

**FORSCHUNGSBERICHTE DER
ABTEILUNG MEDIZINISCHE BIOMETRIE,
UNIVERSITÄT HEIDELBERG**



Nr. 44

**Prüfplan GERAC – Wirksamkeit und Sicherheit
von Akupunktur
bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen**

Februar 2003

**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE
UND INFORMATIK**

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG

Forschungsberichte der
Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

Nr. 44

**Prüfplan GERAC – Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur
bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen**

PROF. DR. H.-P. SCHARF¹, DIPL.-MATH. S. WITTE², DR. K. STREITBERGER³,
PD DR. U. MANSMANN², DR. C. WOLLERMANN², PROF. DR. J. KRÄMER⁴,
PROF. DR. N. VICTOR²

¹Klinikum der Stadt Mannheim,

²Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg,

³Klinik für Anästhesiologie der Universität Heidelberg,

⁴Orthopädische Universitätsklinik der Universität Bochum

Englische Fassung unter Mitarbeit von Dr. A. Kurz

Heidelberg, Februar 2003

Impressum:

Reihentitel: Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie,
Universität Heidelberg

Herausgeber: Prof. Dr. Norbert Victor

Anschrift: Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

Druck: Hausdruckerei der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

elektronischer Bezug: <http://www.biometrie.uni-heidelberg.de>

ISSN: 1619-5833



Prüfplan GERAC (= German Acupuncture Trials)

Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen:

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie

Version vom 10.7.2002

Die Informationen in diesem Protokoll sind vertraulich zu behandeln. Sie dienen zur Information des Prüfers, seiner Mitarbeiter, der Ethikkommission und der Patienten im Rahmen der Aufklärung.

Autoren des Prüfplans:

- Prof. Dr. J. Krämer
- PD Dr. U. Mansmann
- Prof. Dr. H.-P. Scharf
- Dr. K. Streitberger
- Prof. Dr. N. Victor
- Dipl. Math. S. Witte
- Dr. C. Wollermann

Verantwortliche Personen

Leiter der klinischen Prüfung und Mitglied der Studienleitung

Name Prof. Dr. Hanns-Peter Scharf (Orthopädie)
Adresse Klinikum der Stadt Mannheim
Direktor der Orthopädischen Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer
Ort D-68167 Mannheim
Tel / Fax T: 0621-383-4506 / F: 0621-383-4549
e-mail hanns-peter.scharf@ortho.ma.uni-heidelberg.de

weitere Mitglieder der Studienleitung (Principal investigators)

Name Prof. Dr. Jürgen Krämer (Orthopädie)
Adresse Orthopädische Universitätsklinik, Josefs-Krankenhaus
Gudrunstraße 5
Ort D-44791 Bochum
Tel / Fax T: 0234-509-2511 / F: 0234-509-2508
e-mail juergen.kraemer@ruhr-uni-bochum.de

Name Dr. Konrad Streitberger (Akupunktur)
Adresse Klinik für Anaesthesiologie
Im Neuenheimer Feld 110
Ort D-69120 Heidelberg
Tel / Fax T: 06221-56-6355 / F: 06221-56-5345
e-mail konrad.streitberger@web.de

Name Prof. Dr. Norbert Victor (Biometrie, Federführung)
Adresse Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI)
Im Neuenheimer Feld 305
Ort D-69120 Heidelberg
Tel / Fax T: 06221-56-4140 / F: 06221-56-4195
e-mail victor@imbi.uni-heidelberg.de

Biometrie

Name PD Dr. Ulrich Mansmann (verantwortlich)
Adresse IMBI
Im Neuenheimer Feld 305
Ort D-69120 Heidelberg
Tel / Fax T: 06221-56-4128 / F: 06221-56-4195
e-mail mansmann@imbi.uni-heidelberg.de

Name Dipl. Math. Steffen Witte (Projektmanagement)
Adresse IMBI
Im Neuenheimer Feld 305
Ort D-69120 Heidelberg
Tel / Fax T: 06221-56-4371 / F: 06221-56-4195
e-mail witte@imbi.uni-heidelberg.de

Name Dr. Christine Wollermann (Site-Management)
Adresse IMBI
Im Neuenheimer Feld 305
Ort D-69120 Heidelberg
Tel / Fax T: 06221-56-4729 / F: 06221-56-4195
e-mail cwoll@imbi.uni-heidelberg.de

Monitoring

Name Verbund von Koordinierungszentren für Klinische Studien

Meldung schwerwiegender und unerwarteter unerwünschter Ereignisse an:

Abteilung für Biometrie, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik

Projektmanagement GERAC-Studie

Ruprecht-Karls-Universität

Im Neuenheimer Feld 305

D-69120 Heidelberg

Tel: 06221-56-5500 (im Notfall) Fax: 06221-56-4195

Für die Screening-Meldung der Patienten kontaktieren Sie bitte:

Screening-Zentrale Bochum

Verantwortlich: Prof. Dr. J. Trampisch

Tel: 0234-3227790 (im Notfall) Fax: 0234-3208927

Die Randomisation wird durchgeführt von:

Abteilung Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum

Verantwortlich: Prof. Dr. J. Trampisch

Tel: 0234-3227790 (im Notfall) Fax: 0234-3208928

Die Telefoninterviews werden durchgeführt von:

Erfassungszentrale für die Zielkriterien (EZZK)

Verantwortlich: Prof. Dr. med. C. Maier

BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik

Abteilung für Schmerztherapie

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

D-44789 Bochum

Tel: 0234-302-6366 Fax: 0234-302-6367

christoph.maier@ruhr-uni-bochum.de

Bei Fragen zum Studienablauf kontaktieren Sie bitte:

Gerac Call-Center (montags bis freitags 9:00 bis 17:00 h) in Bochum

Tel: 0234-322-8882 Fax: 0234-320-9988

1. Inhaltsverzeichnis

1.	INHALTSVERZEICHNIS	5
2.	ZUSAMMENFASSUNG	8
3.	STUDIENABLAUF FÜR EINEN PATIENTEN	10
4.	ABKÜRZUNGEN	11
5.	EINLEITUNG	12
5.1.	GONARTHROSE.....	13
5.1.1.	<i>Pathophysiologie</i>	14
5.1.2.	<i>Therapie</i>	14
5.2.	AKUPUNKTUR	15
5.2.1.	<i>Stand der Forschung</i>	15
5.2.2.	<i>Akupunktur bei Gonarthrose</i>	17
6.	ZIELSETZUNG DER STUDIE	19
6.1.	HAUPTZIELE DER STUDIE	19
6.2.	NEBENZIELE DER STUDIE	19
7.	STUDIENDESIGN	20
7.1.	HAUPTZIELKRITERIUM	20
7.2.	NEBENZIELKRITERIEN	20
7.3.	STUDIENDESIGN	22
7.4.	ORGANISATIONSSTRUKTUR.....	22
7.5.	AUSWAHL DER PRÜFZENTREN.....	23
7.6.	BEHANDLUNGSARTEN	23
7.7.	VERBLINDUNG UND RANDOMISATION.....	24
7.8.	BEHANDLUNGSDAUER.....	24
8.	AUSWAHL DER PATIENTEN	25
8.1.	FALLZAHL	25
8.2.	EINSCHLUSSKRITERIEN	25

8.3.	AUSSCHLUSSKRITERIEN	26
8.4.	INDIVIDUELLE ABBRUCHKRITERIEN	27
9.	BEHANDLUNG DER PATIENTEN	29
9.1.	BESCHREIBUNG DER VERUM-AKUPUNKTUR	29
9.1.1.	<i>Punktauswahl</i>	29
9.1.2.	<i>Durchführung</i>	32
9.1.3.	<i>Kommunikation mit den Patienten</i>	33
9.1.4.	<i>Krankengymnastik</i>	33
9.2.	BESCHREIBUNG DER SHAM-AKUPUNKTUR	33
9.2.1.	<i>Punktauswahl</i>	33
9.2.2.	<i>Durchführung</i>	34
9.2.3.	<i>Kommunikation mit den Patienten</i>	34
9.2.4.	<i>Krankengymnastik</i>	34
9.3.	BESCHREIBUNG DER STANDARDTHERAPIE	34
9.3.1.	<i>Kommunikation mit den Patienten</i>	34
9.3.2.	<i>Krankengymnastik</i>	35
9.4.	VORHERGEHENDE UND BEGLEITENDE KRANKHEITEN	35
9.5.	BEGLEITENDE BEHANDLUNGEN	35
9.6.	PROTOKOLLVERLETZUNGEN UND THERAPIEVERSAGER	36
9.7.	ZEITLICHER ABLAUF FÜR EINEN PATIENTEN	37
10.	BEURTEILUNG DER WIRKSAMKEIT	41
10.1.	SPEZIFIKATION DER WIRKSAMKEITSPARAMETER	41
10.2.	SPEZIFIKATION DER HYPOTHESEN	41
10.3.	ERHEBUNG DER WIRKSAMKEITSPARAMETER	41
11.	BEURTEILUNG DER SICHERHEIT	42
11.1.	SPEZIFIKATION DER SICHERHEITSPARAMETER	42
11.2.	ERHEBUNG DER SICHERHEITSPARAMETER	42
11.3.	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE UND BERICHT-PROZEDUREN	42
11.3.1.	<i>Definitionen</i>	42
11.3.2.	<i>Einteilung nach dem Schweregrad</i>	42
11.3.3.	<i>Einteilung nach dem kausalen Zusammenhang</i>	43
11.3.4.	<i>Erfassungszeitraum für UE</i>	43

