

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Allgemeinmedizin

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schneider)

Die unspezifischen Effekte der Akupunktur: zwei systematische Übersichtsarbeiten randomisierter klinischer Studien

Karin Niemann

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

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. K. Linde
	2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 16.05.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 20.07.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	5
2	Empirischer Teil 1	9
2.1	Methodik	9
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	9
2.1.2	Literatursuche und Selektionsprozess	10
2.1.3	Extraktion von Informationen	11
2.1.4	Bewertung der Studienqualität	13
2.1.5	Zusammenfassung der Studienergebnisse	14
2.1.5.1.	Hauptanalyse	15
2.1.5.2.	Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen	16
2.2	Ergebnisse	17
2.2.1	Selektionsprozess	17
2.2.2	Beschreibung der eingeschlossenen Studien	19
2.2.3	Beurteilung der Studienqualität	24
2.2.4	Ergebnisse der Studien	26
2.2.4.1	Hauptanalyse	26
2.2.4.1.1	Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur	26
2.2.4.1.2	Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur	28
2.2.4.1.3	Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur	30
2.2.4.2	Sensitivitätsanalysen	32
2.2.4.3	Subgruppenanalysen	36
3	Empirischer Teil 2	39
3.1	Methodik	39
3.1.1	Identifikation der Studien	39
3.1.2	Einteilung der Studien	39
3.1.3	Datenextraktion	39
3.1.4	Analyse	40
3.2	Ergebnisse	40
3.2.1	Beschreibung der eingeschlossenen Studien	40
3.2.2	Hauptanalyse	43
3.2.3	Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen	45

4	Diskussion	48
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	48
4.2	Stärken und Schwächen	49
4.2.1	Empirischer Teil 1	49
4.2.2	Empirischer Teil 2	50
4.3	Vergleich mit Madsen et al. 2009	51
4.4	Interpretation	53
4.5	Schlussfolgerung	57
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis	61
7	Abbildungsverzeichnis	69
8	Tabellenverzeichnis	70
9	Anhang	71
9.1	Literatursuche	71
9.2	Formblatt zur Studienselektion	73
9.3	Formblatt zur Datenextraktion	74
9.4	Ausgeschlossene Akupunkturstudien	77
9.5	Tabellen zu Grenzfallstudien	78
9.6	Detailbeschreibung der eingeschlossenen Studien	80
9.7	Studienspezifische Besonderheiten zur Datenextraktion	89
10	Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
Akup	Akupunktur
b.B.	bei Bedarf
BSB	Bayerische Staatsbibliothek
chron	chronisch
DO	Studienabbrecher (Drop-out)
EZB	Elektronische Zeitschriftenbibliothek
HZK	Hauptzielkriterium
I ²	Maß für statistische Heterogenität
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
Mo	Monate
n	Anzahl der Studienteilnehmer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Op	Operation
p	p-Wert für signifikante Gruppenunterschiede
Pat.	Patient
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
p.o.	postoperativ
pos	positiv
RevMan 5	<i>Review Manager 5</i> Software der <i>Cochrane Collaboration</i>
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sign	signifikant
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TU	Technische Universität München
VAS	Visuelle Analogskala
Wo	Woche
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1 Einleitung und Fragestellung

Akupunktur ist eine auch in westlichen Ländern mittlerweile weit verbreitete Therapie (Ong et al. 2005). Etwa 30.000 Ärzte in Deutschland wenden sie wenigstens gelegentlich an (Marstedt & Moebus 2002). Ihre Haupteinsatzgebiete finden sich bei schmerzhaften Störungen unterschiedlicher Art, beispielsweise Kopfschmerz, Arthrose oder postoperativem Schmerz. Ebenfalls weit verbreitet ist die Akupunktur in der Behandlung funktioneller und psychischer Störungen sowie allergischer Erkrankungen. Eine empirische Liste der deutschen Fachgesellschaft für Akupunktur umfasst etwa 140 Indikationen (Stör & Irnich 2009). Dennoch ist die Wirksamkeit der Akupunktur umstritten. So konnte eine Zusammenschau aller verfügbaren *Cochrane Reviews* zur Akupunktur ihr lediglich bei zwei Indikationen und unter Vorbehalt eine Wirksamkeit einräumen (Ernst 2009).

In den vergangenen Jahren zeigten große randomisierte klinische Studien konsistent eine Überlegenheit der Akupunktur im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe, bzw. Kontrollgruppen, die ausschließlich eine Routinebehandlung erhielten (z.B. Jena et al. 2008, Vickers et al. 2004). Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigte eine große deutsche Studie (Haake et al. 2007) sogar eine Überlegenheit gegenüber einer leitliniengestützten Standardtherapie. Dabei war Akupunktur annähernd doppelt so effektiv wie eine Kombination aus Physiotherapie und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). In Bezug auf die Migräneprophylaxe fand eine Metaanalyse (Linde et al. 2009) eine Überlegenheit der Akupunktur im Vergleich zu nachgewiesenermaßen wirksamen Medikamenten wie Betablockern oder Flunarizin. Gleichzeitig zeigen zahlreiche randomisierte Studien häufig keine oder nur kleine Effekte einer echten (Verum-) Akupunktur gegenüber „Schein-“ (Sham-) oder Placebo-Akupunktur (siehe z.B. Haake et al. 2007, Linde et al. 2009, Linde et al. 2009, Manheimer et al. 2007, Yuan et al. 2008, Madsen et al. 2009). Es stellt sich die Frage, weshalb Akupunktur vielfach in klinisch relevantem Ausmaß effektiv im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe oder sogar einer Standardtherapie ist, aber keine großen Unterschiede zu Shambehandlungen festgestellt werden können. Man kann drei mögliche Interpretationen für diesen Sachverhalt nennen:

1. Akupunktur hat keinen Effekt über Placebo hinaus und muss als gewöhnliche Placebobe-handlung bezeichnet werden (O’Connell et al. 2009).
2. Sham-Akupunktur geht mit besonders ausgeprägten Placeboeffekten einher (Kaptchuk et al. 2000, Kaptchuk 2002). Eine Ursache dieser Stärke könnte darin bestehen, dass Sham- genauso wie Verum-Akupunktur intensive Reize gleichzeitig auf sensorischer, kognitiver und emotionaler Ebene setzt (Liu & Yu 2010).
3. Sham-Akupunktur ist kein inertes Placebo, sondern löst selbst spezifische Effekte aus (Irnich & Beyer 2002, Musial et al. 2009, Lund & Lundeborg 2006).

Die Interpretationen zwei und drei würden bedeuten, dass der Wirksamkeitsnachweis für Akupunktur möglicherweise schwieriger ist als beispielsweise für Medikamente. Der heutige Goldstandard eines Wirksamkeitsnachweises ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie. Man nimmt an, dass sich der Gesamteffekt einer Therapie aus spezifischen und unspezifischen Effekten zusammensetzt (Vickers & de Craen 2000, Birch 2006). Effekte, die ausschließlich aufgrund des für die Behandlung charakteristischen, theoretischen Wirkmechanismus auftreten, werden als spezifisch bezeichnet (Grünbaum 1981). Alle weiteren mit der Therapie zusammenhängenden Effekte werden als unspezifische oder Placeboeffekte zusammengefasst. Ihr Zustandekommen wird im Allgemeinen mit dem Behandlungskontext erklärt (Finnis et al. 2010). Davon müssen der natürliche Krankheitsverlauf, Regression zur Mitte, Effekte durch Kointerventionen, durch die Studienteilnahme an sich und soweit möglich Gefälligkeitsauskünfte und andere Verzerrungseffekte abgegrenzt werden (Ernst & Resch 1995, Kienle & Kiene 1997). Um eine spezifische Wirksamkeit nachzuweisen, muss die zu untersuchende Therapie ihrem Placebo signifikant überlegen sein. Die Placebotherapie geht mit der Auslösung unspezifischer Effekte einher, soll aber selbst keine spezifische Wirkung haben. Verum- und Placebobehandlung unterscheiden sich der Theorie nach nur im spezifischen Effekt. Der Gesamteffekt einer zu untersuchenden Therapie gegenüber einer nicht behandelten Gruppe wird meist nicht erfasst. Wenn nun ein Placebo, wie in Interpretation zwei und drei erwähnt, einen besonders großen Anteil am Gesamteffekt ausmacht, kann die Erfassung eines darüber hinaus gehenden spezifischen Effektes schwierig sein. Therapien mit großem unspezifischem Effekt könnten also fälschlicherweise abgelehnt werden (Wirksamkeitsparadox, Walach 2001).

Die Wahl einer angemessenen Shamintervention für Akupunkturstudien ist schwierig (Birch 2006). Eine Schein- oder Placebobehandlung sollte gleichzeitig ununterscheidbar und inert sein. Sie sollte die echte Therapie also nachahmen, dabei selbst aber keine intrinsische Aktivität bzw. Wirksamkeit haben. Bei einer invasiven Intervention erscheint dies kaum realisierbar. In klinischen Studien werden verschiedene Interventionen als Sham-Akupunktur verwendet (Dincer & Linde 2003): Häufig werden Nadeln außerhalb bekannter Akupunkturpunkte gesetzt, oder es wird an echten, traditionellen Punkten behandelt, die aber für die zu behandelnde Krankheit nicht indiziert sind. Meist werden die Nadeln dabei nur oberflächlich in die Haut gesetzt. Eine weitere Möglichkeit besteht im Anbringen von „Placebonadeln“, die mit ihrer abgerundeten Spitze nicht in die Haut eindringen, aber das Gefühl hervorrufen, gestochen zu werden. Diese werden in manchen Studien an Verumpunkten platziert, in anderen Studien dagegen außerhalb bekannter Punkte. Weitere Verfahren, wie Variation in der Frequenz von Elektrostimulation, Sham-Laserakupunktur, transkutane elektrische Nervenstimulation oder Akupressur kommen seltener zum Einsatz (Dincer & Linde 2003). Diese zuletzt genannten Scheininterventionen sind von einer Verum-Akupunktur für den Patienten

eindeutig unterscheidbar. Daher wird bei der Patienteninformation in der Regel nicht erwähnt, dass die Studie placebokontrolliert ist, sondern meist von einer „anderen Therapie“ gesprochen (Dincer & Linde 2003, Linde & Dincer 2004). Dies ist ein ethisch problematisches Vorgehen. Eine ideale Shamanwendung konnte bisher noch nicht gefunden werden und es erscheint fraglich, ob dies jemals möglich ist. Ähnlich wie in der Psychotherapie ist ein Trennen der Teileffekte der Akupunktur schwierig (Wampold et al. 2005), insbesondere auch, da trotz der Existenz vieler Modelle der exakte Wirkmechanismus der Akupunktur unklar bleibt (Napadow et al. 2008). Neben der sensorischen Ebene wirkt Akupunktur auch über kognitive und emotionale Wege (Liu & Yu 2010). Es wurde gezeigt, dass die gleiche Methode der Sham-Akupunktur, wenn sie in unterschiedlichen Kontexten angewendet wird, mit deutlich unterschiedlichen Effekten einhergehen kann (Kaptchuk et al. 2008). Aus der Placeboforschung gibt es klare Hinweise, dass der Kontext einer Shambehandlung eine größere Rolle spielt, als die Sham-Anwendung an sich (Finnis et al. 2010). Der Behandlungskontext wird wiederum nicht nur durch die Intervention und Indikation, sondern auch durch Erfahrungen, Einstellungen und Vorlieben von Patient und Behandler, deren Beziehung sowie durch den kulturellen Hintergrund beeinflusst (Kaptchuk 2002). Die Erwartungen der Patienten scheinen insbesondere bei chronischen Schmerzerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit der Akupunkturbehandlung zu haben (Linde et al. 2007).

Aus methodischer Sicht könnte die Hypothese, dass Sham-Akupunktur mit ausgeprägteren Effekten einhergeht, als z.B. ein pharmakologisches Placebo, am besten durch randomisierte klinische Studien untersucht werden, die neben einer Sham-Akupunkturgruppe noch eine weitere Placebogruppe mitführen. Randomisierte Studien, in denen zwei oder mehr deutlich unterschiedliche Placebos verglichen werden, sind jedoch extrem selten (Kaptchuk et al. 2000). Die einzige große randomisierte Studie, in der eine Sham-Akupunktur und eine Placebo-Pille bei Patienten mit überlastungsbedingtem Armschmerz direkt verglichen wurde, zeigt eine Überlegenheit der Sham-Akupunktur im Gesamtverlauf von 8 Wochen, nicht jedoch nach zwei Wochen, dem eigentlichen Hauptmesszeitpunkt der Studie (Kaptchuk et al. 2006).

Eine weitere - methodisch jedoch problematische - Möglichkeit wäre, die Ergebnisse von Studien, die sowohl über eine Sham-Akupunktur als auch eine unbehandelte Kontrollgruppe verfügen, mit denen von Studien zu anderen Placebointerventionen in einer Übersichtsarbeit indirekt zu vergleichen. Hrobjartsson und Gøtzsche haben mehrfach alle verfügbaren Studien in der Medizin, welche sowohl eine Placebo- bzw. Sham- als auch eine unbehandelte Gruppe führten, in einer Metaanalyse ausgewertet (Hrobjartsson & Gøtzsche 2001, 2004, 2010). Im Mittel wurden dabei nur relativ bescheidene Unterschiede zwischen Placebo und unbehandelten Kontrollgruppen gefunden. Die aktuellste Version (2010) der Analyse von Hrobjartsson & Gøtzsche umfasst 234 Studien. In einer vorgeplanten Subgruppenanalyse

fanden die Autoren jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Effekten „physikalischer Placebos“ und „medikamentöser Placebos“. Das zentrale Problem derartiger indirekter Vergleiche ist die Möglichkeit, dass sich Studien mit „physikalischen Placebos“ und Studien mit „medikamentösen Placebos“ auch in anderen Merkmalen unterscheiden können, die das Studienergebnis beeinflussen können (*Confounding*). Das Risiko von *Confounding* erscheint aufgrund der enormen Heterogenität der Studien bezüglich Indikationen, Interventionen, Zielkriterien und methodischer Qualität besonders groß.

Die Übersichten von Hrobjartsson und Gøtzsche beinhalten zwar Studien zur Akupunktur, die Studiensammlung ist jedoch nicht vollständig, die Akupunkturstudien wurden nicht separat analysiert und aufgrund der großen Anzahl der insgesamt eingeschlossenen Studien nur relativ oberflächlich behandelt. Daher sollte im Rahmen der vorliegenden Dissertation die Frage der Größe unspezifischer Effekte der Akupunktur bzw. Sham-Akupunktur und die damit verbundenen Konsequenzen mit zwei Ansätzen eingehender untersucht werden:

- im umfangreicheren empirischen Teil 1 wird über eine systematische Übersichtsarbeit aller randomisierter klinischer Studien zur Akupunktur berichtet, die neben einer Sham-Akupunkturgruppe auch über eine unbehandelte Kontrollgruppe (Nicht-Akupunktur) im weiteren Sinne verfügen. Primäres Ziel dieser Arbeit ist abzuschätzen, wie groß die Unterschiede zwischen Sham-Akupunktur und unbehandelten Kontrollgruppen sind („unspezifischer“ Effekt der Akupunktur). Darüber hinaus soll abgeschätzt werden, wie groß die Unterschiede zwischen Akupunktur und Sham-Akupunktur Gruppen („spezifischer“ Effekt) sowie zwischen Akupunktur und Nicht-Akupunktur sind („Gesamteffekt“). Es sollen in weiterführenden Analysen Faktoren ermittelt werden, die mit der Effektgröße assoziiert sind.
- im weniger umfangreichen empirischen Teil 2 wird über eine Reanalyse der oben genannten Analyse von Hrobjartsson und Gøtzsche berichtet, in der untersucht wurde, ob sich die Effekte von Sham-Akupunktur und anderen physikalischen Placebos im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen unterscheiden.

2 Empirischer Teil 1

2.1 Methodik

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Übersicht wurden ausschließlich Studien aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten.

1. Intervention: Bei der Intervention sollte es sich um eine als Akupunktur bezeichnete Nadelinsertion an Akupunkturpunkten, Schmerzpunkten, oder Triggerpunkten handeln. Diese konnte mit oder ohne Elektrostimulation erfolgen und musste einem primär therapeutischen oder prophylaktischen Ziel dienen. Nicht berücksichtigt wurden Studien, bei denen als Hauptintervention andere Stimulationsmethoden an Akupunkturpunkten verwendet wurden, wie Laserakupunktur oder transkutane elektrische Nervenstimulation.
2. Design: Die Zuteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten zu den einzelnen Gruppen musste explizit durch Randomisation erfolgt sein.
3. Patienten: Es musste sich um Personen handeln, die wegen bestehender Erkrankungen oder zur Vorbeugung von Erkrankungen behandelt wurden. Experimente an gesunden, freiwilligen Probanden wurden ausgeschlossen.
4. Shamintervention: Es sollte eine, als Placebo-, Sham-, Dummy-, Fake, oder ähnlich bezeichnete Interventionsgruppe geben, die von einer adäquaten Akupunktur in mindestens einem Kriterium abwich, z.B. bezüglich Hautpenetration oder Punktwahl. Hautpenetrierende Nadelung an indizierten Akupunkturpunkten (z.B. oberflächliche vs. tiefe Nadelung) wurde für die Übersicht nicht als Shamintervention angesehen. Zugelassen wurden Sham-Laserakupunktur und Sham transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS).
5. Kontrolle: Ebenfalls musste eine weitere Kontrollgruppe existieren, die weder Akupunktur noch Sham-Akupunktur erhielt. Sie wird im Folgenden mit „Nicht-Akupunktur“ bezeichnet, durfte aber auch keine andersartige aktive Behandlung erfahren. Ihre Probanden sollten unbehandelt bleiben (z.B. Warteliste), bzw. lediglich Basistherapie erhalten oder akute Beschwerden nach Bedarf im Sinne einer „rescue medication“ behandeln dürfen. Basis- und Akuttherapie musste auch in den anderen beiden Gruppen verfügbar sein.
6. Outcome: Es musste ein für den Einbezug in eine Meta-Analyse verwertbares Ergebnis für ein klinisches Zielkriterium berichtet sein.

Studien in chinesischer Sprache wurden nicht berücksichtigt. Mit Hilfe eines standardisierten Formblattes (siehe Anhang 9.2.) wurden die Einschlusskriterien für jede in Frage kommende Studie einzeln geprüft.

2.1.2 Literatursuche und Selektionsprozess

Zunächst wurden aus den frühen Versionen der *Cochrane* Metaanalyse von Hrobjartsson und Gøtzsche (2004) alle Akupunkturstudien in die nähere Auswahl genommen. Ergänzt wurde diese Liste durch zusätzliche Studien des „Acupuncture treatment for pain“-Reviews von Madsen et al. 2009. Weiterhin wurde die Studiensammlung des Zentrums für naturheilkundliche Forschung sowie die dort vorhandene Sammlung von Übersichtsarbeiten zur Akupunktur durchgesehen.

Parallel dazu wurden Datenbanksuchen in *PubMed*, *Medline (Ovid)*, *Embase* und dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Die dabei verwendete Suchstrategie basierte auf jener von Hrobjartsson (Hrobjartsson & Gøtzsche 2004), wurde aber in mehrere Teile zerlegt, gekürzt und auf Akupunkturinterventionen beschränkt (siehe Anhang 9.1.).

Da die Autorin mit der Datenbank *Medline* und der vorgegebenen Suchstrategie alleine zu keinem Ergebnis kam, suchte sie Hilfe bei der medizinischen Fachbibliothek der TU München, der Bayerischen Staatsbibliothek (BSB) und der medizinischen Fachbibliothek der LMU München. Bei letzterer konnte dank der freundlichen Mithilfe von Herrn Dr. Andreas Will, Leiter der Wissenschaftlichen Bibliothek des Klinikums Großhadern, eine Suchstrategie für *Medline* entwickelt werden (siehe Anhang 9.1.). Dafür wurde der LMU-Zugang zu *Medline* über *Ovid* verwendet. Auf dieselbe Weise konnte die Strategie für *Embase* erarbeitet, sowie zusätzlich in der *Cochrane Library* nach Arbeiten gesucht werden (siehe Anhang 9.1.). Von allen in der Datenbanksuche gefundenen Studien wurde der Abstract gelesen, in Frage kommende und noch nicht vorhandene Arbeiten notiert und der Rest verworfen. Die Datenbanksuche erfolgte im November 2008.

Daraufhin wurden die Volltexte aller potenziell relevanten Studien beschafft. Dies gelang über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) mit Zugriff über die Universitätsbibliothek der TU, der LMU und der Bayerischen Staatsbibliothek. Ebenfalls benutzt wurden der Zeitschriftenbestand der Bayerischen Staatsbibliothek und alle im Zentrum für naturheilkundliche Forschung vorhandenen Publikationen.

Bei Zweifel an der Eignung für die Übersichtsarbeit wurde der methodische Teil der Volltextversionen nach offenkundigen Ausschlusskriterien durchgelesen. Bei Nichterfüllen der Selektionskriterien wurde die jeweilige Publikation ausgeschlossen. Die übrigen Studien wurden als Volltext im Rahmen des Selektionsprozesses von der Autorin und deren Betreuer gelesen und mit Hilfe des unter Punkt 2.1.3. geschilderten Formblattes bewertet. War die Erfüllung

von höchstens einem der Selektionskriterien fraglich, wurde die jeweilige Studie nicht in die Hauptanalyse aufgenommen, jedoch als Grenzfallstudie in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und teilweise unter Einschluss eines unabhängigen Akupunkturforschers gelöst (Prof. Dr. B. Brinkhaus, Charité Universitätsmedizin Berlin).

2.1.3 Extraktion von Informationen

Die Extraktion von relevanten Informationen zu Patienten, Methoden, Interventionen und Ergebnissen erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Formblattes (siehe Anhang 9.3.) durch die Autorin. Folgende Daten wurden darauf erfasst:

- Name des Erstautors, Jahr der Publikation und Land, in dem die Studie durchgeführt wurde
- Diagnose, bzw. Indikation zur Akupunkturintervention
- Art der Patientenrekrutierung, Anzahl und Art der Prüfzentren
- Art, Anzahl und Benennungen der verschiedenen Patientengruppen
- Nähere Klassifizierung der Verum- sowie der Shamintervention als individuell, semi-standardisiert oder standardisiert und kurze Beschreibung weiterer Merkmale (z.B. manuelle Stimulation)
- Hautpenetration der Shamintervention
- Genauere Bewertung des Shamtyps als Nadelung an Stellen außerhalb bekannter Akupunkturpunkte, Nadelung nichtindizierter Akupunkturpunkte, nichtpenetrierende ununterscheidbare bzw. unterscheidbare Behandlung
- Nähere Beschreibung der Patientenaufklärung mit besonderer Aufmerksamkeit darauf, ob die Placebogruppe explizit als solche benannt war, oder ob sie als andere Akupunktur bezeichnet wurde
- Sitzungszahl, Sitzungsdauer, Sitzungsfrequenz
- Qualifikation der behandelnden Akupunkteure
- Basistherapie und „Rescue medication“ der unbehandelten Gruppe
- Beobachtungsdauer, gegliedert in Behandlungsdauer und Follow-up-Dauer
- Zu jeder Behandlungsgruppe: Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Studienabbrecher im Behandlungs- sowie im Follow-up-Zeitraum, Alter, Geschlechterverteilung
- Ergebnis des Hauptzielkriteriums, der Nebenzielkriterien, Response Raten, sowie wichtige andere Ergebnisse jeweils zu verschiedenen relevanten Zeitpunkten mit kurzer Beschreibung

Falls eine der Informationen nicht gefunden werden konnte, wurde immer ein „unklar“ angegeben. Der Betreuer verglich nochmals alle Extraktionen der Studienergebnisse mit den Angaben in der jeweiligen Publikation.

Im Verlauf der Durchführung dieser Übersichtsarbeit ergab sich eine Reihe von Detailproblemen. Zur Lösung dieser Detailprobleme wurden mit dem Betreuer jeweils Standardvorgehensweisen festgelegt. Diese werden im Folgenden geschildert:

Eine Intervention wurde nicht nur als semistandardisiert klassifiziert, wenn dies im Text explizit angegeben war, sondern auch, wenn es sich bei den genadelten Punkten um eine Auswahl aus einer Sammlung vorgegebener Punkte handelte. Als Beispiel hierfür kann die Studie von Molsberger et al. 2002 aufgeführt werden.

Zur Berechnung der Abbruch-, bzw. Ausschlussrate wurde die Zahl der Studienabbrecher (Drop-outs) während der Behandlungszeit, sowie während der gesamten Studiendauer mit Nachbeobachtung (Follow-up) auf die Anzahl der randomisierten Patienten bezogen.

Für die Analyse der kontinuierlichen Zielparameter wurden Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl der Patienten (n) extrahiert. Falls letztere nicht direkt angegeben war, wurde im Text nach Angaben gesucht. Handelte es sich um eine „intention-to-treat“-Auswertung, oder fehlte eine solche Angabe, wurde die Anzahl der randomisierten Patienten genommen. Handelte es sich dagegen um eine „per protocol“-Analyse, wurden die Studienabbrecher und -ausschlüsse abgezogen. Bei der Analyse dichotomer Zielkriterien wurden die Ereignisse immer auf die Anzahl der in die Gruppe randomisierten Patienten bezogen bzw. auf diese hochgerechnet, wobei Drop-outs immer als negatives Ergebnis gezählt wurden.

Waren die zu extrahierenden Daten zu mehreren Zeitpunkten im Studienablauf gegeben, wurden stets primär die Werte verwendet, welche zeitlich dem Behandlungsende am nächsten lagen. Werte der Nachbehandlungsperiode wurden ebenfalls extrahiert.

Die dichotomen Ergebnisse der Studien umfassten neben der Häufigkeit des Therapieerfolges (Responder-Anzahl) auch die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und Patientenzahl mit Symptomen. Dabei spiegelt die Responder-Anzahl ein positives Therapieergebnis wider, wogegen die Patientenzahl mit (weiter bestehenden) Symptomen das negative Ergebnis beschreibt. Um diese, teils positiven, teils negativen Zielparameter vergleichen zu können, wurden für die Auswertung immer die Zahlen der Therapieversager (Non-responder) eingegeben.

Falls es in den Studien, mangels eines klaren Hauptzielkriteriums, zur Wahl eines für die Metaanalyse verwendeten Ergebnisses durch die Autorin kam, wurde folgende Regel aufgestellt:

Stand eine Visuelle Analogskala neben anderen Skalen zur Auswahl, sollte immer erstere genommen werden, da diese aufgrund ihrer häufigen Anwendung die Inhomogenität der Ergebnisse eventuell senken könnte.

Einige Studien wiesen als Hauptzielkriterium Differenzwerte („change from baseline“) auf. Laut *Cochrane Handbuch* sollten, wenn vermeidbar, Differenzwerte nicht mit „post-treatment“-Ergebnissen verglichen werden (Deeks et al. 2008). Daher wurde in den Studien Brinkhaus et al. 2006, Foster et al. 2007, Linde et al. 2005 und Melchart et al. 2005 anstelle des Hauptzielkriteriums „change from baseline“ jeweils der Wert bei Behandlungsende extrahiert. So wurde z.B. für die Studie von Brinkhaus et al. 2006 statt der Differenz der Schmerzintensität ihr absoluter Wert auf der Visuellen Analogskala in der achten Woche verwendet.

In drei Studien musste die Standardabweichung aus dem Standardfehler berechnet werden. (Allen et al. 2006, Helms et al. 1987, Rampes et al. 1997) Hierfür wurde jeweils der Standardfehler mit der Quadratwurzel der Fallzahl in der Gruppe multipliziert (*Cochrane Handbuch* Teil 2, Punkt 7.7.3.2. $SD = SE \cdot \sqrt{N}$, Higgins & Deeks 2008)

Schließlich ergaben sich bei der Datenextraktion noch weitere studienspezifische Entscheidungen und Besonderheiten. Diese sind im Anhang (siehe 9.7.) nachzulesen.

2.1.4 Bewertung der Studienqualität

Das Risiko von Verzerrung (Bias) wurde entsprechend dem „Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“ bewertet (Higgins & Altman 2008). Dabei wurden die folgenden Kriterien beschrieben und bewertet: „Sequence generation“ (Generierung der Randomisationssequenz), „Allocation concealment“ (nicht manipulierbare Zuordnung der Patienten), „Blinding of participants, personnel and outcome assessors“ (Verblindung von Teilnehmern, Behandlern und Beurteilern), „incomplete data“ (Datenverlust) nach Behandlung sowie nach Follow-up und letztlich „selective outcome reporting“ (selektives Berichten von Ergebnissen). Die Wertung bei diesem Instrument umfasst die Stufen „low risk of bias“ (geringes Verzerrungsrisiko), „unclear risk of bias“ (unklares Verzerrungsrisiko) und „high risk of bias“ (hohes Verzerrungsrisiko).

Falls es in den Studien Überprüfungen des Verblindungserfolges gab, wurden diese ebenfalls in der Bewertung berücksichtigt.

Weiterhin dienten die Empfehlungen des *Consort statement* (Altmann et al. 2001) als Bewertungshilfe.

Unabhängig davon bewertete der Betreuer jeweils die zwei Hauptkriterien zur Bewertung der Studienqualität. Als Hauptkriterien wurden „allocation concealment“ und „incomplete data outcome“ betrachtet. Die weiteren Kriterien wurden aus folgenden Gründen als weniger relevant bewertet: Randomisierte Gruppenzuordnung war ein Einschlusskriterium. Die zuverlässige Bewertung des Verblindungserfolges ist für den Vergleich von Verum- und Sham-Akupunktur problematisch, eine Verblindung für den Vergleich mit der unbehandelten

Kontrollgruppe ist in der Regel unmöglich (eine verblindete Bewertung der meist subjektiven Hauptzielkriterien durch einen unabhängigen Beurteiler ist meist wenig sinnvoll). Der Einfluss potentieller selektiver Berichterstattung wurde durch eine Subgruppenanalyse untersucht. Als Studien hoher Qualität wurden demnach alle Studien gesehen, welche in den zwei Hauptkriterien ein niedriges Verzerrungsrisiko aufwiesen.

Tabelle 1

„Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“ mit für diese Arbeit relevanten Regeln

Sequence generation	
Low	Die Methode zur Generierung der Randomisationssequenz muss beschrieben sein; Beispiele hier: Random number table, computer random number generator, Lose ziehen
High	Zuordnung der Patienten deutlich nicht randomisiert
Unclear	Ungenügend Information zur Randomisationsmethode; Beispiele hier: "Patients were randomly assigned ..."
Allocation concealment	
Low	Zuordnung der Patienten ist nicht vorhersehbar; Beispiele hier: Central allocation (z.B. telephone), sequentially numbered sealed opaque envelopes
High	Zuordnung vorhersehbar; Beispiel hier: Einschlusskriterien der Patienten wurden erst nach Randomisation und Zuordnung geprüft
Unclear	Ungenügend Information
Blinding of participants, personnel and outcome-assessors	
Low	Explizite Verblindung von Studienteilnehmern und Studienpersonal; Oder eine dieser beiden Gruppen nicht blind, dafür Evaluation verblindet und Verzerrung unwahrscheinlich
High	Verblindung unvollständig und Verzerrung wahrscheinlich
Unclear	Ungenügend Information
Incomplete outcome data	
Low	Drop-out Raten im Mittel < 10%
High	Drop-out Raten in einer Gruppe > 30%, oder in zwei Gruppen > 20%, oder der Unterschied zwischen zwei Gruppen > 20%
Unclear	Drop-out Raten im Mittel \geq 10%, oder in einer Gruppe > 20 %, aber nicht Kriterien für „High“
Selective outcome reporting	
Low	Geplante Ergebnisse sind in der Publikation oder im Protokoll aufgeführt
High	Geplante Ergebnisse sind nicht, unvollständig oder verändert angegeben
Unclear	Ungenügend Information

2.1.5 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die unter Punkt 2.1.3. beschriebenen extrahierten Daten wurden teilweise kodiert in primäre Arbeitstabellen in *Microsoft Word* und *Excel* aufgenommen. Für die Metaanalyse benutzte die Autorin die Software *Review Manager*, Version 5 der *Cochrane Collaboration* (Review Manager 2008).

2.1.5.1. Hauptanalyse

Drei Vergleiche wurden durchgeführt: Sham-Akupunktur gegenüber Nicht-Akupunktur, Akupunktur gegenüber Sham-Akupunktur sowie Akupunktur gegenüber Nicht-Akupunktur. Die Studien wurden in Subgruppen unterteilt. Ursprünglich war geplant, Langzeitstudien von Kurzzeitstudien zu trennen und jeweils nach Vorhandensein eines Hauptzielkriteriums zu ordnen. Da dabei klinisch sehr heterogene Gruppen entstanden, entschieden wir uns vor Durchführung der Analyse zu einer Unterteilung nach Art der Indikation. Als *Schmerzstudien* zählten dabei alle Studien zu chronischen bzw. periodisch wiederkehrenden Schmerzen. In den *Kurzzeitstudien* wurde die Akupunktur im Rahmen von operativen oder diagnostischen Eingriffen mit einer Beobachtungsdauer von weniger als drei Tagen angewendet. Alle verbleibenden Untersuchungen wurden als *sonstige Studien* zusammengefasst.

Für die Hauptanalyse wurden nur kontinuierliche Zielparameter verwendet. Auf Basis von Mittelwerten, Standardabweichungen und den jeweiligen Fallzahlen in den Gruppen wurden standardisierte Mittelwertsdifferenzen (SMDs) und die dazu gehörenden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) berechnet (Deeks et al. 2008). Wurden in einer Studie Daten zu mehreren Messzeitpunkten präsentiert, wurde derjenige herangezogen, der dem Behandlungsende am nächsten lag. In den Fällen, in denen die Studienautoren kein explizites Hauptzielkriterium benannten, wurde von der Autorin und ihrem Betreuer unabhängig voneinander unter Beachtung der in 2.1.3. genannten Regeln ein wichtigstes Kriterium gewählt. Eventuelle Unstimmigkeiten wurden diskutiert.

Da eine große Heterogenität der Studienergebnisse zu erwarten war, wurde als Effektstärkemaß für die Metaanalyse die gepoolte SMD mit ihrem 95%-KI unter Verwendung des „random effects“ Modell mit der „inverse variance“-Methode berechnet (Deeks et al. 2008). Im Nachhinein wurden zusätzlich Analysen nach dem „fixed effects“ Modell durchgeführt, da die Ergebnisse zeigten, dass kleinere (genauer: weniger präzise) Studien größere Effekte aufwiesen. Als große Effekte wurden SMDs $> |-0,7|$ betrachtet, jene zwischen $-0,41$ und $-0,7$ als moderat sowie jene $\leq |-0,4|$ als klein (Schünemann et al. 2008). Zur Beurteilung der statistischen Heterogenität berechnet *RevMan 5* Tau^2 , Chi^2 und I^2 . I^2 -Werte zwischen 30% und 60% wurden als moderate Heterogenität, höhere Werte als Zeichen erheblicher Heterogenität interpretiert (Deeks et al. 2008). Die Ergebnisse wurden in *Forest-plot* Grafiken dargestellt. *RevMan 5* führt dabei auch einen (auf einem „fixed effects“ Modell basierenden) Test durch, ob sich die Ergebnisse in den einzelnen Studien-Subgruppen unterscheiden (Deeks & Higgins 2010). Zur Untersuchung eines „publication bias“ (Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse) bzw. eines „small study bias“ (Nichtveröffentlichung kleiner negativer Studien oder vermehrte Fehler in kleinen Studien) wurden *Funnel plots* erstellt und mit Hilfe des Tests von Egger auf Asymmetrie untersucht (Egger et al. 1997).

