zu müssen.

In anderen ähnlichen Studien wurden die Patienten auch zwischen ein bis dreimal pro Woche mit Akupunktur für die Dauer ihrer Radiotherapie behandelt (Enblom et al. 2012, Simcock et al. 2013). Dieses Konzept entspricht der Vorgehensweise bei Akupunkturbehandlungen nach der TCM. Dabei muss eine Balance zwischen ausreichender Akupunkturbehandlung und einer zu vermeidenden Überforderung des Körpers mit zu vielen Behandlungen gefunden werden (Bihlmaier 2009). Nichtsdestotrotz wird die geeignete Anzahl der Akupunktursitzungen in Fachkreisen kontrovers diskutiert. Auch in den genannten Studien sieht man eine starke Differenz der Anzahl der Akupunktursitzungen. Möglicherweise liegt in der vorliegenden Studie die Anzahl der gewählten Akupunktursitzungen an der Untergrenze dessen, was laut TCM empfohlen wird. Weitergehende Untersuchungen können Aufschluss darüber geben, welche Anzahl an Akupunktursitzungen im radioonkologischen Setting geeignet und für die Patienten aufwandtechnisch umsetzbar wäre.

4.4 Bewertung der festgelegten Akupunkturpunkte

Alle gewählten Verum-Akupunkturpunkte haben ihre Berechtigung und waren gut geeignet für die Behandlung von unterschiedlichen, möglicherweise auftretenden Beschwerden. Da bei zahlreichen Patienten als Hauptnebenwirkung unter Radiotherapie Erschöpfung und Fatigue auftreten, waren die Punkte S 36, L 8 und L 9 passende Akupunkturpunkte. Auch R 4 und R 6 können hier neben ihrer positiven Wirkung bei Hauterscheinungen verwendet werden. Letztere wirken auch bei Inappetenz, Insomnie und Nausea/Emesis. Als Hauptpunkt gegen Nausea/Emesis ist PC 6 anzusehen. L 9 ist auch bei chronischen Erkrankungen und Schmerzen wirksam. Wichtig ist immer die Kombination mehrerer wirksamer Punkte, um die Entfaltung der Wirkung gewährleisten zu können. Dies ist in der vorliegenden Studie berücksichtigt worden. Allerdings ist anzumerken, dass man bei teilnehmenden Probanden vorher nie sagen kann, welche Symptome sie unter einer Radiotherapie entwickeln werden. Natürlich hängt dies vom behandelten Areal, aber auch von eigenen Gegebenheiten der Probanden ab. Jeder reagiert unterschiedlich. Eine Behandlung gegen Fatigue ist wegen des häufigen Auftretens dieses Symptoms bei Tumorpatienten und Verschlechterung unter Radiotherapie sinnvoll. Es ist allerdings zu bedenken, dass eine prophylaktische Behandlung aller Patienten z.B. gegen Übelkeit nicht unbedingt notwendig ist und gegebenenfalls im Verlauf anzupassen wäre.

Eine angepasste individuelle Auswahl an Akupunkturpunkten aus einem vorgegebenen Pool wäre eine Möglichkeit den beschriebenen Problemen interindividueller Unterschiede der Symptome entgegenzutreten.

Die Sham-Akupunktur als Vergleichsgruppe zu einer Verum-Akupunktur ist eine wissenschaftlich etablierte Methode (Bahr 2009). Trotzdem kann hier eine mögliche Wirkung der Akupunkturpunkte über tendinomuskuläre Leitbahnen nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Möglichkeiten eine Vergleichsgruppe zur Verum-Akupunkturgruppe zu generieren, stellt neben der Sham-Akupunktur die Minimal- und die Placebo-Akupunktur dar. Bei der Minimal-Akupunktur werden die Akupunkturnadeln lediglich oberflächlich appliziert. Patienten scheinen diese Art der „falschen“ Akupunktur jedoch zu durchschauen, weswegen sich hier die Verblindung schwierig darstellt. Bei der „Streitberger Variante“ der Akupunktur werden Nadeln verwendet, die nicht in die Haut eindringen können, sondern sich teleskopartig zusammenschieben. Dafür sind spezielle Pflaster und Vorrichtungen notwendig, die die Nadel dann an Ort und Stelle fixieren. Die Verblindung gegenüber der Verum-Gruppe kann hierbei gut gewährleistet werden (Streitberger and Kleinhenz 1998). Diese Art der Akupunktur ist allerdings aufwändig und sehr kostenintensiv. Des Weiteren kann auch hier eine positive Wirkung der Punkte im Sinne der TCM über Akupressur diskutiert werden. Es ist ersichtlich, dass sich die Festlegung auf eine optimale Akupunkturvergleichsgruppe schwierig gestaltet.

4.5 Diskussion des Karnofsky-Index der Patienten

Bei einem mittleren Karnofsky-Index von 80% bis 90% in den beiden untersuchten Gruppen, befanden sich alle Patienten auf einem sehr hohen Leistungsniveau. Dies ist wohl auch durch die hohe Teilnehmerzahl an Mamma-Karzinom-Patientinnen zu erklären, die sich häufig, sofern sie nicht unter Metastasen leiden, auf einem sehr hohen Leistungsniveau befinden. Des Weiteren nehmen an einem angebotenen Sonderprogramm – wie es hier die Akupunktur dargestellt hat – nur Patienten teil, die sich auch in der Lage fühlen zusätzliche Zeit aufzuwenden. Diese weisen meist eine höhere körperliche Belastbarkeit auf.

4.6 Bewertung der Ergebnisse der CRF's und der QLQ-C30 Fragebögen

Die Angaben auf den CRF's wurden durch den Untersucher selbst vorgenommen, der bezüglich der Randomisierung der Patienten nicht verblindet war. Durch gezieltes Abfragen der Symptome nach den durch die CTCAE vorgegebenen Einteilungen wurde ein Punktwert für die einzelnen Symptome vergeben. So wurde standardisiert eine Symptomabstufung vorgenommen. In anderen Studien wurde nur auf die Auswertung der selbst eingeschätzten Symptomlast zurückgegriffen (Simcock et al. 2013, Enblom et al. 2012). So konnte in der vorliegenden Arbeit also sowohl eine Einschätzung durch den Patienten selbst, als auch eine Einschätzung durch den Untersucher zur Beurteilung herangezogen und ein Trend in der Symptomentwicklung durch beide Punktwertsysteme dargelegt werden.