11.3.5.	<i>Maßnahmen bei schwerwiegenden UE</i>	43
11.3.6.	<i>Zu erwartende unerwünschte Ereignisse</i>	43
12.	STATISTISCHE METHODEN	45
12.1.	DESKRIPTION.....	45
12.2.	STATISTISCHE VERFAHREN	45
12.3.	FALLZAHLPLANUNG	48
12.4.	ABBRUCH DER STUDIE	49
12.5.	BEHANDLUNG VON FEHLENDEN DATEN UND VON DROP-OUTS	49
13.	MONITORING UND AUDITIERUNG	50
13.1.	STUDIEN MONITORING	50
13.2.	AUDITS.....	51
14.	ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE	52
14.1.	PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	52
14.2.	STUDIENPROTOKOLL AMENDMENTS	52
	VOTEN DER IECs ZUM STUDIENPROTOKOLL	52
14.4.	FORTLAUFENDE INFORMATIONEN FÜR DIE ETHIK-KOMMISSION (IEC)	53
14.5.	VERSICHERUNGEN.....	53
14.6.	DATENSICHERHEIT	53
15.	DOKUMENTATION UND DATAMANAGEMENT	54
16.	STUDIENDAUER UND –ABLAUF	55
17.	UNTERSCHRIFTEN	56
18.	LITERATUR	58
19.	ANHANG	63
	DEKLARATION DES WELTÄRZTEBUNDES VON HELSINKI.....	63
	ORGANISATIONSSHEMA DES MODELLVORHABENS	68
	PATIENTENAUFKLÄRUNG, PATIENTENEINVERSTÄNDNIS- UND DATENSCHUTZERKLÄRUNG.....	69

2. Zusammenfassung

1. Titel

Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen

2. Zielsetzung

Hauptziel der Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer standardisierten Körperakupunktur (Verum-Akupunktur) gegenüber einer standardisierten Sham-Akupunktur und einer Standardtherapie bezüglich Schmerz und Funktionalität 26 Wochen nach Behandlungsbeginn.

3. Design

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, bezüglich der Akupunkturart einfachblinde, dreiarmlige, klinische Studie im Parallel-Gruppen-Design. Studiendauer: 10/2001 bis 7/2004.

Auftraggeber

4. Auftraggeber

Fünf Bundesverbände gesetzlicher Krankenkassen (AOK, BKK, IKK, BLK, SKK, Knappschaft)

5. Population / Indikation

Über 40jährige Gonarthrose Patienten (röntgenologisch nachgewiesen, Kellgren 2 oder 3) mit mindestens sechs Monate andauernden chronischen Knieschmerzen (gemäß den ACR-Kriterien).

6. Fallzahl

Wenigstens 300 Patienten pro Behandlungsarm, rekrutiert in ca. 50 über das Bundesgebiet verteilten Zentren.

7. Behandlung

Eigentliche Prüftherapie ist eine standardisierte Verum-Akupunktur. In der ersten Kontrollgruppe wird eine standardisierte Sham-Akupunktur durchgeführt, die zweite Kontrollgruppe erhält eine Standardtherapie mit Diclofenac oder Rofecoxib (Vioxx®). Alle Patienten erhalten begleitend Krankengymnastik.

8. Hauptzielkriterium

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wird der WOMAC (Schmerz und Funktionalität) zentral von verblindeten Interviewern erfasst.

9. Sicherheitsuntersuchung

Die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen werden als Sicherheitsparameter verwendet.

10. Statistische Methoden

Die Auswertung erfolgt nach dem ITT Prinzip. Es wird eine logistische Regressionen für das Hauptzielkriterium gerechnet. Für die Paarvergleiche findet das Abschlusstestprinzip Anwendung. Damit wird der globale Fehler erster Art von 5% garantiert.

11. Behandlungsdauer und Zeitablauf

Die Gesamtdauer der Behandlung und der Nachbeobachtung beträgt 26 Wochen. Vor Behandlungsbeginn wird der WOMAC erhoben. Die Behandlung findet (im wesentlichen) in den ersten 6 Wochen statt. Die Werte für das Hauptzielkriterium in der 26. Woche werden zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen.

3. Studienablauf für einen Patienten

Tabelle 1: Zeitablauf für einen Patienten, Bezugspunkt (Nullpunkt) ist die Randomisation.