2.1.5.2. Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen

Neben der Hauptanalyse wurden für die Vergleiche Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur und Akupunktur vs. Sham-Akupunktur Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen erfolgten, um zu überprüfen, wie robust die Ergebnisse gegenüber Entscheidungen im Reviewprozess waren. In einer Sensitivitätsanalyse wurden alle Studien, welche dichotome Zielparameter führten, untersucht. Dabei wurde das relative Risiko ($((\text{Anzahl Non-responder in der Indexgruppe}/\text{Anzahl Patienten in der Indexgruppe})/(\text{Anzahl Non-responder in der Kontrollgruppe}/\text{Anzahl Patienten in der Kontrollgruppe}))$) und das dazu gehörende 95%-KI nach der „inverse variance“ Methode und einem „random effects“ Modell berechnet. Desweiteren wurde die Hauptanalyse unter Einschluss der Grenzfallstudien wiederholt. Eine weitere Sensitivitätsanalyse verwendete unterschiedliche Zielparameter für Studien, bei denen mehr als ein relevanter Parameter und kein Hauptzielkriterium existierte. Dabei wurde jeweils das Zielkriterium gewählt, welches den größten Unterschied im Effektmaß aufwies, um die Robustheit der Ergebnisse auf möglichst extreme Weise zu prüfen.

Um Faktoren zu finden, welche die Effektgrößen in den jeweiligen Vergleichen beeinflussen könnten, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Studien wurden dabei nach folgenden Kriterien eingeteilt: Qualität, Intensität der Kointerventionen, Sham-Akupunktur mit, beziehungsweise ohne Hautpenetration, Benennung eines Hauptzielkriteriums, Art der verwendeten Skala für die Zielparameter. Bei letzterem wurden Visuelle Analogskalen und Schmerzbewertungsskalen zusammengefasst und gegen alle sonstigen Skalen verglichen. Um Langzeiteffekte zu überprüfen, wurden alle Studien, welche für die Metaanalyse verwertbare Follow-up Daten führten, analysiert. Lagen Ergebnisse für mehrere Zeitpunkte der Nachbehandlungsperiode vor, wurde der letzte vorhandene Zeitpunkt gewählt.

In einer multivariaten Meta-Regressionsanalyse wurde gleichzeitig der Einfluss folgender Variablen auf die Effektstärke untersucht: Studienqualität (risk of bias), Intensität der Kointerventionen, Hautpenetration der Shamanwendung sowie Indikation (z.B. chronischer Schmerz). Die Analyse wurde nach einem „random effects“ Modell, unter Verwendung der „restricted information maximum likelihood“ (REML) Methode durchgeführt. Für alle Meta-Regressionsanalysen wurde die *PASW (SPSS; Chicago, Illinois) v17.0* Software und zusätzliche Macros nach Wilson verwendet (Wilson 2010). Desweiteren sollte die Hypothese einer negativen Korrelation zwischen spezifischem und unspezifischem Effekt untersucht werden (zeigen Studien mit großem unspezifischem Effekt weniger wahrscheinlich große spezifische Effekte als Studien mit kleinem unspezifischem Effekt?). Hierfür wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt unter Verwendung des Kehrwerts des Quadrates des gepoolten Standardfehlers als Wichtungsfaktor.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Selektionsprozess

In der Literatursuche konnten insgesamt 1242 Artikel identifiziert werden (siehe Abbildung 1). Im Detail ergab die Suche nach Akupunkturstudien unter den 182 in Hrobjartsson & Gøtzsche 2004 eingeschlossenen Studien 13 Publikationen, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Im Zentrum für naturheilkundliche Forschung konnten zusätzlich 24 Studien identifiziert werden, davon 7 aus der Reviewsammlung zur Akupunktur. Die Suche in *Pubmed* ergab 17 Treffer, von denen ein noch nicht vorhandener Artikel identifiziert werden konnte. In *Medline* wurden 7 aus 459 durchsuchten Treffern selektiert, im *Cochrane central register of controlled trials* nochmals 2 aus 477. In *Embase* ergab die Suche in 86 Treffern kein weiteres Ergebnis. Lediglich eine Volltextversion musste aus dem Zeitschriftenbestand der BSB bestellt und kopiert werden. Alle weiteren waren über die EZB mit TU-, LMU- und BSB-Zugang erhältlich, bzw. im Zentrum für naturheilkundliche Forschung vorhanden.

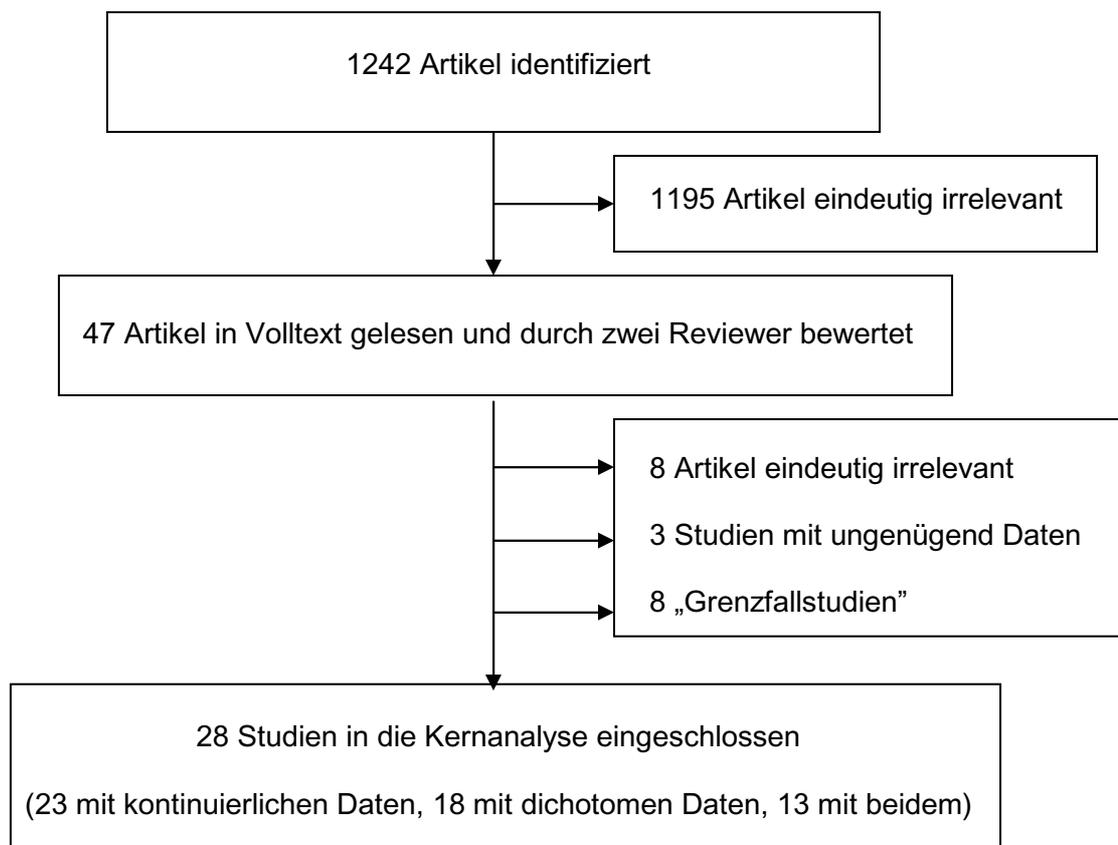


Abbildung 1

Flussdiagramm zum Selektionsprozess

Von den 1242 Artikeln erfüllten 1195 eindeutig nicht die Selektionskriterien. Es verblieben 47 Artikel, welche im Volltext gelesen und durch zwei Reviewer auf Einschlusskriterien bewertet wurden. Von diesen 47 Artikeln wurden 8 nach Lesen der Volltextversion ausgeschlossen (Bier et al. 2002, Endres et al. 2007, Stavem et al. 2008, Benson et al. 2006, Tashkin et al. 1977, Chow et al. 1983, Fung et a. 1986, Vas et al. 2008; siehe Anhang 9.4.). 8 weitere Studien wurden als „Grenzfälle“ eingeordnet, da die Erfüllung von einem Selektionskriterium fraglich war (siehe Tabelle 2). Hauptprobleme waren dabei eine zu intensive Intervention in der Shamgruppe durch Akupunktur von klassischen Punkten mit Hautpenetration (Gosman-Hedström et al. 1998, Lin et al. 2002), kleinere Interventionen in der Nicht-Akupunkturgruppe, die in den anderen Gruppen nicht erfolgten (Avants et al. 2000, Berman et al. 2004, Margolin et al. 2002, Scharf et al. 2006), eine fehlende Verum-Akupunkturgruppe (Kaptchuk et al. 2008), sowie Schwierigkeiten bei der Berechnung der Effektgröße (Shen et al. 2000) aufgrund nicht eindeutiger Angaben in der Publikation.

Tabelle 2

Begründung der Klassifizierung als Grenzfallstudie

Erstautor, Jahr	Begründung
Avants 2000	Die unbehandelte Gruppe erhielt eine Entspannungstherapie, bestehend aus 3 Filmvorführungen pro Woche (z.B. Naturfilme, Entspannungstechniken).
Berman 2004	Die unbehandelte Gruppe erhielt eine Betreuung in Form von sechs zweistündigen Gruppenstunden sowie e-mails mit Informationsmaterial
Gosman-Hedström 1998	Die Patienten der Shamgruppe erhielten eine hautpenetrierende Akupunktur an den indizierten Punkten. Im Gegensatz zur Verumgruppe war die Intervention hier nur oberflächlich mit 4 gegenüber 10 Nadeln und ohne manuelle sowie elektrische Stimulation.
Kaptchuk 2008	Die Studie vergleicht eine intensive und eine nicht intensive Sham-Akupunktur mit einer Kontrollgruppe. Eine Verum-Akupunkturgruppe gibt es nicht.
Lin 2002	Auch hier erhielten die Patienten der Shamgruppe eine Akupunktur an indizierten Punkten. Im Gegensatz zur Verumgruppe wurde keine elektrische Stimulation durchgeführt.
Margolin 2002	Hier erhielt die unbehandelte Gruppe eine Betreuung in Form von Filmvorführungen von Natur- und Entspannungsvideos. Die Standardtherapie in allen Gruppen schloss eine Beratung sowie Gruppentherapie mit ein. Compliance wurde belohnt mit 2 \$ pro Sitzung und 10 \$ für jede komplett anwesende Woche.
Scharf 2006	Patienten der unbehandelten Gruppe erfuhren eine Betreuung in Form von durchschnittlich 8,4 Besuchen bei ihrem Arzt. Weiterhin war ihnen erlaubt Diclofenac 150 mg/d sowie Refecoxib 25 mg/d, unbeschränkt in der Dauer, einzunehmen. Patienten der zwei Behandlungsgruppen war lediglich Diclofenac bis zu maximal 1 g Gesamtmenge im kompletten Beobachtungszeitraum erlaubt.
Shen 2000	Da die Angabe der Zielparameter lediglich den Mittelwert und ein unsymmetrisches Konfidenzintervall zeigte, war eine Berechnung der Standardabweichungen laut <i>Cochrane Handbuch</i> (Kapitel 7.7.3.2.) nicht möglich (Higgins & Deeks 2008).

Zu den drei Studien Lin et al. 2002, Gosman-Hedström et al. 1998 und Kotani et al. 2001 wurde die Meinung des kooperierenden erfahrenen Akupunkteurs eingeholt. Dies ergab in Übereinstimmung mit der Autorin und ihrem Betreuer eine Aufnahme der Studie Kotani et al. 2001, welche Triggerpunktakupunktur verwendete, in die Hauptanalyse, während die beiden anderen Fälle als Grenzfallstudien weitergeführt wurden. Die Tatsache, dass die unbehandelte Kontrollgruppe der Studie von Kotani et al. 2001 Infiltrationen von Lokalanästhetika erhielt, konnte insofern vernachlässigt werden, da sich diese Intervention in der Vorbehandlungszeit als unwirksam zur ausreichenden Schmerzbekämpfung erwiesen hatte.

Wegen fehlender Datenangabe und Vermeidung der Schätzung der Standardabweichung (Higgins & Deeks 2008) konnten die Studien Bullock et al. 2002, Rösler et al. 2003 und Sprott et al. 1993 nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden.

Somit verbleiben 28 Studien in der Kernanalyse, von welchen 23 relevante kontinuierliche Zielparameter führten sowie 18 Artikel dichotome Zielparameter.

2.2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

In den 28 zwischen 1986 und 2008 publizierten Kernstudien wurden insgesamt 3828 Patienten (Median 75, Minimum 30, Maximum 445 Patienten) untersucht (siehe Tabelle 3). 19 Studien kamen aus dem europäischen Raum (davon neun aus Deutschland), die übrigen neun aus den USA (5), Kanada (1), Australien (1), Japan (1) und Brasilien (1). 17 Studien wurden uni- oder bizenitrisch durchgeführt, fünf multizenitrisch und in sechs fehlten entsprechende Angaben. 24 Studien waren dreiarmig (drei Gruppen), vier vierarmig (Facco et al. 2008, Helms 1987, Karst et al. 2007, Smith et al. 2002). Jeweils eine Gruppe in den Arbeiten Helms 1987 und Karst et al. 2007 erhielt eine andere aktive Therapie und wurde nicht berücksichtigt. In der Studie von Facco et al. 2008 gab es zwei Shamgruppen, in derjenigen von Smith et al. 2002 zwei Verumgruppen. Die Daten dieser Gruppen wurden für die weitere Auswertung jeweils gepoolt. Dazu wurden die Gruppengrößen addiert und die jeweiligen Mittelwerte sowie Standardabweichungen für n gewichtet gemittelt. Genauere Angaben dazu sowie Informationen zu den einzelnen Studien und Interventionen finden sich im Anhang (9.6.).

In den Studien wurden Patienten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen untersucht (siehe Tabelle 3 und 4). Insgesamt 10 Untersuchungen (37%) befassten sich mit der Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Schmerzen. In jeweils drei der Studien litten die Patienten an chronischen Lumbalgieen bzw. an Kopfschmerzen, in zwei an osteoarthritischen Knieschmerzen und in jeweils einer an monatlich wiederkehrenden Regelschmerzen bzw. an einem chronifizierten Bauchnarbenschmerz. Sieben Studien (26%) behandelten die

Anwendung von Akupunktur in Akutsituationen, so zur Sedation, Angst- und Schmerzreduktion bei Bronchoskopie, Koloskopie, Phakoemulsifikation, Zahnextraktion und postoperative Übelkeit. In den übrigen 11 Studien war die Indikation Drogenmissbrauch (3 Studien), Depression (3), Übelkeit in der Schwangerschaft, Zervixreifung, rezidivierende Harnwegsinfektionen, Asthma bronchiale und obstruktives Schlaf-apnoesyndrom (jeweils 1).

Das mittlere Alter der Patienten schwankte zwischen 6,8 und 71,3 Jahren (Median 42,4 Jahre). Der Frauenanteil schwankte zwischen 12,5% und 100% (Median 61%). Die Beobachtungsdauer reichte von einer Stunde bis hin zu 52 Wochen. Bei 16 Studien (57%) war ein eindeutiges Hauptzielkriterium definiert. Follow-up Daten waren in 11 Fällen (39%) vorhanden. In 10 Publikationen (36%) wurde berichtet, in welcher Weise die Patienten über die Shamintervention informiert wurden. Nur in einem Fall wurde diese als Placebo bezeichnet; in 9 Studien wurde sie dagegen als eine andere Art der Akupunktur benannt, wobei der genaue Wortlaut variierte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Eingeschlossene Studien – wichtige Merkmale

Erstautor, Jahr	Indikation	n / Drop-out Rate nach Behandlung	mittleres Alter / ♀ Anteil	Studien-dauer in Wochen	HZK	Follow-up Daten vorhanden *	Aufklärung (Shamintervention bezeichnet als...)
Allen 1998	depressive Episode	38 / 13%	? / 100%	8	N	N	unklar
Allen 2006	depressive Episode	157 / 13%	41 / 69%	16	J	N	andere Akup
Aune 1998	rezidivierende Harnwegsinfektionen	67 / unklar	35 / 100%	24	J	J **	unklar
Brinkhaus 2006	chronische Lumbalgie	301 / 5.6%	58.7 / 67%	52	J	N	nicht chinesis. Akup
Bullock 1999	Kokainabusus	236 / 59%	30 / 43%	8	N	N	unklar
Cabrini 2006	diagnostische Bronchoskopie	48 / 0	61 / 60%	1 Std	N	N	unklar
Dundee 1986	Übelkeit/Erbrechen bei gynäkolog. Operationen	75 / 0	unklar / 100%	6 Std	N	N	unklar
Facco 2008	Migräne	120 / 10%	35.3 / 54%	26	J	J	unklar
Fanti 2003	diagnostische Koloskopie	30 / 0	59.3 / 67%	3 Tage	N	N	unklar
Foster 2007	Osteoarthritis des Knie	352 / 1.7%	63 / 61%	52	J	J	andere Akup
Freire 2007	moderates obstruktives Schlafapnoe Syndrom	36 / 28%	54.7 / 56%	12	N	N	Placebo
Gioia 2006	Sedierung während Katarakt Operation	75 / 0	71.3 / unklar	1 Std	J	N	unklar
Helms 1987	primäre Dysmenorrhoe	36 / 0	29 / 100%	52	N	J	unklar
Karst 2007	Sedierung vor Zahnextraktion	48 / 0	41 / 50%	1 Std	N	N	oberflächliche Akup
Kotani 2001	Analgesie bei anhaltendem Bauchnarbenschmerz	70 / 0	46.3 / 57%	34	N	J	unklar

Tabelle 3 – Fortsetzung

Leibing 2002	chronische Lumbalgie	131 / 13%	48 / 58%	52	J	J	unklar
Li 1991	Schmerzlinderung bei Koloskopie	36 / 0	50.7 / 50%		J	N	unklar
Linde 2005	Migräne	302 / 6.6%	42 / 88%	28	J	N	nicht chines. Akup
Medici 2002	chronisches Asthma bron- chiale	66 / 0	39.4 / 48%	44	J	J	unklar
Melchart 2005	Spannungskopfschmerz	270 / 8.1%	43 / 74%	24	J	N	nicht chines. Akup
Molsberger 2002	chronische Lumbalgie	186 / 6.5%	49.3 / 52%	16	J	J	unklar
Rampes 1997	Alkoholabusus	59 / 54%	40 / 22%	24	J	J	andere Akup
Röschke 2000	depressive Episode	70 / unklar	48.3 / 69%	8	N	J **	unklar
Rusy 2002	Nausea/Emesis nach Ton- sillektomie bei Kindern	120 / 0	6.8 / 48%	1 Tag	J	J **	unklar
Smith 2002	Übelkeit und Erbrechen in der Frühschwangerschaft	445 / 25%	29.4 / 100%	4	N	N	unklar
Tremeau 1992	Beschleunigung der Zervix- reifung in der 37.-38. SSW	98 / 17.6%	30.3 / 100%	10 Tage	J	N	unklar
Witt 2005	chronische Osteoarthritis des Knie	300 / 4.7%	64 / 65%	52	J	N	nicht chines. Akup
Worner 1992	Alkoholabusus	56 / 95%	41 / 12.5%	26	N	N	nadellose Akup

* für alle drei Gruppen ** nur Daten nach Follow-up vorhanden

HZK = Hauptzielkriterium, J = ja, N = nein, SSW = Schwangerschaftswoche, chines. = chinesisch, Akup = Akupunktur; gynäkolog. = gynäkologisch

Die Zahl der Akupunktursitzungen variierte in hohem Maße (Minimum 1, Maximum 28; siehe Tabelle 5). Dagegen war die Sitzungsdauer meist um die 30 Minuten; lediglich in einer Akutstudie erfolgte eine sehr kurze Behandlung (5 Minuten) und in einer Untersuchung zur Triggerpunktakupunktur eine ungewöhnlich lange (24 Stunden).

In 27 Studien erfolgte die Verumbehandlung an klassischen Akupunkturpunkten einschließlich Ohrakupunktur, in einer an Triggerpunkten (Kotani et al. 2001). In 16 Studien wurden alle Patienten an den gleichen Punkten (standardisiert) behandelt, in jeweils sechs bzw. fünf Untersuchungen war die Punktwahl individualisiert bzw. semistandardisiert. Die Anzahl der Nadeln variierte erheblich. Teilweise wurde Elektrostimulation verwendet. Bei den Shaminterventionen handelte es sich zum Großteil um hautpenetrierende Techniken. Lediglich in vier Fällen wurden alternative Methoden benutzt. Einmal kam es zur Anwendung von transdermaler elektrischer Stimulation an Akupunkturpunkten, drei mal wurden stumpfe Placebonadeln benutzt, welche durch einen auf die Haut geklebten Zylinder oder Ring gehalten werden und die Haut lediglich berühren. Das Gefühl dabei lässt sich nicht von einer hautpenetrierenden Nadelung unterscheiden. Die Anwendung der Placebonadeln erfolgte in einer Untersuchung an nichtindizierten Akupunkturpunkten (d.h. an klassischen Akupunkturpunkten, die jedoch für die zu behandelnde Erkrankung als nicht angemessen angesehen wurden), sowie zweimal an den indizierten Akupunkturpunkten (Facco et al. 2008, Foster et al. 2007).

Tabelle 4

Eingeschlossene Studien – für die Analyse verwendete Zielparameter

Erstautor, Jahr	Diagnose / Indikation	verwendetes kontinuierliches Zielkriterium	verwendetes dichotomes Zielkriterium #
Allen 1998	depressive Episode	Differenz in der Hamilton Rating Scale für Depression nach 8 Wo	Response Rate bezogen auf HRSD nach 8 Wo
Allen 2006	depressive Episode	Hamilton rating scale for depression (HRSD) nach 8 Wochen	Response Rate bezogen auf HRSD nach 8 Wo
Aune 1998	rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen		Anzahl der Patientinnen mit HWI in 24 Wochen
Brinkhaus 2006	chronische Lumbalgie	VAS Schmerzintensität (0-100), Woche 8	Response Rate bezogen auf VAS, Woche 8
Bullock 1999	Cocainabusus	Addiction severity scale, drug use in Woche 8	Anzahl der Cocain pos. Urinuntersuchungen nach 8 Wo
Cabrini 2006	diagnostische Bronchoskopie	VAS discomfort (0-100), nach Bronchoskopie	
Dundee 1986	perioperative Übelkeit/Erbrechen bei gyn. Op		Anzahl der Pat. mit Übelkeit/Erbrechen in 6 Std. nach Op.
Facco 2008	Migräne	MIDAS Index for disability nach drei Monaten	
Fanti 2003	diagnostische Koloskopie	Zufriedenheit mit der Sedation (0-100), 1 bis 3 Tage nach Koloskopie	Anzahl der Patienten, die zusätzlich Midazolam benötigten
Foster 2007	Osteoarthritis des Knie	Schmerz Skala des WOMAC nach Behandlung	Response Rate nach 6 Wo *
Freire 2007	moderates obstruktives Schlafapnoe Syndrom	Apnoe-Hypopnoe Index (Anzahl pro Std. Schlaf) nach 12 Wochen	
Gioia 2006	Sedierung während Katarakt Operation	VAS anxiety (0-100) nach der Operation	
Helms 1987	primäre Dysmenorrhoe	monatlicher pain score nach 12 Wochen	Response Rate bezogen auf pain score nach 12 Monaten
Karst 2007	Sedierung vor Zahnextraktion	VAS anxiety (0-10) nach 30 Min Behandlung	
Kotani 2001	Analgesie bei anhaltendem Bauchnarbenschmerz	VAS Schmerzintensität, continuous pain, nach Behandlung	Anzahl der Pat. mit exzellenter bis guter Schmerzlinderung
Leibing 2002	chronische Lumbalgie	Differenz in VAS Schmerzintensität (0-10) nach 12 Wochen	
Li 1991	Schmerzlinderung bei Koloskopie	VAS Schmerzintensität (0-5) bei Koloskopie	Anzahl der Patienten mit Analgetikagebrauch
Linde 2005	Migräne	Anzahl der Tage mit moderatem bis schwerem Kopfschmerz, Wo 12	Response Rate bezogen auf Kopfschmerztage nach Wo 12
Medici 2002	chronisches Asthma bronchiale	Differenz der Peak expiratory flow Variabilität nach vier Monaten	
Melchart 2005	Spannungskopfschmerz	Anzahl der Kopfschmerztage nach 12 Wochen	Response Rate bezogen auf Kopfschmerztage nach 12 Wo
Molsberger 2002	chronische Lumbalgie	VAS Schmerzintensität (0-100) nach 1 Monat	Response Rate bez. auf VAS Schmerzintensität nach 3 Mo
Rampes 1997	Alkoholabusus	VAS Verlangen nach Alkohol (0-10), nach 8 Wochen	
Röschke 2000	depressive Episode		Response Rate nach global assessment scale, nach 8 Wo
Rusy 2002	postop Nausea/ Emesis bei Tonsillektomie bei Kindern		Inzidenz von Nausea in den 24 Std. post OP
Smith 2002	Übelkeit und Erbrechen in der Frühschwangerschaft	Rhodes Index of Nausea and Vomiting Form 2 (0-12), nach 4 Wochen	
Tremeau 1992	Beschleunigung der Zervixreifung in 37.-38. SSW	Differenz im Bishop score nach 10 Tagen	
Witt 2005	chronische Osteoarthritis des Knie	WOMAC nach 8 Wochen	Response Rate bezogen auf WOMAC nach 8 Wochen
Worner 1992	Alkoholabusus		Rückfallrate nach 6 Monaten

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index); MIDAS (Migraine disability assessment); Wo = Woche; Mo = Monat; Op = Operation; SSW = Schwangerschaftswoche; VAS = visuelle Analogskala; HWI = Harnwegsinfekt; pos. = positive; Pat. = Patienten; gyn = gynäkologisch; bez. = bezogen

bei Angabe von Response Raten der dichotomen Zielparameter wurden die Non-Response Raten in die Analysesoftware eingegeben (Erklärung siehe Punkt 2.1.3.)

* Response Rate nach Kriterien der internationalen Rheumatologie und Osteoarthritis Forschungsgemeinschaft nach 6 Wo (Foster 2007)

Die jeweilige Placeboanwendung war in 21 Fällen standardisiert und nur in je 4 bzw. 3 Fällen individuell bzw. semistandardisiert. Unter den Studien, die hautpenetrierende Techniken verwendeten, wurde in fünf Fällen an nichtindizierten Akupunkturpunkten behandelt, 18 mal außerhalb bekannter Akupunkturpunkte, sowie einmal an Punkten außerhalb der Triggerpunkte.

Die Qualifikation der Behandler blieb in 10 Studien unbeschrieben. In 18 Untersuchungen wurde explizit beschrieben oder erwähnt, dass es sich um ausgebildete und erfahrene Akupunkteure handelte. In allen Studien erhielten die Teilnehmer eine Basistherapie; diese reichte von der üblichen Schmerzmedikation über Lokalanästhesie bis hin zur psychosozialen Betreuung und Gruppentherapie. 9 von 27 Studien wiesen dabei eine intensivere Kointervention auf, welche möglicherweise das Ergebnis beeinflussen könnte (siehe Tabelle 5).

Für 23 Studien konnte eine standardisierte Mittelwertsdifferenz für ein kontinuierliches Zielkriterium berechnet werden, für 18 ein relatives Risiko für ein dichotomes Zielkriterium (für 13 Artikel beides). Tabelle 4 gibt eine Übersicht der hierfür verwendeten Maße.

Tabelle 5
Eingeschlossene Studien – Angaben zur Behandlung

Erstautor, Jahr	Zahl Sitzungen	Min./ Wochen	Akup.	Shamakup.	Hautpenetration	Shamtyp, Akupunkturpunkte	Standard Basistherapie aller Gruppen
Allen 1998	12	Unklar/ 8	I	I	J	nichtindizierte	Wahrscheinlich keine
Allen 2006	12	20 / 8	I	I	J	nichtindizierte	Wahrscheinlich keine
Aune 1998	8	20 / 4	I	S	J	Außerhalb bekannter	Keine
Brinkhaus 2006	12	30 / 8	SS	SS	J	Außerhalb bekannter	NSAR b.B.
Bullock 1999	28	45 / 8	S	S	J	nichtindizierte	Eden psychosoziales Programm (H)
Cabrini 2006	1	40 / 1d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Lokalanästhesie
Dundee 1986	1	5 / 1d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Prämedikation 10mg Nalbuphin
Facco 2008	20	30 / 11	I	S	N	Teilweise indiziert	Rizatriptan b.B.
Fanti 2003	1	40 / 1d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Midazolam 0,02mg/kg i.v. vor Intervention und b.B. (H)
Foster 2007	6	30 / 3	I	I	N	indiziert	Physiotherapie, Beratung, NSAR b.B. (H)

Tabelle 5 – Fortsetzung

Freire 2007	10	30 / 10	S	S	J	Außerhalb bekannter	Aufforderung zur Schlafhygiene und Gewichtsreduktion
Gioia 2006	1	60 / 1d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Lokalanästhesie
Helms 1987	9	30 / 12	S	S	J	Außerhalb bekannter	Schmerzmedikation bei Bedarf
Karst 2007	1	25 / 1d	S	S	N	nichtindizierte	Lokalanästhesie
Kotani 2001	20	24 Std/4	I	I	J	Nicht Triggerpunkte	Diclofenac b.B.
Leibing 2002	20	30 / 12	S	S	J	Außerhalb bekannter	Standardisierte Physio, 26 Behandlungen (H)
Li 1991	1	30 / 1d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Standard Sedierung und Analgesie
Linde 2005	12	30 / 8	SS	SS	J	Außerhalb bekannter	Schmerzmedikation b.B.
Medici 2002	16	20 / 8	S	S	J	Außerhalb bekannter	Übliche Asthmamedikation (H)
Melchart 2005	12	30 / 8	SS	SS	J	Außerhalb bekannter	Schmerzmedikation b.B.
Molsberger 2002	12	30 / 4	SS	S	J	Außerhalb bekannter	Rehabilitation mit Physio, Rückenschule, NSAR b.B. (H)
Rampes 1997	6	30 / 6	S	S	J	nichtindizierte	Individuelle Beratung und Gruppentherapie (H)
Röschke 2000	12	30 / 4	S	S	J	Außerhalb bekannter	Mianserin 90-120 mg/d, Diazepam b.B. (H)
Rusy 2002	1	20 / 1d	S	S	J	nichtindizierte	Standardisierte Anästhesie, Analgesie b.B.
Smith 2002	5	20 / 4	I	S	J	Außerhalb bekannter	Individuelle Beratung, Vitamin B6
Tremeau 1992	3	20 / 10d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Keine
Witt 2005	12	30 / 8	SS	S	J	Außerhalb bekannter	NSAR b.B.
Worner 1992		30 / 12	S	S	N	TENS	Individuelle Beratung und Gruppentherapie (H)

Min. / Wochen: Sitzungsdauer in Minuten / Behandlungsdauer in Wochen

H = intensive Kointervention, Beeinflussung des Ergebnis möglich

b.B. = bei Bedarf; J = Ja; N = Nein; d = Tag; I = individualisiert; S = standardisiert; SS = semistandardisiert; i.v. = intravenös

2.2.3 Beurteilung der Studienqualität

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Bewertung der methodischen Qualität der Studien zusammengefasst. Diese zeigte sich in hohem Maße heterogen.

In Bezug auf die Generierung der Randomisationssequenz („sequence generation“) besteht bei 20 der 28 Studien ein geringes Verzerrungsrisiko („low risk of bias“). Da eine randomisierte Studiendurchführung ein Einschlusskriterium war, war dies zu erwarten. Dagegen fehlt mehrheitlich eine adäquate Beschreibung einer verdeckten Gruppenzuordnung („allocation concealment“). Dabei berichten 7 der 10 Studien zu chronischem Schmerz eine adäquate Methode der Zuordnung, dagegen nur 2 der restlichen 18 Studien.

Tabelle 6

Eingeschlossene Studien – Bewertung des Bias Risiko (risk of bias)

Erstautor, Jahr	1	2	3	4	5	6	7	HK	Schwachpunkte
Allen 1998	U	U	L	H	U	-	L	H	Ungenügend Information, n gering
Allen 2006	L	U	L	H	U	H*	L	H	Sign. Entblindung der Akupunkteure
Aune 1998	U	U	L	H	U	U*	L	H	Ungenügend Information
Brinkhaus 2006	L	L	L	H	L	L*	L	L	Sign. Entblindung der Pat am Studienende
Bullock 1999	U	U	L	H	H	-	L	H	DO hoch, fehlende Angabe der Gruppengröße
Cabrini 2006	U	U	H	H	L	-	L	H	Nur Bronchoskopeure verblindet, n gering
Dundee 1986	U	U	L	H	L	-	L	H	Ungenügend Information
Facco 2008	L	U	L	H	U	U	L	H	
Fanti 2003	L	U	L	H	L	-	L	H	Schmerzbewertung in Diagramm nicht verwertbar
Foster 2007	L	L	L	H	L	L	L	L	Akupunkturgruppe signifikant zuversichtlicher
Freire 2007	L	U	L	H	H	-	L	H	DO hoch, n gering
Gioia 2006	U	U	L	H	L	-	L	H	Fehlerhafte Bezeichnung des SE als SD
Helms 1987	L	U	L	H	L	L	L	H	n gering
Karst 2007	L	U	L	H	L	-	L	H	
Kotani 2001	L	L	L	H	L	L	L	L	Ergebnisangabe nur als Kurven
Leibing 2002	L	U	L	H	U	H	L	H	DO hoch
Li 1991	U	U	L	H	L	-	L	H	Ungenügend Information
Linde 2005	L	L	L	H	L	U*	L	L	Signifikante Entblindung am Studienende
Medici 2002	L	U	L	H	L	L	L	H	Absolute Werte des HZK nur als mean/range gegeben
Melchart 2005	L	L	L	H	L	U*	L	L	
Molsberger 2002	L	L	L	H	L	H	L	L	DO im Follow-up hoch, Reha-patienten
Rampes 1997	L	L	L	H	H	H	L	H	DO hoch
Röschke 2000	U	U	L	H	U	-	L	H	Ungenügend Information, Kurven ohne SD
Rusy 2002	L	U	L	L	L	-	L	H	
Smith 2002	L	L	L	H	H	-	L	H	DO hoch
Tremeau 1992	L	H	L	H	U	-	L	H	Präventive Maßnahme an gesunden Patientinnen
Witt 2005	L	L	L	H	L	L*	L	L	
Worner 1992	L	U	H	H	H	H	L	H	DO hoch, Placebointervention unterscheidbar

- 1 sequence generation (Randomisierung)
 - 2 allocation concealment (Zuordnung der Gruppenzugehörigkeit)
 - 3 Verblindung der Verum- gegenüber der Shamgruppe
 - 4 Verblindung der behandelten gegenüber der unbehandelten Gruppe
 - 5 Drop-out Raten nach Behandlung
 - 6 Drop-out Raten nach Follow-up
 - 7 Selective reporting (Verschweigen negativer Ergebnisse)
- HK Hauptkriterien (2 und 5), Übernahme in Subgruppenanalyse

* nicht für die Metaanalyse relevant

L: low risk of bias; U: unclear risk of bias; H: high risk of bias

DO: Drop-out Rate / Studienabbrecher, VAS: Visuelle Analogskala, n = Anzahl der Patienten, sign = signifikant, SE = standard error / Standardfehler, SD = standard deviation / Standardabweichung, HZK = Hauptzielkriterium

Die Verblindung der Akupunktur- gegenüber der Sham-Akupunkturgruppe wurde meist mit „low risk of bias“ bewertet. Insgesamt fünf Studien berichten eine Evaluation zum Verblindungserfolg der beiden Gruppen. Zumeist bescheinigte diese zumindest im Behandlungszeitraum einen guten Erfolg. Eine Verblindung der Behandlungsgruppen gegenüber der unbehandelten Gruppe ist unmöglich und deshalb immer ein potentieller Verzerrungsfaktor.