Bei den QLQ-C30 Fragebögen haben die Patienten subjektiv ihre Symptomlast eingeschätzt. In den folgenden Abschnitten werden diese beiden Ergebnisse jeweils bezogen auf ein

Symptom diskutiert. Außerdem hat die EORTC in einem eigenen Manual Tabellen mit Referenzwerten zur Verfügung gestellt, anhand derer man beispielsweise die Mittelwerte oder den Median eines Symptomes in einer vergleichbaren Gruppe als Referenzwert zu Anfang einer Therapie heranziehen kann (Scott, Fayers, and Aaronson 2008). Hierbei geht es nur um die Werte, welche die Patienten vor Beginn einer Therapie aufwiesen und nicht um die Werte im Verlauf einer Behandlung.

Bei den nachfolgend diskutierten Symptomen und der Lebensqualität unter Radiotherapie ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Sham-Akupunkturgruppe detektieren. Es ließ sich allerdings ein Trend in der Entwicklung der Symptome und der Lebensqualität zu Gunsten der Verum-Akupunkturgruppe verzeichnen, der bei den einzelnen Symptomen und der Lebensqualität zeitlich korrelierte sowohl in der Auswertung der CTCAE Fragebögen als auch in denen der EORTC, was eine mögliche Wirkung der Verum-Akupunktur unterstützen würde.

4.6.1 Bewertung der Ergebnisse bezüglich Fatigue

Bezüglich Fatigue konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Sham-Akupunkturgruppe gezeigt werden. Es konnte eine Tendenz in Richtung Zunahme der Beschwerden in der Sham-Gruppe gesehen werden und ein Trend in Richtung Verbesserung bzw. Konstanz der Fatiguesymptomatik in der Verum-Akupunkturgruppe. Diese Nuancen konnte man sowohl in den Punktwertsystemen nach CTCAE als auch in denen nach der EORTC erkennen.

Subjektiv durch die Patienten bewertet, hatte die Müdigkeit in der Verum-Akupunkturgruppe zu Ende wieder ungefähr den Ausgangswert erreicht, sodass trotz sechswöchiger strahlentherapeutischer Behandlung, in der Fatigue normalerweise zunimmt, keine Verschlechterung zu verzeichnen war (Asadpour, Kessel, et al. 2016). In kleineren Studien zur Durchführung einer Akupunkturbehandlung parallel zu einer Radiotherapie zur Verbesserung einer Fatigue konnten diese Trends ebenfalls gesehen werden (Mao et al. 2009, Balk et al. 2009). Körperliche Aktivitäten wurden ein bis zweimal pro Woche von jeweils vier Patienten jeder Gruppe durchgeführt. Tägliche körperliche Betätigung führte keiner aus. In Studien konnte gezeigt werden, dass lediglich täglich ausgeführte körperliche Betätigung einen positiven Einfluss auf Fatigue nehmen würde, sodass hier von keiner Beeinflussung der Fatigue durch Sport ausgegangen werden kann (Schmitz et al. 2010, Levin et al. 2016). Selbst wenn man einen Einfluss postulieren würde, würde sich der Effekt aufgrund der gleichen Probandenzahl jeder Gruppe, die moderate Betätigung ausführten, rausmitteln. Damit konnte in Bezug auf die Fatigue kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Akupunkturgruppen detektiert werden. Da in der Verum-Akupunkturgruppe jedoch keine Verschlechterung der Fatigue unter Radiotherapie eintrat,

kann eine positive Wirkung der Akupunktur diskutiert werden. Zwei der Unterfragen dieser Doktorarbeit konnten hiermit geklärt werden.

Im Vergleich zu dem von der EORTC zur Verfügung gestellten Referenzwert des Mittelwerts der Fatigue von 34,6 hatte die Sham-Gruppe als Ausgangswert vor der Behandlung einen niedrigeren Wert und die Verum-Gruppe wies einen höheren auf (Scott, Fayers, and Aaronson 2008). Damit startete die Sham-Gruppe mit weniger Fatigue als die Vergleichsgruppe der EORTC und die Verum-Gruppe mit mehr Fatigue und trotzdem ergaben sich die vorher beschriebenen Ergebnisse mit einer Tendenz zu Gunsten der Verum-Akupunkturgruppe.

4.6.2 Bewertung der Ergebnisse bezüglich Lebensqualität

Die subjektive Frage bezüglich der Lebensqualitätssteigerung unter Akupunkturbehandlung haben mehr Patienten der Verum-Gruppe mit einem „Ja“ beantwortet, als in der Sham-Gruppe. In dem sich aus dem QLQ-C30 Fragebogen errechneten Wert zeigte sich in der Verum-Gruppe erst ein Trend in Richtung Verbesserung der Lebensqualität und dann ein Rückgang. Anfangs kann ein positiver Effekt der Akupunktur auf die Lebensqualität der Patienten diskutiert werden. Dieser Effekt konnte durch die Akupunktur nicht langfristig gehalten werden. In der Sham-Gruppe fiel die Lebensqualität bis zum vierten Besuch tendenziell ab und blieb dann konstant. Wenn man den Median der Differenzen der Besuche betrachtet, fiel in beiden Gruppen ein Rückgang der Lebensqualität auf; in der Sham-Gruppe weniger als in der Verum-Gruppe. In anderen Studien im onkologischen und radioonkologischen Setting konnte ebenfalls eine Besserung der Lebensqualität unter Akupunktur gezeigt werden (Lian et al. 2014, Meng et al. 2012, Lu et al. 2016). Dass Patienten unter Therapie eine Lebensqualitätseinschränkung erfahren, kann durch die Notwendigkeit der Behandlung selbst erklärt werden und durch die Summe der auftretenden Nebenwirkungen und Sorgen, mit der sich ein Patient konfrontiert sieht. Hier wäre ein Vergleichswert durch die EORTC im Laufe einer Therapie hilfreich. Verglichen mit dem Mittelwert der Referenzgruppe von 61,3 zu Therapiebeginn war die Lebensqualität in beiden Gruppen der Studie höher (Scott, Fayers, and Aaronson 2008). Jeder Patient nimmt Beschwerden und Symptome natürlich unterschiedlich wahr und gewichtet sie in Bezug auf die Lebensqualität insgesamt different. Entscheidend ist hier das subjektive Empfinden des Patienten. Fühlt sich der Patient in seiner Lebensqualität eingeschränkt, aber empfindet er die Akupunktur als lebensqualitätssteigernd, ist dies ein großer Erfolg. Nach der Akupunkturbehandlung fühlt er sich dann besser, was einen positiven Einfluss auf seinen gesamten Zustand hat. Die Lebensqualität konnte nach EORTC weder in der Sham- noch in der Verum-Akupunkturgruppe verbessert werden. Trotzdem konnte auf die subjektive Frage zur Lebensqualität unter Akupunkturbehandlung ein positiver Trend zu Gunsten der Verum-

Akupunkturgruppe verzeichnet werden. Damit konnte eine weitere Unterfrage dieser Doktorarbeit geklärt werden.