Aktion ↓ / Woche →	-2	-1	0	1	2-6	7	?	13	26
Screening	X								
Ein-/Ausschluss- Kriterien Teil 1	X								
Telefoninterview:									
WOMAC		X						X	X
GPA						X		X	X
SF12		X						X	X
Von Korff		X						X	X
Verblindungsfrage									X
Compliance-Frage									X
Ein-/Ausschluss- Kriterien Teil 2			X						
Randomisation			X						
TCM-Anamnese	X								
Behandlungen				2X	8X		5x		
Abschlussuntersuchung									X
UE			x	x	...		x		x

X = obligatorisch, x = ggf., ?=es können max. fünf Termine zur Akupunktur eingeschoben werden, Detailbeschreibung der einzelnen Aktionen siehe Abschnitt 9.7

4. Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AMIB	Abteilung Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum
AU	Arbeitsunfähigkeit
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation / Monitoringzentrum
EZZK	Erfassungszentrale für die Zielkriterien in Bochum
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Global Patient Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IEC	Independent Ethics Committee / Ethik-Komitee
ISAB	Independent scientific advisory board
IMBI	Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
MPG	Medizin-Produkte-Gesetz
NIH	National Institut of Health
RCT	Randomised Clinical Trial
SF12	Short Form 12
SOP	Standard Operating Procedure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
UE	unerwünschtes Ereignis
WOMAC	Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

5. Einleitung

Obwohl die Behandlung chronischer Schmerzen mit Akupunktur in Deutschland verbreitet ist, ist eine analgetische Wirksamkeit der Akupunktur nicht allgemein anerkannt. Mit Beschluss vom 16.10.2000 hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die Erstattungsfähigkeit der Akupunktur eingeschränkt: Erstattungsfähig ist Akupunktur nur noch in den Indikationen "chronische Kopfschmerzen", "chronische LWS-Beschwerden" und "chronische osteoarthritische Schmerzen", soweit die Behandlung in sogenannten Modellvorhaben erfolgt. Modellvorhaben in diesem Sinne müssen kontrollierte Studien zum Vergleich einer "Verum-Akupunktur" mit einer "Placebo-" bzw. "Scheinakupunktur" und gegebenenfalls einen Vergleich mit einer Standardtherapie vorsehen.

Der AOK-Bundesverband hat mit der Ruhr-Universität Bochum eine Vereinbarung getroffen, in der die Durchführung und wissenschaftliche Begleitung eines solchen Modellvorhabens zur ärztlichen Versorgung mit Akupunktur geregelt wird. Diesem Vertrag sind später der BKK Bundesverband, der IKK Bundesverband, die Bundesknappschaft, der Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen (BLK) und der See-Krankenkasse (SKK) beigetreten. Die Ruhr-Universität Bochum vertritt in diesem Vertrag den Forschungsverbund der vier unten genannten regionalen Studienzentralen, die gemeinsam das Modellvorhaben durchführen. Das Modellvorhaben wird verantwortlich von einem Leitungsgremium gesteuert. Das Organisationsschema des Vorhabens ist als Anlage beigefügt.

Im Rahmen dieses Modellvorhabens wird in einer Kohortenstudie die Einschätzung der Wirksamkeit einer Akupunkturbehandlung durch die Patienten und durch den behandelnden Arzt beobachtet und dokumentiert; verantwortlich für die Kohortenstudie ist die AMIB.

Eingebettet in die Kohortenstudie sind vier kontrollierte randomisierte Studien zum Vergleich einer Verum-Akupunktur mit einer Sham-Akupunktur und einer Standardtherapie bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in den Indikation: Chronischer Spannungskopfschmerz, chronische Migräne, chronische LWS-Beschwerden und chronische Schmerzen bei Gonarthrose.

Die vier kontrollierten Studien wurden von den vier unten aufgeführten Studienzentralen gemäß einem Masterstudienplan für das Modellvorhaben (www.amib.ruhr-uni-bochum.de/yes/Forschung) geplant und aufeinander abgestimmt. Die Protokolle wurden von dem Leitungsgremium des Modellvorhabens verabschiedet. Für jede der Studien ist eine eigene

Studienleitung benannt, die im Sinne von GCP als "principal investigator" für die Studie verantwortlich ist.

Regionale Studienzentralen für die vier Indikationen:

1. Spannungskopfschmerz:

Abteilung Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
der Ruhr Universität Bochum
Overbergstraße 17, 44801 B O C H U M

2. Migräne:

KKS Mainz, Obere Zahlbacher Str. 69, 55131 M A I N Z

3. LWS-Beschwerden:

KKS Marburg, Universitätsklinikum Marburg
Robert-Koch-Str. 7 a, 35037 M A R B U R G

4. Gonarthrose:

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
Im Neuenheimer Feld 305, 69120 H E I D E L B E R G

Die Abstimmung der vier kontrollierten Studien, die Datenhaltung für die vier Studien und gewisse sonstige zentrale Funktionen (z.B. Call Center) werden von der Abteilung Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum (AMIB) wahrgenommen.

Das vorliegende Studienprotokoll bezieht sich auf die unter 4. angeführte Studie bei chronischen Gonarthrose-Schmerzen.