Der Anteil der Studienabbrecher erreichte 54% bis 95% in den drei Suchtstudien, war in den meisten anderen Fällen jedoch mit 0% bis 28% in akzeptablem Bereich.

Allgemein variieren die Abbrecherzahlen stark. Das Verzerrungsrisiko durch Studienabbrecher konnte in 16 der 28 Studien (57%) mit niedrig bewertet werden. In der Langzeitbeobachtung stiegen die Anteile der Studienabbrecher. Ein niedriges Verzerrungsrisiko ergibt sich nunmehr in 6 von 15 Fällen (40%; in 13 Studien erfolgte keine Langzeitbeobachtung). Die Gefahr einer Verzerrung durch selektive Berichterstattung ist dagegen im Allgemeinen als gering einzustufen.

Sieben Studien konnte in den zwei Hauptkriterien („allocation concealment“ und Drop-out Raten nach Behandlung) ein „low risk of bias“ zugeschrieben werden. Dabei handelte es sich ausschließlich um Studien zu chronischem Schmerz.

2.2.4 Ergebnisse der Studien

2.2.4.1 Hauptanalyse

2.2.4.1.1 Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur

Insgesamt 23 Studien berichten Ergebnisse zu kontinuierlichen Daten in ausreichend detaillierter Weise für einen Einbezug in die quantitative Metaanalyse. Beim Vergleich von Patientengruppen, die eine Sham-Akupunktur oder keine Akupunkturbehandlung (unbehandelte Kontrollgruppe, Nicht-Akupunktur) erhalten hatten, ergab sich eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,43 (95%-Konfidenzintervall (KI) -0,58 bis -0,29; $p < 0,001$; siehe Abbildung 2) für die „random effects“ sowie für die „fixed effects“ Analyse. Fünf Studien zeigten einen großen Effekt der Sham-Akupunktur gegenüber Nicht-Akupunktur ($SMD > |-0,7|$); in sechs Studien waren diese Effekte moderat ($-0,7 \leq SMD < -0,4$) und in zwölf Studien klein ($SMD \leq |-0,4|$). Die Heterogenität der Studienergebnisse war moderat ($I^2 = 54\%$). In den Studien zu chronischen Schmerzsyndromen ergaben sich tendenziell größere Effekte (SMD -0,51), als in den Kurzzeitstudien (SMD -0,29) und den sonstigen Studien (SMD -0,36), die Unterschiede zwischen den Subgruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,27$). Innerhalb der drei Subgruppen zeigte sich eine geringe bis moderate Heterogenität ($I^2 = 4\%$ bei den Akutstudien, 57% bei den Schmerzstudien und 64% bei den sonstigen

Studien). Die visuelle Betrachtung des *Funnel plots* sowie der *Egger Test* ($p = 0,98$) ließen keine Asymmetrie erkennen (siehe Abbildung 3).

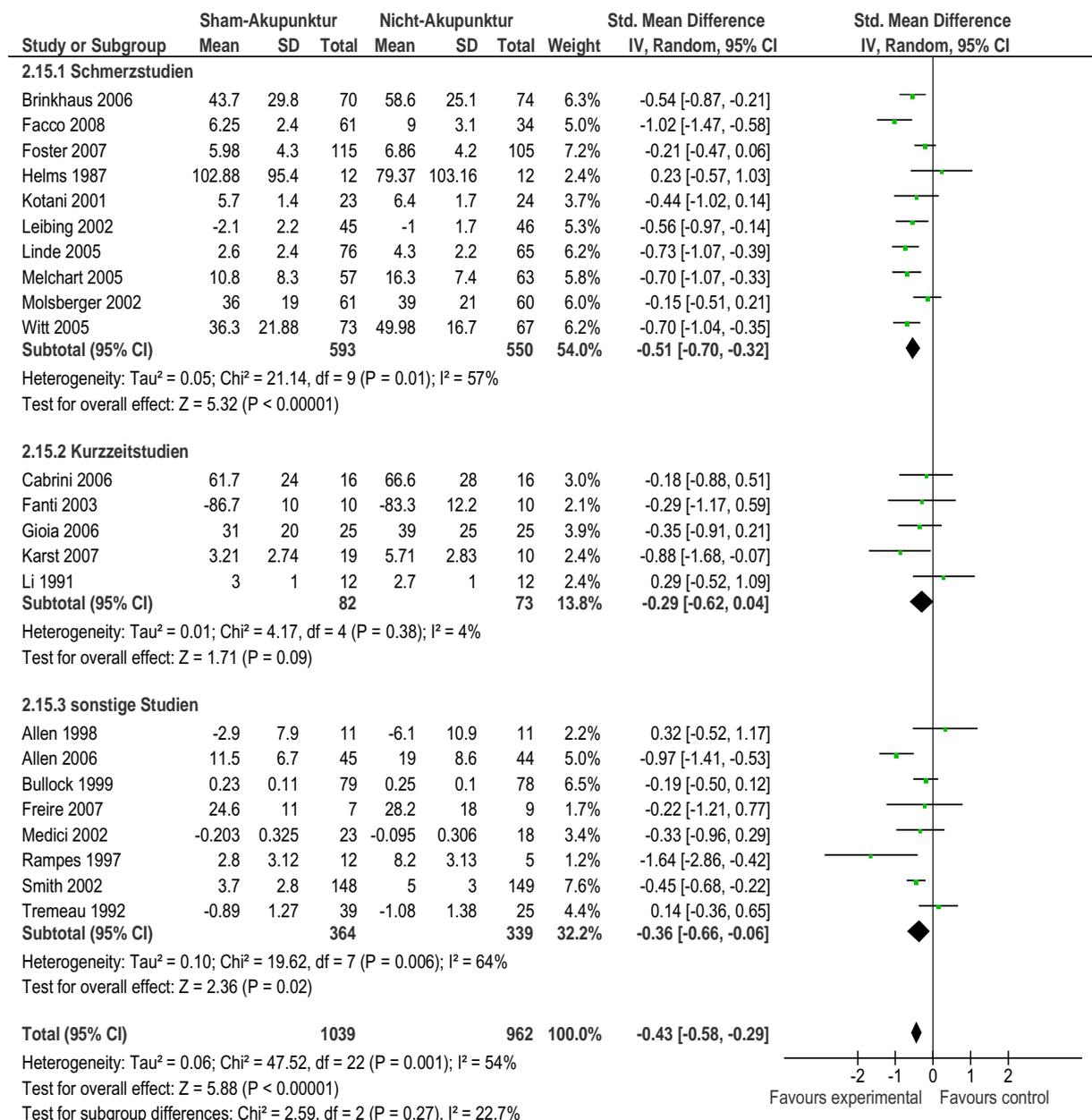


Abbildung 2

Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter

Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Total = n, Gruppengröße; IV = inverse variance Methode; Random = „random effects“ Modell; Std. Mean Difference = standardisierte Mittelwertsdifferenz; 95%-CI = 95-Prozent-Konfidenzintervall; df = Freiheitsgrade; Tau^2 und I^2 : Indikatoren für statistische Heterogenität; Chi^2 = statistischer Test zur Analyse von signifikanten Häufigkeitsunterschieden; P = p-Wert für signifikante Gruppenunterschiede; Z = Z-Test auf signifikanten Effekt (beruhend auf Normalverteilung)

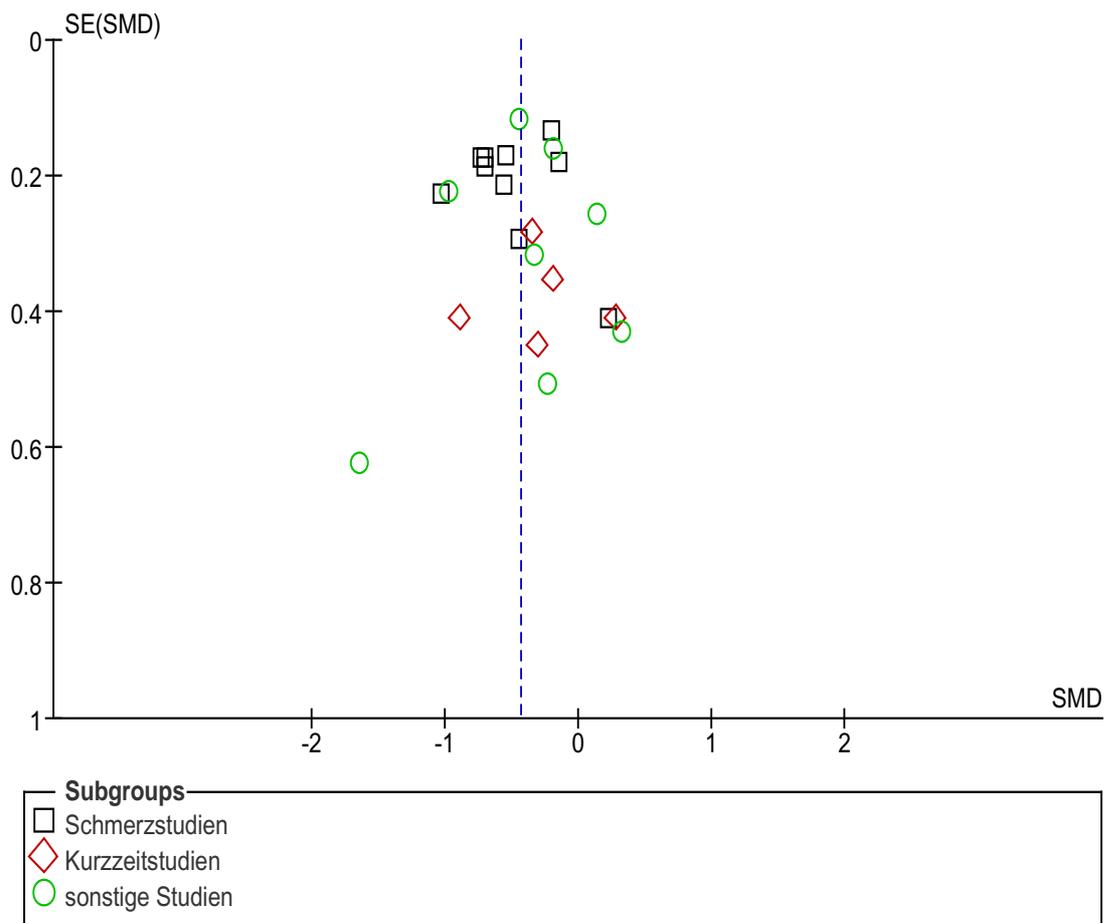


Abbildung 3

Funnel plot für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter SE = standard error (Standardfehler); SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz

2.2.4.1.2 Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur

Im Vergleich der Akupunktur- mit der Sham-Akupunkturgruppe ergab sich eine standardisierte Mittelwertsdifferenz von -0,45 (95%-KI -0,67 bis -0,23; $p < 0,001$; siehe Abbildung 4) für die „random effects“ Analyse, wogegen die „fixed effects“ Analyse eine SMD von nur -0,24 (95%-KI -0,33 bis -0,16; $p < 0,001$) ergab. Die Effekte der Akupunktur gegenüber der Sham-Akupunktur waren in acht Studien groß, in drei moderat und in zwölf Studien klein. Die Heterogenität der Studienergebnisse war mit $I^2 = 83\%$ hoch. Die Studien zu chronischem Schmerz ergaben leicht größere Effekte (SMD -0,52) als die Kurzzeitstudien (SMD -0,49) und alle sonstigen Studien (SMD -0,34), wobei der Effekt der sonstigen Studien sich als nicht signifikant erwies. Die Subgruppenunterschiede sind mit $p = 0,01$ signifikant. Die Heterogenität der Subgruppen war in den Schmerzstudien ($I^2 = 88\%$) und sonstigen Studien ($I^2 = 83\%$) hoch, dagegen in den Kurzzeitstudien mit $I^2 = 48\%$ moderat. Der *Funnel plot* zeigte sich

asymmetrisch, wobei kleinere Studien oft größere Effekte erzielten (*Egger Test* $p = 0,01$; siehe Abbildung 5).

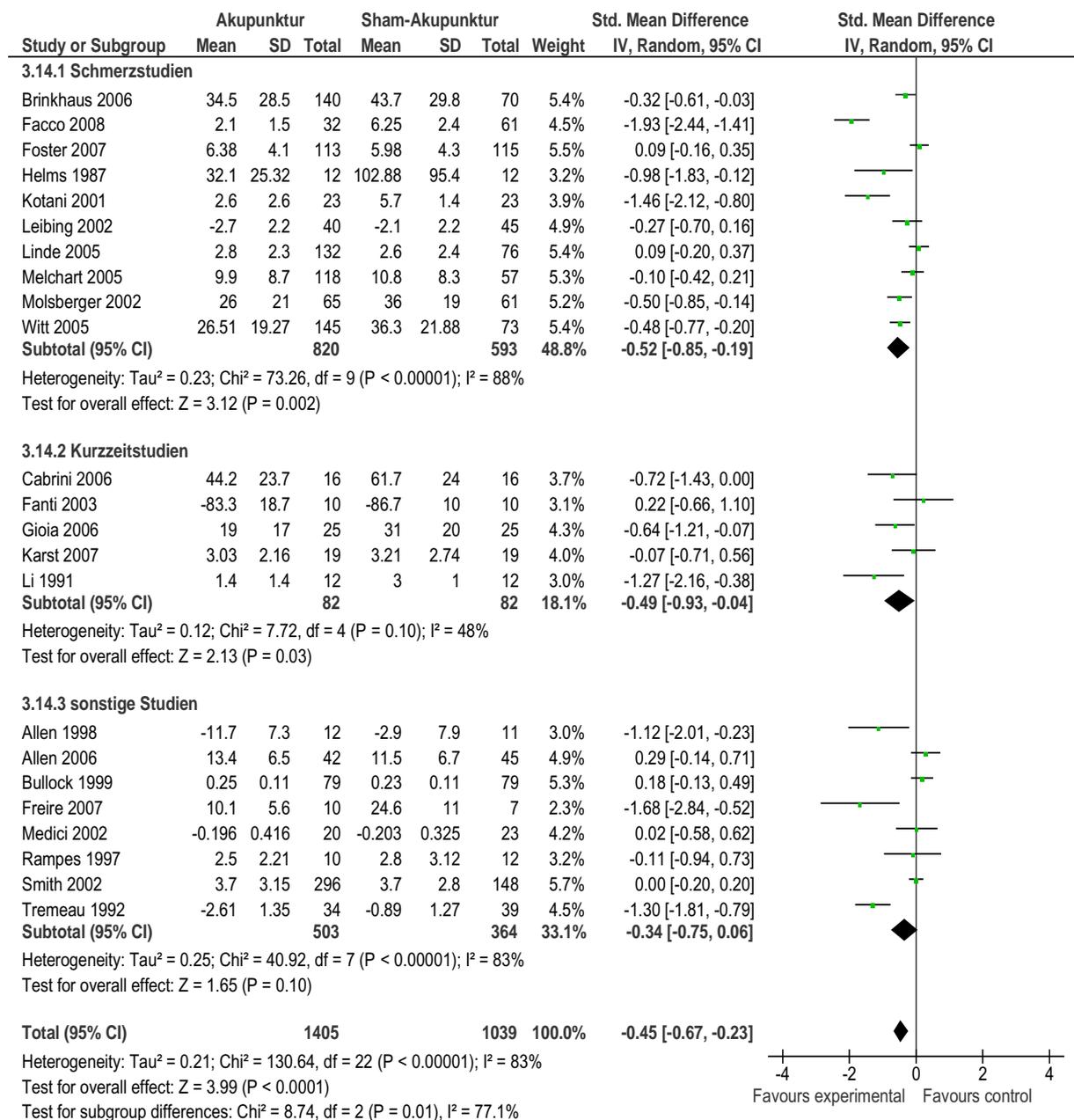


Abbildung 4

Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für den Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)

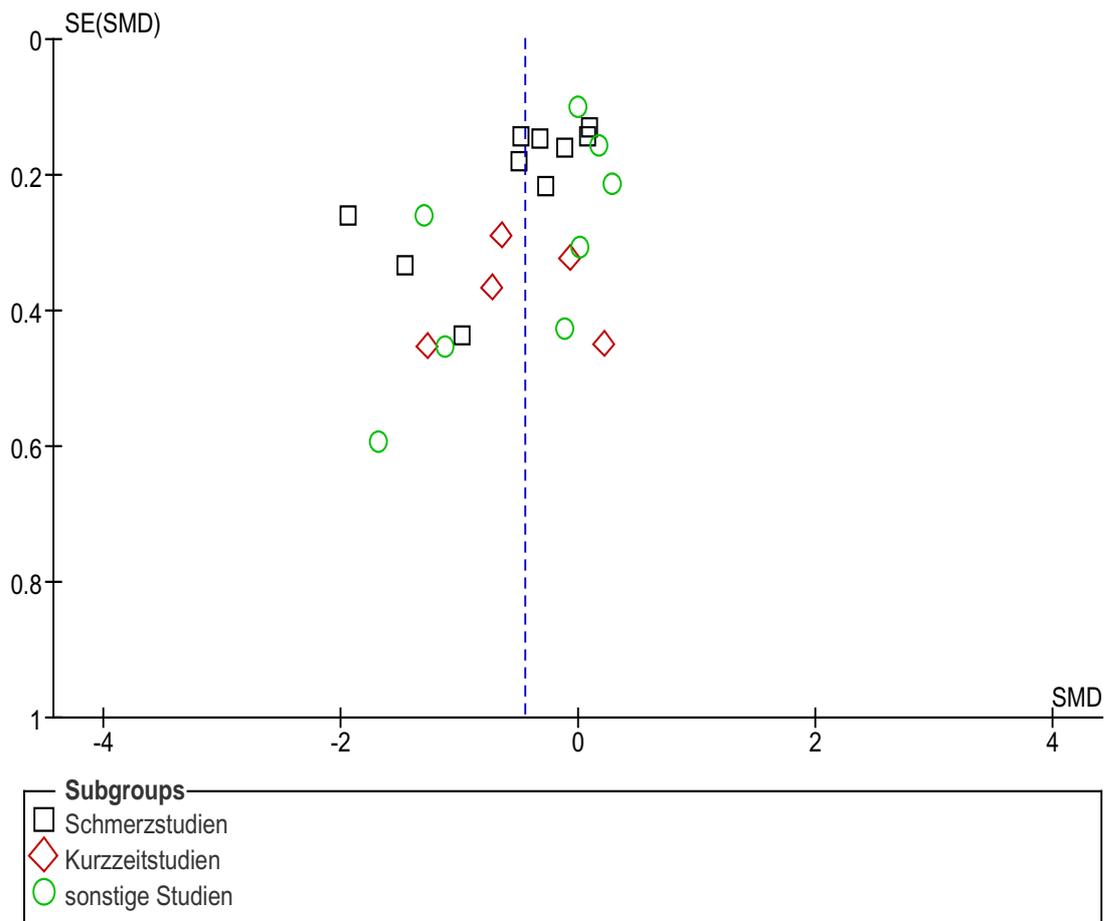


Abbildung 5

Funnel plot für den Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 3)

2.2.4.1.3 Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur

Beim Vergleich von (Verum-)Akupunktur- und unbehandelten Kontrollgruppen ergab sich für die „random effects“ Analyse eine standardisierte Mittelwertsdifferenz von -0,83 (95%-KI -1,05 bis -0,61; $p < 0,001$; siehe Abbildung 6) bei ausgeprägter Heterogenität ($I^2 = 81\%$). Die „fixed effects“ Analyse ergab eine SMD von -0,66. Die Effekte der Akupunktur gegenüber Nicht-Akupunktur waren in 14 Studien groß, in fünf moderat und in vier Studien klein. Der Test auf Subgruppenunterschiede war statistisch signifikant ($p < 0,001$). In den Schmerzstudien zeigte sich mit einer SMD von -0,97 wiederum der größte Effekt; allerdings waren die Studienergebnisse innerhalb dieser Subgruppe in hohem Maße heterogen ($I^2 = 88\%$). Der Funnel plot war signifikant asymmetrisch, wobei weniger präzise Studien höhere Effektgrößen berichteten (Egger's Test $p = 0,03$; siehe Abbildung 7).

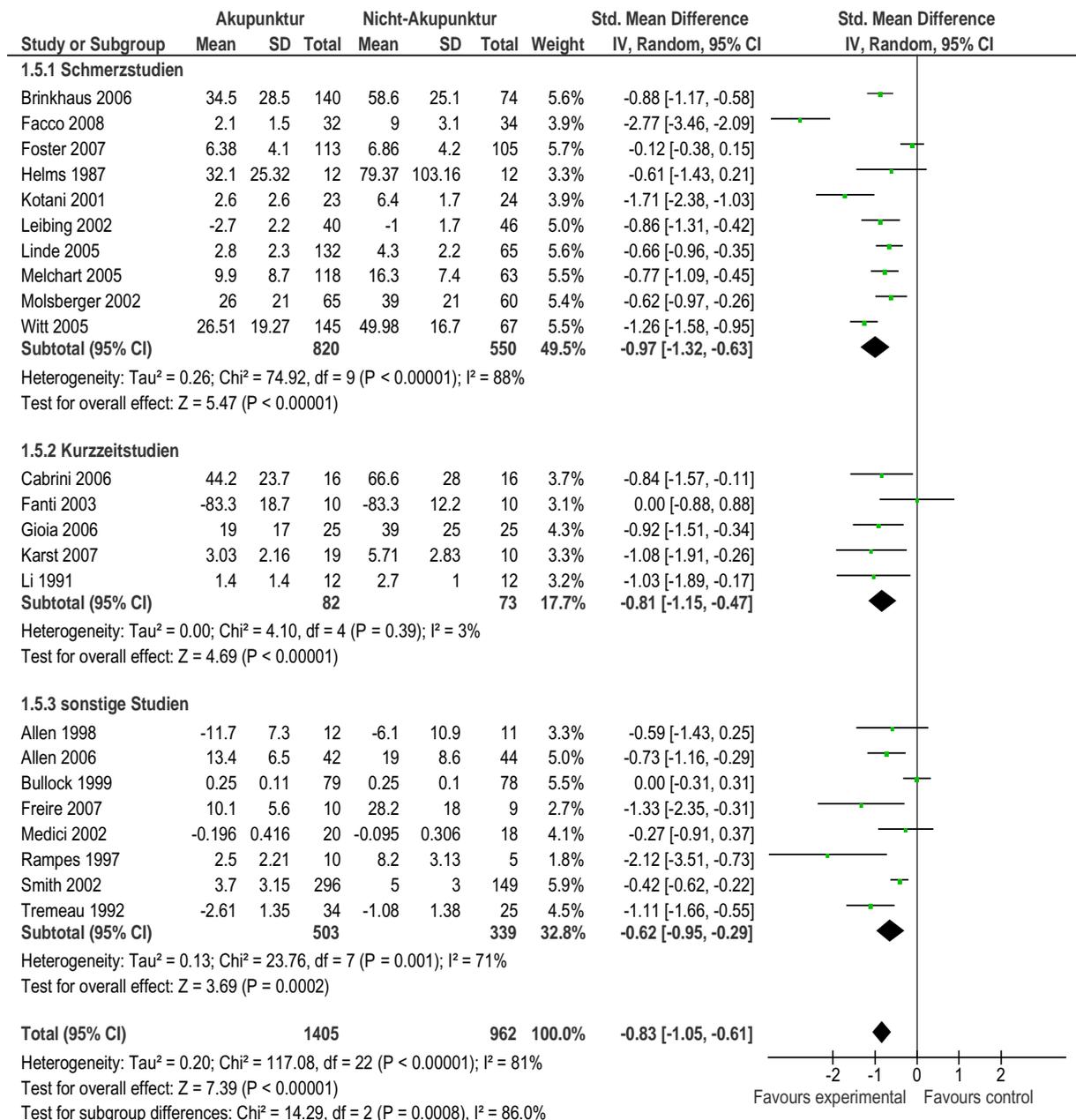


Abbildung 6

Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für den Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)

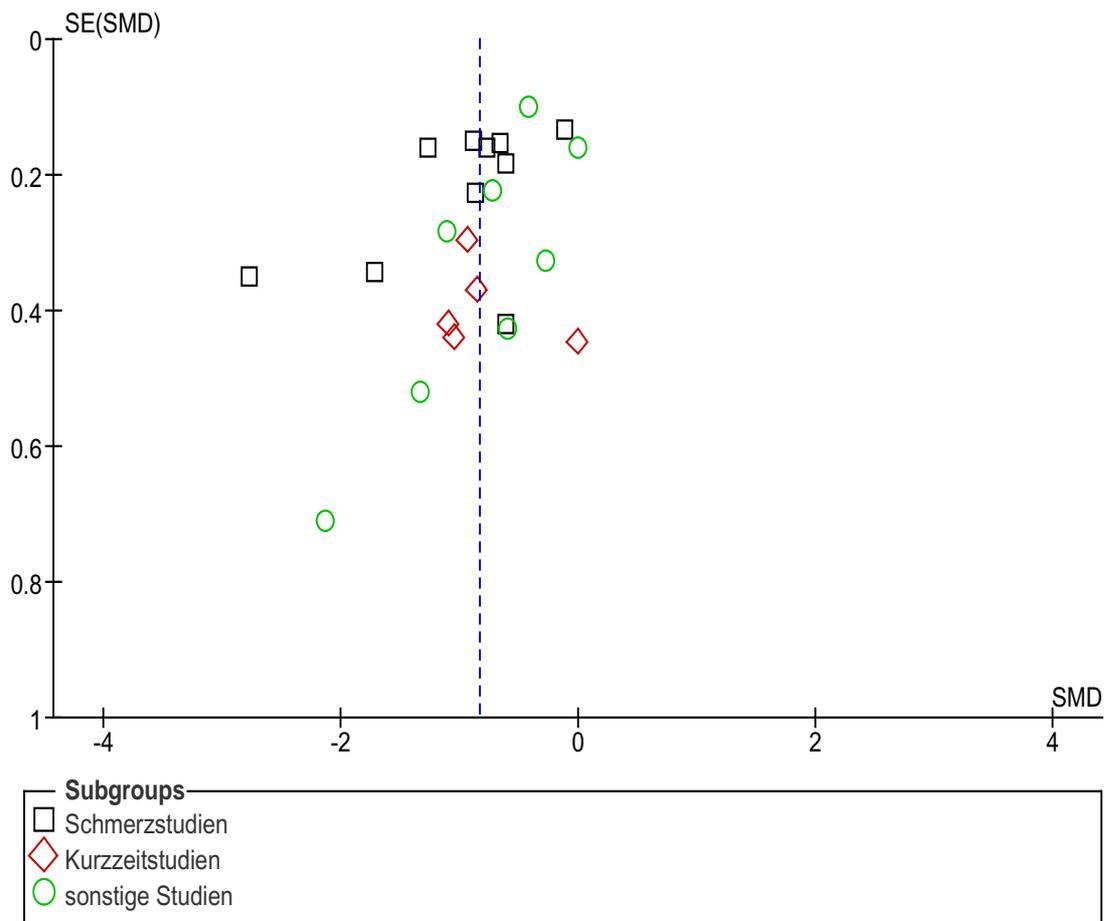


Abbildung 7

Funnel plot für den Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 3)

2.2.4.2 Sensitivitätsanalysen

18 Studien konnten in die Metaanalyse dichotomer Daten einbezogen werden. Für den Vergleich der Sham-Akupunktur mit Nicht-Akupunktur ergab sich ein gepooltes relatives Risiko (RR) von 0,81 (95%-KI 0,74 bis 0,89; $p < 0,001$; siehe Abbildung 8) bei einer moderaten Heterogenität von $I^2 = 55\%$. Auch hier zeigte sich tendenziell in den Schmerzstudien ein etwas ausgeprägterer Effekt (RR = 0,75) bei signifikantem Subgruppenunterschied ($p = 0,02$); in den Akutstudien und in den sonstigen Studien war der Unterschied zwischen Sham-Akupunktur- und unbehandelten Kontrollgruppen jeweils nicht statistisch signifikant.

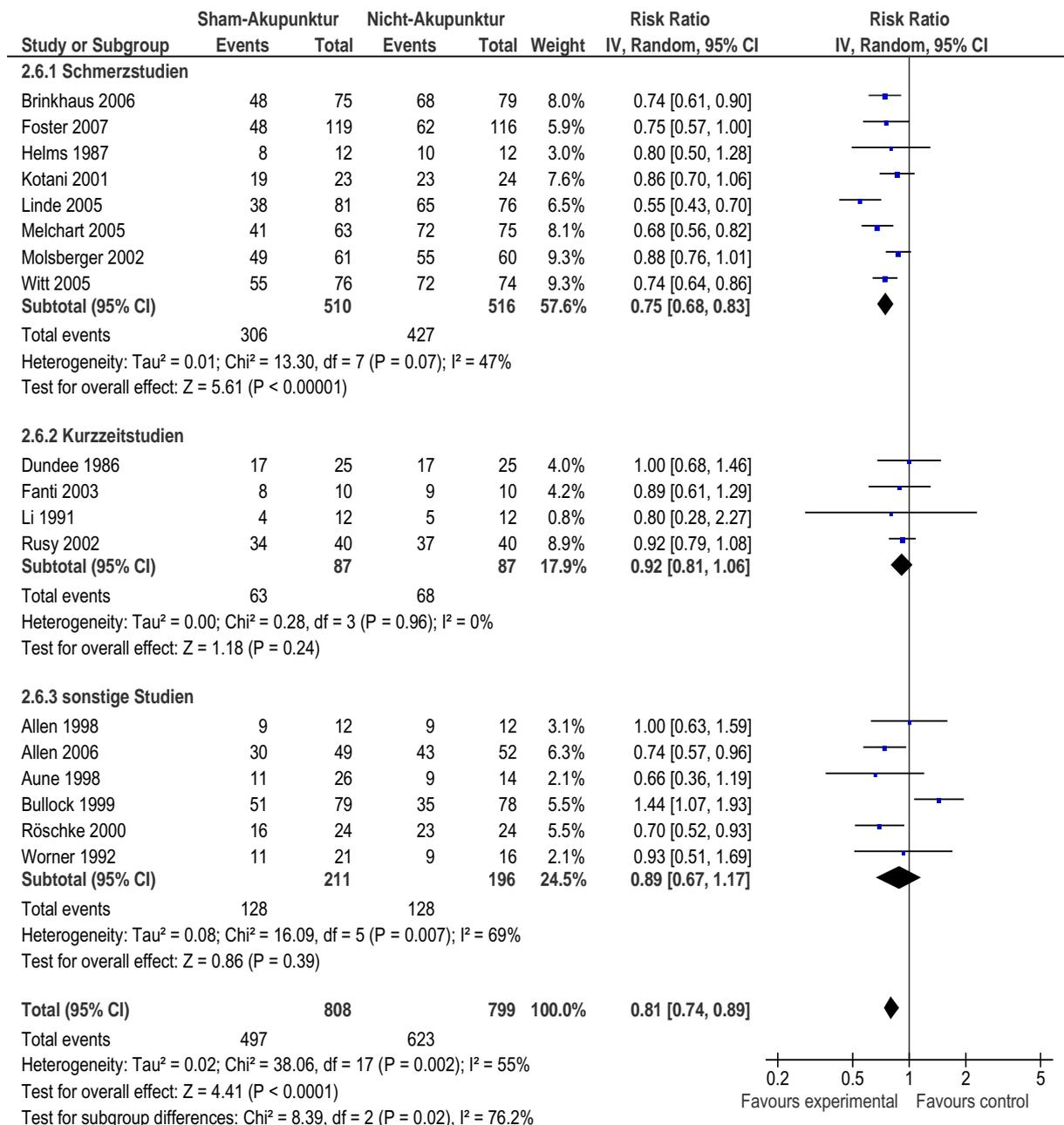


Abbildung 8

Effektgrößen (RR) für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für dichotome Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2; risk ratio = Relatives Risiko)

Die Analyse der dichotomen Zielparameter für den Vergleich der Akupunktur- gegenüber der Sham-Akupunkturgruppe ergab ein relatives Risiko von 0,76 (95%-KI 0,64 bis 0,90; $p = 0,002$; siehe Abbildung 9) bei einer hohen Heterogenität ($I^2 = 71\%$). Hier zeigten sich die Kurzzeitstudien am effektivsten (RR = 0,51) bei signifikantem Subgruppenunterschied und nicht signifikantem Effekt der sonstigen Studien.

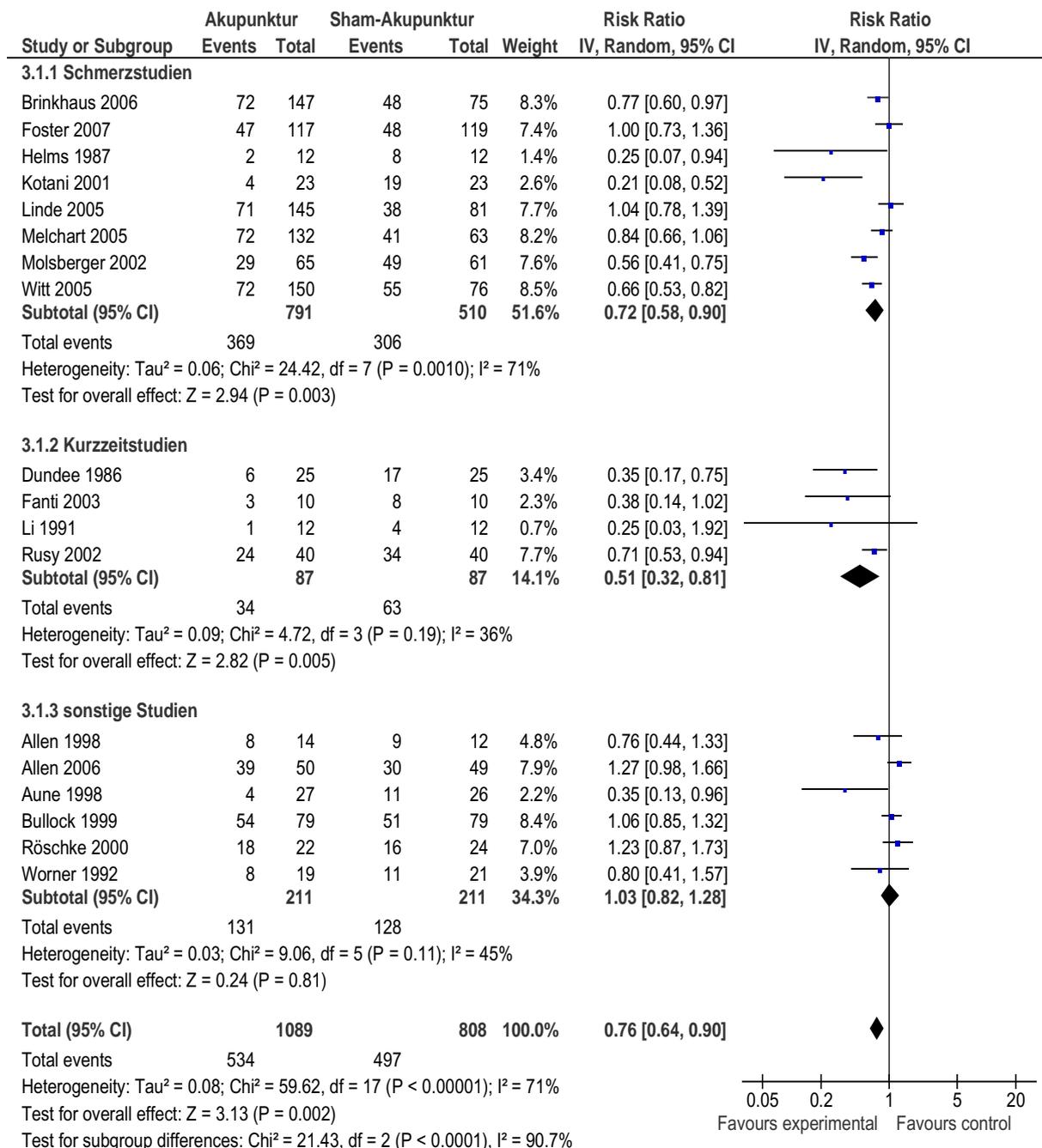


Abbildung 9

Effektgrößen (RR) für den Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur, für dichotome Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2; risk ratio = Relatives Risiko)

Die Analyse der dichotomen Zielparameter für den Vergleich der Akupunktur- gegenüber der Nicht-Akupunkturgruppen ergab ein relatives Risiko von 0,61 (95%-KI 0,51 bis 0,73; $p < 0,001$; siehe Abbildung 10) mit hoher Heterogenität der Studien ($I^2 = 82\%$), signifikantem Subgruppenunterschieden ($p < 0,001$) und höherem Effekt der Kurzzeitstudien ($RR = 0,47$).