4.6.3 Bewertung der sekundären Endpunkte der Studie

Im Vergleich zu anderen Akupunkturstudien zur begleitenden Therapie von Nebenwirkungen unter Radiotherapie ist mit der ROSETTA-Studie die erste Studie entwickelt worden, die mehrere Symptome und die Lebensqualität untersucht hat. Da häufig unterschiedliche Symptome gleichzeitig auftreten, ist es sinnvoll, all diese anzugehen und ein entsprechendes Schema zu entwickeln. Mit der Bewertung der nachfolgenden Ergebnisse konnte die vierte Unterfrage dieser Arbeit geklärt werden.

4.6.4 Bewertung der Ergebnisse bezüglich Nausea/Emesis

Da Nausea/Emesis in der Verum-Gruppe sowohl in den CRF's, als auch in den QLQ-C30 Fragebögen erst zunahm, dann wieder abfiel und nach Beendigung der Akupunkturbehandlung auf höhere Werte anstieg, kann eine Nuance in Richtung Verbesserung der Symptome in der Verum-Akupunktur gesehen werden. In der Sham-Gruppe nahmen Nausea/Emesis ebenfalls ab, was auch eine Wirkung in der Sham-Akupunktur-Gruppe vermuten lassen kann. Insgesamt hatten aber mehr als die Hälfte der Teilnehmer keine Nausea/Emesis. Dieser Umstand lässt sich mit interindividuellem Symptomaufreten erklären. Insgesamt lagen beide Gruppen unter dem von der EORTC als Vergleichswert vorgegebenen Wert von 9.1. Dass es keinen Unterschied zwischen der Sham- und Verum-Gruppe bezüglich Nausea/Emesis gab, haben auch schon andere Studien zeigen können. Es fiel aber eine Verbesserung gegenüber der nicht behandelten Gruppe auf (Enblom et al. 2011, Enblom et al. 2012).

4.6.5 Bewertung der Ergebnisse bezüglich Schmerzen

In beiden Gruppen war eine Zunahme beziehungsweise intermittierende Abfälle der Schmerzen sowohl in den CRF's, als auch in den QLQ-C30 Fragebögen zu verzeichnen (Asadpour, Kessel, Habermehl, et al. 2017). Verglichen mit dem von der EORTC zur Verfügung gestellten Wert von 27.0, lagen die Schmerzen der Studienpatienten unterhalb dieses Wertes. Insgesamt ist der Begriff Schmerz weit gefasst. Schmerzen können vielerorts am Körper und unterschiedlicher Genese sein. Bei den Befragungen wurden alle Arten von Schmerzen aufgenommen. Akupunktur kann bei Schmerzen helfen, nur hat die Auswahl der Akupunkturpunkte auch mit der Schmerzgenese und dem Ort des Schmerzes zu tun. Da die Punkte für alle Patienten gleich waren, wurden natürlich die selben Punkte zur Therapie angewandt, die hier ganz unterschiedliche Schmerzentitäten hätten abdecken müssen. In der GERAC-Studiengruppe wurde bereits gezeigt, dass Akupunktur bei z.B. gonarthrotischen Beschwerden helfen kann (Endres et al. 2007). Auch speziell bei

Tonsillektomie-Patienten konnten die Schwellung und der Schmerz reduziert werden (Sertel et al. 2009). Für eine genaue Aussage über die Bekämpfung spezieller Schmerzen unter Radiotherapie müssten individuelle Akupunkturpunkte, die auf die jeweiligen Schmerzlokalisationen abgestimmt sind, bei Auftreten der Symptome gewählt und dann Untersuchungen durchgeführt werden. Hierfür sind weitere Studien von Nöten.

4.6.6 Bewertung der Ergebnisse bezüglich Insomnie

Verglichen mit dem Mittelwert der Vergleichsgruppe der EORTC mit 28.9 Punktwerten zu Beginn der Therapie, ist das Patientenkollektiv der 30 Patienten der Studie ähnlich einzustufen gewesen. Während in der Sham-Akupunkturgruppe eine mediane Differenz zwischen dem ersten und vierten Besuch bezüglich Insomnie zu verzeichnen war, fiel keine in der Verum-Akupunkturgruppe auf, weder zwischen dem vierten und ersten noch zwischen dem siebten und ersten Besuch. Auch wenn eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen nicht zu eruieren war, kann eine Neigung zu Gunsten der Verum-Akupunkturgruppe diskutiert werden. Natürlich kann man sagen, dass auch andere Faktoren als die Akupunktur wie z.B. Sorgen und Ängste einen Einfluss auf die Insomnie gehabt haben könnten, allerdings hätten diese Faktoren dann auch auf die Sham-Gruppe eingewirkt. Mit den Akupunkturpunkten PC 6 und R 6 wurden außerdem effektive Punkte gegen Insomnie gewählt. Ein positiver Effekt der Verum-Akupunkturpunkte hat hier möglicherweise stattgefunden. Daten bezüglich Insomnietendenzen speziell unter Radiotherapie mit begleitender Akupunktur gibt es bisher keine. Eine Studie hat die Insomnie unter Akupunkturbehandlung allgemein bei Tumorkranken beleuchtet und eine Verbesserung des Schlafs feststellen können (Cerrone et al. 2008).

4.6.7 Bewertung der Ergebnisse bezüglich Inappetenz

Während die Inappetenz in der Sham-Akupunkturgruppe bezogen auf den Mittelwert deutlich zunahm, was sich auch in der medianen Differenz zwischen dem siebten und ersten Besuch zeigte, sank die Inappetenz in der Verum-Gruppe bezogen auf den Mittelwert und es gab keinen Unterschied in der medianen Differenz. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen. Tendenziell war in der Verum-Akupunkturgruppe die Inappetenz aber geringer ausgeprägt (Asadpour, Kessel, Habermehl D., et al. 2017). Die beiden chemotherapeutisch behandelten Patienten gaben eine konstante Inappetenz an, sodass ihre Werte nicht ins Gewicht fielen und das Ergebnis somit nicht verfälscht haben. Bezogen auf den von der EORTC vorgegebenen Mittelwert von 21.1 lagen die Probanden der Studie deutlich darunter. Allerdings war die Standardabweichung der EORTC-Gruppe mit einem Wert von 31.3 sehr hoch. Dass die Verum-Akupunktur möglicherweise einen positiven Effekt auf die Inappetenz gehabt hat, kann über die Wirkung der Punkte L 9, R 4 und R 6 erklärt werden. Dass Inappetenz und daraus folgend auch Gewichtsabnahmen bei

radiotherapeutisch behandelten Patienten auftritt, ist bekannt (Tang et al. 2017). Bis jetzt gibt es allerdings keine Daten zur Reduktion der Inappetenz mittels Akupunktur. Eine weitere Erforschung sollte folgen.