5.1. Gonarthrose

Die Gonarthrose bezeichnet alle degenerativen Erkrankungen des Kniegelenkes (femoro-tibial und femoro-patellar), die, bei unterschiedlicher Ätiologie, durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkbinnenstrukturen wie Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel, sowie der periartikulärer Muskulatur zu einem progredienten schmerzhaften Funktionsverlust des Kniegelenkes führen. Epidemiologisch ist die Gonarthrose die häufigste Gelenkerkrankung, sie hat eine altersassoziiert steigende Prävalenz (je nach Studie 27-90% der über 60-Jährigen). Der schmerzhafteste Funktionsverlust des Kniegelenkes führt zu einer nachhaltigen Reduktion der Lebensqualität in allen Dimensionen. Durch die veränderten Altersstrukturen der modernen westlichen Gesellschaften erlangt die Gonarthrose deshalb eine

zusätzliche hohe sozialmedizinische Bedeutung. Die direkten Kosten der degenerativen Gelenkerkrankungen wurden 1995 auf 10.6 Milliarden DM geschätzt (Knutson, Lewold et al. 1994), (Felson 1988).

5.1.1. Pathophysiologie

Ätiologisch wird zwischen den primären, idiopathischen und den sekundären Gonarthrosen unterschieden. Während bei der idiopathischen Gonarthrose keine singuläre Ursache identifiziert werden kann, ist bei der sekundären Gonarthrose eine dominierende mechanische, posttraumatische, metabolische oder entzündliche Pathogenese nachweisbar.

Die aus unterschiedlichen Gründen entstehende Schädigung der Chondrocyten bzw. der Knorpelgrundsubstanz führt zu einer monotonen Reaktion des Kniegelenkes. Die Freisetzung von knorpelabbauenden Enzymen, die Veränderungen der mechanischen Knorpel Eigenschaften und der Untergang von Chondrocyten führen letztendlich zu einem Ungleichgewicht von Matrixsynthese und Abbau, das zu der fortschreitenden Zerstörung des Gelenkes führt.

Dieser Krankheitsverlauf wird von phasenweise auftretenden entzündlichen Perioden und den unspezifischen Reaktionen des Gelenkes begleitet, die dann zusammen das uniforme klinische Bild der Gonarthrose formen (Grifka 1997),(Puhl, Bernau et al. 2000).

5.1.2. Therapie

Die Behandlung der Gonarthrose kann nur initial und bei bekannter Ätiologie kausal erfolgen. Bei den meisten Patienten bleibt die Therapie bei unklarer Ätiologie, bzw. fortgeschrittenem Stadium der Arthrose symptomatisch. Die einzelnen Therapieformen werden symptom- und stadienorientiert eingesetzt und dienen in erster Linie der Analgesie und dem Funktionserhalt bzw. der Funktionsverbesserung (Grifka 1997).

Die konservative Behandlung umfasst die medikamentöse und die physikalische Therapie. Die schmerzhafteste Entzündungsreaktion des Kniegelenkes wird meist systemisch durch nichtsteroidale oder in einzelnen Fällen lokal durch steroidale Antiphlogistika behandelt. Insbesondere die nicht steroidal Antiphlogistika sind trotz ihrer Effizienz bei einer längerfristigen Behandlung mit relevanten unerwünschten Wirkungen behaftet.

Die lokale Gabe von steroidal Antiphlogistika ist mit relevanten Risiken für den Patienten verbunden. Die möglichen Folgen eines iatrogenen Gelenkinfektes sind schwerwiegend und können bis zum Verlust des Gelenkes führen.

Physikalische Maßnahmen wie Physiotherapie oder z.B. Thermotherapie sollen die Funktion des Gelenkes erhalten, bzw. verbessern. Ihre Wirksamkeit ist jedoch begrenzt und von der Compliance in besonderem Maße abhängig.

Operative Eingriffe sind entweder auf dem Boden eines klaren, ätiologisch orientierten Konzeptes oder bei fehlender Effizienz der konservativen Behandlung indiziert. Der alloarthroplastische Ersatz des Kniegelenkes ist bei fortgeschrittener Arthrose und älteren Patienten wegen seiner Effektivität als Therapie der Wahl zu betrachten. Bei jungen Patienten wird ihr Einsatz aber durch die begrenzte Haltbarkeit der verfügbaren Endoprothesen limitiert. Therapeutische Defizite bestehen deshalb insbesondere für Patienten im mittleren Lebensalter mit geringer oder mittelschwerer Gonarthrose bei noch befriedigender Kniegelenkfunktion und der Notwendigkeit einer längerfristigen analgetischen Therapie. Die Evaluation neuer Therapiekonzepte erscheint deshalb notwendig und gerechtfertigt (Stucki, Meier et al. 1996),(Grifka 1997),(Puhl, Bernau, Bohle, Brune, Gerhardt, Greitemann, Gunther, Heber, Hof, Holfelder, Noack, and Zeilhofer 2000).