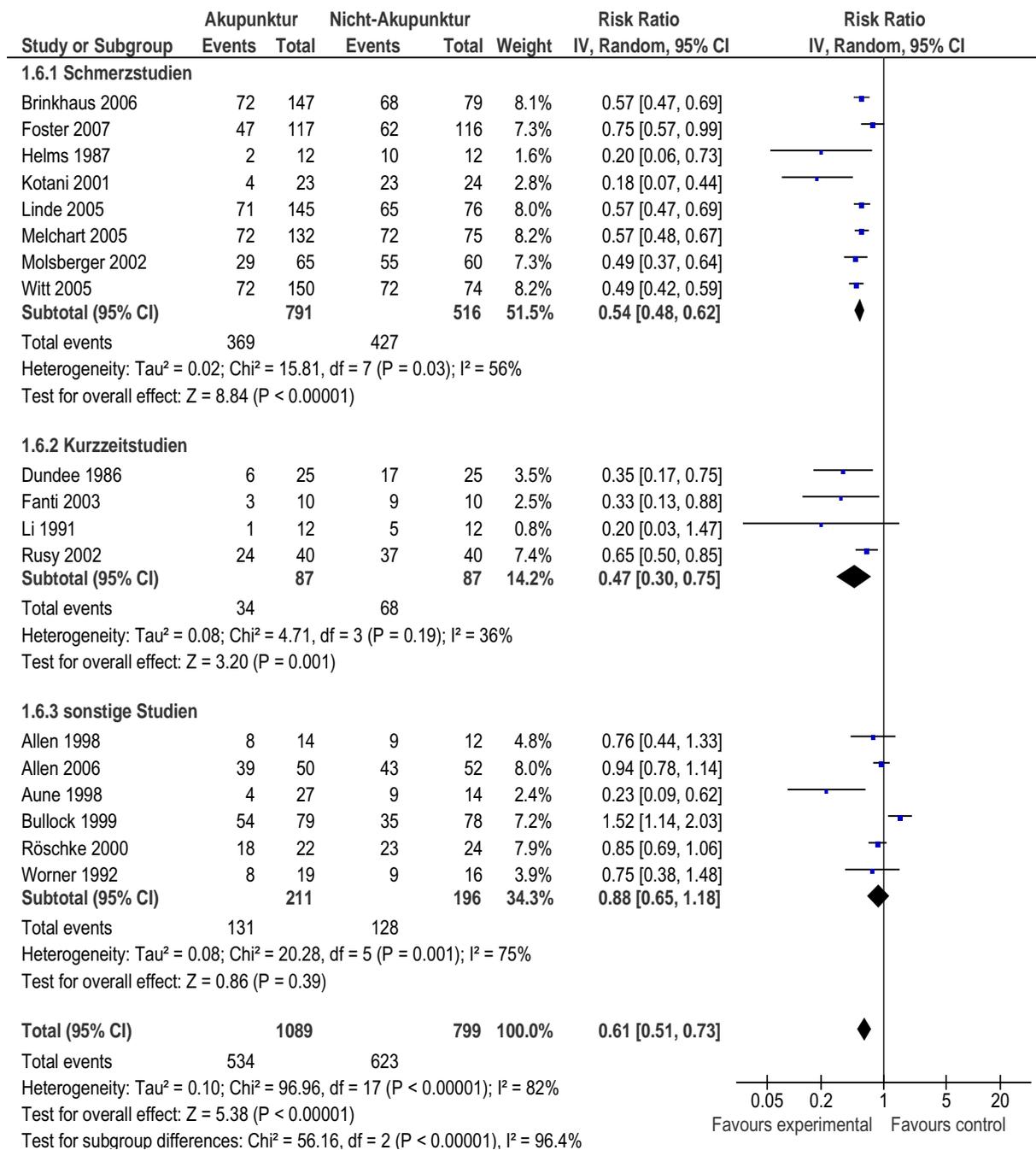


Abbildung 10

Effektgrößen (RR) für den Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur, für dichotome Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2; risk ratio = Relatives Risiko)

Die Sensitivitätsanalysen unter Einschluss der 8 Grenzfallstudien sowie die der Studien mit mehreren Zielparametern ergaben ebenfalls ähnliche Ergebnisse wie die Hauptanalyse. Für weitere Untersuchung der Konsistenz der Ergebnisse wurden Ausreißer mit besonders großen bzw. kleinen Effekten aus der Metaanalyse herausgenommen. Im Vergleich der Sham- gegenüber der unbehandelten Gruppe verändert ein Ausschluss der Studien Rampes et al. 1997, Helms 1987, Li et al. 1991 und Tremeau et al. 1992 das Ergebnis nicht.

Anders verhält es sich im Vergleich der Akupunktur- mit der Sham-Akupunkturgruppe. Bei Ausschluss der Studien Facco et al. 2008, Helms 1987, Kotani et al. 2001, Li et al. 1991, Freire et al. 2007 und Tremeau et al. 1992 (außer Kotani ausschließlich Studien geringer Qualität), so erhält man einen Gesamteffekt von SMD -0,15 (95%-KI -0,30 bis -0,01; $p = 0,04$; $I^2 = 57\%$) der gerade noch signifikant ist und erheblich vom vorherigen Wert von SMD -0,44 abweicht.

Um den Einfluss der Studiengröße auf den Gesamteffekt weiter zu belegen, wurden kleine Studien mit weniger als 100 Patienten, welche nach dem *Funnel plot* dazu tendieren, größere Effekte aufzuweisen, aus der Hauptanalyse ausgeschlossen. Dadurch steigt der Unterschied zwischen Sham- und unbehandelter Gruppe auf eine SMD von -0,51, wogegen im Vergleich zwischen Akupunktur- und Shamgruppe die SMD auf -0,28 sinkt.

Tabelle 7
Sensitivitätsanalysen

	Sham- vs. Nicht-Akupunktur			Verum- vs. Sham-Akupunktur		
	SMD (95% KI) Random effects	I^2 %	p	SMD (95% KI) Random effects	I^2 %	p
Einschluss von Grenzfallstudien						
- Schmerzstudien (13)	-0,49 (-0,63; -0,36)	53	<0,001	-0,43 (-0,67; -0,20)	86	<0,001
- Kurzzeitstudien (6)	-0,34 (-0,62; -0,07)	0	0,02	-0,78 (-1,46; -0,11)	81	0,02
- sonstige Studien (15)	-0,33 (-0,51; -0,15)	46	<0,001	-0,38 (-0,65; -0,11)	78	0,006
Test auf Subgruppenunterschiede			0,10			<0,001
Total (34)	-0,42 (-0,52; -0,31)	46	<0,001	-0,46 (-0,63; -0,29)	82	<0,001
Wahl anderer Zielparameter						
- Schmerzstudien (10)	-0,52 (-0,70; -0,34)	53	<0,001	-0,54 (-0,90; -0,19)	89	0,003
- Kurzzeitstudien (5)	-0,23 (-0,95; 0,48)	78	0,52	-0,70 (-1,19; -0,21)	54	0,005
- sonstige Studien (8)	-0,30 (-0,62; 0,02)	68	0,07	-0,23 (-0,60; 0,13)	78	0,22
Test auf Subgruppenunterschiede			0,006			0,009
Total (23)	-0,40 (-0,57; -0,22)	68	<0,001	-0,46 (-0,69; -0,24)	84	<0,001

SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I^2 = Index für Heterogenität in %, $p = p$ -Wert für signifikanten Gruppenunterschied

2.2.4.3 Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 8 dargestellt. Betrachtet man Studien ähnlicher Indikationen (z.B. Rückenschmerz, Kopfschmerz) jeweils gemeinsam, ergeben sich signifikante Subgruppenunterschiede in den Vergleichen von Sham-Akupunktur mit Nicht-Akupunktur ($p = 0,03$) sowie Akupunktur mit Sham-Akupunktur ($p < 0,001$). Die Heterogenität in den Subgruppen bleibt meist moderat bis erheblich. Große Shameffekte mit einer SMD von jeweils -0,79 zeigen Studien zu Kopfschmerz sowie Sucht.

Die standardisierte Mittelwertsdifferenz von Studien hoher und niedrigerer Qualität ist ähnlich, wobei ein größerer spezifischer Effekt der weniger präzisen Studien beobachtet werden

kann (SMD -0,54 vs. -0,31). Studien, die eine Shambehandlung mit oder ohne Hautpenetration durchführen, zeigen ebenso ähnliche Effektmaße. Unterscheidet man vier Typen von Shaminterventionen, ergeben sich signifikante Subgruppenunterschiede lediglich im Vergleich der Akupunktur mit Sham-Akupunktur ($p = 0,02$). Der Akupunkturreffekt hautpenetrierender Techniken außerhalb bekannter Akupunkturpunkte sowie der Effekt nicht hautpenetrierender Techniken an echten Punkten zeigte sich größer, als der, hautpenetrierender Interventionen an nicht indizierten Akupunkturpunkten sowie nicht penetrierender Anwendungen außerhalb bekannter Punkte.

Die Ergebnisse von Studien mit klar benanntem Hauptzielkriterium zeigen im Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur signifikant größere Effekte, als Studien ohne Hauptzielkriterium ($p = 0,02$). Der Einfluss der Wahl eines Zielparameters für letztere wurde durch eine direkte Nebeneinanderstellung aller in Frage kommenden Zielvariablen pro Studie verdeutlicht. Acht Studien waren davon betroffen. Deutliche Heterogenität innerhalb der Ergebnisse der verschiedenen Zielparameter ergab sich dabei für die Studien von Fanti et al. 2003, Smith et al. 2002, Freire et al. 2007 und Kotani et al. 2001 für den Vergleich der Akupunktur mit Sham-Akupunktur. Der Vergleich der Sham- mit der Nicht-Akupunkturgruppe zeigte sich deutlich homogener mit einer geringen Heterogenität bei Smith et al. 2002 und Karst et al. 2007.

Die Ergebnisse der Subgruppe von Studien mit intensiven Kointerventionen unterschieden sich signifikant von jener mit weniger intensiven Kointerventionen im Vergleich Sham-Akupunktur mit unbehandelter Gruppe ($p = 0,008$) sowie im Vergleich Akupunktur mit Sham-Akupunktur ($p = 0,002$). In beiden Vergleichen zeigen sich größere Effekte der Studien mit weniger intensiven Kointerventionen.

Die Effektgrößen der Studien, welche eine Visuelle Analogskala bzw. Schmerzempfindungsskala als Zielparameter verwenden, weichen nicht von jenen ab, die andere Skalen verwenden.

Auch lassen sich unter jenen 8 Studien, welche Follow-up Ergebnisse beinhalten, keine signifikanten Unterschiede zu den verschiedenen Zeiten feststellen.

Die multivariate Metaregressionsanalyse (Untersuchung folgender Einflussvariablen: Studienqualität, Intensität der Kointerventionen, Hautpenetration der Shambehandlung sowie Indikation wie z.B. chronischer Schmerz; Prüfung einer negativen Korrelation zwischen spezifischem und unspezifischem Effekt) zeigte einen Zusammenhang intensiver Kointerventionen mit signifikant kleineren Gruppenunterschieden in allen Vergleichen. Zudem lässt sich bei Studien zu chronischem Schmerz ein größerer Effekt in den Vergleichen der Akupunktur mit der Nicht-Akupunkturgruppe sowie der Sham-Akupunktur mit der Nicht-Akupunkturgruppe feststellen. Dagegen sind Studienqualität, Art der Shambehandlung und Existenz eines Hauptzielkriteriums nicht signifikant mit den Effektgrößen assoziiert. Studien,

welche einen größeren Unterschied der Sham- gegenüber der unbehandelten Gruppe aufweisen, tendieren zu kleineren Unterschieden zwischen Akupunktur- und Shamgruppe.

Tabelle 8
Subgruppenanalysen

	Sham vs. Nicht-Akupunktur			Verum vs. Sham-Akupunktur		
	SMD (95% KI) Random effects	I ² %	p	SMD (95% KI) Random effects	I ² %	p
Indikationsanalyse (Studienanzahl)						
- chronischer Rückenschmerz (3)	-0,41 (-0,67; -0,15)	35	0,002	-0,36 (-0,56; -0,16)	0	<0,001
- Kopfschmerz (3)	-0,79 (-1,01; -0,57)	0	<0,001	-0,62 (-1,62; 0,37)	96	0,22
- Osteoarthritis des Knies (2)	-0,44 (-0,92; 0,04)	80	0,07	-0,19 (-0,76; 0,38)	88	0,53
- sonstiger chronischer Schmerz (2)	-0,17 (-0,81; 0,48)	43	0,61	-1,28 (-1,80; -0,76)	0	<0,001
- Übelkeit/Angst bei Op/Endoskopie (2)	-0,53 (-1,02; -0,04)	11	0,03	-0,37 (-0,92; 0,18)	41	0,19
- Endoskopie (3)	-0,06 (-0,51; 0,39)	0	0,79	-0,59 (-1,39; 0,20)	64	0,15
- Sucht (2)	-0,79 (-2,19; 0,61)	80	0,27	0,15 (-0,15; 0,44)	0	0,33
- Depression (2)	-0,37 (-1,63; 0,89)	86	0,56	-0,36 (-1,73; 1,01)	87	0,61
- sonstige Indikationen (4)	-0,27 (-0,57; 0,03)	32	0,07	-0,42 (-0,87; 0,03)	87	0,07
Test auf Subgruppenunterschiede			0,03			<0,001
Qualitätsanalyse						
- höhere Qualität (7)	-0,49 (-0,68; -0,30)	52	<0,001	-0,31 (-0,58; -0,04)	80	0,03
- niedrigere Qualität (16)	-0,42 (-0,63; -0,21)	56	<0,001	-0,54 (-0,87; -0,20)	85	0,002
Test auf Subgruppenunterschiede			0,66			0,56
Intensität der Kointerventionen						
- intensiv (7)	-0,29 (-0,47; -0,11)	21	0,002	-0,07 (-0,29; 0,16)	44	0,56
- weniger intensiv (16)	-0,48 (-0,66; -0,30)	54	<0,001	-0,65 (-0,94; -0,35)	86	<0,001
Test auf Subgruppenunterschiede			0,008			0,002
Hautpenetration						
- ja (20)	-0,41 (-0,56; -0,26)	48	<0,001	-0,41 (-0,62; -0,20)	77	<0,001
- nein (3)	-0,66 (-1,28; -0,04)	81	0,04	-0,63 (-1,92; 0,66)	96	0,34
Test auf Subgruppenunterschiede			0,90			0,65
Hauptzielkriterium						
- ja (13)	-0,54 (-0,74; -0,34)	63	<0,001	-0,42 (-0,72; -0,12)	86	0,006
- nein (10)	-0,31 (-0,46; -0,17)	0	<0,001	-0,51 (-0,86; -0,15)	79	0,005
Test auf Subgruppenunterschiede			0,02			0,37
Sham typ						
- Hautpenetration, nicht indizierte Punkte (4)	-0,54 (-1,19; 0,11)	80	0,10	-0,05 (-0,50; 0,41)	64	0,84
- Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte (16)	-0,41 (-0,55; -0,27)	32	<0,001	-0,49 (-0,71; -0,26)	77	<0,001
- ohne Penetration, echte Punkte (2)	-0,59 (-1,39; 0,20)	89	0,14	-0,90 (-2,88; 1,08)	98	0,37
- ohne Penetration, außerhalb bekannter Punkte (1)	-0,88 (-1,68; -0,07)		0,03	-0,07 (-0,71; 0,56)		0,83
Test auf Subgruppenunterschiede			0,76			0,02
Follow-up						
- nach Behandlung (8)	-0,33 (-0,53; -0,13)	26	0,001	-0,64 (-1,15; -0,12)	88	0,02
- nach Follow-up (8)	-0,19 (-0,35; -0,03)	0	0,02	-0,93 (-1,61; -0,24)	93	0,008
Test auf Subgruppenunterschiede			0,30			0,53
Zielparameter						
- VAS / Schmerzskalen (11)	-0,37 (-0,58; -0,16)	29	<0,001	-0,52 (-0,77; -0,27)	51	<0,001
- sonstige Skalen (12)	-0,47 (-0,67; -0,27)	66	<0,001	-0,40 (-0,71; -0,08)	89	0,02
Test auf Subgruppenunterschiede			0,34			0,001

SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, I² = Index für Heterogenität in %, p = p-Wert für signifikanten Gruppenunterschied

3 Empirischer Teil 2

3.1 Methodik

3.1.1 Identifikation der Studien

In der Metaanalyse von Hrobjartsson und Gøtzsche wurden Studien jeglicher Indikation und Intervention zusammengefasst, welche sowohl eine Placebo- oder Shamgruppe als auch eine unbehandelte Kontrollgruppe führten. Die unbehandelte Gruppe durfte dabei keine Therapie erhalten, die nicht auch in der Shamgruppe erlaubt war. Somit sollte die Größe des „Placeboeffektes“ sowie mögliche Einflussfaktoren krankheits- und therapieübergreifend abgeschätzt werden. Nach Analyse von 234 Studien konnten Hrobjartsson und Gøtzsche keinen allgemein klinisch relevanten „Placeboeffekt“ feststellen. Subgruppen- und Metaregressionsanalysen zeigten eine Assoziation von größeren „Placeboeffekten“ mit physikalischen Placeboanwendungen und subjektiven Zielparametern insbesondere im Rahmen von Schmerz- und Übelkeitsstudien. Die große Variationsbreite der Effektgröße konnte teilweise auch durch Studiendesign und Patientenaufklärung erklärt werden. Die Detailmethodik und weitere Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit sind in der Originalpublikation beschrieben (Hrobjartsson & Gøtzsche 2010).

Die vorliegende Reanalyse beruht auf dem Vergleich 7.5. der Originalarbeit. Dieser beinhaltet 61 Studien mit „physikalischen Placebos“ und kontinuierlichen Zielparametern. Andere Kategorien waren psychologische und pharmakologische Placebos. Ebenso führten wir eine weitere Reanalyse des Vergleichs 7.2. durch, welcher 11 zusätzliche Studien mit dichotomen Zielparametern aufführt.

3.1.2 Einteilung der Studien

Die Studien mit „physikalischen Placebos“ wurden von einem Reviewer entsprechend der Verumintervention in Akupunktur- und sonstige Studien aufgeteilt. Die sonstigen Studien wurden weiter in klinisch homogenere Subgruppen mit jeweils mindestens vier Studien unterteilt (Akupressur und Laser-Akupunktur, Transkutane elektrische Nervenstimulation, Physio-Elektro- und Ultraschalltherapien, Chirotherapie und Osteopathie, sonstige). Die Einteilung wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft.

3.1.3 Datenextraktion

Ein Reviewer extrahierte die Daten aus den Ergebnisdarstellungen (Vergleiche 7.2. und 7.5.) aus der Originalpublikation von Hrobjartsson und Gøtzsche und gab sie in die *Cochrane Col-*

laboration's Review Manager Software Version 5 ein. Ein zweiter Reviewer verglich nochmals alle eingegebenen Daten mit den Daten in den Ergebnissen von Hrobjartsson und Gøtzsche.

3.1.4 Analyse

Entsprechend dem Vorgehen von Hrobjartsson und Gøtzsche wurden standardisierte Mittelwertsdifferenzen für Studien mit kontinuierlichen Zielparametern berechnet. Dabei bedeuten negative Werte einen Vorteil von Sham- über Nichtbehandlung. Für Studien mit dichotomen Zielparametern wurde das relative Risiko ermittelt. Dabei zeigen Werte < 1 einen Vorteil von Sham- über Nichtbehandlung. Die Metaanalyse wurde dann unter Verwendung eines „random effects“ Modells durchgeführt, wobei die „inverse variance“ Methode benutzt wurde. Um statistische Heterogenität zu untersuchen, benutzt *RevMan 5* τ^2 , χ^2 and I^2 . Wir betrachteten I^2 -Werte zwischen 30% und 60% als moderate Heterogenität. Höhere Werte zeigen erhebliche Heterogenität. Subgruppenvergleiche wurden nach der von *RevMan 5* gegebenen Methode durchgeführt (Deeks & Higgins 2010). P-Werte für Subgruppenunterschiede können von der Software dabei lediglich für „fixed effects“ Analysen durchgeführt werden.

In der Hauptanalyse wurden Akupunkturstudien mit allen anderen Studien mit kontinuierlichen Zielparametern verglichen. Zusätzlich erfolgte eine Analyse dichotomer Zielparameter, eine Analyse unter Berücksichtigung der Aufteilung der sonstigen Studien (siehe 3.1.2.) sowie weitere Subgruppenanalysen (Sham-Akupunktur mit bzw. ohne Hautpenetration, Analyse der Akupunkturstudien, bei denen einzelne Studien (Lin et al. 2002) bzw. Gruppen von Studien (ART-Studien) ausgeschlossen wurden), um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Metaanalyse von Hrobjartsson und Gøtzsche beinhaltet 19 Sham-Akupunkturstudien mit kontinuierlichen Zielparametern und 5 mit dichotomen Zielparametern. Die insgesamt 24 Akupunkturstudien behandelten eine Vielzahl unterschiedlicher Indikationen und Interventionen (siehe Tabelle 9). In einer Studie wurde eine Shamintervention durchgeführt, die aus Sicht der Autorin und der gesamten Arbeitsgruppe als echte Akupunktur anzusehen ist (Lin et al. 2002): Patienten mit postoperativem Schmerz wurden in der Shamgruppe an Punkt ST36 genadelt, während Patienten der Verum-Akupunkturgruppe eine zusätzliche elektrische Stimulation am selben Punkt erhielten. Da der Ausschluss dieser Studie keinen größeren Effekt auf das gepoolte Effektmaß hatte (siehe Tabelle 11), schlossen wir sie in unsere

Analysen ein. Somit konnte der Datensatz den Originaldaten von Hrobjartsson und Gøtzsche so ähnlich wie möglich gehalten werden.

Tabelle 9

Akupunkturstudien aus Hrobjartsson & Gøtzsche 2010

Erstautor, Jahr	n*	Indikation	Sham (Anzahl der Sitzungen)
Studien mit kontinuierlichen Zielparametern			
Allen 1998	22	Depression	Akupunktur an nicht indizierten Punkten (12)
Allen 2006	89	Depression	Akupunktur an nicht indizierten Punkten (12)
Brinkhaus 2006	144	chron. Rückenschmerz	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (12)
Cabrini 2006	32	Bronchoskopie	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (1)
Foster 2007	217	Osteoarthritis des Knie	Placebonadeln an echten Punkten (6)
Helms 1987	22	primäre Dysmenorrhoe	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (9)
Kaptchuk 2008	175	Reizdarmsyndrom	Placebonadeln außerhalb bekannter Punkte (6)
Karst 2007	29	Zahnextraktion	Placebonadeln außerhalb bekannter Punkte (1)
Kotani 2001	47	Bauchnarbenschmerz	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (20)
Leibing 2002	79	chron. Rückenschmerz	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (20)
Lin 2002	50	postoperativer Schmerz	Akupunktur an ST 36 ohne Elektrostimulation (1)
Linde 2005	157	Migräne	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (12)
Medici 2002	41	Asthma	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (16)
Melchart 2005	120	Spannungskopfschmerz	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (12)
Röschke 2000	48	Depression	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (12)
Rösler 2003	27	transösoph. Echokardiogr.	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (1)
Shen 2000	67	Chemoth. induz. Übelkeit	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (5)
Tremeau 1992	64	Zervixreifung	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (3)
Witt 2005	140	Osteoarthritis des Knie	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (12)
Studien mit dichotomen Zielparametern			
Aune 1998	40	rez. Harnwegsinfektionen	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (1)
Dundee 1986	50	postoperative Übelkeit	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (8)
Fanti 2003	20	Koloskopie	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (1)
Molsberger 2002	111	chron. Rückenschmerz	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (12)
Scharf 2006	681	Osteoarthritis des Knie	Akupunktur außerhalb bekannter Punkte (10-15)

*Summe der Studienteilnehmer der Sham- und Nicht-Akupunkturgruppe

chron. = chronisch; transösoph. Echokardiogr. = transösophageale Echokardiographie; chemoth. induz. = chemotherapie induziert; rez. = rezidierend

Unter den 42 sonstigen Studien mit kontinuierlichen Zielparametern, welche „physikalische Placebos“ benutzten, untersuchten elf Studien entweder Akupressur oder Laser-Akupunktur, zehn Studien untersuchten transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), sieben Studien untersuchten entweder Elektrotherapie, Ultraschall oder eine physiotherapeutische Intervention, vier Studien untersuchten Osteopathie oder chirotherapeutische Manipulationen und zehn Studien verschiedene andere Therapien (siehe Tabelle 10). Sechs weitere Studien

mit dichotomen Zielparametern untersuchten Akupressur, TENS, Ultraschall- und Elektrostimulation sowie eine andere Therapie.

Tabelle 10

Eingeschlossene sonstige Studien mit „physikalischen Placebos“

Erstautor, Jahr	n	Indikation	Sham
Akupressur und Laserakupunktur			
Dibble 2007	100	Übelkeit bei Chemotherapie	Akupressur nicht-indizierter Punkte
Kober 2002	41	Analgesie bei kleinen Traumen	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Morton 1993	26	Belastungsasthma	Laserakupunktur ohne Laser
O'Brien 1996	107	Schwangerschaftsübelkeit	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Roscoe 2002	54	Übelkeit bei Chemotherapie	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Roscoe 2005	64	Übelkeit bei Chemotherapie	Armband ohne Akupressurstimulation
Sprott 1993	20	Fibromyalgie	Laserakupunktur ohne Laser
Tsay 2003	64	Akupressur und Schlafqualität	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Tsay 2004	71	Fatigue bei Pat. mit term. NI	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Wang 1997	51	postoperativer Schmerz	TAES ohne elektrische Stimulation
Werntoft 2001	40	Schwangerschaftsübelkeit	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)			
Benedetti 1997	221	postoperativer Schmerz	TENS ohne elektrische Stimulation
Chenard 1991	28	chronischer Rückenschmerz	TENS ohne elektrische Stimulation
Conn 1986	27	postoperativer Schmerz	TENS ohne elektrische Stimulation
Coyne 1995	42	Schmerz bei Venenpunktion	Placebo TENS
Forster 1994	30	postoperativer Schmerz	TENS ohne elektrische Stimulation
Hargreaves 1989	50	Schmerz bei chirurg. Hautnaht	TENS ohne elektrische Stimulation
Hruby 2006	100	Schmerz bei Zystoskopie	TENS ohne elektrische Stimulation
Lander 1993	340	Venenpunktion bei Kindern	TENS ohne elektrische Stimulation
Limoges 2004	60	Schmerz bei Sigmoidoskopie	TENS ohne elektrische Stimulation
Robinson 2001	23	Schmerz bei Koloskopie	TENS ohne elektrische Stimulation
Physio-, Elektro- und Ultraschalltherapie			
Defrin 2005	17	chronischer Schmerz	Elektrostimulation ohne Strom
Erdogmus 2007	80	s.p. Diskusprolaps Operation	Nackenmassage statt Physiotherapie
Hashish 1986	75	postoperativer Schmerz	Ultraschalltherapie Gerät ausgeschaltet
Hashish 1988	50	postoperativer Schmerz	Ultraschalltherapie Gerät ausgeschaltet
Hong 1993	37	Fibromyalgie	Sham Ultraschalltherapie
Moffet 1996	49	Osteoarthritis von Hüfte o. Knie	Stosswellentherapie Gerät aus
Weingärtner 1971	30	Schizophrenie mit akust. Halluz.	elektrische Schocktherapie ohne Schock
Chirotherapie und Osteopathie			
Licciardone 2003	34	chronischer Rückenschmerz	simulierte osteopathische Manipulation
Sanders 1990	12	akuter Rückenschmerz	sanftes Berühren der LWS Region
Straub 2001	10	Chirotherapie bei Jet lag	Sham Chirotherapie
Yates 1988	14	Hypertension	nicht indizierte Chirotherapie

Tabelle 10 – Fortsetzung

sonstige physikalische Therapien			
Alfano 2001	38	Fibromyalgie	Magnetfeldtherapie ohne Magnete
Hyland 2006	20	plantarer Fersenschmerz	Tapeverband ohne Stützwirkung
Kokol 2005	26	venöse Unterschenkelulzera	polychromatisches Licht statt Laser
Matros 2006	44	Kaugummikauen bei p.o. Ileus	Akupressur außerhalb bekannter Punkte
Nawrocki 1997	82	Benigne Prostatahyperplasie	TUMT ohne Mikrowellen
Stabholz 1991	20	Oralhygiene bei Downsyn. Pat.	Zahnbehandlung ohne Chlorhexidine
Sumaya 2001	20	mittel bis schwere Depression	Lichttherapie mit 300 Lux statt 10 000
Theroux 1993	32	Platzwundennaht bei Kindern	Nasenspray ohne Midazolam
Trtrakarn 2000	82	Extrak. Lithotripsie bei Nierenst.	Kein Verband, keine EMLA Creme
Woods 2005	38	Alzheimer Demenz	simulierte Berührungstherapie
Studien mit dichotomen Zielparametern			
Alkaissi 1999	40	Postoperative Übelkeit	Akupressur nicht an Punkt P6
Alkaissi 2002	275	Postoperative Übelkeit	Akupressur nicht an Punkt P6
Corver 2006	695	Bettbezüge bei Hausstaubmilben	Hausstaubmilben durchlässige Bettbezüge
Faas 1993	317	Sport gegen akut Rückenschmerz	Ultraschalltherapie niedrigster Frequenz
McMillan 1994	72	Postoperative Übelkeit	TENS ohne elektrische Stimulation
Tarcin 2004	235	Übelkeit bei Gastroskopie	Elektroakustimulation an falschen Punkten

term. NI = terminale Niereninsuffizienz; Pat. = Patienten; TAES = transcutaneous acupoint electrical stimulation; chirurg. = chirurgisch; s.p. = status post; o. = oder; akust. Halluz. = akustische Halluzinationen; LWS = Lendenwirbelsäule; p.o. = postoperativ; TUMT = transurethrale Mikrowellen-Thermotherapie; Downsyn. = Down Syndrom; ekstrak. = extrakorporale; Nierenst. = Nierensteine; EMLA = Lidocain und Prilocain Oberflächenanästhesie

3.2.2 Hauptanalyse

Der Vergleich der Shaminterventionen mit der unbehandelten Gruppe ergab für die Akupunkturstudien eine gepoolte standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,41 (95%-KI -0,56 bis -0,26; $p < 0,001$) nach dem „random effects“ Modell sowie -0,42 nach der „fixed effects“ Analyse. Für Studien mit sonstigen „physikalischen Placebos“ zeigte der Vergleich eine SMD von -0,26 (95%-KI -0,37 bis -0,15; $p < 0,001$) in der „random effects“ Analyse und -0,24 in der „fixed effects“ Analyse. Der Test auf Subgruppenunterschiede war signifikant mit $p = 0,007$ (siehe Abbildung 11). Die Heterogenität der beiden Subgruppen war moderat mit $I^2 = 49\%$ bzw. 38% .