4.6.8 Diskussion der Mamma-Karzinom-Gruppe

Dass in dieser Untergruppe keine Unterschiede zur Grundgesamtheit auffielen, lag einmal daran, dass die Symptome ungefähr denen der anderen Patienten glichen. Zum anderen haben die Mamma-Patientinnen 67% der Probanden ausgemacht, weswegen sie einen großen Anteil der untersuchten Patienten ausmachten. Es ist allerdings auffällig, dass vor allem Mamma-Karzinom Patientinnen an der Studie teilnahmen. Diesen Umstand beschrieben bereits Micke und seine Arbeitsgruppe über die Anwendung von CAM begleitend zu einer Radiotherapie (Micke et al. 2009).

4.7 Bewertung der Probandenanzahl

Mit 30 ausgewerteten Teilnehmern, handelte es sich um eine kleine Probandenzahl. Man kann ein Ausbleiben der statistischen Signifikanz deswegen diskutieren. Allerdings ist ein Trend der Ergebnisse bereits bei dieser Probandenzahl zu erkennen, der sich auch bei größeren Teilnehmerzahlen vermutlich nicht drastisch verändern wird. Trotzdem sind die finalen Ergebnisse abzuwarten. Warum also eine statistische Signifikanz ausblieb, wird im nächsten Abschnitt erörtert.

4.8 Diskussion des Fehlens einer statistischen Signifikanz zwischen den Akupunkturgruppen

Zur besseren Verblindung einer Vergleichsgruppe im Gegensatz zu einer Verum-Akupunkturgruppe, wurden verschiedene Methoden entwickelt. Beispielsweise entstand die Minimal-Akupunktur, bei der Punkte nur ganz oberflächlich genadelt werden (Bahr 2009). Dieses oberflächliche Nadeln hat den Nachteil, dass es von den Patienten häufig als falsche Akupunktur erkannt wird und so die Verblindung entfällt. Sie stellt also keine gute Vergleichsgruppe dar. Bei der Sham-Akupunktur wurde auch eine Methode zur Verblindung einer falschen Akupunktur-Gruppe erarbeitet. Bei dieser Art von Akupunktur werden Nadeln wie bei der Verum-Akupunktur nicht nur oberflächlich appliziert (Bahr 2009). Dadurch merken die Probanden nicht, in welche Gruppe sie randomisiert wurden, weswegen die Sham-Akupunktur eine gute Verblindungsmöglichkeit darstellt. Im Gegensatz zur Verum-Akupunktur werden Nadeln an Stellen gesetzt, die in der TCM keine Entsprechung aufweisen. Dadurch sollen sie keine Wirkung haben. Den größten Kritikpunkt bei der Sham-Akupunktur stellt genau dieser Punkt dar. Eine mögliche Wirkung kann nicht ganz ausgeschlossen werden. Es gibt sogenannte tendinomuskuläre Leitbahnen, die benachbart zu den Hauptleitbahnen liegen und denen man auch eine gewisse, wenn auch geringere

Wirkung zuschreibt (Akupunktur-Gesellschaft , Bahr 2009). Dieser Umstand kann der Grund dafür sein, dass es zwar einen Unterschied, aber keinen signifikanten zwischen der Verum- und der Sham-Akupunkturgruppe der vorliegenden Arbeit gibt. Möglicherweise kann die Wahl einer anderen Vergleichsgruppe beispielsweise einer Akupunktur im Sinne der „Streitberger Variante“ (siehe 4.4) diesen Kritikpunkt ausräumen, gelichwohl hier mögliche Effekte der Vergleichsgruppe im Sinne einer Akupressur auftreten könnten.

Darüber hinaus ist hinlänglich bekannt, dass auch eine Placebo-Behandlung Patienten bezüglich ihrer Symptomlast helfen kann. Allein der Glaube beziehungsweise das Ritual beispielsweise einer Medikamenteneinnahme, kann bereits ausreichen, um Symptome zu verringern (Kaptchuk and Miller 2015). Die Sham-Akupunktur kann als solche Placebo-Behandlung gesehen werden.

Ein weiterer Grund, weswegen eine statistische Signifikanz im Vergleich ausblieb, kann durch die Zuwendung gegenüber den Patienten erklärt werden. Laut Goldstein et al. ist die Zuwendung durch Berührung schmerzlindernd (Goldstein, Weissman-Fogel, and Shamay-Tsoory 2017). Da alle beteiligten Patienten die gleiche Zeitdauer an Zuwendung durch den Akupunkteur erfahren haben, ist dieser Einflussfaktor nicht zu vernachlässigen.

Außerdem stellt diese Arbeit eine Zwischenauswertung im Sinne einer Pilotstudie dar, sodass die finalen Ergebnisse aller einzuschließenden Probanden abgewartet werden müssen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht auszuschließen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Jeder zweite in Deutschland Lebende erkrankt im Laufe seines Lebens an einem bösartigen Tumor (RKI 2016). Die Hälfte der Erkrankten wird im Laufe ihrer Erkrankung strahlentherapeutisch behandelt. Die Entwicklung von Fatigue oder einer Einschränkung der Lebensqualität sind häufig (Vogelzang et al. 1997); aber auch die Ausbildung anderer Nebenwirkungen wie Nausea/Emesis, Schmerzen oder Inappetenz treten auf (DKFZ 2009). Eine Akupunkturbehandlung als eine komplementärmedizinische Methode stellt eine einfach anzuwendende nebenwirkungsarme Möglichkeit dar, um verschiedene Beschwerden zu lindern (Zhao et al. 2011, Leung, Zhang, and Cheng 2009, White and Lewith 2003). Eine Kombination dieser beiden Behandlungen zur Nebenwirkungsreduktion und zur Lebensqualitätssteigerung unter Radiotherapie erscheint naheliegend. Auch Patienten sehen sich zunehmend nach komplementärmedizinischen Methoden um und wünschen diese explizit (Kessel et al. 2016, Lettner, Kessel, and Combs 2017). Daher ist die wissenschaftliche Untersuchung in Studien wünschenswert. Mit der Fragestellung, inwiefern eine Verum-Akupunkturbehandlung im Vergleich zu einer Sham-Akupunkturbehandlung die Lebensqualität steigern und auftretende Nebenwirkungen der teilnehmenden Patienten unter Radiotherapie lindern kann, wurde diese Arbeit initiiert. In der vorliegenden Doktorarbeit als Pilotstudie und Teil der randomisierten ROSETTA-Studie sind verschiedene Symptome und die Lebensqualität von Patienten untersucht worden (Asadpour, Kessel, Bruckner, et al. 2017). Dabei wurde in einer Gruppe mit Verum-Akupunktur und in der anderen mit Sham-Akupunktur behandelt. Dazu wurden in jeder Gruppe zwei Akupunkturbehandlungen in der ersten Woche der Radiotherapie vorgenommen und in den darauffolgenden Wochen jeweils eine Akupunktursitzung durchgeführt. Mittels Case report forms (CRF) nach der CTCAE wurden durch den Untersucher Beschwerden standardisiert abgefragt. Die Patienten gaben zusätzlich mittels QLQ-C30 Fragebogen der EORTC ihr subjektives Empfinden an (Aaronson et al. 1993, Fayers et al. 2001). In Bezug auf Fatigue und die subjektive Lebensqualität als Hauptendpunkte der Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Sham-Akupunkturgruppe gezeigt werden. Es konnte jedoch ein Trend zu Gunsten der Verum-Akupunkturgruppe erkannt werden, der zeitlich zwischen den untersuchten Symptomen und der Lebensqualität korrelierte. Auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte Nausea/Emesis, Insomnie und Inappetenz blieb eine statistische Signifikanz aus. Es konnte tendenziell eine bessere Wirkung bei der Verum-Akupunkturgruppe verdeutlicht werden. Ein Fehlen der statistischen Signifikanz kann auf eine mögliche Wirkung der Sham-Akupunktur zurückgeführt werden (Bahr 2009, Akupunktur-Gesellschaft). Auch die Wirksamkeit einer Placebo-Behandlung, als welche die Sham-Akupunktur gesehen werden kann, kann eine positive Wirkung in dieser Gruppe erklären (Kaptchuk and Miller 2015). Ein weiterer Grund kann durch den Umstand, dass für Patienten