5.2. Akupunktur

Akupunktur ist eine alte chinesische Behandlungstechnik (u.a. zur Schmerztherapie), in der mit dünnen Nadeln bestimmte Punkte des Körpers stimuliert werden. Die Behandlungsprinzipien entstammen der Traditionellen Chinesischen Medizin. Seit den 70er Jahren des 20ten Jahrhunderts wird die Akupunktur in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien mit naturwissenschaftlichen Methoden untersucht. Es gibt einige gut belegte Ansätze, die analgetische Wirkung der Akupunktur auf neurophysiologischer Ebene zu erklären. Die zunehmende Verbreitung der Akupunktur in Deutschland, vor allem im Bereich der Schmerztherapie zeigt, dass die Akupunktur von den Patienten positiv beurteilt wird. Dennoch konnten die bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien auf Grund widersprüchlicher Ergebnisse noch keinen eindeutigen Nachweis einer spezifischen analgetischen Wirkung der Akupunktur über einen Placeboeffekt hinaus erbringen. Deshalb wurden in einer NIH-Consensus-Conference zur Akupunktur (Anonymous 1998) weitere Studien zur Erforschung der Akupunktur gefordert.

5.2.1. Stand der Forschung

Es gibt zahlreiche experimentelle Studien, die sich mit der analgetischen Wirkung der Akupunktur befassen. Im folgenden werden die wichtigsten Erklärungsmodelle physiologischer Wirkmechanismen der Akupunktur als Ergebnisse aus experimentellen Studien kurz erläutert.

Als grundlegender Mechanismus der analgetischen Akupunkturwirkung wird eine periphere Nervenstimulation hauptsächlich durch A-delta-Fasern (Chung 1985) mit Einfluss auf verschiedene schmerzhemmende Systeme angenommen.

Eine zentrale Rolle spielt sicherlich die Aktivierung des absteigenden schmerzhemmenden Systems. Der Einfluss von Thalamus (Sumiya and Kawakita 1997) und Nucleus Raphe Magnus (Liu, Zhu et al. 1986) bei Akupunktur auf dieses System konnte experimentell gezeigt werden.

Bisher am besten untersucht ist wohl die Freisetzung von Endorphinen bei Akupunktur (Pomeranz and Campbell 1993), (Han and Terenius 1982). Es gibt zahlreiche tierexperimentelle Studien, die für eine Beteiligung des Opioid-Systems an der analgetischen Akupunkturwirkung sprechen. Die Akupunktur wurde dabei mit starker manueller Stimulation (Mayer, Price et al. 1977) oder mit elektrischer Reizung der Nadeln durchgeführt (He 1987), (Pomeranz and Chiu 1976).

Auch eine Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin als Transmitter im absteigenden schmerzhemmenden System konnte bei Akupunktur nachgewiesen werden (Mao, Ghia et al. 1980), (Das, Chatterjee et al. 1984), (Riederer, Tenk et al. 1975), (Takeshige, Sato et al. 1992).

Über die Gate-Control-Theorie (Melzack and Wall 1965), (Wall and Gross 1992) wird ein Teil der Akupunkturwirkung auch über die Aktivierung spinal hemmender Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks erklärt.

Mit der Entdeckung des Diffuse-Noxious-Inhibitory-Control-Systems (DNIC) können multisegmentale Einflüsse der Akupunktur erklärt werden (Bing, Villanueva et al. 1990), (Villanueva and Le Bars 1986). Demnach bewirkt jeder hautverletzende Reiz eine Aktivierung von hemmenden Schmerzbahnen im Rückenmark. Dabei ist allerdings die Lokalisation der Akupunkturpunkte vermutlich nicht entscheidend.

Bei Nadelung von Punkten in der Muskulatur kann eine Triggerpunktreizung zu einer deutlichen Entspannung der Muskulatur führen (Ghia, Mao et al. 1976), (Lewit 1979). Die Triggerpunkte zeigen eine hohe Übereinstimmung in der Lokalisation mit Akupunkturpunkten auf (Melzack, Stillwell et al. 1977).

Obwohl anhand der vorliegenden experimentellen Studien eine analgetische Wirkung der Akupunktur angenommen wird, kommen mehrere Meta-Analysen kontrollierter klinischer Studien zu keiner abschließenden Aussage zur Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Schmerzen.