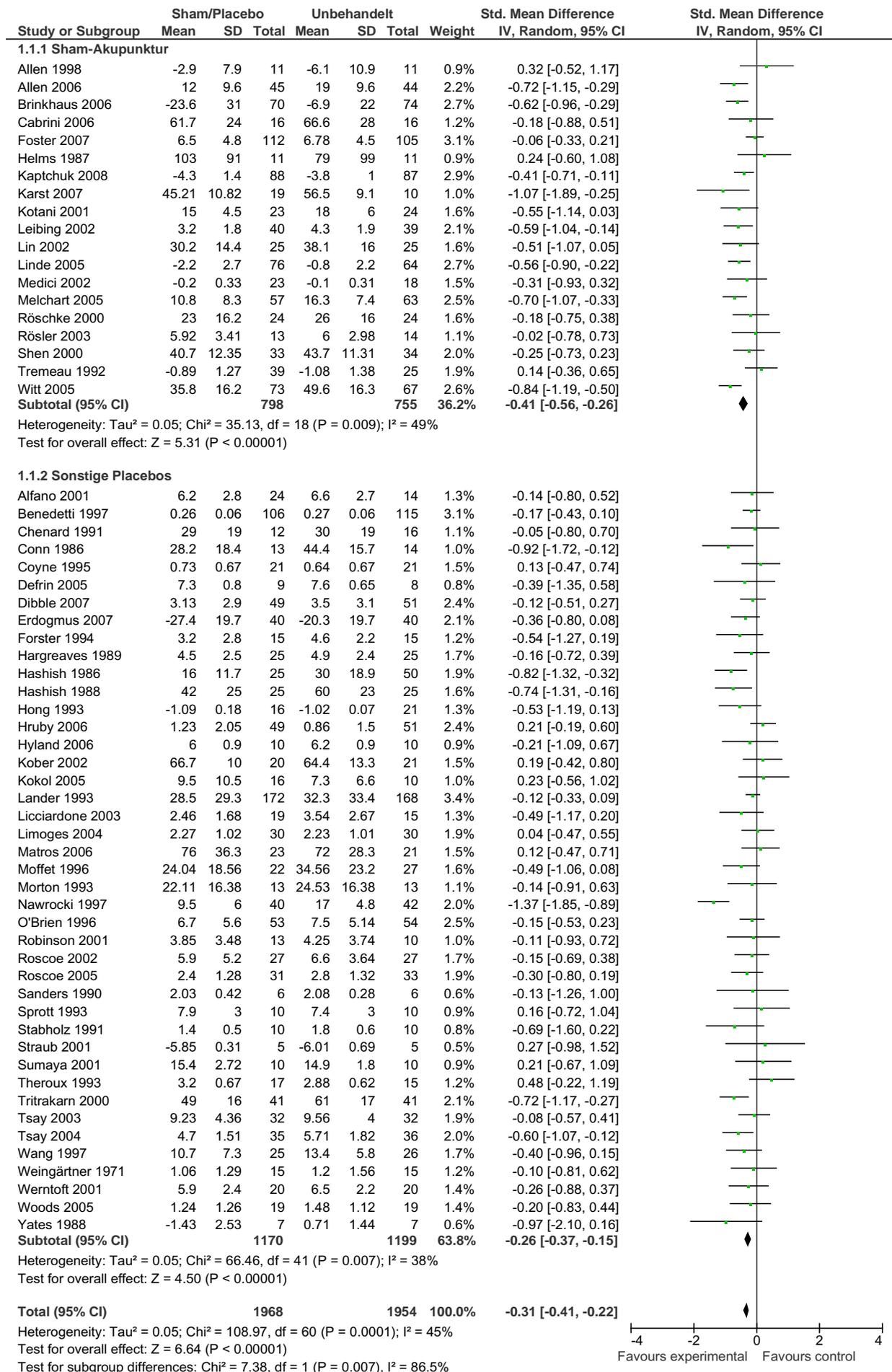


Abbildung 11

Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenz) kontinuierlicher Zielparameter für den Vergleich Shamintervention vs. unbehandelte Gruppe für Akupunktur- und sonstige physikalische Interventionen (Legende siehe Abbildung 2)

3.2.3 Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen

Für die fünf Studien mit dichotomen Zielparametern, ergibt der Vergleich der Sham- mit der unbehandelten Gruppe ein gepooltes relatives Risiko von 0,86 (95%-KI 0,67 bis 1,11; $p = 0,24$) für Akupunkturstudien nach dem „random effects“ Modell (siehe Abbildung 12). Für die Gruppe der sonstigen Studien ergibt sich ein relatives Risiko von 0,94 (95%-KI 0,89 bis 1,00; $p = 0,04$), was einen größeren Effekt von Sham-Akupunktur bestätigt (p -Wert für Subgruppenunterschiede nach dem „fixed effects“ Modell = 0,001). Schließt man die große Akupunkturstudie (Scharf et al. 2006) aus Deutschland aus der Analyse aus, ist der Subgruppenunterschied nicht mehr signifikant.

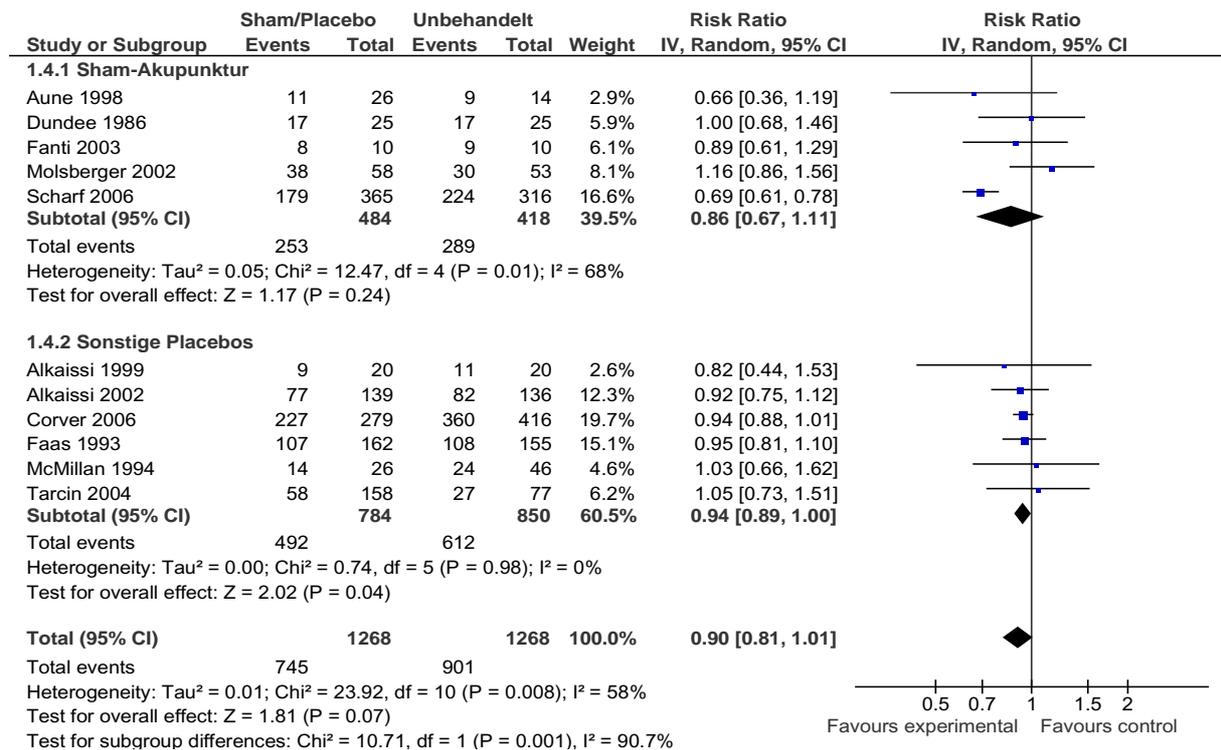


Abbildung 12

Effektgrößen (RR) dichotomer Zielparameter für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. unbehandelte Gruppe (Legende siehe Abbildung 2; risk ratio = relatives Risiko)

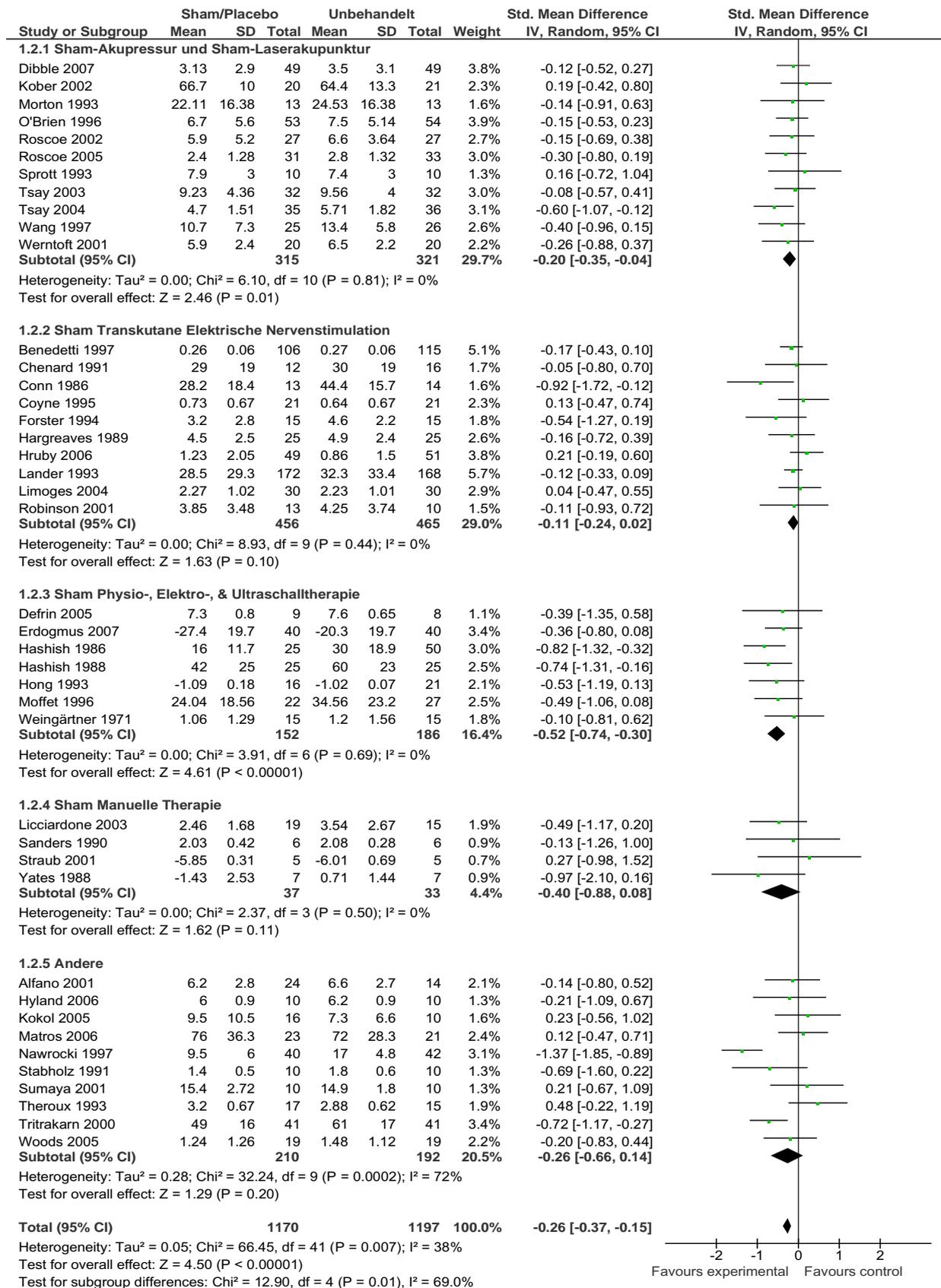


Abbildung 13

Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenz) kontinuierlicher Zielparameter für den Vergleich Shamintervention vs. unbehandelte Gruppe für unterschiedliche physikalische Interventionen (Legende siehe Abbildung 2)

Im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen der „physikalischen Placebos“ außer Sham-Akupunktur unterschieden sich die standardisierten Mittelwertsdifferenzen signifikant (Test auf Subgruppenunterschiede, $p = 0,01$; Abbildung 13). Die gepoolte standardisierte Mittelwertsdifferenz im Vergleich der Shamgruppen mit den unbehandelten Gruppen war für die Placeboanwendungen von Elektrotherapie, Ultraschall, oder Physiotherapie leicht größer (SMD -0,52) als für Sham-Akupunktur ($p = 0,44$).

Hrobjartsson und Gøtzsche bemerken in ihrer Arbeit, dass einige große Akupunkturstudien (bezeichnet als ART Studien) aus Deutschland das Ergebnis maßgeblich beeinflussen (Brinkhaus et al. 2006, Linde et al. 2005, Melchart et al. 2005, Witt et al. 2005). Wenn diese vier Studien aus der Analyse der kontinuierlichen Zielparameter ausgeschlossen werden, nimmt das gepoolte Effektmaß auf -0,30 (95%-KI -0,46 bis -0,13) ab. Der Unterschied zu den Studien mit sonstigen physikalischen Placebos ist nicht mehr signifikant ($p = 0,53$). Eine weitere Subgruppenanalyse teilte die Akupunkturstudien nach der Art der jeweiligen Shambehandlung in Studien mit bzw. ohne Hautpenetration. Shambehandlung mit Hautpenetration ergab dabei einen größeren Effekt ($p = 0,05$), wobei die Gruppe ohne Hautpenetration aus nur drei Studien bestand, deren Effekt nicht signifikant war.

Tabelle 11
Subgruppenanalysen

Analysen	SMD (95%-KI), random effects	I ²	p-Wert
Studien mit kontinuierlichen Zielparametern			
Akupunkturstudien ohne Lin 2002 (n = 18)	-0,40 (-0,56; -0,25)	51%	< 0,001
Akupunkturstudien ohne ART Studien (n = 15)	-0,30 (-0,46; -0,13)	33%	<0,001
Sham Typ Analyse			
- Shambehandlung mit Hautpenetration (n = 16)	-0,43 (-0,59; -0,28)	39%	<0,001
- Shambehandlung ohne Hautpenetration (n = 3)	-0,37 (-0,79; 0,04)	71%	0,08
Test auf Subgruppenunterschiede			0,05

Legende siehe Tabelle 7

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In die im empirischen Teil 1 beschriebene, systematische Übersichtsarbeit wurden 28 randomisierte klinische Studien einbezogen, die neben einer Sham-Akupunkturgruppe auch eine Kontrollgruppe mitführten, in der die Patienten keine Behandlung bzw. keine Akupunkturbehandlung erhielten. Weitere 8 Untersuchungen wurden als Grenzfallstudien klassifiziert, da sie die Selektionskriterien nur eingeschränkt erfüllten. Die Studien waren bezüglich Patienten, Behandlungen, Messmethoden und Qualität in hohem Maße heterogen. Die Studienergebnisse zeigen, dass Sham-Akupunkturinterventionen häufig mit beträchtlichen unspezifischen Effekten einhergehen. Die gepoolte standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,45 entspricht einer mittleren Effektstärke und ist somit als klinisch relevant zu interpretieren. In Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen zeigte sich dieses Ergebnis robust. Erhielten die Patienten in allen Studiengruppen intensive Kointerventionen, ergaben sich signifikant kleinere unspezifische Effekte. Studien zu chronischem Schmerz waren mit besonders ausgeprägten unspezifischen Effekten assoziiert. Es ließ sich kein Zusammenhang mit der Studienqualität (insbesondere Patientenanzahl, „risk of bias“ und vorab definiertes Hauptzielkriterium) nachweisen. Studien mit großem unspezifischem Effekt tendierten zu kleineren spezifischen Effekten. In der „random effects“ Metaanalyse zeigt sich auch eine deutliche Überlegenheit der Akupunktur gegenüber der Sham-Akupunktur (SMD -0,43). Die Subgruppen- und Sensitivitätsanalyse sprechen hier jedoch dafür, dass Verzerrungen in kleineren Studien zu einer Überschätzung der Effekte geführt haben. So ergab sich in der „fixed effects“ Metaanalyse ein spezifischer Akupunktoreffekt von SMD -0,23. Der Gesamteffekt der Akupunktur (Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur) entspricht mindestens einer mittleren Effektgröße.

In die Reanalyse der Daten von Hrobjartsson und Gøtzsche 2010 im empirischen Teil 2 dieser Arbeit wurden insgesamt 24 Akupunkturstudien und 48 Studien mit anderen physikalischen Placebos einbezogen. Bei der metaanalytischen Auswertung ergab sich ein signifikant größerer Effekt von Sham-Akupunktur im Vergleich zu anderen physikalischen Placebos. Bei weiterer Aufteilung der sonstigen Placebointerventionen in Subgruppen ergaben sich aber auch hier signifikante Gruppenunterschiede.

4.2 Stärken und Schwächen

4.2.1 Empirischer Teil 1

Die vorliegende Übersichtsarbeit enthält mit 36 Studien (28 Studien in der Kernanalyse und 8 zusätzliche in einer Sensitivitätsanalyse), die insgesamt 6652 Patienten untersuchten, eine große Anzahl von Arbeiten. Sie ist zum Zeitpunkt der Erstellung die größte Metaanalyse randomisierter Studien der Akupunktur, die eine Sham- sowie eine Nicht-Akupunkturgruppe beinhalten. Die Ergebnisse zeigen sich in den Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen robust. Insbesondere werden sie nicht von der Studienqualität beeinflusst.

Die Metaanalyse wurde unter Beachtung der Regeln des *Cochrane Handbuchs* durchgeführt. Standardabweichungen wurden nicht geschätzt. Die Literatursuche erfolgte mit fachkundiger Hilfe. Eine große Anzahl von Studien wurde auf Einschlusskriterien geprüft. Zur endgültigen Selektion der Studien wurde in Zweifelsfällen eine zweite, teilweise auch eine dritte Meinung eingeholt. Die Datenextraktion und Eingabe wurde durch den Betreuer nachvollzogen und kontrolliert, fragwürdige Aspekte wurden diskutiert.

Die offenkundigste Schwäche der vorliegenden Arbeit ist die große Heterogenität der aufgenommenen Studien sowie die fehlende Verblindung zwischen den Sham-Akupunktur- und Nicht-Akupunkturgruppen. Heterogenität zeigt sich insbesondere in Bezug auf Indikationen, Interventionen, Patienten, Zielparametern sowie Studienqualität. Das Poolen solcher unterschiedlicher Arbeiten ist problematisch und für die klinische Entscheidungssituation nicht hilfreich. Die Ergebnisse für die einzelnen Indikationssubgruppen (z.B. Schmerzstudien) erbringen hier sinnvollere Hinweise. Das primäre Ziel dieser Arbeit war jedoch, die Größenordnung der unspezifischen Effekte von Akupunkturbehandlungen im Allgemeinen abzuschätzen. Da die Zahl von Studien, die sowohl eine Sham- als auch eine unbehandelte Kontrollgruppe mitführen, begrenzt ist, erscheint für dieses Ziel sowie zur Generierung von Hypothesen eine Zusammenfassung der sehr heterogenen Studien vertretbar. In den vielzitierten Arbeiten von Hrobjartsson und Gøtzsche (2001, 2004 und 2010) wurde eine solche Zusammenfassung in weit radikalerer Form praktiziert.

Die fehlende Verblindung der unbehandelten Gruppe stellt ein grundlegendes Problem dar. Gerade die Verwendung von subjektiven Zielparametern, welche in Akupunkturstudien fast ausschließlich zu finden sind, birgt das Risiko von Gefälligkeitsaussagen („response bias“). Patienten in den Behandlungsgruppen wissen, dass eine Besserung der Beschwerden erwartet wird und könnten dementsprechend positive Antworten geben. Bei Patienten der Nicht-Akupunkturgruppe kann Enttäuschung und Ärger über die Gruppeneinteilung zu deutlich negativeren Antworten und somit zu einem „nocebo-Effekt“ führen. Dies würde folglich eine Überschätzung des Shameffektes mit sich bringen. Allerdings ist auch eine gegenläufige Verzerrung denkbar. In einigen Fällen kam es in der Nicht-Akupunkturgruppe zu signifikant

höherer Einnahme von Akutmedikation (Brinkhaus et al. 2006, Facco et al. 2008, Fanti et al. 2003, Helms 1987, Kotani et al. 2001, Li et al. 1991, Linde et al. 2005, Melchart et al. 2005, Witt et al. 2005), was zu einer Verringerung der Symptomatik geführt haben könnte.

Ein weiterer Schwachpunkt ist die fehlende Verblindung der Akupunkteure. Die Annahme, Patienten der Shamgruppe könnten ihre Gruppenzugehörigkeit geahnt haben, könnte über Gefälligkeitsaussagen zu einer weiteren Unterschätzung des Shameffektes führen. Ob die Patienten über die explizite Existenz einer Placebogruppe aufgeklärt wurden, blieb in vielen Fällen unklar.

Das Risiko eines systematischen Fehlers durch Verschweigen negativer Ergebnisse in der Publikation durch die Studienautoren („reporting bias“) wurde in dieser Metaanalyse als niedrig eingestuft. Im Falle eines „reporting bias“ würde man eine Überschätzung des Verumeffektes erwarten, nicht jedoch notwendigerweise eine Überschätzung des Shameffektes, da dessen Erfassung in aller Regel kein relevantes Studienziel war. Eine weitere Möglichkeit der Verzerrung besteht darin, dass Patienten, die an Akupunkturstudien teilnehmen, von vornherein offener sind gegenüber alternativer Heilmethoden und damit sowohl in der Akupunktur- als auch in der Sham-Akupunkturgruppe eine größere Verbesserung der Beschwerden zeigen („selection bias“) oder berichten („reporting bias“). Zuletzt soll noch die Möglichkeit erwähnt werden, dass mehr Akupunkturstudien mit positivem Ergebnis veröffentlicht werden, als mit negativem („publication bias“). Hier würde man allerdings wiederum primär eine Verzerrung in Hinsicht auf die spezifischen Effekte erwarten.

Insgesamt erscheint es schwierig, die Größenordnung und Richtung von Bias für die vorliegende Analyse der unspezifischen Effekte abzuschätzen. Die Qualität der einzelnen Studien hat zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Effektstärke, aber größere Studien guter Qualität zeigen tendenziell größere unspezifische Effekte. Diese sind somit weniger durch „small study bias“ beeinflusst als die spezifischen Effekte (siehe *Funnel plot* Abbildung 5).

4.2.2 Empirischer Teil 2

Die Ergebnisse der Reanalyse der Daten von Hrobjartsson und Gøtzsche 2010 sollten mit großer Zurückhaltung interpretiert werden. Es handelt sich um eine Reanalyse von Daten eines indirekten Vergleichs unterschiedlicher Shambehandlungen. Es wurden sehr heterogene Studien eingeschlossen, die sich möglicherweise in weiteren Faktoren unterscheiden. Der Vergleich der jeweiligen Shaminterventionen mit den unbehandelten Kontrollgruppen kann nicht verblindet werden. Besonders bei subjektiven Zielparametern ist er anfällig für „response bias“. Die eingeschlossenen Studien variierten weiterhin stark in ihrer Studienqualität sowie bezüglich der Intensität der verwendeten Kointerventionen. Die Robustheit unserer Ergebnisse gegenüber möglichen Störfaktoren und Bias konnte nicht überprüft werden. Weiterhin sind sie stark durch fünf deutsche Akupunkturstudien beeinflusst (Brinkhaus et al.

2006, Linde et al. 2005, Melchart et al. 2005, Witt et al 2005, Scharf et al. 2006), die zwar methodisch hochwertig sind, ohne die der Vorteil der Sham-Akupunktur gegenüber sonstigen Placeboanwendungen jedoch nicht mehr signifikant ist. Die Ergebnisse sollten daher lediglich als Hinweis gewertet werden.

4.3 Vergleich mit Madsen et al. 2009

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit detailliert mit einer wichtigen, ähnlichen Untersuchung von Madsen et al. 2009 verglichen. Die Publikation der Arbeit von Madsen et al. erfolgte in der Frühphase der Durchführung der vorliegenden Analyse. Madsen untersuchte ebenfalls dreiarmlige Akupunkturstudien, allerdings ausschließlich zur Indikation Schmerz und ermittelte eine SMD von -0,17 (95%-KI -0,26 bis -0,08; $p < 0,001$; $I^2 = 36\%$) für den spezifischen Akupunktureffekt. Die SMD für den Sham-Akupunktoreffekt betrug -0,42 (95%-KI -0,60 bis -0,23; $p < 0,001$; $I^2 = 66\%$). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit erscheint der Shameffekt vergleichbar, der spezifische Akupunktoreffekt ist dagegen deutlich kleiner.

Von den 13 von Madsen et al. 2009 eingeschlossenen Studien finden sich in der Subgruppe der Schmerzstudien der vorliegenden Analyse acht gemeinsame Studien sowie zwei zusätzliche Studien (Facco et al. 2008, Helms 1987). Von den 13 Studien wurden aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien zwei Studien ausgeschlossen: Wang et al. 1997, da hier keine Akupunktur, sondern transkutane elektrische Nervenstimulation an Akupunkturpunkten verwendet wurde und Sprott et al. 1993, da hier nicht ausreichend Daten für die Metaanalyse vorlagen (Madsen et al. setzten bei fehlenden Standardabweichungen Schätzwerte ein, auch wenn keinerlei Angaben zur Streuung verfügbar waren). Zwei weitere von Madsen et al. 2009 eingeschlossene Studien, Lin et al. 2002 und Scharf et al. 2006, wurden hier lediglich als Grenzfälle aufgenommen. Die Studie von Fanti et al. 2003 zählte in vorliegender Analyse zur Subgruppe der Kurzzeitstudien. Weiterhin schloss Madsen die Studie von Kotani et al. 2001 für die Endanalyse aus, da es sich bei der Analyse der spezifischen Effekte statistisch um einen Ausreißer handelte, welcher einen besonders großen Akupunktoreffekt aufwies. Hier trug sie zum Endergebnis bei, da mehrere Studien ähnlich große spezifische Effekte zeigten. Die Schätzung der Standardabweichung, wie sie Madsen et al. 2009 in den Fällen von Lin et al. 2002, Sprott et al. 1993 und Fanti et al. 2003 durchführte, wurde hier nicht durchgeführt.

Bei der Wahl des für die Metaanalyse verwendeten Zielparameters hielt sich der vorliegende Review an das jeweils vom Autor vorgegebene Hauptzielkriterium. Dadurch wichen die hier bzw. in Madsen et al. 2009 verwendeten Zielparameter in folgenden Fällen voneinander ab: bei Melchart et al. 2005 und Linde et al. 2005 wurde in dieser Analyse jeweils die Anzahl der Kopfschmerzstage verwendet, gegenüber einer Schmerzempfindungsskala bei Madsen et al.

2009; in der Studie von Fanti et al. 2003 die Zufriedenheit mit der Sedation auf einer Skala von null bis 100, gegenüber einer Schmerzskala (1 bis 5), deren Herkunft die Autorin nicht nachvollziehen konnte; bei Lin et al. 2002 die Anzahl der Anforderungen von patientenkontrollierter Analgesie (PCA) in 24 Stunden gegenüber einer Visuellen Analogskala, welche nur als Diagramm vorhanden war. Bei den restlichen sieben Studien wurden die gleichen Zielparameter verwendet. Die Unterschiede in den verwendeten Skalen ergaben somit auch unterschiedliche Effektgrößen. Diese wichen besonders bei Fanti et al. 2003 und Lin et al. 2002 von den vorliegenden Ergebnissen ab, wobei letztere Studie bei uns nur als Grenzfall behandelt wurde. Für die Studien von Linde et al. 2005, sowie Melchart et al. 2005 erbrachte unsere Analyse etwas kleinere Effekte der Sham-Akupunktur. In den restlichen Fällen mit gleichem verwendeten Zielparameter wichen die extrahierten Zahlen, und damit auch die Effektstärken, nicht oder nur äußerst geringfügig voneinander ab.

Betrachtet man die Analyse der Schmerzstudien in der vorliegenden Metaanalyse, ergeben sich Effektgrößen (SMDs) von -0,51 (95%-KI -0,70 bis -0,32; $p < 0,001$; $I^2 = 57\%$) für den Shameffekt. Dies erscheint vergleichbar mit dem von Madsen et al. 2009 ermittelten Effekt von -0,42 (95%-KI -0,60 bis -0,23; $p < 0,001$; $I^2 = 66\%$). Eine deutlichere Diskrepanz zwischen den beiden Metaanalysen lässt sich beim spezifischen Akupunktoreffekt feststellen. Während hier ein Effekt von -0,52 (95%-KI -0,85 bis -0,19; $p < 0,01$; $I^2 = 88\%$) ermittelt wurde, stellte Madsen et al. 2009 einen Effekt von nur -0,17 (95%-KI -0,26 bis -0,08; $p < 0,001$; $I^2 = 36\%$) fest. Dieser ungleich größere spezifische Akupunktoreffekt lässt sich nicht durch die unterschiedlichen verwendeten Zielparameter der Studien von Fanti et al. 2003 und Lin et al. 2002 erklären, da Fanti et al. 2003 bei uns zu den Akutstudien gezählt wurde und daneben sogar die Shamgruppe favorisierte und Lin et al. 2002 zu den Grenzfällen gezählt wurde. Zu dem kleinen Effekt bei Madsen et al. 2009 trug bei, dass die Studie von Kotani et al. 2001 nicht darin aufgenommen wurde. Zudem weisen die zwei Studien (Facco et al. 2008 sowie Helms 1987), die diese Analyse zusätzlich zu den Schmerzstudien zählt, sehr große spezifische Akupunktoreffekte auf. Diese beiden letzteren Punkte könnten die Diskrepanz im spezifischen Effekt erklären. Schließen wir in der vorliegenden Analyse die Studien von Facco et al. 2008, sowie Helms 1987 aus, ändert sich der Shameffekt von -0,51 auf -0,49 (95%-KI -0,66 bis -0,32; $p < 0,001$; $I^2 = 44\%$) und der spezifische Akupunktoreffekt von -0,52 auf -0,30 (95%-KI -0,55 bis -0,06; $p = 0,02$; $I^2 = 77\%$). Wird zusätzlich Kotani et al. 2001 ausgeschlossen, verringert sich der spezifische Effekt auf -0,20 (95%-KI -0,39 bis -0,01; $p = 0,04$; $I^2 = 63\%$). Diese Ergebnisse sind mit jenen von Madsen et al. 2009 vergleichbar. Die SMD von -0,17 ist darüber hinaus ähnlich wie in unserer „fixed effects“ Analyse (SMD -0,24). Der Hauptgrund für den Unterschied im spezifischen Effekt zwischen Madsen et al. und der vorliegenden Analyse dürfte demnach der Einschluss zusätzlicher kleiner Studien mit großen Unterschieden zwischen Verum- und Sham-Akupunktur sein. Der Einfluss der

anderen Faktoren erscheint dagegen eher geringfügig. Es ist zwar denkbar, dass eine bessere Akupunkturbehandlung in kleinen Studien zu besseren Ergebnissen und damit größeren spezifischen Effekten geführt hat, es erscheint aber wahrscheinlicher, dass die spezifischen Effekte in kleinen Studien aufgrund von Verzerrungen überschätzt wurden.

4.4 Interpretation

Das Ergebnis der vorliegenden Analyse scheint die Hypothese, Sham-Akupunktur sei in vielen Fällen mit klinisch relevanten Effekten assoziiert, zu bestätigen. Die Größenordnung der hier ermittelten unspezifischen Effekte steht im Einklang mit den Ergebnissen der auf den Daten von Hrobjartsson und Gøtzsche 2010 beruhenden Reanalyse sowie mit der Metaanalyse von Madsen et al. 2009. Die spezifischen Akupunktoreffekte zeigen sich in vorliegender Analyse vermutlich durch den Einfluss kleinerer Studien überschätzt („small study bias“). Minimiert man diese Verzerrung durch eine „fixed effects“ Analyse, bestätigt auch dieses Ergebnis Werte aus der Literatur (Madsen et al. 2009, Manheimer et al. 2007). Insgesamt ist die vorliegende Arbeit als Bestätigung der Hypothese zu sehen, dass Akupunktur große unspezifische, aber nur kleine spezifische Effekte aufweist.

Es stellt sich die Frage, wie verlässlich diese Aussage ist. Dabei ist vorrangig zu prüfen, ob der Shameffekt auch auf andere Weise erklärbar ist. Erklärungen könnten beispielsweise der Spontanverlauf der Erkrankung, Regression zur Mitte, begleitende Therapiemaßnahmen, Gefälligkeitsauskünfte, methodische Mängel oder falsches Zitieren sein (Kienle & Kiene 1997). Möglichkeiten der Verzerrung der Ergebnisse wurden bereits unter Punkt 4.2. diskutiert. Als zentraler Punkt soll die fehlende Verblindung sowie die Problematik eines indirekten Vergleichs sehr heterogener Studien hervorgehoben werden. Unspezifische Effekte lassen sich allerdings nicht nur auf Verzerrungseffekte zurückführen. In neurophysiologischen Forschungen zeigte sich, dass Placebobehandlungen nachweisbare Wirkungen auf physiologischer Ebene haben (Benedetti 2002 und 2008). Ihre Wirkung ist ebenso beeinflusst durch die individuelle Reaktion aufgrund von psychosozialen Faktoren, Kontext und Indikation, Erwartungshaltung und Konditionierung (Joos et al. 2006). In diesem Sinne ist die Größe des Shameffektes für die entsprechende Intervention charakteristisch. Es erscheint also durchaus wahrscheinlich, dass es unterschiedlich wirksame Shambehandlungen gibt. Das Ergebnis der vorliegenden Analyse ist als wertvoller Hinweis dafür zu werten, allerdings aufgrund genannter Verzerrungsrisiken nicht als absoluter Beweis anzusehen.

Gibt es nun Erklärungen oder Einflussfaktoren dafür, dass Sham-Akupunktur ein besonders wirksames Placebo ist? Es wurde einleitend die Vermutung geäußert, bei Sham-Akupunktur handele es sich um eine nicht inerte Behandlung (Lund & Lundeborg 2006). Die oft postulier-

te Hypothese, Sham-Akupunktur mit Hautpenetration sei potenter, kann zwar neurophysiologisch sinnvoll erklärt werden (Langevin et al. 2006), allerdings in unserer Analyse sowie Madsen et al. 2009 nicht belegt werden. Einschränkend ist auf die geringe Anzahl relevanter Studien mit nicht-penetrierenden Shambehandlungen hinzuweisen. Es wäre aber denkbar, dass es sich bei Sham-Akupunktur dennoch um eine nicht inerte Anwendung handelt, da die Theorie des spezifischen Wirkmechanismus der Akupunktur noch nicht verstanden ist und Sham-Akupunktur somit doch spezifische Anteile enthalten könnte. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Größe eines Shameffektes könnte der besondere Kontext einer Behandlung sein. Zwar konnten wir in der vorliegenden Analyse einen solchen Einfluss nicht näher untersuchen, doch zeigten Kaptchuk et al. 2008, dass Kontextfaktoren bei der Akupunkturbehandlung von Reizdarmsyndrom einen relevanten Einfluss haben. Tatsächlich lässt sich nachvollziehen, dass besonders bei Akupunktur ein intensiver Arzt-Patientenkontakt, psychosoziale, kognitive, emotionale und sensorische Faktoren (Liu & Yu 2010) eine Rolle spielen. In der vorliegenden Analyse konnte desweiteren ein Zusammenhang von großen Sham-Akupunkturreffekten mit wenig intensiven Kointerventionen, der Indikation Schmerz sowie kleinen spezifischen Effekten gezeigt werden. In der Reanalyse der Daten von Hrobjartsson und Gøtzsche zeigen sich Sham-Akupunktur, Physio-, Elektro-, Ultraschall- und manuelle Therapien (komplexe Interventionen) als besonders potente Placebos. Desweiteren ist eine Aufklärung, welche das Vorhandensein einer Placebogruppe unklar lässt, mit größeren Placeboeffekten assoziiert (Hrobjartsson & Gøtzsche 2010). Es können somit viele mögliche Einflussfaktoren auf die Größe des Sham-Akupunkturreffektes genannt werden, allerdings keine exakte Erklärung. Um die genannten Faktoren genauer zu studieren, wären Studien nötig, welche unterschiedliche Shambehandlungen direkt miteinander vergleichen. In ethischer Hinsicht ist die Durchführung solcher Studien wiederum diskussionsbedürftig.

Wie einleitend schon angedeutet hätte die Existenz unterschiedlich großer Shameffekte durchaus eine hohe Relevanz für die Durchführung und Interpretation klinischer Studien. Auf Basis unserer Daten sowie den Daten weiterer Übersichtsarbeiten lässt sich eine Größenordnung des unspezifischen Akupunkturreffektes von 0,4 Standardabweichungen oder mehr annehmen (Madsen et al. 2009, Linde et al. 2009, Linde et al. 2009, Manheimer et al. 2007, Yuan et al. 2008). Der spezifische Akupunkturreffekt beträgt durchschnittlich 0,2 Standardabweichungen oder weniger. Aus diesem Sachverhalt schließen Madsen et al. 2009 in ihrer Arbeit, dass Akupunktur mit keinem klinisch relevanten Nutzen verbunden sei. Ob ein spezifischer Effekt mit einer SMD 0,2 eine klinische Relevanz aufweist, ist eine berechtigte Frage. Dennoch ist die Aussage problematisch. An einem Beispiel soll diese Problematik näher verdeutlicht werden (siehe Abbildung 14). Wenn sich ein Gesamteffekt aus spezifischem und unspezifischem Effekt zu variierenden Teilen zusammensetzt, ergibt sich der Akupunkturf-

fekt aus einem kleinen spezifischen und moderaten unspezifischen Effekt (im Beispiel Therapie 2). Die Größe des Gesamteffekts von Akupunkturbehandlungen gegenüber Nicht-Akupunktur scheint in vielen Situationen mittel (bis groß) zu sein. Im Vergleich dazu zeigen viele medikamentöse Therapien einen spezifischen Effekt von SMD 0,3 bis 0,5 (Bjordal et al. 2004, Turner et al. 2008) sowie einen unspezifischen Effekt („Placeboeffekt“) von SMD 0,1 (Hrobjartsson & Gøtzsche 2010) (im Beispiel Therapie 1). Der Gesamteffekt medikamentöser Therapien ergibt sich mit 0,4 bis 0,6 Standardabweichungen ähnlich dem Gesamteffekt der Akupunktur.