Berührung einen wichtigen Faktor für ihr Wohlbefinden darstellt, erklärt werden (Goldstein, Weissman-Fogel, and Shamay-Tsoory 2017). Da beide Gruppen gleich viel Zeit durch den Untersucher gewidmet bekamen, ist dieser Grund nicht gering einzuschätzen. Die ROSETTA-Studie ist des Weiteren noch nicht abgeschlossen. Die finalen Resultate sind abzuwarten. Da häufig mehrere Symptome parallel unter Radiotherapie auftreten und damit die Lebensqualität beeinflussen können, macht eine Analyse aller auftretenden Beschwerden Sinn. Mit der ROSETTA-Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Studie entwickelt worden, die mehrere Beschwerden und die Lebensqualität unter einer Radiotherapie gleichzeitig beleuchtet. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien von Nöten, welche die Wirkung einer Verum-Akupunktur bezüglich Nebenwirkungsreduktion und Lebensqualitätssteigerung zusätzlich untersuchen. Hierfür wäre ein Studiendesign von Vorteil, welches ein individuelles Eingehen auf einzelne Symptome der Patienten vorsehen würde. Des Weiteren könnte eine Anpassung der Anzahl der Akupunktursitzungen oder eine andere Vergleichsgruppe interessante Resultate liefern. Dies könnte langfristig dazu führen, die Umsetzbarkeit und Eingliederung in den klinischen radioonkologischen Alltag als Angebot für Patienten zur besseren Symptomkontrolle zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. B. Fleishman, J. C. de Haes, and et al. 1993. "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology." *J Natl Cancer Inst* 85 (5):365-76.
- Akupunktur-Gesellschaft. "Wirksamkeitsunterschiede verschiedener Akupunkturtherapien." accessed 28.01.2018. http://akupunktur-qualitaet.info/infos_fuer_aerzte/index.shtml.
- Asadpour, R., K.A. Kessel, D. Habermehl, T. Bruckner, S. Sertel, and S.E. Combs. 2017. "RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment." ESTRO, Vienna.
- Asadpour, R., K.A. Kessel, T. Bruckner, S. Sertel, and S.E. Combs. 2016. "RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment." DEGRO, Mannheim.
- Asadpour, R., K.A. Kessel, Habermehl D., Bruckner T., Sertel S., and Combs S.E. 2017. "Randomized study exploring the combination of radiotherapy with two types of acupuncture treatment (ROSETTA): study protocol for a randomized controlled trial." DEGRO, Berlin.
- Asadpour, R., Z. Meng, K. A. Kessel, and S. E. Combs. 2016. "Use of acupuncture to alleviate side effects in radiation oncology: Current evidence and future directions." *Adv Radiat Oncol* 1 (4):344-350. doi: 10.1016/j.adro.2016.08.002.
- Asadpour, Rebecca, Kerstin A. Kessel, Tom Bruckner, Serkan Sertel, and Stephanie E. Combs. 2017. "Randomized study exploring the combination of radiotherapy with two types of acupuncture treatment (ROSETTA): study protocol for a randomized controlled trial." *Trials* 18:398. doi: 10.1186/s13063-017-2139-5.
- Bahr, F. 2009. "Vermeidbare Fehler bei der Placebo- bzw. Sham-Akupunktur." *Schmerz & Akupunktur* 2/2009.
- Balk, J., R. Day, M. Rosenzweig, and S. Beriwal. 2009. "Pilot, randomized, modified, double-blind, placebo-controlled trial of acupuncture for cancer-related fatigue." *J Soc Integr Oncol* 7 (1):4-11.
- Bihlmaier, Susanne. 2009. *Die Akupunktur*. Vol. 2. überarbeitete Auflage. Berlin: KVM.
- Cerrone, R., L. Giani, B. Galbiati, G. Messina, M. Casiraghi, E. Proserpio, M. Meregalli, P. Trabattoni, P. Lissoni, and G. Gardani. 2008. "Efficacy of HT 7 point acupressure stimulation in the treatment of insomnia in cancer patients and in patients suffering from disorders other than cancer." *Minerva Med* 99 (6):535-7.
- Chien, Tsai-Ju, Chia-Yu Liu, and Chung-Hua Hsu. 2013. "Integrating Acupuncture into Cancer Care." *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 3 (4):234-239. doi: 10.4103/2225-4110.119733.
- Destatis. 2015. "Todesursachen in Deutschland." accessed 01.12.2017. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html;jsessionid=D8ABB2B0B7AE898B6CCAA1A98B1A9D3C.InternetLive1>.
- DKFZ. 2009. "Nebenwirkungen einer Bestrahlung." accessed 30.11.2017. <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapie-nebenwirkungen.php>.
- Enblom, A., B. Bergius Axelsson, G. Steineck, M. Hammar, and S. Borjeson. 2009. "One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient." *Support Care Cancer* 17 (1):23-32. doi: 10.1007/s00520-008-0445-x.
- Enblom, A., A. Johnsson, M. Hammar, E. Onelöv, G. Steineck, and S. Börjeson. 2012. "Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea—a randomized controlled study." *Annals of Oncology* 23 (5):1353-1361. doi: 10.1093/annonc/mdr402.
- Enblom, A., M. Lekander, M. Hammar, A. Johnsson, E. Onelov, M. Ingvar, G. Steineck, and S. Borjeson. 2011. "Getting the grip on nonspecific treatment effects: emesis in patients randomized to acupuncture or sham compared to patients receiving standard care." *PLoS One* 6 (3):e14766. doi: 10.1371/journal.pone.0014766.
- Endres, Heinz G., Norbert Victor, Michael Haake, Steffen Witte, Konrad Streitberger, and Michael Zenz. 2007. "Akupunktur bei chronischen Knie- und Rückenschmerzen." *Dtsch Arztebl International* 104 (3):123-.
- Fayers, PM, NK Aaronson, K Bjordal, M Groenvold, D Curran, A Bottomley, and on behalf of the EORTC Quality of Life Group. 2001. "The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)." *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.