Je nach Festlegung der Bewertungskriterien wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Ter Riet et al. beurteilten die Studienergebnisse entsprechend der methodischen Qualität und kamen zu der Schlussfolgerung, dass Akupunktur in der Schmerztherapie zweifelhaft bleibt (Ter Riet, Kleijnen et al. 1990). Bei vorrangiger Berücksichtigung der Therapiequalität in der Studienbewertung durch Molsberger und Böwing (Molsberger and Böwing 1997) wurde die

Akupunkturwirkung positiv beurteilt. Aus einer weiteren Meta-Analyse von Richardson und Vincent wurde ein gutes Ergebnis für die Kurzzeiteffekte der Akupunktur gefolgert. Dabei fehlten allerdings eindeutig definierte Bewertungskriterien (Richardson and Vincent 1986). Patel et al. untersuchten ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien. Dabei zeigte sich die Tendenz, dass Studien mit Akupunkturbehandlungen nach traditionellen chinesischen Regeln erfolgreichere Ergebnisse erzielten, als Studien mit Behandlungen mit festgelegten standardisierten Punkten. Als Erklärung könnte neben einer besseren Effektivität der klassischen Akupunktur allerdings auch eine schlechtere methodische Qualität dieser Studien herangezogen werden (Patel, Gutzwiller et al. 1989). In einer neueren Arbeit analysierten Ezzo et al. 51 randomisierte Studien für den Indikationsbereich „chronischer Schmerz“ (Dauer länger als drei Monate) (Ezzo, Berman et al. 2000). Obwohl ein Ergebnis der Analyse war, dass Behandlungen mit mehr als sechs Sitzungen zur Linderung der Schmerzsymptomatik führen, kommen die Autoren insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz für eine Wirksamkeit im Vergleich zu einer Sham-Akupunktur (oder auch zu gar keiner Behandlung) gering ist.

5.2.2. Akupunktur bei Gonarthrose

Gonarthrose fällt in der traditionellen chinesischen Medizin in den Bereich der Bi-Syndrome. Darunter werden schmerzhafte Erkrankungen der Gelenke verstanden. Bei diesen Erkrankungen ist das Therapiekonzept relativ einfach strukturiert und deshalb gut zu standardisieren und leicht zu lernen. In erster Linie werden schmerzhafte lokale Akupunkturpunkte behandelt. Zusätzlich können zur Verbesserung des Therapieerfolges auch Fernpunkte entsprechend der Meridianverläufe oder der individuellen Symptomatik des Patienten verwendet werden. Primäres Behandlungsziel der Akupunktur liegt in der Schmerzreduktion, die sich sekundär auch positiv auf die Funktion und Beweglichkeit des Kniegelenkes sowie auf die Befindlichkeit des Patienten auswirken kann.

In einer NIH-Consensus-Conference zur Akupunktur 1997 (Felson, Lawrence et al. 2000) wurden Hinweise zur Wirksamkeit der Akupunktur bei Arthrose anerkannt. Eine eindeutige Evidenz zur Wirksamkeit konnte aber auf Grund nur weniger kleiner methodisch schwacher Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen nicht bestätigt werden.

Eine ältere Studie mit 40 Patienten ergab zwischen Sham-Akupunktur und Verum-Akupunktur keinen signifikanten Unterschied in der Behandlung von Arthrose verschiedener Gelenke (Gaw, Chang et al. 1975).

Speziell zu gonarthrosebedingten Schmerzen gibt es kaum Akupunkturstudien. In zwei Studien wurde durch Akupunktur zusätzlich zur Standardtherapie ein signifikant besseres Ergebnis als

nur mit Standardtherapie erzielt (Berman, Singh et al. 1999), (Christensen, Iuhl et al. 1992). Bisher gibt es zwei Studien zur Behandlung der Gonarthrose, in denen Akupunktur gegen Sham-Akupunktur getestet wurde. In der einen Studie wurde bei 20 Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden (Takeda and Wessel 1994). Die andere Studie zeigte dagegen einen signifikanten Unterschied in einer Verbesserung um 50% auf der Visuellen Analog Skala (VAS) bei einem Vergleich von Akupunktur bei 71 Patienten und Sham-Akupunktur bei 26 Patienten (Molsberger, Böwing et al. 1994).

Insgesamt kann mit diesen Studien keine abschließende Aussage zu der Wirksamkeit der Akupunktur bei Gonarthrose getroffen werden.

Zwei große Studien zur Behandlung der Gonarthrose sind in den USA zur Zeit in Planung. In Philadelphia soll in einer zweiarmigen randomisierten Studie mit 169 Patienten pro Gruppe Akupunktur plus Physiotherapie gegen Placebo-Akupunktur plus Physiotherapie geprüft werden (Farrar 2001, Persönliche Mitteilung). In einer weiteren dreiarmigen Studie in Baltimore soll an insgesamt 570 Patienten Akupunktur gegen Sham-Akupunktur und gegen eine Kontrollgruppe ohne Akupunktur getestet werden (Lao, Ezzo et al. 2001). Um eine internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird das Design in diesem Protokoll an die Designs dieser beiden Studie so weit wie möglich angeglichen.

6. Zielsetzung der Studie

Ziel der Studie ist die Beurteilung

- der Wirksamkeit (bezüglich Schmerz und Funktionalität) und
- der Befindlichkeit des Patienten,

nach einer standardisierten Form der Körperakupunktur in der Behandlung von gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen im Vergleich zu einer Sham-Akupunktur mit Stechen an definierten Nicht-Akupunkturpunkten und im Vergleich zu einer Standardtherapie,

- sowie ein Vergleich der Sicherheit der drei Behandlungsschemata.