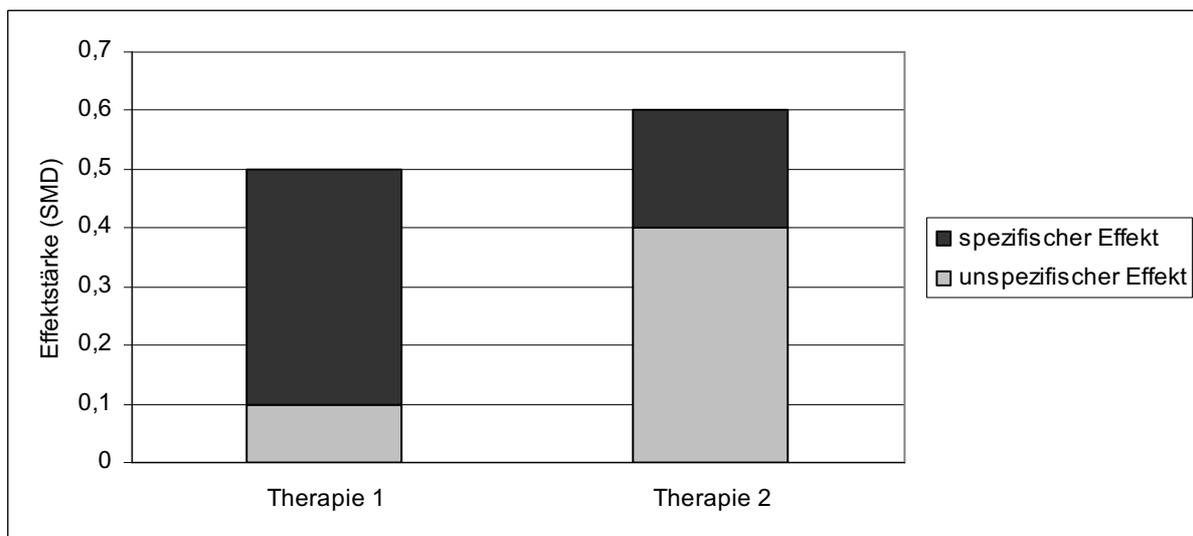


Abbildung 14
Verdeutlichung des Wirksamkeitsparadoxes (Walach 2001)

Der heutige Goldstandard eines Wirksamkeitsnachweises einer neuen Therapie bezieht sich auf die spezifische Wirksamkeit im Sinne eines pathophysiologischen Wirkmechanismus. Man nehme an, Therapie 1 soll als neue Therapie auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Sie zeigt sich ihrem Placebo (unspezifischer Effekt) signifikant überlegen und gilt daher als angenommen. Untersuchen wir auf gleiche Weise eine neue Therapie 2, ermitteln wir einen nur kleinen spezifischen Effekt, der im Vergleich zu seinem Placebo möglicherweise nicht signifikant ist. Grund hierfür ist ein besonders großer Effekt des Placebos von Therapie 2. Besonders bei komplexen Therapien könnte ein solches Phänomen häufiger auftreten. In unserem hypothetischen Beispiel weist Therapie 2 jedoch einen größeren Gesamteffekt auf als Therapie 1, d.h. von Therapie 2 profitieren die Patienten im Mittel mehr als von Therapie 1. Für das leidende Individuum ist die Zusammensetzung des Gesamteffektes nicht wichtig. Aus Patientensicht besäßen beide Therapien klinische Relevanz, gleichgültig, ob sie eher auf spezifischem oder unspezifischem Effekt beruhen. Beim üblichen methodischen Vorgehen ist somit das Risiko gegeben, dass eine neue Therapie, die für den Patienten eindeutig

effektiv wäre, verworfen wird, da die Größe des Placeboeffektes unerfasst bleibt (Wirksamkeitsparadox, Walach 2001). Dies träfe vor allem für komplexe Therapien, z.B. die Akupunktur, zu.

Eine Unterscheidung der Teileffekte der Akupunktur ist schwierig (Joos et al. 2006). An einem Zahlenbeispiel soll die Bedeutung unterschiedlich großer Shameffekte für die Studierendurchführung weiter verdeutlicht werden. Man nehme an, der Gesamteffekt einer Behandlung läge bei SMD 0,6 (ähnlich den Literaturwerten zu medikamentösen oder physikalischen Therapien). Um in der Statistik mit 80-prozentiger Power einen spezifischen Effekt von SMD 0,4 (ähnlich medikamentöser Therapien; siehe Therapie 1, Abbildung 15) zu entdecken, benötigt man etwa 200 Patienten (2 x 100 pro Gruppe, Berechnung mit G*Power, Version 3).

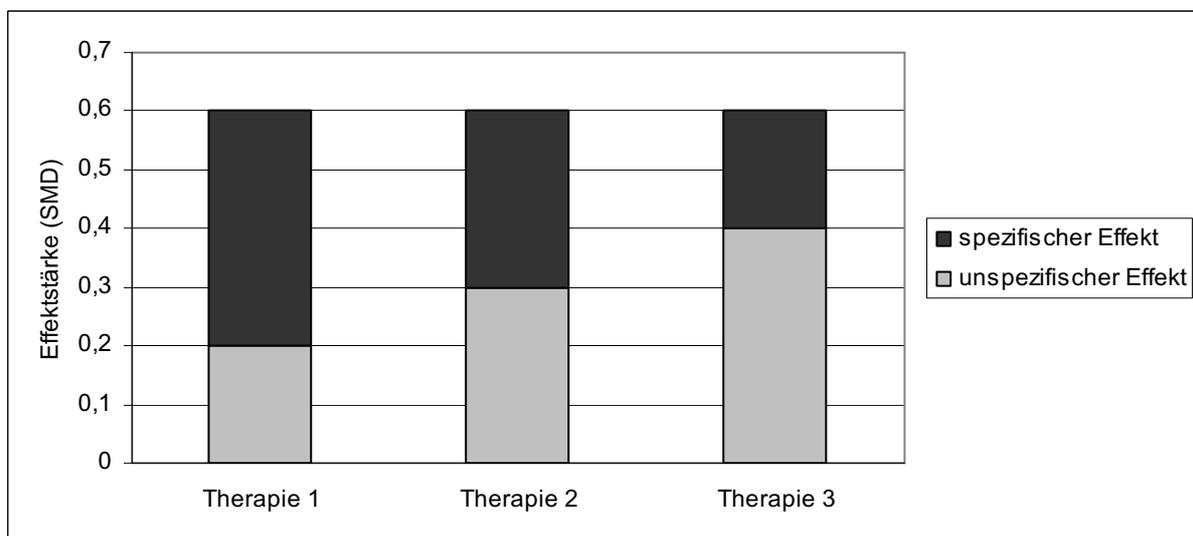


Abbildung 15

Beitrag variabler unspezifischer Effekte zu einem Gesamteffekt von SMD 0,6

Schon 352 Patienten sind nötig, um einen spezifischen Effekt von SMD 0,3 nachzuweisen (Therapie 2) sowie etwa 788 Patienten um einen spezifischen Effekt von SMD 0,2 (ähnlich Akupunkturstudien, Therapie 3) mit ausreichender statistischer Sicherheit zu erfassen. Das würde bedeuten, dass fast alle in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossenen Akupunkturstudien „underpowered“ gewesen wären. Eine in diesem Sinne falsche Studienplanung birgt die Gefahr, dass möglicherweise effektive Therapien fälschlicherweise verworfen werden, insbesondere wenn die entsprechende Shambehandlung unbekannterweise besonders potent ist.

Im Gegensatz zur Patientensicht ist die Entscheidung für oder gegen eine Therapie aus wissenschaftlicher, ethischer und gesundheitspolitischer Sicht nicht so leicht. Es stellt sich die Frage, ob eine Therapie, deren Wirksamkeit vorrangig auf den schwer zu konkretisierenden unspezifischen Effekten beruht (was für das Individuum sekundär erscheint), durch die Kran-

kenkasse erstattet werden sollte. Pragmatisch gesehen (aus Patientensicht) wäre eine Erstattung durchaus wünschenswert. Die Folge einer solchen Vorgehensweise wäre aber, dass vielfach alternative Heilrituale (z.B. Bachblütentherapie, Handauflegen), welche möglicherweise große unspezifische Effekte aufweisen, gesundheitspolitisch gefördert würden. Solche Behandlungen, deren Effekt auf keinem wissenschaftlich erwiesenen spezifischen Wirkmechanismus beruhen, werden landläufig häufig als „Scharlatanerie“ bezeichnet. Es erscheint kontraproduktiv, jegliche Therapien, sollten sie nur relevante Gesamteffekte aufweisen, als wirksam anzuerkennen. Wir befinden uns somit in einem Dilemma zwischen den methodischen Anforderungen an einen Wirksamkeitsnachweis, der aber möglicherweise für den Patienten nützliche Therapien übersieht, und der breiteren Förderung von Heilmethoden, die auf unspezifischen Effekten beruhen, darunter möglicherweise auch Scharlatanerie. Unspezifische Faktoren (Placeboeffekte) sind anfällig für Störfaktoren und Bias. Ihre Größe ändert sich mit dem Kontext der Anwendung und der Akzeptanz in der Bevölkerung. Skeptiker sehen Ergebnisse zu Placeboeffekten daher als nicht valide. Die heutigen Vorgaben für einen Wirksamkeitsnachweis sind also unerlässlich. Vor allem in der Akutmedizin haben sie sich bewährt. Besonders in Bezug auf komplexe Interventionen und chronische Erkrankungen sollte dieses Vorgehen aber überdacht werden. Eine mögliche Lösung ist der direkte Vergleich einer neuen, komplexen Heilmethode mit der bewährten Standardtherapie. Auf genau diese Weise konnten Haake et al. 2007 einen Vorteil von Akupunktur gegenüber der Standardtherapie bei chronischem Rückenschmerz zeigen. Seitdem wird in Deutschland Akupunktur für diese Indikation von den Krankenkassen gezahlt.

Die vorliegende Analyse ist ein wichtiger Hinweis auf die Existenz besonders großer unspezifischer Effekte bei komplexen Interventionen. Die damit verbundene geschilderte Problematik zeigt, dass komplexe Therapien nicht mehr ohne weiteres auf gewohnte Weise verglichen werden können. Dies sollte bei Studienplanung und Interpretation berücksichtigt werden, um Fehlentscheidungen zu vermeiden. Es ist folglich von besonderer Wichtigkeit, das Phänomen des „Placeboeffektes“ und seine Größe besser verstehen und abschätzen zu können.

4.5 Schlussfolgerung

Der Gesamteffekt von Akupunkturbehandlungen erscheint für eine Reihe von Indikationen klinisch relevant. Ein größerer Teil dieser Effekte lässt sich jedoch vermutlich nicht auf die von den Anwendern postulierten Wirkmechanismen zurückführen, sondern auf andere, häufig als unspezifisch bezeichnete Faktoren. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen legen nahe, dass Akupunktur bzw. Sham-Akupunktur häufig mit überdurchschnittlich großen unspezifischen Effekten einhergeht. Darüber hinaus scheint es durchaus spezifische Effekte zu geben, deren Größe scheint in der Regel aber begrenzt zu sein. Akupunktur und Sham-

Akupunktur sind komplexe Interventionen mit physiologischen, symbolischen und Kontext-Elementen und damit vermutlich wirksamer als beispielsweise ein pharmakologisches Placebo. Es wurde gezeigt, dass das Wissen um den Placeboeffekt sowie seine Art und Größe durchaus wichtig ist und praktische Relevanz für die Durchführung und Interpretation von Studien aufweist. Darüber hinaus sind Diskussionen zwischen Wissenschaftlern, Praktikern, Patienten und Politikern notwendig, ob und wann eine Therapie als wirksam anzuerkennen ist, auch wenn der Anteil der spezifischen Effekte an der Gesamtwirksamkeit gering ist.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Akupunktur ist eine der wichtigsten und am weitesten verbreiteten Therapien der Komplementärmedizin. Dennoch ist ihr Nutzen wissenschaftlich umstritten. Die Ergebnisse von neueren, großen randomisierten Studien und einzelnen Metaanalysen legen nahe, dass Akupunktur zwar nur begrenzt spezifisch wirksam ist, die Gesamteffekte jedoch beträchtlich und klinisch relevant sind. Daher stellt sich die Frage, ob Akupunktur- bzw. Sham-Akupunkturinterventionen mit überdurchschnittlich großen unspezifischen Effekten bzw. Placeboeffekten einhergehen.

Ziele: Im umfangreicheren empirischen Teil 1 der Doktorarbeit sollte untersucht werden, wie groß in den verfügbaren randomisierten Studien, die neben einer Sham-Akupunkturgruppe auch über eine unbehandelte Kontrollgruppe (Nicht-Akupunktur) verfügen, die spezifischen (Akupunktur vs. Sham-Akupunktur), unspezifischen (Sham-Akupunktur vs. unbehandelte Kontrollgruppe) und die Gesamteffekte (Akupunktur vs. unbehandelte Kontrollgruppe) sind. Im weniger umfangreichen empirischen Teil 2 wurde untersucht, ob sich die Größe der Effekte von Sham-Akupunktur und anderen physikalischen Placebos im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen unterscheidet.

Methoden: Teil 1 war als systematische Übersichtsarbeit mit quantitativer Metaanalyse angelegt. Randomisierte, klinische Studien zur Akupunktur, die neben einer Sham-Akupunkturgruppe auch über eine unbehandelte Kontrollgruppe (Nicht-Akupunktur) verfügen, wurden durch Suchen in elektronischen Datenbanken (*PubMed*, *Medline*, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) und vorhandenen Übersichtsarbeiten identifiziert. Mit Hilfe eines Formulars wurden Informationen zu Studienteilnehmern, Methoden und Ergebnissen standardisiert extrahiert. Die methodische Qualität der Studien wurde mit Hilfe des *Cochrane Risk of Bias Tool* bewertet. Zur Bestimmung von spezifischen, unspezifischen und Gesamteffekten wurden standardisierte Mittelwertsdifferenzen und relative Risiken mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen für die einzelnen Studien bestimmt und mit „inverse variance“ „random effects“ (Hauptanalyse) und „fixed effects“ Analysen gepoolt. Subgruppen- und Metaregressionsanalysen wurden durchgeführt, um Einflussvariablen zu untersuchen. Außerdem wurden *Funnel plots* erstellt und mit *Egger's Test* auf Asymmetrie untersucht. Im empirischen Teil 2 wurden die Daten der Subgruppe der physikalischen Placebotherapien aus einer großen Metaanalyse zu Placeboeffekten in allen Bereichen der Medizin (Hrobjartsson & Gøtzsche 2010) reanalysiert. Hierfür wurden die Studien in Akupunktur- und sonstige Interventionen aufgeteilt. Für die Differenzen zwischen Sham- und unbehandelten Gruppen (unspezifischen Effekte) wurden SMDs (Hauptanalyse) und relative Risiken mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen für die einzelnen Studien berechnet. Die Studienergebnisse wurden dann gepoolt und auf Subgruppenunterschiede getestet.

Ergebnisse: In Teil 1 wurden 28 randomisierte klinische Studien eingeschlossen, welche neben einer Sham- und Verum-Akupunkturgruppe auch eine unbehandelte Kontrollgruppe führten. Weitere 8 Studien, die die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllten, wurden in einer Sensitivitätsanalyse mit einbezogen. Die Studien waren bezüglich Indikationen, Behandlungen, Patienten, Zielparametern und Qualität in hohem Maße heterogen. 23 Studien berichteten Ergebnisse kontinuierlicher Zielparameter. Im Vergleich der Sham-Akupunktur mit Nicht-Akupunktur ergab sich eine SMD von -0,45 (95%-KI -0,59 bis -0,31; $p < 0,001$; $I^2 = 53\%$) bei weitgehend symmetrischem *Funnel plot*. Im Vergleich von Akupunktur und Sham-Akupunktur ergab sich eine SMD von -0,43 (95%-KI -0,65 bis -0,21; $p < 0,001$; $I^2 = 83\%$) in der „random effects“ Analyse bei asymmetrischem *Funnel plot*. Nach Minimieren des „small study bias“ durch eine „fixed effects“ Analyse ergab sich eine kleine SMD von -0,23. Die Ergebnisse zeigen sich robust in Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen. Weitere Analysen zeigten eine signifikante Assoziation von intensiven Kointerventionen mit kleineren unspezifischen Effekten. Studien zu chronischem Schmerz zeigten größere Shameffekte. Allgemein tendierten Studien mit großem unspezifischem Effekt zu kleineren spezifischen Effekten. Beim Vergleich der Akupunktur mit Sham-Akupunktur zeigten große Studien guter Qualität kleinere spezifische Effekte. Bei der Analyse der Gesamteffekte der Akupunktur (Akupunktur vs. unbehandelte Kontrollgruppe) ergaben sich mittelgroße bis große SMDs. Die Reanalyse der Daten von Hrobjartsson und Gøtzsche 2010 in Teil 2 zeigt signifikant größere Effekte der Sham-Akupunktur im Vergleich zu anderen physikalischen Placebobehandlungen.

Schlussfolgerung: Der Gesamteffekt von Akupunkturbehandlungen erscheint für eine Reihe von Indikationen klinisch relevant. Ein größerer Teil dieser Effekte lässt sich jedoch vermutlich nicht auf die von den Anwendern postulierten Wirkmechanismen zurückführen, sondern auf andere, häufig als unspezifisch bezeichnete Faktoren. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen legen nahe, dass Akupunktur bzw. Sham-Akupunktur häufig mit überdurchschnittlich großen unspezifischen Effekten einhergeht. Darüber hinaus scheint es durchaus spezifische Effekte zu geben, deren Größe scheint in der Regel aber begrenzt zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Alfano A.P., Taylor A.G., Foresman P.A., Dunkl P.R., McConnell G.G., Conaway M.R., Gillies G.T. *Static magnetic fields for treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial*. J Altern Complement Med. 7 (2001) 53-64
2. Alkaissi A., Stålnert M., Kalman S. *Effect and placebo effect of acupressure (P6) on nausea and vomiting after outpatient gynaecological surgery*. Acta Anaesthesiol Scand. 43 (1999) 270-274
3. Alkaissi A., Evertsson K., Johnsson V.A., Ofenbartl L., Kalman S. *P6 acupressure may relieve nausea and vomiting after gynaecological surgery: an effectiveness study in 410 women*. Can J Anaesth. 49 (2002) 1034-1039
4. Allen J.J.B., Schnyer R.N., Hitt S.K. *The efficacy of acupuncture in the treatment of major depression in women*. Psychol Sci. 9 (1998) 397-401
5. Allen J.J.B., Schnyer R.N., Chambers A.S., Hitt S.K., Moreno F.A., Manber R. *Acupuncture for depression: a randomized controlled trial*. J Clin Psychiatry. 67 (2006) 165-173
6. Altman D.G., Schulz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D., Gøtzsche P.C., Lang T. for the CONSORT group. *The revised CONSORT statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration*. Ann Intern Med. 134 (2001) 663-694
7. Aune A., Alraek T., LiHua H., Baerheim A. *Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women*. Scand J Prim Health Care. 16 (1998) 37-39
8. Avants S.K., Margolin A., Holford T.R., Kosten T.R. *A randomized controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence*. Arch Intern Med. 160 (2000) 2305-2312
9. Benedetti F., Amanzio M., Casadio C., Cavallo A., Cianci R., Giobbe R., Mancuso M., Ruffini E., Maggi G. *Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations*. Ann Thorac Surg. 63 (1997) 773-776
10. Benedetti F. *How the doctor's words affect the patient's brain*. Eval Health Prof. 25 (2002) 369-386
11. Benedetti F. *Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments*. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 48 (2008) 33-60
12. Benson M.R., Elkind-Hirsch K.E., Theall A., Fong K., Hogan R.B., Scott R.T. *Impact of acupuncture before and after embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization cycles: a prospective single blind study*. Fertil Steril. 86 (2006) 135
13. Berman B.M., Lao L., Langenberg P., Lin Lee W., Gilpin A.M.K., Hochberg M.C. *Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med. 141 (2004) 901-910
14. Bier I.D., Wilson J., Studt P., Shakleton M. *Auricular acupuncture, education and smoking cessation: a randomized, sham-controlled trial*. Am J Public Health. 92 (2002) 1642-1647
15. Birch S. *A review and analysis of placebo treatments, placebo effects and placebo controls in trials of medical procedures when sham is not inert*. J Altern Complement Med. 12 (2006) 303-310
16. Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slørdal L. *Non-steroidal antiinflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials*. BMJ. 329 (2004) 1317
17. Brinkhaus B., Witt C.M., Jena S., Linde K., Streng A., Wagenpfeil S., Irnich D., Walther H-U., Melchart D., Willich S.N. *Acupuncture in Patients with Chronic Low Back Pain – A randomized controlled trial*. Arch Intern Med. 166 (2006) 450-457
18. Bullock M.L., Kiresuk T.J., Pheley A.M., Culliton P.D., Lenz S.K. *Auricular acupuncture in the treatment of cocaine abuse – a study of efficacy and dosing*. J Subst Abuse Treat. 16 (1999) 31-38

19. Bullock M.L., Kiresuk T.J., Sherman R.E., Lenz S.K., Culliton P.D., Boucher T.A., Nolan C.J. *A large randomized placebo controlled study of auricular acupuncture for alcohol dependence.* J Subst Abuse Treat. 22 (2002) 71-77
20. Cabrini L., Gioia L., Gemma M., Melloni G., Carretta A., Ciriaco P., Puglisi A. *Acupuncture for diagnostic fiberoptic bronchoscopy: a prospective, randomized, placebo-controlled study.* Am J Chin Med. 34 (2006) 409-415
21. Chenard J.R., Marchand S., Charest J., Jinxue L., Lavignolle B. *Evaluation of a behavioral intervention for chronic low-back pain: the interactional back school.* Science et Comportement. 21 (1991) 225-239
22. Chow O.K.W., So S.Y., Lam W.K., Yu D.Y.C., Yeung C.Y. *Effect of acupuncture on exercise-induced asthma.* Lung. 161 (1983) 321-326
23. Conn I.G., Marshall A.H., Yadav S.N., Dalay J.C., Jaffer M. *Transcutaneous electrical nerve stimulation following appendectomy: the placebo effect.* Ann R Coll Surg Engl. 68 (1986) 191-192
24. Corver K., Kerkhof M., Brussee J.E., Brunekreef B., van Strien R.T., Vos A.P., Smit H.A., Gerritsen J., Neijens H.J., de Jongste J.C. *House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study.* Pediatr Allergy Immunol. 17 (2006) 329-336
25. Coyne P.J., MacMurren M., Izzo T., Kramer T. *Transcutaneous electrical nerve stimulator for procedural pain associated with intravenous needlesticks.* J Intraven Nurs. 18 (1995) 263-267
26. Deeks J.J., Higgins J.P.T. *Statistical algorithms in Review Manager 5 – on behalf of the Statistical Methods Group of the Cochrane Collaboration* (2010) (<http://ims.cochrane.org/revman/documentation/Statistical-methods-in-RevMan-5.pdf>) Stand: 27.04.2011
27. Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G. *Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses.* In: Higgins J.P.T., Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated March 2008). The Cochrane Collaboration (2008) (www.cochrane-handbook.org)
28. Defrin R., Ariel E., Peretz C. *Segmental noxious versus innocuous electrical stimulation for chronic pain relief and the effect of fading sensation during treatment.* Pain. 115 (2005) 152-160
29. Dibble S.L., Luce J., Cooper B.A., Israel J., Cohen M., Nussey B., Rugo H. *Acupressure for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized clinical trial.* Oncol Nurs Forum. 34 (2007) 813-820
30. Dincer F., Linde K. *Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture – a review.* Complement Ther Med. 11 (2003) 235-242
31. Dundee J.W., Chestnutt W.N., Ghaly R.G., Lynas A.G.A. *Traditional Chinese Acupuncture: a potentially useful antiemetic?.* Br Med J (Clin Res Ed). 293 (1986) 583-584
32. Egger M., Davey S.G., Schneider M., Minder C. *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.* BMJ. 315 (1997) 629-634
33. Endres H.G., Böwing G., Diener H-C., Lange S., Maier C., Molsberger A., Zenz M., Vickers A.J., Tegenthoff M. *Acupuncture for tension type headache: a multicentre, sham-controlled, patient- and observer-blinded, randomized trial.* J Headache Pain. 8 (2007) 306-314
34. Erdogmus C.B., Resch K.L., Sabitzer R., Müller H., Nuhr M., Schöggel A., Posch M., Osterode W., Ungersböck K., Ebenbichler G.R. *Physiotherapy-based rehabilitation following disc herniation operation: results of a randomized clinical trial.* Spine (Phila Pa 1976). 32 (2007) 2041-2049
35. Ernst E., Resch K.L. *Concept of true and perceived placebo effects.* BMJ. 211 (1995) 551-553
36. Ernst E. *Acupuncture: what does the most reliable evidence tell us?* J Pain Symptom Manage. 37 (2009) 709-714

37. Faas A., Chavannes A.W., van Eijk J.T., Gubbels J.W. *A randomized, placebo-controlled trial of exercise therapy in patients with acute low back pain.* Spine (Phila Pa 1976). 18 (1993) 1388-1395
38. Facco E., Liguori A., Petti F., Zanette G., Coluzzi F., De Nardin M., Mattia C. *Traditional Acupuncture in Migraine: A Controlled, Randomized Study.* Headache. 48 (2008) 398-407
39. Fanti L., Gemma M., Passaretti S., Guslandi M., Testoni P.A., Casati A., Torri G. *Electroacupuncture analgesia for colonoscopy: A prospective, randomized, placebo-controlled study.* Am J Gastroenterol. 98 (2003) 312-316
40. Finnis D.G., Kaptchuk T.J., Miller F., Benedetti F. *Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects.* Lancet. 375 (2010) 686-695
41. Forster E.L., Kramer J.F., Lucy S.D., Scudds R.A., Novick R.J. *Effect of TENS on pain, medications and pulmonary function following coronary artery bypass graft surgery.* Chest. 106 (1994) 1343-1348
42. Foster N.E., Thomas E., Barlas P., Hill J.C., Young J., Mason E., Hay E.M. *Acupuncture as an adjunct to exercise based physiotherapy for osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial.* BMJ. 335 (2007) 436
43. Freire A.O., Sugai G.C.M., Chrispin F.S., Togeiro S.M., Yamamura Y., Mello L.E., Tufik S. *Treatment of moderate obstructive sleep apnea syndrome with acupuncture: a randomised, placebo-controlled pilot trial.* Sleep Med. 8 (2007) 43-50
44. Fung K.P., Chow O.K.W., So S.Y. *Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture.* Lancet. 2 (1986) 1419-1422
45. Gioia L., Cabrini L., Gemma M., Fiori R., Fasce F., Bolognesi G., Spinelli A., Beretta L. *Sedative effect of acupuncture during cataract surgery: prospective randomized double-blind study.* J Cataract Refract Surg. 32 (2006) 1951-1954
46. Gosman-Hedström G., Claesson L., Klingenstierna U., Carlsson J., Olausson B., Frizell M., Fagerberg B., Blomstrand C. *Effects of acupuncture treatment on daily life activities and quality of life: a controlled, prospective, and randomized study of acute stroke patients.* Stroke. 29 (1998) 2100-2108
47. Grünbaum A. *The placebo concept.* Behav Res Ther. 19 (1981) 157-67
48. Haake M., Müller H-H., Schade-Brittinger C., Basler H.D., Schäfer H., Maier C., Endres H.G., Trampisch H.J., Molsberger A. *German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain.* Arch Intern Med. 167 (2007) 1892-1898
49. Hargreaves A., Lander J. *Use of transcutaneous electrical nerve stimulation for post-operative pain.* Nurs Res. 38 (1989) 159-161
50. Hashish I., Harvey W., Harris M. *Anti-inflammatory effects of ultrasound therapy: evidence for a major placebo effect.* Br J Rheumatol. 25 (1986) 77-81
51. Hashish I., Hai H.K., Harvey W., Feinmann C., Harris M. *Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect.* Pain. 33 (1988) 303-311
52. Helms J.M. *Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea.* Obstet Gynecol. 69 (1987) 51-56
53. Higgins J.P.T., Deeks J.J. *Chapter 7: Selecting studies and collecting data.* In: Higgins J.P.T., Green S. (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated March 2008). The Cochrane Collaboration (2008) (www.cochrane-handbook.org)
54. Higgins J.P.T., Altman D.G. *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies.* In: Higgins J.P.T., Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated March 2008). The Cochrane Collaboration (2008) (www.cochrane-handbook.org)
55. Hong C., Chen Y., Pon C.H., Yu J. *Immediate effects of various physical medicine modalities on pain threshold of an active myofascial trigger point.* J Musculoskeletal Pain. 1 (1993) 37-53
56. Hrobjartsson A., Gøtzsche P.C. *Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment.* N Engl J Med. 344 (2001) 1594-1602
57. Hrobjartsson A., Gøtzsche P.C. *Placebo interventions for all clinical conditions.* Cochrane Database Syst Rev. 2004 (3) CD003974

58. Hrobjartsson A., Gøtzsche P.C. *Placebo interventions for all clinical conditions*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 (1) CD003974
59. Hruby G., Ames C., Chen C., Yan Y., Sagar J., Baron P., Landman J. *Assessment of efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain management during office-based flexible cystoscopy*. *Urology*. 67 (2006) 914-917
60. Hyland M.R., Webber-Gaffney A., Cohen L., Lichtman P.T. *Randomized controlled trial of calcaneal taping, sham taping and plantar fascia stretching for the short-term management of plantar heel pain*. *J Orthop Sports Phys Ther*. 36 (2006) 364-371
61. Irnich D., Beyer A. *Neurobiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie*. *Schmerz*. 16 (2002) 93-102
62. Jena S., Witt C.M., Brinkhaus B., Wegscheider K., Willich S.N. *Acupuncture in patients with headache*. *Cephalgia*. 28 (2008) 969-979
63. Joos S., Schneider A., Streitberger K., Szecsenyi J. *Akupunktur – Nadelstiche innerhalb einer komplexen Intervention*. *Forsch Komplementmed*. 13 (2006) 362-367
64. Kaptchuk T.J., Goldman P., Stone D.A., Stason W.B. *Do medical devices have enhanced placebo effects?* *J Clin Epidemiol*. 53 (2000) 786-792
65. Kaptchuk T.J. *The Placebo Effect in Alternative Medicine: can the performance of healing ritual have clinical significance?* *Ann Intern Med*. 136 (2002) 817-825
66. Kaptchuk T.J., Stason W.B., Davis R.B., Legendza A.T., Schnyer R.N., Kerr C.E., Stone D.A., Nam B.H., Kirsch I., Goldman R.H. *Sham device vs. inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments*. *BMJ*. 332 (2006) 391-397
67. Kaptchuk T.J., Kelley J.M., Conboy L.A., Davis R.B., Kerr C.E., Jacobson E.E., Kirsch I., Schyner R.N., Hyun Nam B., Nguyen L.T., Park M., Rivers A.L., McManus C., Kokkotou E., Drossman D.A., Goldman P., Lembo A.J. *Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome*. *BMJ*. 336 (2008) 999-1003
68. Karst M., Winterhalter M., Münte S., Francki B., Hondronikos A., Eckardt A., Hoy L., Buhck H., Bernateck M., Fink M. *Auricular Acupuncture for Dental Anxiety: A Randomized Controlled Trial*. *Anesth Analg*. 104 (2007) 295-300
69. Kienle G.S., Kiene H. *The powerful placebo effect: fact or fiction?* *J Clin Epidemiol*. 50 (1997) 1311-1318
70. Kober A., Scheck T., Greher M., Lieba F., Fleischhackl R., Fleischhackl S., Randunsky F., Hoerauf K. *Prehospital analgesia with acupressure in victims of minor trauma: a prospective, randomized, double-blinded trial*. *Anesth Analg*. 95 (2002) 723-727
71. Kokol R., Berger C., Haas J., Kopera D. *Venous leg ulcers: no improvement of wound healing with 685-nm low level laser therapy. Randomised, placebo-controlled, double-blind study*. *Hautarzt*. 56 (2005) 570-575
72. Kotani N., Kushikata T., Suzuki A., Hashimoto H., Muraoka M., Matusuki A. *Insertion of intradermal needles into painful points provides analgesia for intractable abdominal scar pain*. *Reg Anesth Pain Med*. 26 (2001) 532-538
73. Lander J., Fowler-Kerry S. *TENS for children's procedural pain*. *Pain*. 52 (1993) 209-216
74. Langevin H.M., Bouffard N.A., Badger G.J., Churchill D.L., Howe A.K. *Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism*. *J Cell Physiol*. 207 (2006) 767-774
75. Leibing E., Leonhardt U., Köster G., Goerlitz A., Rosenfeldt J.A., Hilgers R., Ramadori G. *Acupuncture treatment of chronic low-back pain – a randomized, blinded, placebo-controlled trial with 9-month follow-up*. *Pain*. 96 (2002) 189-196
76. Li C.K., Nauck M., Löser C., Fölsch U.R., Creutzfeldt W. *Akupunktur zur Schmerzlinde- rung bei Koloskopie*. *Dtsch Med Wochenschr*. 116 (1991) 367-370
77. Licciardone J.C., Stoll S.T., Fulda K.G., Russo D.P., Siu J., Winn W., Swift J.Jr. *Osteopathic manipulative treatment for chronic low back pain: a randomized controlled trial*. *Spine (Phila Pa 1976)*. 28 (2003) 1355-1362
78. Limoges M.F., Rickabaugh B. *Evaluation of TENS during screening flexible sigmoidoscopy*. *Gastroenterol Nurs*. 27 (2004) 61-68