- Goldstein, Pavel, Irit Weissman-Fogel, and Simone G. Shamay-Tsoory. 2017. "The role of touch in regulating inter-partner physiological coupling during empathy for pain." *Scientific Reports* 7 (1):3252. doi: 10.1038/s41598-017-03627-7.
- Haake, M., H. H. Muller, C. Schade-Brittinger, H. D. Basler, H. Schafer, C. Maier, H. G. Endres, H. J. Trampisch, and A. Molsberger. 2007. "German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups." *Arch Intern Med* 167 (17):1892-8. doi: 10.1001/archinte.167.17.1892.
- Hecker, Hans-Ulrich, Elmar Thomas Peuker, Angelika Steveling, and Heidelore Kluge. 2012. *Handbuch Traditionelle Chinesische Medizin*, S.13. Köln: Anaconda.
- Hempfen, Carl-Hermann. 1995. München: Dt. Taschenbuch-Verl. GmbH & Co. KG.
- Horneber, M., G. Bueschel, G. Dennert, D. Less, E. Ritter, and M. Zwahlen. 2012. "How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis." *Integr Cancer Ther* 11 (3):187-203. doi: 10.1177/1534735411423920.
- Horneber, Markus, Irene Fischer, Fernando Dimeo, Jens Ulrich R,ffer, and Joachim Weis. 2012. "Tumor-assoziierte Fatigue." *Dtsch Arztebl International* 109 (9):161-72. doi: 10.3238/arztebl.2012.0161.
- Huebner, J., F. J. Prott, O. Micke, R. Muecke, B. Senf, G. Dennert, and K. Muenstedt. 2014. "Online survey of cancer patients on complementary and alternative medicine." *Oncol Res Treat* 37 (6):304-8. doi: 10.1159/000362616.
- Kaptchuk, Ted J., and Franklin G. Miller. 2015. "Placebo Effects in Medicine." *New England Journal of Medicine* 373 (1):8-9. doi: 10.1056/NEJMp1504023.
- Karner, Max, Frank Brazkiewicz, Andrew Remppis, Joachim Fischer, Oliver Gerlach, Wolfgang Stremmel, Shanmuga Velayutham Subramanian, and Henry Johannes Greten. 2013. "Objectifying Specific and Nonspecific Effects of Acupuncture: A Double-Blinded Randomised Trial in Osteoarthritis of the Knee." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013:7. doi: 10.1155/2013/427265.
- Kessel, K. A., S. Lettner, C. Kessel, H. Bier, T. Biedermann, H. Friess, P. Herrschbach, J. E. Gschwend, B. Meyer, C. Peschel, R. Schmid, M. Schwaiger, K. D. Wolff, and S. E. Combs. 2016. "Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) as Part of the Oncological Treatment: Survey about Patients' Attitude towards CAM in a University-Based Oncology Center in Germany." *PLoS One* 11 (11):e0165801. doi: 10.1371/journal.pone.0165801.
- Kieseritzky, Katrin 2014. "Strahlentherapie." Deutsche Krebsgesellschaft, accessed 30.11.2017. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/strahlentherapie-bei-krebs.html>.
- Kim, S. Y., H. Lee, Y. Chae, H. J. Park, and H. Lee. 2012. "A systematic review of cost-effectiveness analyses alongside randomised controlled trials of acupuncture." *Acupunct Med* 30 (4):273-85. doi: 10.1136/acupmed-2012-010178.
- Lettner, S., K. A. Kessel, and S. E. Combs. 2017. "Complementary and alternative medicine in radiation oncology : Survey of patients' attitudes." *Strahlenther Onkol* 193 (5):419-425. doi: 10.1007/s00066-017-1101-5.
- Leung, P. C., L. Zhang, and K. F. Cheng. 2009. "Acupuncture: Complications are preventable not adverse events." *Chin J Integr Med* 15 (3):229-32. doi: 10.1007/s11655-009-0229-2.
- Levin, G. T., K. M. Greenwood, F. Singh, D. Tsoi, and R. U. Newton. 2016. "Exercise Improves Physical Function and Mental Health of Brain Cancer Survivors: Two Exploratory Case Studies." *Integr Cancer Ther* 15 (2):190-6. doi: 10.1177/1534735415600068.
- Lian, W. L., M. Q. Pan, D. H. Zhou, and Z. J. Zhang. 2014. "Effectiveness of acupuncture for palliative care in cancer patients: a systematic review." *Chin J Integr Med* 20 (2):136-47. doi: 10.1007/s11655-013-1439-1.
- Lu, W., P. M. Wayne, R. B. Davis, J. E. Buring, H. Li, L. A. Goguen, D. S. Rosenthal, R. B. Tishler, M. R. Posner, and R. I. Haddad. 2012. "Acupuncture for dysphagia after chemoradiation in head and neck cancer: rationale and design of a randomized, sham-controlled trial." *Contemp Clin Trials* 33 (4):700-11. doi: 10.1016/j.cct.2012.02.017.
- Lu, W., P. M. Wayne, R. B. Davis, J. E. Buring, H. Li, E. A. Macklin, J. H. Lorch, E. Burke, T. C. Haddad, L. A. Goguen, D. S. Rosenthal, R. B. Tishler, M. R. Posner, and R. I. Haddad. 2016. "Acupuncture for Chemoradiation Therapy-Related Dysphagia in Head and Neck Cancer: A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial." *Oncologist* 21 (12):1522-1529. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0538.
- Mao, J. J., T. Styles, A. Cheville, J. Wolf, S. Fernandes, and J. T. Farrar. 2009. "Acupuncture for nonpalliative radiation therapy-related fatigue: feasibility study." *J Soc Integr Oncol* 7 (2):52-8.
- Meng, Z., M. K. Garcia, C. Hu, J. Chiang, M. Chambers, D. I. Rosenthal, H. Peng, Y. Zhang, Q. Zhao, G. Zhao, L. Liu, A. Spelman, J. L. Palmer, Q. Wei, and L. Cohen. 2012. "Randomized

- controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma." *Cancer* 118 (13):3337-44. doi: 10.1002/cncr.26550.
- Micke, Oliver, Frank Bruns, Michael Glatzel, Klaus Schönekaes, Patrick Micke, Ralph Mücke, and Jens Büntzel. 2009. "Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology." *European Journal of Integrative Medicine* 1 (1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2009.02.001>.
- Napadow, V., A. Ahn, J. Longhurst, L. Lao, E. Stener-Victorin, R. Harris, and H. M. Langevin. 2008. "The Status and Future of Acupuncture Mechanism Research." *J Altern Complement Med* 14 (7):861-9. doi: 10.1089/acm.2008.SAR-3.
- Nilsen, T. S., L. Thorsen, S. D. Fossa, M. Wiig, C. Kirkegaard, E. Skovlund, H. B. Benestad, and T. Raastad. 2016. "Effects of strength training on muscle cellular outcomes in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy." *Scand J Med Sci Sports* 26 (9):1026-35. doi: 10.1111/sms.12543.
- Nissen, N., S. Schunder-Tatzber, W. Weidenhammer, and H. Johannessen. 2012. "What attitudes and needs do citizens in Europe have in relation to complementary and alternative medicine?" *Forsch Komplementmed* 19 Suppl 2:9-17. doi: 10.1159/000342710.
- Oh, B., T. Eade, A. Kneebone, N. Pavlakis, S. Clarke, G. Eslick, J. River, and M. Back. 2017. "Factors affecting whether or not cancer patients consider using acupuncture." *Acupunct Med* 35 (2):107-113. doi: 10.1136/acupmed-2016-011115.
- Pinkawa, Michael, Karin Fishedick, Branka Asadpour, Bernd Gagel, Marc D. Piroth, Richard Holy, Barbara Krenkel, and Michael J. Eble. 2008. "Health-related quality of life after adjuvant and salvage postoperative radiotherapy for prostate cancer – A prospective analysis." *Radiotherapy and Oncology* 88 (1):135-139. doi: 10.1016/j.radonc.2007.10.022.
- RKI. 2016. "Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen." accessed 30.11.2017. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html.
- S2e-Leitlinie, 052/014. 2015. "Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie." accessed 01.12.2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/052-014.html>.
- Sauer, Rolf. 2010. *Strahlentherapie und Onkologie*. Vol. 5., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Scharf, H., U. Mansmann, K. Streitberger, and et al. 2006. "Acupuncture and knee osteoarthritis: A three-armed randomized trial." *Annals of Internal Medicine* 145 (1):12-20. doi: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00005.
- Schmitz, K. H., K. S. Courneya, C. Matthews, W. Demark-Wahnefried, D. A. Galvao, B. M. Pinto, M. L. Irwin, K. Y. Wolin, R. J. Segal, A. Lucia, C. M. Schneider, V. E. von Gruenigen, and A. L. Schwartz. 2010. "American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors." *Med Sci Sports Exerc* 42 (7):1409-26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
- Scott, Neil W, Peter M Fayers, and Neil Aaronson. 2008. *EORTC QLQ-C30 Reference Values*.
- Sertel, S., S. Herrmann, H. J. Greten, V. Haxsen, S. El-Bitar, C. H. Simon, I. Baumann, and P. K. Plinkert. 2009. "Additional use of acupuncture to NSAID effectively reduces post-tonsillectomy pain." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266 (6):919-25. doi: 10.1007/s00405-008-0851-1.
- Simcock, R., L. Fallowfield, K. Monson, I. Solis-Trapala, L. Parlour, C. Langridge, and V. Jenkins. 2013. "ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer." *Ann Oncol* 24 (3):776-83. doi: 10.1093/annonc/mds515.
- Streitberger, K., and J. Kleinhenz. 1998. "Introducing a placebo needle into acupuncture research." *The Lancet* 352 (9125):364-365. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10471-8.
- Tang, P. L., H. H. Wang, H. S. Lin, W. S. Liu, L. M. Chen, and F. H. Chou. 2017. "Body Composition Early Identifies Cancer Patients with Radiotherapy at Risk for Malnutrition." *J Pain Symptom Manage*. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.10.005.
- Vickers, A. J., R. W. Rees, C. E. Zollman, R. McCarney, C. M. Smith, N. Ellis, P. Fisher, R. Van Haselen, D. Wonderling, and R. Grieve. 2004. "Acupuncture of chronic headache disorders in primary care: randomised controlled trial and economic analysis." *Health Technol Assess* 8 (48):iii, 1-35.
- Vogelzang, N. J., W. Breitbart, D. Cella, G. A. Curt, J. E. Groopman, S. J. Horning, L. M. Itri, D. H. Johnson, S. L. Scherr, and R. K. Portenoy. 1997. "Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition." *Semin Hematol* 34 (3 Suppl 2):4-12.

- White, P., and G. T. Lewith. 2003. "Side-effects associated with acupuncture and a sham treatment: perhaps we should take a closer look at what is really responsible?" *J Altern Complement Med* 9 (1):16-9. doi: 10.1089/10762800360520730.
- Wortmann, J. K., A. Bremer, H. T. Eich, H. P. Wortmann, A. Schuster, J. Fuhner, J. Buntzel, R. Muecke, F. J. Prott, and J. Huebner. 2016. "Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional study at different points of cancer care." *Med Oncol* 33 (7):78. doi: 10.1007/s12032-016-0790-4.
- Zhao, L., F. W. Zhang, Y. Li, X. Wu, H. Zheng, L. H. Cheng, and F. R. Liang. 2011. "Adverse events associated with acupuncture: three multicentre randomized controlled trials of 1968 cases in China." *Trials* 12:87. doi: 10.1186/1745-6215-12-87.