79. Lin J.G., Lo M.W., Wen Y.R., Hsieh C.L., Tsai S.K., Sun W.Z. *The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery.* Pain. 99 (2002) 509-514
80. Linde K., Dincer F. *How informed is consent in sham-controlled trials of acupuncture?* J Altern Complement Med. 10 (2004) 379-385
81. Linde K., Streng A., Jürgens S., Hoppe A., Brinkhaus B., Witt C., Wagenpfeil S., Pfaffenrath V., Hammes M.G., Weidenhammer W., Willich S.N., Melchart D. *Acupuncture for Patients with Migraine – A Randomized Controlled Trial.* JAMA. 293 (2005) 2118-2125
82. Linde K., Witt C.M., Streng A., Weidenhammer W., Wagenpfeil S., Brinkhaus B., Willich S.N., Melchart D. *The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain.* Pain. 128 (2007) 264-271
83. Linde K., Allais G., Brinkhaus B., Manheimer E., Vickers A., White A.R. *Acupuncture for migraine prophylaxis.* Cochrane Database Syst Rev. 2009 (1) CD001218
84. Linde K., Allais G., Brinkhaus B., Manheimer E., Vickers A., White A.R. *Acupuncture for tension-type headache.* Cochrane Database Syst Rev. 2009 (1) CD007587
85. Liu T., Yu C.P. *Placebo analgesia, acupuncture and sham surgery.* Evid Based Complement Alternat Med. Article ID 943147 (2011) doi:10.1093/ecam/neaq030
86. Lund I., Lundeberg T. *Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls?* Acupunct Med. 24 (2006) 13-15
87. Madsen M.V., Gøtzsche P.C., Hrobjartsson A. *Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture and no acupuncture groups.* BMJ. 338 (2009) 3115
88. Manheimer E., Linde K., Lao L., Bouter L.M., Berman B.M. *Meta-analysis: Acupuncture for osteoarthritis of the knee.* Ann Intern Med. 146 (2007) 868-877
89. Margolin A., Kleber H.D., Avants S.K., Konefal J., Gawin F., Stark E., Sorensen J., Midkiff E., Wells E., Jackson T.R., Bullock M., Culliton P.D., Boles S., Vaughan R. *Acupuncture for the treatment of cocaine addiction.* JAMA. 287 (2002a) 55-63
90. Marstedt G., Moebus S. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin.* Heft 9. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt. Berlin 2002
91. Matros E., Rocha F., Zinner M., Wang J., Ashley S., Breen E., Soybel D., Shoji B., Burgess A., Blenday R., Kuntz R., Whang E. *Does gum chewing ameliorate postoperative ileus? Results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial.* J Am Coll Surg. 202 (2006) 773-778
92. McMillan C.M. *Transcutaneous electrical stimulation of Neiguan anti-emetic acupuncture point in controlling sickness following opioid analgesia in major orthopaedic surgery.* Physiotherapy. 80 (1994) 5-9
93. Medici T.C., Grebski E., Wu J., Hinz G., Wüthrich B. *Acupuncture and Bronchial Asthma: A long-Term Randomized Study of the Effects of Real Versus Sham Acupuncture Compared to Controls in Patients with Bronchial Asthma.* J Altern Complement Med. 8 (2002) 737-750
94. Melchart D., Streng A., Hoppe A., Brinkhaus B., Witt C., Wagenpfeil S., Pfaffenrath V., Hammes M., Hummelsberger J., Irnich D., Weidenhammer W., Willich S.N., Linde K. *Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial.* BMJ. 331 (2005) 376-382
95. Moffett J.A., Richardson P.H., Frost H., Osborn A. *A placebo controlled double blind trial to evaluate the effectiveness of pulsed short wave therapy for osteoarthritic hip and knee pain.* Pain. 67 (1996) 121-127
96. Molsberger A.F., Mau J., Pawelec D.B., Winkler J. *Does acupuncture improve the orthopedic management of chronic low back pain – a randomized, blinded, controlled trial with 3 months follow up.* Pain. 99 (2002) 579-587
97. Morton A.R., Fazio S.M., Miller D. *Efficacy of laser-acupuncture in the prevention of exercise-induced asthma.* Ann Allergy. 70 (1993) 295-298

98. Musial F., Tao I., Dobos G. *Ist die analgetische Wirkung der Akupunktur ein Placeboeffekt?* Schmerz. 23 (2009) 342-346
99. Napadow V., Ahn A., Longhurst J., Lao L., Stener-Victorin E., Harris R., Langevin H.M. *The status and future of acupuncture mechanism research.* J Altern Complement Med. 14 (2008) 861-869
100. Nawrocki J.D., Bell T.J., Lawrence W.T., Ward J.P. *A randomized controlled trial of transurethral microwave thermotherapy.* Br J Urol. 79 (1997) 389-393
101. O'Brien B., Relyea M.J., Taerum T. *Efficacy of P6 acupressure in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol. 174 (1996) 708-715
102. O'Connell N.E., Wand B.M., Goldacre B. *Interpretive Bias in acupuncture research? A case study.* Evaluation & the Health Professions. 32 (2009) 393-409
103. Ong C.K., Bodeker G., Grundy C., Burford G., Shein K. *WHO Global atlas of traditional, complementary and alternative medicine. Map volume.* WHO Centre of Health Development, Kobe, 2005, 12-66
104. Rampes H., Pereira S., Mortimer A., Manoharan S., Knowles M. *Does electroacupuncture reduce craving for alcohol? A randomized controlled study.* Complement Ther Med. 5 (1997) 19-26
105. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. The Cochrane Collaboration (2008)
106. Robinson R., Darlow S., Wright S.J., Watters C., Carr I., Gadsby G., Mayberry J. *Is transcutaneous electrical nerve stimulation an effective analgesia during colonoscopy?* Postgrad Med J. 77 (2001) 445-446
107. Röschke J., Wolf Ch., Müller M.J., Wagner P., Mann K., Grözinger M., Bech S. *The benefit from whole body acupuncture in major depression.* J Affect Disord. 57 (2000) 73-81
108. Rösler A., Otto B., Schreiber-Dietrich D., Steinmetz H., Kessler K.R. *Single-Needle acupuncture alleviates gag reflex during transesophageal echocardiography: a blinded, randomized, controlled pilot trial.* J Altern Complement Med. 9 (2003) 847-849
109. Roscoe J.A., Morrow G.R., Bushunow P., Tian L., Matteson S. *Acustimulation wristbands for the relief of chemotherapy-induced nausea.* Altern Ther Health Med. 8 (2002) 56-57, 59-63
110. Roscoe J.A., Matteson S.E., Morrow G.R., Hickok J.T., Bushunow P., Griggs J., Qazi R., Smith B., Kramer Z., Smith J. *Acustimulation wrist bands are not effective for the control of chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer.* J Pain Symptom Manage. 29 (2005) 376-384
111. Rusy L.M., Hoffman G.M., Weisman S.J. *Electroacupuncture prophylaxis of postoperative nausea and vomiting following pediatric tonsillectomy with or without adenoidectomy.* Anesthesiology. 96 (2002) 300-305
112. Sanders G.E., Reinert O., Tepe R., Maloney P. *Chiropractic adjustive manipulation on subjects with acute low back pain: visual analog pain scores and plasma beta-endorphin levels.* J Manipulative Physiol Ther. 13 (1990) 391-395
113. Scharf H-P., Mansmann U., Streitberger K., Witte S., Krämer J., Maier C., Trampisch H-J., Victor N. *Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial.* Ann Intern Med. 145 (2006) 12-20
114. Schünemann H.J., Oxman A.D., Vist G.E., Higgins J.P.T., Deeks J.J., Glasziou P., Guyatt G.H. *Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions.* In: Higgins J.P.T., Green S. (editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated March 2008). The Cochrane Collaboration (2008) (www.cochrane-handbook.org)
115. Shen J., Wenger N., Glaspy J., Hays R.D., Albert P.S., Choi C., Shekelle P.G. *Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis – a randomized controlled trial.* JAMA. 284 (2000) 2755-2761
116. Smith C., Crowther C., Beilby J. *Acupuncture to Treat Nausea and Vomiting in Early Pregnancy: A Randomized Controlled Trial.* Birth. 29 (2002) 1-9

117. Sprott H., Mennet P., Stratz T., Müller W. *Wirksamkeit der Akupunktur bei Patienten mit generalisierter Tendomyopathie (Fibromyalgie)*. Akt Rheumatol. 18 (1993) 132-135
118. Stabholz A., Shapira J., Shur D., Friedman M., Guberman R., Sela M.N. *Local application of sustained-release delivery system of chlorhexidine in Down's syndrome population*. Clin Prev Dent. 13 (1991) 9-14
119. Stavem K., Røssberg E., Larsson P.G. *Health related quality of life in a trial of acupuncture, sham acupuncture and conventional treatment for chronic sinusitis*. BMC Res Notes. 27 (2008) 37
120. Stör W., Irnich D. *Akupunktur: Grundlagen, Praxis und Evidenz*. Schmerz. 23 (2009) 405-418
121. Straub W.F., Spino M.P., Alattar M.M., Pfleger B., Downes J.W., Belizaire M.A., Heinenon O.J., Vasankari T. *The effect of chiropractic care on jet lag of Finnish junior elite athletes*. J Manipulative Physiol Ther. 24 (2001) 191-198
122. Sumaya I.C., Rienzi B.M., Deegan J.F. 2nd, Moss D.E. *Bright light treatment decreases depression in institutionalized older adults: a placebo-controlled crossover study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 56 (2001) M356-360
123. Tarcin O., Gürbüz A.K., Pocaan S., Keskin O., Demirtürk L. *Acustimulation of the Neiguan point during gastroscopy: its effects on nausea and retching*. Turk J Gastroenterol. 15 (2004) 258-262
124. Tashkin D.P., Bresler D.E., Kroening R.J., Kerschner H., Katz R.L., Coulson A. *Comparison of real and simulated acupuncture and isoproterenol in aethacholine-induced asthma*. Ann Allergy. 39 (1977) 379-387
125. Theroux M.C., West D.W., Corddry D.H., Hyde P.M., Bachrach S.J., Cronan K.M., Kettrick R.G. *Efficacy of intranasal midazolam in facilitating suturing of lacerations in preschool children in the emergency department*. Pediatrics. 91 (1993) 624-627
126. Tremeau M.L., Fontanie-Ravier P., Teurnier F., Demouzon J. *Protocol of cervical maturation by acupuncture*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 21 (1992) 375-380
127. Tritrakarn T., Lertakyamanee J., Koompong P., Soontrapa S., Somprakit P., Tantiwong A., Jittapapai S. *Both EMLA and placebo cream reduced pain during extracorporeal piezoelectric shock wave lithotripsy with the Piezolith 2300*. Anesthesiology. 92 (2000) 1049-1054
128. Tsay S.L., Chen M.L. *Acupressure and quality of sleep in patients with end-stage renal disease – a randomized controlled trial*. Int J Nurs Stud. 40 (2003) 1-7
129. Tsay S.L. *Acupressure and fatigue in patients with end-stage renal disease – a randomized controlled trial*. Int J Nurs Stud. 41 (2004) 99-106
130. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., Tell R.A., Rosenthal R. *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. N Engl J Med. 358 (2008) 252-260
131. Vas J., Rebollo A., Perea-Milla E., Méndez C., Font C.R., Gómez-Rio M., Martín-Avila M., Carbrera-Iboleón J., Caballero M.D., Olmos M.A., Aguilar I., Faus V., Martos F. *Study protocol for a pragmatic randomized controlled trial in general practice investigating the effectiveness of acupuncture against migraine*. BMC Complement Altern Med. 8 (2008) 12
132. Vickers A.J., de Craen A.J. *Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature*. J Clin Epidemiol. 53 (2000) 157-161
133. Vickers A.J., Rees R.W., Zollman C.E., McCarney R., Smith C., Ellis N., Fisher P., Van Haselen R. *Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial*. BMJ. 328 (2004) 744
134. Walach H. *The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: beware of the placebo trap*. J Altern Complement Med. 7 (2001) 213-218
135. Wampold B.E., Minami T., Tierney S.C., Baskin T.W., Bhati K.S. *The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials*. J Clin Psychol. 61 (2005) 835-854

136. Wang B., Tang J., White P.F., Naruse R., Sloninsky A., Kariger R., Gold J., Wender R.H. *Effect of the intensity of transcutaneous acupoint electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement.* Anesth Analg. 85 (1997) 406-413
137. Weingaertner A.H. *Self-administered aversive stimulation with hallucinating hospitalized schizophrenics.* J Consult Clin Psychol. 36 (1971) 422-429
138. Werntoft E., Dykes A.K. *Effect of acupressure on nausea and vomiting during pregnancy. A randomized, placebo-controlled, pilot study.* J Reprod Med. 46 (2001) 835-839
139. Wilson DB. *SPSS, Stata, and SAS macros for performing meta-analytic analyses.* (2010) (<http://mason.gmu.edu/~dwilsonb/ma.html>) Stand: 27.04.2011
140. Witt C., Brinkhaus B., Jena S., Linde K., Streng A., Wagenpfeil S., Hummelsberger J., Walther H.U., Melchart D., Willich S.N. *Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial.* Lancet. 366 (2005) 136-143
141. Woods D.L., Craven R.F., Whitney J. *The effect of therapeutic touch on behavioral symptoms of persons with dementia.* Altern Ther Health Med. 11 (2005) 66-74
142. Worner T.M., Zeller B., Schwarz H., Zwas F, Lyon D. *Acupuncture fails to improve treatment outcome in alcoholics.* Drug Alcohol Depend. 30 (1992) 169-173
143. Yates R.G., Lamping D.L., Abram N.L., Wright C. *Effects of chiropractic treatment on blood pressure and anxiety: a randomized, controlled trial.* J Manipulative Physiol Ther. 11 (1988) 484-488
144. Yuan J., Purepong N., Kerr D.P., Park J., Bradbury I., McDonough S. *Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review.* Spine (Phila Pa 1976). 33 (2008) E887-E900

7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Flussdiagramm zum Selektionsprozess
- Abbildung 2 Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter
- Abbildung 3 *Funnel plot* für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter
- Abbildung 4 Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für den Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 5 *Funnel plot* für den Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 3)
- Abbildung 6 Effektgrößen (standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für den Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 7 *Funnel plot* für den Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für kontinuierliche Zielparameter (Legende siehe Abbildung 3)
- Abbildung 8 Effektgrößen (RR) für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur für dichotome Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 9 Effektgrößen (RR) für den Vergleich Akupunktur vs. Sham-Akupunktur, für dichotome Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 10 Effektgrößen (RR) für den Vergleich Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur, für dichotome Zielparameter (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 11 Effektgrößen (SMD) kontinuierlicher Zielparameter für den Vergleich Shamintervention vs. unbehandelte Gruppe für Akupunktur- und sonstige physikalische Interventionen (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 12 Effektgrößen (RR) dichotomer Zielparameter für den Vergleich Sham-Akupunktur vs. unbehandelte Gruppe (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 13 Effektgrößen (SMD) kontinuierlicher Zielparameter für den Vergleich Shamintervention vs. unbehandelte Gruppe für unterschiedliche physikalische Interventionen (Legende siehe Abbildung 2)
- Abbildung 14 Verdeutlichung des Wirksamkeitsparadoxes (Walach 2001)
- Abbildung 15 Beitrag variabler unspezifischer Effekte zu einem Gesamteffekt von SMD 0,6

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	„Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias“ mit für diese Arbeit relevanten Regeln
Tabelle 2	Begründung der Klassifizierung als Grenzfallstudie
Tabelle 3	Eingeschlossene Studien – wichtige Merkmale
Tabelle 4	Eingeschlossene Studien – für die Analyse verwendete Zielparameter
Tabelle 5	Eingeschlossene Studien – Angaben zur Behandlung
Tabelle 6	Eingeschlossene Studien – Bewertung des Bias Risiko (risk of bias)
Tabelle 7	Sensitivitätsanalysen
Tabelle 8	Subgruppenanalysen
Tabelle 9	Akupunkturstudien aus Hrobjartsson & Gøtzsche 2010
Tabelle 10	Eingeschlossene sonstige Studien mit „physikalischen Placebos“
Tabelle 11	Subgruppenanalysen
Tabelle 12	Ausgeschlossene Akupunkturstudien
Tabelle 13	Grenzfallstudien – wichtige Merkmale
Tabelle 14	Grenzfallstudien – Angaben zur Behandlung
Tabelle 15	Grenzfallstudien – für die Analyse verwendete Zielparameter
Tabelle 16	Grenzfallstudien – Bewertung des Bias Risiko (risk of bias)

9 Anhang

9.1 Literatursuche

Pubmed Suche vom 16.10.08

#1 Search: acupuncture Limits: published in the last 10 years, Humans, Randomized controlled trials, Results 1014

#2 Search: (sham OR placebo OR fake OR dummy OR mock) Limits: published in the last 10 years, Humans, Randomized controlled trial, Results: 33522

#3 Search: (no treat* OR non treat* OR mini treat* OR un treat* OR usual treat* OR no interv* OR non interv* OR no contact* OR non contact* OR usual contact* OR usual care* OR no pill* OR non pill* OR no tablet* OR non tablet* OR no medication* OR non medication* OR mini medication* OR un medication* OR no surger* OR non surger* OR no operat* OR non operat* OR waiting list) Limits: published in the last 10 years, Humans, Randomized Controlled Trial, Results: 4235

#1 and #2 and #3 Limits: published in the last 10 years, Humans, Randomized controlled trial, Results: 17

davon selektierte Studien: 3

Suche *Medline* (1550 – 2008), *Oldmedline* (1950 – 1965) am 20.11.08

Zugang über Ovid, Suche in Advanced Multiple Field Search

#1 (placebo* OR mock* OR sham* OR fake* OR vehicle* OR dumm* OR attention* control* OR pseudo* treat* OR un?specific* OR non?specific*) Results: 314881

#2 (acupunct* OR needlin*) Results: 13151

#3 #1 and #2, Results: 1144

#4 (no??treat* OR no treat* OR non treat* OR un?treat* OR un treat* OR minim* treat* OR usual?treat* OR usual treat* OR no interv* OR non interv* OR no??interv*) Results: 125483

#5 (no contact* OR non contact* OR no??contact?* OR usual contact* OR usual care* OR usual* therap* OR waiting list* OR waiting?list*) Results: 16252

#6 #3 and #4 Results: 85

#7 #6 Limit: Humans, Results: 76

#8 #7 Limit: Randomized Controlled trial, Results: 21

#9 #3 Limit: Randomized Controlled trial and humans, Results: 438

#10 #5 and #7, Results: 1

Durchsucht wurden Ergebnisse #8 und #9

davon selektierte Studien: 5

Suche *Embase* (1988 – 2008) am 24.11.08

Zugang wie Medline

#1 (placebo* OR mock* OR sham* OR fake* OR vehicle* OR dumm* OR attention* control* OR pseudo* treat* OR un?specific* OR non?specific*) Results: 276640

#2 (acupunct* OR needlin*) Results: 11556

#3 #1 and #2, Results: 1586

#4 #3 limit: humans, Results: 1387

#6 (clinical trial OR randomized-controlled-trial OR randomization OR controlled study OR random* OR (clinical near trial*)), Results: 3110242

#7 #4 and #6, Results: 1142

#8 (no??treat* OR no treat* OR non treat* OR un?treat* OR un treat* OR minim* treat* OR usual?treat* OR usual treat* OR without treat* OR without?treat* OR no interv* OR non interv* OR no??interv* OR no contact* OR non contact* OR no??contact* OR usual contact* OR usual care* OR waiting list* OR waiting?list*), Results: 101201

#9 #7 and #8, Results: 86

Durchsucht wurde Ergebnis #9.

davon selektierte Studien: 0

Suche *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)* am 24.11.08

#1 (placebo* OR mock* OR sham* OR fake* OR vehicle* OR dumm* OR attention* control* OR pseudo* treat* OR unspecific* OR non specific*) Results: 130784

#2 (acupunct* OR needlin*), Results: 3660

#3 #1 and #2, Results: 733

#4 (no treat* OR non treat* OR notreat* OR nontreat* OR untreat* OR minimaltreat* OR minim* treat* OR usual treat* OR no interv* OR non interv* OR nointerv* OR noninterv* OR no contact* OR non contact OR nocontact* OR noncontact OR usual contact* OR usual care* OR waiting list* OR waitinglist* OR no therap* OR non therap* OR notherap* OR nontherap* OR minim* therap* OR minimaltherap* OR usual* therap* OR usualtherap*), Results: 207394

#5 #3 and #4, Results: 477

Durchsucht wurde Ergebnis #5.

davon selektierte Studien: 2

9.2 Formblatt zur Studienselektion

Selektionskriterien Akupunktur vs. Sham- vs. Nicht-Akupunktur Review

Intervention	Akupunktur
Design	Explizit randomisiert
Patienten	Personen, die wegen bestehender Erkrankungen oder zur Vorbeugung von Erkrankungen behandelt werden. Experimente an gesunden, freiwilligen Probanden werden ausgeschlossen
Shamintervent	als Sham-, Placebo-, Dummy oder Fake Akupunktur bezeichnete Intervention, die von einer adäquaten Akupunktur in mindestens einem Kriterium abweicht (z.B. Punktwahl)
Kontrolle	keine Akupunktur oder Sham-Akupunktur (unbehandelte, Warteliste, Standardtherapie alleine u.ä. – evtl. Basis- oder Akuttherapie müssen auch in der Shamgruppe verfügbar sein)
Outcome	möglicherweise für die Metaanalyse verwertbarer klinischer outcome

“Ok” ankreuzen, wenn Einschlusskriterium erfüllt ist. Alle Kriterien müssen für einen Einschluss erfüllt sein

Studie	I	D	P	S	K	O	Bemerkungen	Eingeschlossen?		
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					
_____	<input type="checkbox"/> ok	_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ?					

9.3 Formblatt zur Datenextraktion

Extraktionsformular – Systematischer Review Akupunktur vs. Sham-Akupunktur vs. Nicht-Akupunktur

Autor (Jahr) _____ Herkunftsland _____

Diagnose _____

Rekrutierung wie/woher _____ o unklar

Prüfzentren Zahl _____ Art _____ o unklar

Gruppen o Verum o Sham o andere Therapie
o keine Therapie/nur Basistherapie o andere: _____

Gruppenbenennung 1. _____ 2. _____
3. _____ 4. _____

Verumbehandlung o individualisiert o semistandardisiert o standardisiert o unklar
o keine Kurzbeschreibung

Shambehandlung o individualisiert o semistandardisiert o standardisiert o unklar

Hautpenetration Sham o ja o nein o unklar

Shamtyp o nichtindizierte Akupunkturpunkte _____
o außerhalb bekannter Punkte _____
o nicht-penetrierend ununterscheidbar _____
o unterscheidbar ohne verdeckte Aufkl. _____
o sonstige _____
Raum für Details

Aufklärung o nicht oder unklar beschrieben
o explizit als Sham/Placebo/fake/dummy o.ä. bezeichnet
o als andere Intervention bezeichnet
o als suboptimale/unvollständige etc. Akupunktur
o als andere Akupunktur
Raum für Details

Sitzungszahl _____ o unklar

Sitzungsdauer _____ o unklar

Sitzungsfrequenz _____ o unklar

Behandler _____ o unklar

Nicht-Akupunkturgruppe o keinerlei sonstige Intervention/Behandlung
o Intervention/Behandlung :

Beobachtungsdauer _____ o unklar

Behandlungsdauer _____

Follow-up Dauer _____

Cochrane Collaboration risk of bias assessment

Item	Judge	Description
Adequate sequence generation		
Adequate allocation concealment		
Adequate blinding Verum/Sham		
Adequate blinding treat/no treat		
Incomplete data post treatment		
Incomplete data post follow-up		
Free of selective reporting		

	Gruppe 1:	Gruppe 2:	Gruppe 3:
Intervention			
N randomisiert			
N Abbrüche/Ausschlüsse - gesamt nach Behandl. - wegen Unwirksamkeit - wegen Nebenwirkung - gesamt Follow-up - wegen Unwirksamkeit - wegen Nebenwirkung			
Alter			
Frauen/Männer			

Bei dichotomen Ergebnissen jeweils n Response/N in Gruppe eingeben (falls Analyse nicht ITT n Response/N1 analysiert/N2randomisiert); Non-Response = N in Gruppe - n Response
Bei kontinuierlichen oder Rangdaten möglichst jeweils n, Mittelwert und Standardabweichung eintragen. Falls keine Standardabweichung berichtet wird, dafür jedoch exakte Standardfehler, p-Werte oder Vertrauensintervalle, diese eintragen

Hauptzielkriterium	o kein klares HZK		
Ergebnisse			

Wichtigstes Kriterium			
Ergebnisse			
Response			
Zeitfenster bis 2 Wochen			
Zeitfenster 0,5-2 Monate			
Zeitfenster bis 2 Monate			
Zeitfenster 3 bis 4 Monate			
Zeitfenster 5-6 Monate			
Zeitfenster > 6 Monate			
Sonstige*			
Zeitfenster bis 2 Wochen			
Zeitfenster 0,5-2 Monate			
Zeitfenster bis 2 Monate			
Zeitfenster 3 bis 4 Monate			
Zeitfenster 5-6 Monate			
Zeitfenster > 6 Monate			
Sonstige*			
Zeitfenster bis 2 Wochen			
Zeitfenster 0,5-2 Monate			
Zeitfenster bis 2 Monate			
Zeitfenster 3 bis 4 Monate			
Zeitfenster 5-6 Monate			
Zeitfenster > 6 Monate			
Sonstige*			
Zeitfenster bis 2 Wochen			
Zeitfenster 0,5-2 Monate			
Zeitfenster bis 2 Monate			
Zeitfenster 3 bis 4 Monate			
Zeitfenster 5-6 Monate			
Zeitfenster > 6 Monate			
Sonstige*			
Zeitfenster bis 2 Wochen			
Zeitfenster 0,5-2 Monate			
Zeitfenster bis 2 Monate			
Zeitfenster 3 bis 4 Monate			
Zeitfenster 5-6 Monate			
Zeitfenster > 6 Monate			

* (z.B. Frequenz bei Kopfschmerz, wenn vorhanden pain intensity/VAS Bewertungen, Symptomscores)

9.4 Ausgeschlossene Akupunkturstudien

Tabelle 12

Ausgeschlossene Akupunkturstudien

Erstautor, Jahr	Indikation	Ausschlußgründe
Benson 2006	Schwangerschaftsraten nach IVF	nur Abstract, keine weiteren Informationen erhältlich, träge wahrscheinlich Einschlusskriterien
Bier 2002	Nikotinabhängigkeit	Keine unbehandelte Kontrollgruppe
Endres 2007	Spannungskopfschmerz	Keine unbehandelte Kontrollgruppe
Stavem 2008	Chronische Sinusitis	Keine unbehandelte Kontrollgruppe
Tashkin 1977	Belastungsasthma	Experimentelles setting, Nicht-Akupunktur Gruppe nicht randomisiert, cross-over Studie
Chow 1983	Belastungsasthma	Experimentelles setting, Nicht-Akupunktur Gruppe nicht randomisiert, cross-over Studie
Fung 1986	Belastungsasthma	Experimentelles setting, Nicht-Akupunktur Gruppe nicht randomisiert, cross-over Studie
Vas 2008	Migräne	Studienprotokoll, mögliche Relevanz nicht mit Sicherheit zu beurteilen
Keine für die Metaanalyse verwertbaren Daten		
Bullock 2002	Alkoholabhängigkeit	Ergebnisdarstellung als Kurve ohne Standardabweichungen
Rösler 2003	Würgereflex bei TEE	Ergebnisangabe als Median, 25. und 75. Perzentile, laut <i>Cochrane Handbuch</i> insbesondere bei kleinem n wird von Verwendung in Metaanalyse abgeraten (Higgins & Deeks 2008)
Sprott 1993	Fibromyalgie	Ergebnisangabe als Mittelwerte vor und nach Behandlung, keine Standardabweichung

IVF = in vitro Fertilisation, TEE = transösophageale Echokardiografie, n = Anzahl der Studienteilnehmer

9.5 Tabellen zu Grenzfallstudien

Tabelle 13

Grenzfallstudien – wichtige Merkmale

Erstautor, Jahr	Indikation	n / Drop-out Rate nach Behandlung	mittleres Alter / ♀ Anteil	Studiendauer in Wochen	HZK	Follow-up Daten vorhanden *	Aufklärung (Shamintervention bezeichnet als...)
Avants 2000	Cocainabusus	82 / 37%	37 / 43%	8	J	N	unklar
Berman 2004	chronische Osteoarthritis des Knie	570 / 20%	65,5 / 64%	26	J	J	unklar
Gosman-Hedström 1998	akuter, ischämischer Apoplex	104 / 10.6%	77 / 56%	52	N	J	unklar
Kaptchuk 2008	Reizdarmsyndrom	262 / 12%	38,3 / 76%	6	J	N	Placebo
Lin 2002	Schmerz abd. Hysterektomie	75 / 0	40,6 / 100%	1 Tag	N	N	unklar
Margolin 2002	Cocainabusus	620 / 55%	39 / 30,6%	26	J	N	unklar
Scharf 2006	chronische Osteoarthritis des Knie	1007 / 0	63 / 69%	26	J	J	unklar
Shen 2000	Emesis nach Chemo bei Brustkrebs	104 / 0	46 / 100%	2	J	J	nicht klassische Akup.

* für alle drei Gruppen

n = Anzahl der Studienteilnehmer; HZK = Hauptzielkriterium; J = ja; N = nein; abd. = abdominelle; Chemo = Chemotherapie; Akup. = Akupunktur

Tabelle 14

Grenzfallstudien – Angaben zur Behandlung

Erstautor, Jahr	Zahl Sitzungen	Min./ Wochen	Akup.	Shamakup.	Hauptpenetration	Shamtyp, Akupunkturpunkte	Standard Basistherapie aller Gruppen
Allen 1998	12	0 / 8	I	I	J	nichtindizierte	Keine
Avants 2000	40	40 / 8	S	S	J	Außerhalb bekannter	Entspannungsübungen
Berman 2004	25	20 / 26	S	S	J	Außerhalb bekannter	Beratung, Gruppentherapie und Bedarfsmedikation
Gosman-Hedström 1998	20	30 / 10	S	S	J	Indizierte Punkte	Konventionelle Rehabilitation
Kaptchuk 2008	6	20 / 3	-	S	N	Außerhalb bekannter	Keine
Lin 2002	1	20 / 1d	S	S	J	Indizierte Punkte	Keine
Margolin 2002	40	40 / 8	S	S	J	nichtindizierte	Individuelle Beratung, Methadon
Scharf 2006	12,5	25 / 6	SS	S	J	Außerhalb bekannter	Beratung, NSAR
Shen 2000	5	20 / 5d	S	S	J	Außerhalb bekannter	Bedarfsmedikation

Min. / Wochen: Sitzungsdauer in Minuten / Behandlungsdauer in Wochen; Akup. = Akupunktur; J = Ja, N = Nein, d = Tag, I = individualisiert, S = standardisiert, SS = semistandardisiert

Tabelle 15

Grenzfallstudien - für die Analyse verwendete Zielparameter

Erstautor, Jahr	Diagnose / Indikation	verwendetes kontinuierliches Zielkriterium
Avants 2000	Cocainabusus	Anzahl negativ auf Cocain getesteter Urinproben in 8 Wochen
Berman 2004	chronische Osteoarthritis des Knie	WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) nach 8 Wochen
Gosman-Hedström 1998	akuter, ischämischer, fokaler Apoplex	Differenz im neurological score (0-48) nach 3 Monaten
Kaptchuk 2008	Reizdarmsyndrom	global improvement scale (1-7) nach 3 Wochen
Lin 2002	Schmerz nach abdominaler Hysterektomie	PCA demands in 24 Std. (patient controlled analgesia)
Margolin 2002	Cocainabusus	prozentualer Anteil der positiv auf Cocain getesteten Urinproben während 8 Wochen
Scharf 2006	chronische Osteoarthritis des Knie	WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) nach 13 Wochen
Shen 2000	Erbrechen nach Chemotherapie bei Brustkrebs	Anzahl von Erbrechen in den 5 Behandlungstagen

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index); PCA = Patientenkontrollierte Analgesie

Tabelle 16

Grenzfallstudien - Bewertung des Bias Risiko (risk of bias)

Erstautor, Jahr	1	2	3	4	5	6	7	HK	Schwachpunkte
Avants 2000	L	U	L	H	H	H	L	H	Hohe DO
Berman 2004	L	L	L	H	H	H	L	H	Hohe DO, Entblindung der Patienten am Studienende
Gosman-Hedström 1998	L	L	L	H	U	H	L	H	Hohe DO
Kaptchuk 2008	L	L	L	H	U	U*	L	H	
Lin 2002	L	U	L	H	L	-	L	H	VAS nur als Kurve
Margolin 2002	L	U	L	H	H	H	L	H	Hohe DO
Scharf 2006	L	L	L	H	L	L	L	L	Ergebnisse nur als mean / 95% KI Angaben
Shen 2000	L	L	L	H	L	-	L	L	Ergebnisse nur als mean / 95% KI unsymmetrisch

- 1 sequence generation (Randomisierung)
 2 allocation concealment (Zuordnung der Gruppenzugehörigkeit)
 3 Verblindung der Verum gegenüber der Sham Gruppe
 4 Verblindung der Behandelten gegenüber der unbehandelten Gruppe
 5 Drop-out Raten nach Behandlung
 6 Drop-out Raten nach Follow-up
 7 Selective reporting (Verschweigen negativer Ergebnisse)
 HK Hauptkriterien (2 und 5), Übernahme in Subgruppenanalyse
 * nicht für die Metaanalyse relevant

L: low risk of bias

U: unclear risk of bias

H: high risk of bias

DO: Drop-out Rate; VAS: Visuelle Analogskala; mean = Mittelwert

9.6 Detailbeschreibung der eingeschlossenen Studien

Erstautor, Jahr			
Studie	Patienten	Methoden	Interventionen
H: Herkunft	N: n randomisiert	P: Prüfzentren	V: Verumbehandlung
S: Sprache	D: Diagnose	G: Gruppenanzahl	S: Shambehandlung
Z: Zeitschrift	S: % weiblich, Alter	A: Abbruchrate nach Behandlung, nach Follow-up	I: Sitzungsanzahl, -dauer, -frequenz
	R: Rekrutierung	B: Bias assessment score: "allocation concealment" / drop-out Rate nach Behandlung	B: Behandler
	A: Aufklärung Shamgruppe	HZK: vorhanden	N: nicht behandelte Gruppe
			D: Dauer, gesamt, Behandlung
<p>HZK = Hauptzielkriterium; L = low risk of bias; U = unclear risk of bias; H = high risk of bias; Wo = Woche; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; mind. = mindestens; def. = definiert; min = Minuten; Std. = Stunden; J = Jahre; OP = Operation; TCM = Traditionelle Chinesische Medizin; i.v. = intravenös; chron. = chronisch; MKG = Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie; Physio = Physiotherapie; SSW = Schwangerschaftswoche; EKG = Elektrokardiogramm</p>			
Allen, 1998			
H: USA	N: 38	P: unklar	V: individualisiert, Punkte spezifisch für individuelle Disharmonien bei Depression
S: englisch	D: depressive Episode	G: 3	S: individualisiert, Hautpenetration, Punkte nicht spezifisch für Depression, aber spezifisch für das Individuum (z.B. Rückenschmerz)
Z: Psychological Science	S: 100%, 18 bis 45 J	A: 13%	I: 12, unklar, 4 Wo je 2x, 4 Wo je 1x
	R: Zeitungsanzeigen	B: U / U	B: zertifiziert und ausgebildet
	A: unklar	HZK: nein	N: keinerlei sonstige Behandlung
			D: 8 Wo, 8 Wo
Allen, 2006			
H: USA	N: 157	P: unklar	V: individualisiert, 10-16 Nadeln, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: depressive Episode	G: 3	S: individualisiert, Hautpenetration, nichtindizierte Punkte, Anzahl ähnlich, manuelle Stimulation
Z: Journal of Clinical Psychiatry	S: 69 %, 41,2 J	A: 13 %, 27,8 %	I: 12, 20 min, 4 Wo 2 x, 4 Wo 1x
	R: Zeitungsanzeigen	B: U / U	B: zertifiziert und erfahren
	A: als andere Akupunktur	HZK: ja	N: nach 8 Wo Verumbehandlung
			D: 16 Wo, 8 Wo

Aune, 1998			
H: Norwegen	N: 67	P: 1, Akupunkturklinik in Bergen	V: individualisiert, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, 6 Nadeln, keine Manipulation, kein <i>de Qi</i> , oberflächlich
Z: Scandinavian Journal of Primary Health Care	S: 100%, 35,2 J	A: unklar	I: 8, 20 min, 2x /Wo
	R: lokale Zeitungen A: unklar	B: U / U HZK: ja	B: unklar N: keinerlei Behandlung D: 24 Wo, 4 Wo
Brinkhaus, 2006			
H: Deutschland	N: 301	P: 30 ambulante Einrichtungen	V: semistandardisiert, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: chronische Lumbalgie	G: 3	S: semistandardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, mind. 6 von 10 def. Punkten, keine Stimulation, kein <i>de Qi</i>
Z: Archives of Internal Medicine	S: 67 %, 58,7 J	A: 5,6%, 7,3%	I: 12, 30 min, 4 Wo 2x, 4 Wo 1x
	R: Zeitung, spontan A: als andere Akupunktur, nicht chinesische aber wirksam	B: L / L HZK: ja	B: ausgebildet und erfahren N: nur NSAR in allen Gruppen D: 52 Wo, 8 Wo
Bullock, 1999			
H: USA	N: 236	P: 1	V: standardisiert, 3 Punkte, Ohr, keine Stimulation
S: englisch	D: Cocainabusus	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, 3 nichtindizierte Punkte, Ohr
Z: Journal of Substance Abuse Treatment	S: 43%, 30,2 J	A: 59%	I: 28, 45 min, 3,5 x/Wo
	R: Patienten der "Eden Reha and Treatment Facility" A: unklar	B: U / H HZK: nein	B: zertifiziert N: konventionelles psychosoziales Programm der Einrichtung für alle Gruppen D: 8 Wo
Cabrini, 2006			
H: Italien	N: 48	P: 1, Ospedale San Raffaele, Milano	V: standardisiert, 10 Nadeln, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: diagnostische Bronchoskopie	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, 10 Nadeln, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
Z: American Journal of Chinese Medicine	S: 60%, 61 J	A: 0	I: 1, 40 min
	R: OP-Plan	B: U / L	B: qualifizierte Anästhesisten

	A: unklar	HZK: nein	N: Lokalanästhesie wie in allen Gruppen D: 1 Std.
<hr/>			
Dundee, 1986			
H: Irland	N: 75	P: 1, South Belfast Hospital	V: standardisiert, Punkt Neiguan (P6), manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: perioperative Übelkeit und Erbrechen bei gynäkologischen Operationen	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte
Z: British Medical Journal	S: 100%, unklar R: unklar A: unklar	A: 0 B: U / L HZK: nein	I: 1, 5 min B: Autoren N: wie alle Gruppen Prämedikation 10 mg Nalbuphin, Anästhesie mit Lachgas D: 6 Std.
<hr/>			
Facco, 2008			
H: Italien	N: 120	P: unklar	V: individualisiert nach TCM Diagnose, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: Migräne	G: 4	S: standardisiert, keine Hautpenetration, 5 nichtindizierte Punkte, Stimulation simuliert
Z: Headache	S: 54%, 35,3 R: unklar A: unklar	A: 10%, 19% B: U / U HZK: ja	I: 20, 30 min, 2x/Wo B: unklar N: Rizatriptan 10 mg zur Attackenbehandlung, wie alle Gruppen D: 26 Wo, 11 Wo
<hr/>			
Fanti, 2003			
H: Italien	N: 30	P: 1, San Raffaele Ospedale der Uni Milano	V: standardisiert, 5 Punkte bilateral, elektrische Stimulation 100 Hz der maximal erträglichen Intensität
S: englisch	D: diagnostische Koloskopie	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, 5 Stellen außerhalb bekannter Punkte, Stimulation wie Verum
Z: American Journal of Gastroenterology	S: 67%, 59,3 J R: Koloskopie Plan A: unklar	A: 0 B: U / L HZK: nein	I: 1, 40 min B: qualifizierter Anästhesist N: Midazolam 0,02 mg/kg i.v., wie alle Gruppen D: 3 Tage, Behandlung vor und während dem Eingriff
<hr/>			
Foster, 2007			
H: UK	N: 352	P: 37 Physiotherapie Praxen	V: individualisiert, 6 - 10 Punkte, manuelle Manipulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: chron. Osteoarthritis im Knie	G: 3	S: individualisiert, keine Hautpenetration, indizierte Punkte, keine Stimulation, kein <i>de Qi</i>

Z: British Medical Journal	S: 61%, 63,2 J R: aus Praxen A: als andere Akupunktur bezeichnet, 2 verschiedene Nadeltypen	A: 1,7%, 5,5% B: L / L HZK: ja	I: 6, 30 min, 2x/Wo B: ausgebildet und erfahren N: Beratung und Physiotherapieübungen wie alle Gruppen, zusätzlich Infobroschüre D: 52 Wo, 3 Wo
<hr/>			
Freire, 2007			
H: Brasilien	N: 36	P: 1, Public Hospital der Universidade Federal de Sao Paulo G: 3	V: standardisiert, 10 Punkte, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i> S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, Minimalakupunktur, keine Stimulation, kein <i>de Qi</i> I: 10, 30 min, 1x/Wo
S: englisch	D: Obstruktives Schlafapnoe Syndrom	B: U / H HZK: nein	B: erfahrener Spezialist N: Aufforderung zur Schlafhygiene und Gewichtsreduktion D: 12 Wo, 10 Wo
Z: Sleep Medicine	S: 56%, 54,7 J R: Ambulanz für Schlafmedizin A: explizit als Sham-Akupunktur bezeichnet	A: 28%	
<hr/>			
Gioia, 2006			
H: Italien	N: 75	P: 2, Vita.Salute University, IRCCS H. San Raffaele, Milano G: 3	V: standardisiert, 6 Punkte, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i> S: standardisiert, Hautpenetration, 6 Stellen außerhalb bekannter Punkte, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i> I: 1, 60 min
S: englisch	D: Sedierung während Katarakt Operation	B: U / L HZK: ja	B: zertifiziert N: Lokalanästhesie, wie alle Gruppen D: 1 Std.
Z: Journal of Cataract & Refractive Surgery	S: unklar, 71,3 J R: OP-Plan A: unklar	A: 0	
<hr/>			
Helms, 1987			
H: Kanada	N: 36	P: 1, Frauenklinik des Kaiser-Permanente Medical Center, Oakland G: 4	V: standardisiert, 12 Nadeln, Auftauchen eines Erythems S: standardisiert, Hautpenetration, 12 Nadeln außerhalb bekannter Punkte an Stellen ohne Minderung des elektrischen Hautwiderstandes I: 9, 30 min, 1x/Wo außer während Menstruation B: unklar
S: englisch	D: primäre Dysmenorrhoe	B: U / L HZK: nein	N: übliche Schmerzmedikation bei allen erlaubt D: 52 Wo, 12 Wo
Z: Obstetrics & Gynecology	S: 100%, 29,1 J R: Patientinnen der Klinik A: unklar	A: 0%, 8%	

Karst, 2007			
H: Deutschland	N: 48	P: 1, Ambulanz der MKG, Uniklinik Hannover	V: standardisierte Ohrakupunktur
S: englisch	D: Sedierung vor Zahnextraktion	G: 4	S: standardisiert, keine Hautpenetration, stumpfe Placebonadel, nicht indizierte Punkte
Z: Anesthesia & Analgesia	S: 50%, 41 J	A: 0	I: 1, 25 min
	R: unklar	B: U / L	B: unklar
	A: als andere, oberflächliche Akupunktur bezeichnet	HZK: nein	N: keinerlei zusätzliche Behandlung
			D: 1 Std.
Kotani, 2001			
H: Japan	N: 70	P: unklar	V: individualisierte Triggerpunktakupunktur, Triggerpunkte sind schmerzhafte Punkte bei Druck von $\leq 2,5\text{kg/cm}^2$, intradermale Nadeln für je 24 Std.
S: englisch	D: Analgesie bei anhaltendem Bauchnarbenschmerz	G: 3	S: individualisiert, Hautpenetration, Nadelung wie Verum nur Punkte neben den Triggerpunkten
Z: Regional Anesthesia and Pain Medicine	S: 57%, 46,3 J	A: 0	I: 20, 24 Std., 5x/Wo
	R: unklar	B: L / L	B: unklar
	A: unklar	HZK: nein	N: Diclofenac wie alle Gruppen, zusätzlich Infiltration von Lokalanästhetika zur temporären Schmerzbefreiung
			D: 34 Wo, 4 Wo
Leibing, 2002			
H: Deutschland	N: 131	P: 1, Ambulanz der orthopädischen Uniklinik Göttingen	V: standardisiert, 26 Punkte Körper- und Ohrakupunktur, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: chronische Lumbalgie	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, Minimalakupunktur, keine Stimulation, kein <i>de Qi</i>
Z: Pain	S: 58%, 48 J	A: 13%, 41%	I: 20, 30 min (Ohr 1 Woche), 2 Wo 5x, 10 Wo 1x
	R: unklar	B: U / U	B: erfahren und ausgebildet
	A: unklar	HZK: ja	N: Physiotherapie wie alle Gruppen
			D: 52 Wo, 12 Wo
Li, 1991			
H: Deutschland	N: 36	P: 1, Zentrum für Gastroenterologie, Uniklinik Göttingen	V: standardisiert, 4 Nadeln, Elektrostimulation bei 8 Patienten (30-50 Hz)
S: deutsch	D: Schmerzlinderung bei Koloskopie	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, 4 Stellen außerhalb bekannter Punkte, Elektrostimulation bei 8 Patienten wie Verum, kein <i>de Qi</i>

Z: Deutsche Medizinische Wochenschrift	S: 50%, 50,7 J	A: 0	I: 1, 30 min
	R: unklar A: unklar	B: U / L HZK: ja	B: ausgebildet N: keinerlei zusätzliche Behandlung D: unklar

Linde, 2005

H: Deutschland	N: 302	P: 18 ambulante Einrichtungen	V: semistandardisiert, Basis- und individuelle Punkte, maximal 25, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: Migräne	G: 3	S: semistandardisiert, Hautpenetration, 5 von 10 definierten Stellen außerhalb bekannter Punkte, bilateral, oberflächlich, dünne Nadeln, keine manuelle Stimulation, kein <i>de Qi</i>
Z: Journal of the American Medical Association	S: 88%, 42 J	A: 6,6%, 11,6%	I: 12, 30 min, 4 Wo 2x, 4 Wo 1x
	R: Zeitungsanzeigen, spontan A: als andere, nicht chinesische, aber wirksame Akupunktur bezeichnet	B: L / L HZK: ja	B: ausgebildet und erfahren N: übliche Attackenmedikation nach Bedarf, wie alle Gruppen D: 28 Wo, 8 Wo

Medici, 2002

H: Schweiz	N: 66	P: unklar	V: standardisiert, 11 Punkte, manuelle Stimulation
S: englisch	D: chronisches Asthma bronchiale	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, manuelle Stimulation, oberflächlich
Z: Journal of Alternative and Complementary Medicine	S: 48%, 39,4 J	A: 0%, 3%	I: 16, 20 min, 2x/Wo
	R: unklar A: unklar	B: U / L HZK: ja	B: ausgebildet und erfahren N: wie alle Gruppen übliche Anfallsmedikation mit β -Agonisten und Kortikosteroiden D: 44 Wo, 8 Wo (4x2 unterbrochen von 2 Monaten)

Melchart, 2005

H: Deutschland	N: 270	P: 28 ambulante Einrichtungen	V: semistandardisiert, Basis- und optionale Punkte, maximal 25, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: Spannungskopfschmerz	G: 3	S: semistandardisiert, Hautpenetration, mind. 5 von 10 definierten Punkten bilateral außerhalb bekannter Punkte, oberflächlich, dünne Nadeln, keine Stimulation, kein <i>de Qi</i>
Z: British Medical Journal	S: 74%, 42,8 J	A: 8,1%, 13%	I: 12, 30 min, 4 Wo 2x, 4 Wo 1x
	R: Zeitungsanzeigen, spontan	B: L / L	B: ausgebildet und erfahren

	A: als andere, nicht chinesische aber wirksame Akupunktur bezeichnet	HZK: ja	N: wie alle Gruppen, übliche Kopfschmerzmedikation nach Bedarf, dokumentiert D: 24 Wo, 8 Wo
<hr/>			
Molsberger, 2002			
H: Deutschland	N: 186	P: 1, Rehaklinik	V: semistandardisiert, Basis- und individuelle Punkte, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: chronische Lumbalgie	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, oberflächlich
Z: Pain	S: 52%, 49,3 J R: Patienten der Rehaklinik A: unklar	A: 6,5%, 33% B: L / L HZK: ja	I: 12, 30 min, 3x/Wo B: ausgebildet und erfahren N: wie alle Gruppen konventionelle Therapie mit Physio, Rückenschule, etc., Diclofenac bei Bedarf D: 16 Wo, 4 Wo
<hr/>			
Rampes, 1997			
H: England	N: 59	P: community alcohol team Luton	V: standardisiert, Ohrakupunktur, 3 Punkte bilateral, elektrische Stimulation, 100 Hz, Stromstärke langsam gesteigert, bis Wärmegefühl auftrat
S: englisch	D: Alkoholabusus	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, 3 nichtindizierte Ohrpunkte bilateral, Stimulation wie Verum
Z: Complementary Therapies in Medicine	S: 22%, 39,9 J R: community alcohol team Luton, Allgemeinärzte, spontan A: als andere Akupunktur bezeichnet	A: 54%, 56% B: L / H HZK: ja	I: 6, 30 min, 1x/Wo B: unklar N: wie alle Gruppen, Basistherapie mit Gruppentherapie, Detoxifikations- und Rehaaufenthalt D: 24 Wo, 6 Wo
<hr/>			
Röschke, 2000			
H: Deutschland	N: 70	P: unklar	V: standardisiert, 9 bilaterale, spezifische Punkte
S: englisch	D: depressive Episode	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, oberflächlich
Z: Journal of Affective Disorders	S: 69%, 48,3 J R: unklar A: unklar	A: unklar B: U / U HZK: nein	I: 12, 30 min, 3x/Wo B: erfahren, ausgebildet N: wie alle Gruppen, Mianserin 90 - 120 mg/Tag, Diazepam bis zu 20 mg/Tag bei Bedarf D: 8 Wo, 4 Wo

Rusy, 2002			
H: USA	N: 120	P: Childrens' Hospital of Wisconsin	V: standardisiert, Punkt P6 und neutraler Punkt, elektrische Stimulation mit 4 Hz
S: englisch	D: postoperative Nausea und Emesis nach Tonsillektomie bei Kindern	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, nichtindizierte Punkte anderer Dermatome (P2 und neutraler), Stimulation wie Verum
Z: Anesthesiology	S: 48%, 6,76 J	A: 0	I: 1, 20 min
	R: OP-Plan A: unklar	B: U / L HZK: ja	B: unklar N: Kabel angelegt, ohne Nadeln, wie alle Gruppen Midazolam 0,5 mg/kg, Anästhesie mit Halothan oder Sevofluran, Lachgas, Mivacurium, Morphin-sulfat D: 1 Tag
Smith, 2002			
H: Australien	N: 445	P: 1, Frauenklinik Adelaide	V: individualisiert, maximal 6 Nadeln nach klassischer TCM Diagnose, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: Übelkeit und Erbrechen in der Frühschwangerschaft	G: 4	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte
Z: Birth	S: 100%, 29,4 J	A: 25%	I: 5, 20 min, 1. Wo 2x, dann 1x/Wo
	R: Patientinnen der Frauenklinik, Medienanzeigen, Überweisungen A: unklar	B: L / H HZK: nein	B: unklar N: Informationsblatt, Vitamin B6, 10 min Telefonanruf pro Woche D: 4 Wo
Tremeau, 1992			
H: Frankreich	N: 98	P: 1, Maternité des Diaconesses, Paris	V: standardisiert, 10 Punkte, davon 7 bilateral, keine Elektrostimulation
S: französisch	D: Beschleunigung der Zervixreifung in der 37.-38. SSW	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte
Z: Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction	S: 100%, 30,3 J	A: 17,6%	I: 3, 20 min, 3 mal in 10 Tagen
	R: Patientinnen der Frauenklinik A: unklar	B: H / U HZK: ja	B: unklar N: keinerlei sonstige Behandlung D: 10 Tage

Witt, 2005			
H: Deutschland	N: 300	P: 28 ambulante Einrichtungen	V: semistandardisiert, gesamt mind. 16 Nadeln, Basis- und zusätzliche Punkte, uni- oder bilateral, manuelle Stimulation, <i>de Qi</i>
S: englisch	D: chronische Osteoarthritis des Knie	G: 3	S: standardisiert, Hautpenetration, außerhalb bekannter Punkte, keine Stimulation, kein <i>de Qi</i> , oberflächlich
Z: Lancet	S: 65%, 63,8 J R: Zeitungsanzeigen, spontan A: als andere, nicht chinesische, aber wirksame Akupunktur bezeichnet	A: 4,7%, 5,3% B: L / L HZK: ja	I: 12, 30 min, 4 Wo 2x, 4 Wo 1x B: ausgebildet und erfahren N: nur NSAR erlaubt in allen Gruppen
			D: 52 Wo, 8 Wo
Worner, 1992			
H: USA	N: 56	P: 1, ambulantes Behandlungsprogramm für Sozial Schwache in Brooklyn	V: standardisiert, 8 Punkte
S: englisch	D: Alkoholabusus	G: 3	S: standardisiert, keine Hautpenetration, transdermale Stimulation, EKG-Pads mit angeschlossenen Oszilloskop Monitor
Z: Drug and Alcohol Dependence	S: 12,5%, 41 J R: aus Behandlungsprogramm A: als andere, nadellose Akupunktur bezeichnet	A: 95% B: U / H HZK: nein	I: unklar, 30 min, 3x/Wo B: lizenziert N: wie alle Gruppen, individuelle Beratung, Gruppentherapie, anonyme Alkoholiker, Gruppenaktivitäten
			D: 26 Wo, 13 Wo

9.7 Studienspezifische Besonderheiten zur Datenextraktion

Erstautor, Jahr	Besonderheiten
Allen 1998	Allen et al. 1998 nennt in seiner Studien kein Hauptzielkriterium. Die einzigen kontinuierlich angegebenen Ergebnisse waren die der „Hamilton rating scale for depression“. Bei den dichotomen Zielparametern fiel die Wahl auf die Response Rate, welche sich wiederum auf obige Skala bezog.
Allen 2006	Zahlenangaben fanden sich nur zu dichotomen Ergebnissen. Das Hauptzielkriterium, die „17-item Hamilton Rating Scale for Depression“, wurde lediglich in Form einer Kurve publiziert, welche Mittelwert und Standardfehler in Abhängigkeit vom Zeitverlauf beschrieb. Die Zahlen für die Metaanalyse wurden daraus mit Hilfe eines Geodreiecks auf eine Nachkommastelle genau extrahiert. Anschließend wurde der Standardfehler in die Standardabweichung umgerechnet. Laut <i>Cochrane Handbook</i> Teil 2, Punkt 7.7.3.2. ist die Standardabweichung gleich dem Produkt aus Standardfehler innerhalb der Behandlungsgruppe und der Quadratwurzel aus der Gruppengröße (n) (Higgins & Deeks 2008). Diese war hier explizit gegeben. Als dichotomes Ergebnis wurde die Response Rate gewählt, welche anhand des Hauptzielkriteriums festgelegt war. Die Zahl der Ereignisse wurde dabei, wie im Text angegeben, auf die „Intention to Treat“ Gruppengröße bezogen. Für die Eingabe in den <i>Review Manager</i> wurde die Anzahl der Non-responder berechnet. Follow-up Daten waren nicht für die Metaanalyse verwendbar, da die Wartelistengruppe nach den ersten acht Wochen ebenfalls eine spezifische Akupunkturbehandlung erhielt.
Aune 1998	Die Publikation von Aune et al. 1998 zu rezidivierenden Harnwegsinfekten führte nur dichotome Zielparameter auf. Als Hauptzielkriterium war die Anzahl der Infektionen in einem Zeitraum von sechs Monaten angegeben. Diese wurde allerdings nicht pro Patientin angegeben, sondern als Gesamtanzahl der Infektionen, wodurch Frauen mit mehreren Ereignissen in diesem Zeitraum auch doppelt und dreifach gezählt werden konnten. Da eine solche Angabe für ein dichotomes Zielkriterium nicht sinnvoll ist, wurde das Hauptzielkriterium nicht in die Metaanalyse aufgenommen, sondern das Nebenzielkriterium: die Anzahl der Patientinnen, welche mindestens eine Harnwegsinfektion im Beobachtungszeitraum hatten. Dies wurde wiederum berechnet aus der Differenz der Gruppengröße und der angegebenen Anzahl der Patientinnen ohne Infektionen pro Gruppe. Der Zeitpunkt der Ergebnisangabe war hier am Studienende nach der Follow-up Periode.

- Brinkhaus 2006 Statt der Differenz der Schmerzintensität (change from baseline), wurde ihr absoluter Wert auf der Visuellen Analogskala in der achten Woche als Zielkriterium verwendet. Die für die Metaanalyse verwendeten Werte wurden mit den Zahlen des Studienprotokolls verglichen und berichtigt. Die Nachbehandlungsperiode konnte nicht in die Analyse aufgenommen werden, da die Wartelistengruppe darin eine Behandlung erhielt.
- Bullock 1999 Der Artikel von Bullock et al. 1999 umfasst zwei unterschiedliche Studien in sich, von welchen die erste aufgrund der Gruppendifinition für uns relevant war. Darin fand sich keine Angabe darüber, wie viele Patienten in welche Gruppen randomisiert wurden. Folglich wurde die Gesamtanzahl (n) durch drei geteilt, woraufhin die beiden Behandlungsgruppen gleich viele Patienten führten und die unbehandelte Gruppe einen weniger. Weiterhin war kein Hauptzielkriterium genannt. In Übereinstimmung mit dem Betreuer wurde die „Addiction severity scale“, Unterpunkt „drug use“, für die Metaanalyse gewählt, da sie das für das Studienziel relevanteste Ergebnis war.
- Cabrini 2006 Auch hier wurde die Wahl eines Zielparameters diskutiert. Die Studie sollte vor allem die Toleranz der Patienten gegenüber einer diagnostischen Bronchoskopie untersuchen. Aus diesem Grund wurde die Beurteilung des „discomfort“ auf der Visuellen Analogskala nach dem Eingriff in die Analyse aufgenommen und nicht die Angstskala vor dem Eingriff und nach den ersten 20 Minuten Akupunktur. Außerdem fehlte für letztere Skala ein Wert für die unbehandelte Gruppe. Dieser fehlende Wert wurde in der Subgruppenanalyse der Studien mit mehreren Zielparametern mit dem Baseline Wert ersetzt.
- Dundee 1986 Es wurden nur dichotome Zielparameter beschrieben. Für die Metaanalyse verwendet wurde die Summe der Patienten mit Erbrechen und Übelkeit, um beide Ereignisse zu erfassen.
- Facco 2008 Facco et al. 2008 führte in seiner Studie vier parallele Gruppen, eine Verum-Akupunkturgruppe, eine Gruppe mit nur Basistherapie und zwei Sham-Akupunkturgruppen. Eine Shamintervention wurde ritualisiert durchgeführt, dabei individuelle Punkte genadelt und ein *de Qi* Gefühl erzielt. Die andere Gruppe erhielt eine standardisierte Sham-Akupunktur. Für die Metaanalyse wurden die Daten dieser beiden Gruppen gepoolt. Es existierten in dieser Studie verwertbare Daten zum Behandlungsende, sowie nach der Follow-up Periode. Die Anzahl der zu beiden Zeitpunkten untersuchten Patienten war explizit angegeben.
- Fanti 2003 Es war kein klares Hauptzielkriterium angegeben. Das Studienziel bestand darin, Unbehagen und Angst bei diagnostischer Koloskopie zu reduzieren.

Angesichts dessen wurde in Übereinstimmung mit dem Betreuer die Beurteilung der Zufriedenheit mit der Sedation auf einer Skala von null bis 100 als Zielkriterium für die Metaanalyse gewählt. Dabei bedeutete der Wert 100 eine komplette Zufriedenheit. Nicht gewählt wurde somit die zwar objektiv ablesbare, allerdings auch sehr vom jeweiligen Anästhesisten abhängige Midazolam-dosis, die während der Koloskopie verabreicht wurde.

Foster 2007 Statt des Hauptzielkriteriums der Autoren, der Differenz der Schmerzska-len des WOMAC Index nach sechs Monaten, wurde ihr absoluter Wert nach Be-handlung als Zielkriterium verwendet. Somit konnte der Vergleich von „change scores“ mit „post treatment“ Ergebnissen vermieden werden. Es existierten damit auch verwertbare Daten für die Follow-up Periode nach 26 Wochen. Die Daten wurden dabei alle aus dem Review von Manheimer et. al 2007 übernommen.

Freire 2007 Von den Autoren wird kein klares Hauptzielkriterium genannt. In Überein-stimmung mit dem Betreuer wurde der Apnoe-Hypopnoe Index als wichtigstes Kriterium gewählt. Er beschreibt die Anzahl der Apnoe- und Hypopnoe-Ereignisse, welche wiederum eindeutig definiert sind, pro Stunde Schlaf. Die Evaluation fand am Ende der 12 Wochen statt und bezog sich explizit auf die Anzahl der Patienten, welche die Studie vervollständigten.

Gioia 2006 Das Hauptzielkriterium der Studie von Gioia et al. 2006 untersuchte das Angstgefühl nach einer Kataraktoperation auf einer Visuellen Analogskala von null bis 100. Nach Angabe der Autoren sollten die aufgeführten Werte Mittel-werte mit Standardabweichungen sein. Da Standardabweichungen (SD) in dieser Größenordnung sehr unwahrscheinlich waren, und unsererseits ange-nommen wurde, es könne sich um Standardfehler (SE) handeln, wurde der Autor angeschrieben. Dieser räumte ein versehentliches Bezeichnen der SE als SD ein und schickte die richtigen Werte zu.

Helms 1987 Helms 1987 untersucht in seiner Studie vier Gruppen parallel, eine Verum-Akupunkturgruppe, eine Sham-Akupunkturgruppe, eine unbehandelte Kon-trollgruppe sowie eine Gruppe, die erhöhte ärztliche Betreuung in Form von Visiten erhielt. Letztere erfüllte die Einschlusskriterien dieser Metaanalyse nicht. Als Zielkriterium wurde eine Schmerzsкала gewählt und der Wert „during treatment“ verwendet, welcher die Schmerzen nach den 12 Behand-lungswochen beschrieb. Es existierten Daten für den nach einem Jahr erho-benen Nachbehandlungszeitraum. Die jeweiligen Standardabweichungen wurden nach oben beschriebener Methode mit Hilfe der gegebenen Standard-fehler berechnet. Die angegebenen Response Raten wurden auf die Anzahl

- der randomisierten Patienten bezogen und Studienabbrecher dabei als negative Ereignisse gewertet. Das Ergebnis „Medikamentengebrauch“ wurde in die Subgruppenanalyse von Studien mit mehreren Zielparametern aufgenommen.
- Karst 2007 Die Studie von Karst et al. 2007 über Sedierung bei Zahnextraktion führte eine vierte Gruppe, die intranasale Midazolambehandlung erhielt, aber nicht für die vorliegende Metaanalyse relevant war. Da kein Hauptzielkriterium genannt war, fiel nach der Regel, falls eine Visuelle Analogskala vorhanden war solle diese auch verwendet werden, die Wahl auf die Angstskala von null bis zehn. Nicht verwendet wurde somit die „Form X1“ des „Spielberger-State-Trait Anxiety Inventory“, welcher den „state“ (das momentane Angstlevel) beschreibt, im Gegensatz zur „Form X2“, welche die Ängstlichkeit als generellen Persönlichkeitszug bewertet.
- Kotani 2001 Bei Nichtangabe eines Hauptzielkriteriums fiel die Wahl des Zielkriteriums in Übereinstimmung mit dem Betreuer auf die Intensität des kontinuierlichen Schmerzes, welcher auf einer Visuellen Analogskala evaluiert wurde. Die Ergebnisse „stechender Schmerz“, „Druck, der Schmerz auslöst“ sowie „Diclofenacgebrauch“ wurden in einer Subgruppenanalyse verwendet. Da die Ergebnisse nur in Form von Kurven gegeben waren, wurden Mittelwert und Standardabweichung daraus auf eine Nachkommastelle genau abgelesen. Ebenso konnten die Follow-up Daten nach 26 Wochen ermittelt werden.
- Leibing 2002 Das Hauptzielkriterium der Autoren war die Differenz der Schmerzintensitäten vor bzw. nach Behandlung auf einer Visuellen Analogskala. Da dazu nicht, wie beispielsweise in Brinkhaus et al. 2006, die absoluten Nachbehandlungswerte gegeben waren, musste diese Differenzangabe für die Metaanalyse verwendet werden. Eine weitere Differenzangabe (Vorbehandlung – Follow-up) wurde in die Subgruppenanalyse übernommen. Gruppengrößen waren explizit gegeben.
- Li 1991 Das Hauptzielkriterium war als Mittelwert mit Standardfehler angegeben und konnte mit Hilfe der Gruppengröße (n) in die Standardabweichung umgerechnet werden. Für die Analyse der dichotomen Ergebnisse wurde die Anzahl der Patienten gewählt, welche Analgetika benötigten.
- Linde 2005 Statt des Hauptzielkriteriums der Autoren, einer Differenzangabe, konnten die entsprechenden absoluten Werte nach Behandlung für die Metaanalyse verwendet werden. Die Angaben zur Gruppengröße wurden aus dem Studienbericht übernommen, die Response Rate aber wie festgelegt auf die Anzahl der randomisierten Patienten bezogen. Die Follow-up Daten konnten nicht verwendet werden, da die unbehandelte Gruppe wegfiel.

Medici 2002	Das Hauptzielkriterium der Asthmastudie von Medici et al. 2002, die absoluten Werte der mittleren täglichen „peak expiratory flow“ (PEF)-Variabilität, war als Mittelwert und Spannweite angegeben. Die Spannweite, welche Extremwerte angibt, sollte nach <i>Cochrane Handbook</i> in keiner Weise in eine Abschätzung der Standardabweichung einfließen. Somit waren diese Angaben für die Metaanalyse unbrauchbar. Es mussten die Angaben des Unterschiedes der PEF-Variabilität nach vier Monaten, bezogen auf die Vorbehandlungswerte, verwendet werden. Diese waren als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Follow-up Daten für den Unterschied nach zehn Monaten waren gegeben.
Melchart 2005	Statt der als Hauptzielkriterium gegebenen Differenzwerte wurden die Absolutwerte für die Metaanalyse verwendet. Die aus der Publikation extrahierten Daten wurden mit jenen im Studienbericht verglichen. Daraus ergab sich eine geringfügig Änderung bei den Response Werten der Verumgruppe, welche durch einen Rundungsfehler in der Publikation zu begründen ist. Die Follow-up Daten waren nicht zu verwenden, da die unbehandelte Gruppe wegfiel.
Molsberger 2002	Das dichotome Hauptzielkriterium der Studie von Molsberger et al. 2002 wurde auf die Anzahl der randomisierten Patienten bezogen. Hierfür wurden alle Studienabbrecher als negative Ereignisse gewertet. Der Zeitpunkt wurde hier belassen und somit die Nachbehandlungswerte übernommen. Für die Analyse der kontinuierlichen Ergebnisse wurde die Schmerzintensität, gemessen auf einer Visuellen Analogskala, gewählt. Auch das Hauptzielkriterium beruhte auf dieser Skala. Follow-up Daten waren hier verfügbar.
Rampes 1997	Die gegebenen Standardfehler wurden mit Hilfe der Gruppengrößen in die jeweilige Standardabweichung umgerechnet. Entsprechendes geschah für die Follow-up Ergebnisse.
Röschke 2000	In dieser Publikation beschränkten sich die Angaben der kontinuierlichen Ergebnisse lediglich auf Kurven ohne die Angabe von Standardabweichung oder Standardfehler. Das einzige für die Metaanalyse verwendbare Zielkriterium war daher die Response Rate, welche auf der „global assessment scale“ beruhte und am Studienende erhoben wurde.
Rusy 2002	Es konnten nur dichotome Ergebnisangaben extrahiert werden. Die Inzidenz von Übelkeit war dabei als Hauptzielkriterium gegeben.
Smith 2002	In dieser Studie wurden vier parallele Gruppen geführt: eine unbehandelte Gruppe, eine Sham-Akupunkturgruppe sowie zwei Verumgruppen. Davon verwendete eine traditionelle Akupunktur, die andere eine Akupunktur nur am Punkt P6. Für die Analyse wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen ge-

poolt. Mangels eines gegebenen Hauptzielkriteriums fiel die Wahl in Übereinstimmung mit dem Betreuer auf den „Rhodes Index of Nausea and Vomiting“. Dabei handelte es sich explizit um Angaben der „intention to treat“ Population.

- Tremeau 1992 Die Studie von Tremeau et al. 1992 wurde in die Metaanalyse aufgenommen, da es sich bei der vorliegenden Akupunkturindikation um eine vorbeugende Maßnahme gegen die Übertragung einer Schwangerschaft über den errechneten Geburtstermin hinaus handelt. Das Hauptzielkriterium war hier nur als Differenzangabe zu extrahieren. Die Gruppengrößen waren klar angegeben.
- Witt 2005 Die genauen Zahlen der Ergebnisse der Studie von Witt et al. 2005 wurden aus dem Review von Manheimer 2007 übernommen. Follow-up Daten waren nicht verwendbar, da die unbehandelte Gruppe wegfiel.
- Worner 1992 Das einzig extrahierbare Ergebnis aus dieser Publikation war die dichotome Angabe der Rückfallrate bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten.
-

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Klaus Linde, Institut für Allgemeinmedizin der TU München. Er begleitete die Entwicklung dieser Dissertation mit außerordentlichem Interesse und steter Unterstützung. Dank seiner konstruktiven und schnellen Rückmeldungen und jederzeit ermöglichter Treffen konnte ich die Arbeit stetig vorantreiben. Ich danke ihm ebenso für die Erstellung der Manuskripte zur Veröffentlichung der Dissertation, der maßgeblichen Arbeit am Empirischen Teil 2 sowie zur Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Zentrum für naturheilkundliche Forschung.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. Karin Meissner, die die Metaregressionsanalyse und *Egger's Test* durchführte, deren Ergebnisse ich in vorliegender Arbeit verwenden durfte.

Ich danke Herrn Dr. Andreas Will, Leiter der Wissenschaftlichen Bibliothek des Klinikums Großhadern, für die Zeit und Hilfe bei der Erstellung einer Suchstrategie für *Medline*, was mir trotz Zugehörigkeit zu einer anderen Universität ermöglicht wurde.

Dank gebührt ebenso Herrn Prof. Dr. B. Brinkhaus (Charité Universitätsmedizin Berlin) für die konstruktive Diskussion von Problempunkten bei der Selektion von für diese Arbeit relevanter Studien.

Danken möchte ich auch meiner Familie und meinem Freund, die mich in jeglicher Hinsicht über die gesamte Dauer meines Studiums und der Dissertation unterstützt haben.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

München, den

Unterschrift