7 Publikationen

- 2016 RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment: The ROSETTA Trial
Asadpour R. et al (Strahlenther Onkol (2016) (Suppl) s. 144)
- 2016 Use of acupuncture to alleviate side effects in radiation oncology: Current evidence and future directions
Asadpour R. et al (Adv Radiat Oncol. 2016 Aug 18 ;1(4):344-350)
- 2017 RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment (ROSETTA trial)
Asadpour R. et al (Strahlenther Onkol (2017) (suppl) s.172)
- 2017 RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment
Asadpour R. et al (Radiotherapy & Oncology, Volume 123 Supplement 1 2017, Abstract Book s. 765)
- 2017 Randomized study exploring the combination of radiotherapy with two types of acupuncture treatment (ROSETTA): study protocol for a randomized controlled trial
Asadpour R. et al (Trials. 2017 Aug 29;18(1):398)

8 Anhang

8.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Aaronson et al. 1993)

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

8.2 Case Report Form (CRF) nach CTCAE

Klinik für RadioOnkologie und
Strahlentherapie am Klinikum
rechts der Isar, München

ROSETTA - Studie



Technische Universität München

Aktuelles Datum: _____

Patientennummer _____

Patienten Betreuung – Case Report Form (CRF)

Name: _____

Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

Aktuelle Telefonnummer: _____

Randomisierung: Verum Sham

Einschlusskriterien

Strahlentherapeutische Behandlung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Alter von > 18 Jahren	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Fähigkeit des Patienten die Studie und die individuellen Folgen dieser zu verstehen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Unterschriebene Einverständniserklärung (muss vor der Aufnahme in die Studie vorliegen)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Ausschlusskriterien

Jegliche Kontraindikation für Akupunktur	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
bekannte Koagulopathie oder therapeutische Antikoagulation mit einer Blutungszeit > 4 Minuten, Thrombozytenzahl < 50 000/ μ l	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
fehlende Compliance	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hautkrankheit in der Region der Akupunkturpunkte	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Weigerung des Patienten an der Studie teilzunehmen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder an einem Beobachtungszeitraum einer konkurrierenden Studie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Datum, Unterschrift (aufklärender Arzt)

Aktuelles Datum: _____

Patientennummer _____

Eingangsüberprüfung

Medizinische Vorgeschichte:

Karnofsky-Index: _____

Klinische Untersuchung (TCM):

ja

nein

Kontraindikationen für Akupunktur:

ja

nein

Wenn ja, welche?

Beschwerden

	nein	Ja, CTCAE	Kommentar
Müdigkeit			
Gemütslage			
Kopfschmerzen			
Gleichgewichtsstörun- gen / Schwindel			
Übelkeit			
Erbrechen			
Schmerzen			
Hautproblem			
andere			

Aktuelles Datum: _____

Patientennummer _____

Sind andere Beschwerden aufgetreten?

Wenn ja, welche und wie?

ja nein

Medikamente?

Wenn ja, wann und welche?

ja nein

Weitere (komplementäre) Behandlungen?

Wenn ja, wann und welche?

ja nein

Lebensqualitätsbogen ausgefüllt?

ja nein

Aktuelles Datum: _____

Patientennummer _____

VISIT

Aktuelle Akupunkturbehandlung: 1 2 3 4 5 6 7 1.FU

Karnofsky-Index: _____

Klinische Untersuchung (TCM): ja nein

Kontraindikationen für Akupunktur: ja nein
Wenn ja, welche?

Aktuelle Beschwerden nach der Akupunkturbehandlung

	nein	Ja, CTCAE	Kommentar
Müdigkeit			
Gemütslage			
Kopfschmerzen			
Gleichgewichtsstörungen / Schwindel			
Übelkeit			
Erbrechen			
Schmerzen			
Hautproblem			
andere			

Sind andere Beschwerden nach der Akupunkturbehandlung aufgetreten? ja nein
Wenn ja, welche und wie?

Neue Medikamente? ja nein
Wenn ja, wann und welche?

Weitere komplementäre Behandlungen? ja nein
Wenn ja, wann und welche?

Ist Ihre Lebensqualität unter der Akupunkturbehandlung besser geworden? ja nein
Lebensqualitätsbogen ausgefüllt? ja nein

Aktuelles Datum: _____

Patientennummer _____

Studienende

Vorzeitiger Abbruch der Akupunktur

ja

nein

Wenn ja, Grund:

- Tod
- Ablehnung der Akupunktur
- unbekannt
- anderer

Aktuelles Datum: _____

Patientennummer _____

Adverse Event (AE) / Serious Adverse Event (SAE)

AE

SAE

Datum: _____

Beschreibung des AE/SAE:

Medizinisch relevanter Hintergrund für AE/SAE:

Grad des AE/SAE (CTCAE):

I II III IV V

Zusammenhang mit Akupunkturbehandlung

kein Zusammenhang möglich wahrscheinlich deutlich unbekannt

Ergriffene Maßnahmen:

keine Unterbrechung der Akupunkturbehandlung Medikamente Studienabbruch andere

Wenn andere Maßnahmen, welche?

Im Falle einer verabreichten Begleitmedikation, welche?:

Im Falle eines Studienabbruchs:

Datum des Abbruchs: _____

Resultat des AE/SAE:

komplette Regeneration Regeneration mit Folgen Tod anhaltende Beschwerden
kein regenerierter, aber verbesserter Zustand unbekannt

9 Lebenslauf

Name	Mahtab Rebecca Asadpour
Geboren	05.04.1992 in Heidelberg
Wohnhaft	Emil-Riedel-Str. 23, 80538 München
1998-2011	Schulbildung mit Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife am 25.05.2011 mit der Abschlussnote 1,3
2011-2017	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Abschluss des dritten Staatsexamens am 09.11.2017 (Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung)
2016-2017	Praktisches Jahr (Innere Medizin, Chirurgie, Palliativmedizin)

Praktika und Engagement

04/2007	Teilnahme am „ParaDies“ – Projekt in Luxemburg und Großregion; Europäische Kulturhauptstadt Europa
11/2007	Praktikum in der katholischen Grundschule Beeckstraße
10/2008	Sozialpraktikum im St.Marienhaus (Altenheim) in Freiburg
07-09/2011	Pflegepraktika im Loretto-Krankenhaus und St. Josefskrankenhaus in Freiburg
08-09/2012	Freiburg
02-03/2014	Famulatur in der anästhesiologischen Abteilung im Loretto Krankenhaus in Freiburg
08-09/2014	Famulatur in der pädiatrischen Onkologie im Klinikum Schwabing in München
10/2014- 02/2018	Arbeit an der Promotion mit dem Titel „RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of acupuncture treatment: The ROSETTA Trial“
02-03/2015	Famulatur in der Klinik für Geburtshilfe und Perinatologie im Josefskrankenhaus in Freiburg
03-04/2015	Famulatur in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie im Klinikum rechts der Isar in München
08/2015	Famulatur in einer hausärztlichen Allgemeinarztpraxis mit dem Schwerpunkt Substitution
2015-2016	Nebenjob in einer Schwerpunktpraxis für Substitution (Praxis Concept)
2015-2017	Akupunkturausbildung bei der SMS in München mit Prüfung und Zertifikat Akupunktur

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Mahtab Rebecca Asadpour, geboren am 05.04.1992, erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung der Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

RandOmized Study Exploring the combination of radioTherapy with Two types of Acupuncture treatment – The ROSETTA Trial

in der medizinischen Fakultät am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie unter der Anleitung und Betreuung durch: Frau Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

München, den 01.03.2018

Mahtab Rebecca Asadpour