6.1. Hauptziele der Studie

Hauptziele der Studie sind die Beurteilung der Wirksamkeit einer standardisierten Körperakupunktur (Verum-Akupunktur) gegenüber einer Sham-Akupunktur und einer Standardtherapie bezüglich Schmerz und Funktionalität des Patienten 26 Wochen nach Behandlungsbeginn.

Folgende Globalhypothese wird geprüft:

„Besteht zwischen den drei Behandlungen (Verum-Akupunktur, Sham-Akupunktur bzw. Standardtherapie) 26 Wochen nach Behandlungsbeginn ein Unterschied bezüglich Schmerz und Funktionalität?“

6.2. Nebenziele der Studie

- Beurteilung der Wirksamkeit (Schmerz und Funktionalität) nach Beginn der 13. Woche
- Beurteilung der Befindlichkeit nach Beginn der 7., 13. und 26. Woche
- Beurteilung von gesundheitsökonomischen Aspekten der Therapien
- Beurteilung der Sicherheit der Therapien

7. Studiendesign

7.1. Hauptzielkriterium

Das Hauptzielkriterium ist die Erfolgsrate basierend auf dem Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) (Bellamy, Buchanan et al. 1988), wobei eine Verbesserung um 36% (Goldsmith, Boers et al. 1993) vom Ausgangswert vor Therapie zu dem Endwert 26 Wochen nach Therapiebeginn als Therapieerfolg gewertet wird.

Erläuterungen zum WOMAC-Score (Zustandserfassung)

Der WOMAC-Score ist ein kombinierter Funktions- und Schmerzscore, der 24 Fragen enthält, davon beziehen sich fünf auf die Schmerzintensität, zwei auf die Steifigkeit und 17 auf die Funktion eines Kniegelenkes. Bei einem erkrankten Knie erfolgt die WOMAC Erhebung für das erkrankte Knie. Bei zwei erkrankten Knien von denen nur ein Knie das ACR-Kriterium und Kellgren 2 oder 3 erfüllt, wird das betroffene Knie betrachtet. Sind beide Knie gemäß den Einschlusskriterien (ACR und Kellgren 2 oder 3) erkrankt, wird ein Knie zufällig für die Erfassung ausgewählt. Zu jeder Frage können sich die Patienten auf einer 11-Punkte Skala auch nach telefonischer Abfrage selbst einschätzen. Für diese Studie wird die validierte deutsche Version verwendet (Stucki, Meier, Stucki, Michel, Tyndall, Dick, and Theiler 1996).

Der WOMAC-Score ist ein in Amerika weit verbreiteter und validierter Score, der von der FDA und der ACR als Hauptzielkriterium für Arthrose-Studien akzeptiert wird (Bellamy, Kirwan et al. 1997). Durch die Verwendung des WOMAC-Scores ist eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Studie von Berman 1999 und den beiden geplanten großen Studien von Farrar 2001 und Berman (Ezzo, Hadhazy et al. 2001) gegeben (siehe auch www.ClinicalTrial.gov).

7.2. Nebenzielkriterien

- Erfolgsrate basierend auf der Veränderung des WOMAC vom Ausgangswert zum Wert nach Beginn der 13. Woche (36%ige Verbesserung gilt als Erfolg)
- Veränderung des WOMAC vom Ausgangswert zum Wert nach Beginn der 13. bzw. 26. Woche
- Erfolgsrate basierend auf dem GPA nach Beginn der 7., 13. bzw. 26. Woche nach Behandlungsbeginn; Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen (1, 2 oder 3 gilt als Erfolg auf der 6-Punkte-Skala)

- SF12 (Lebensqualität): Veränderung in den Befindlichkeitsprofilen und im Gesamtscore vom Ausgangswert zum Wert nach Beginn der 13. und 26. Woche.
- Von Korff Chronic Pain Score (Von Korff, Ormel et al. 1992): Dieses Instrument besteht aus einem Fragekomplex zum Messen der Intensität von chronischem Schmerz (3 Fragen → chronic pain score) und zum Messen der dadurch implizierten Beeinträchtigung (4 Fragen → impairment score).
- Anzahl der AU-Tage
- Analgetikaverbrauch
- Anzahl der Arztbesuche (zusätzlich zu den studienbedingten Arztbesuchen)
- Anzahl unerwünschter Ereignisse (siehe Punkt 11.3 des Studienprotokolls)
- Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Erläuterungen zum SF12 Erhebungsinstrument

Der SF12 besteht aus 12 Fragen zur Messung der Lebensqualität, die zu zwei Dimensionen (psychisch und physisch) zusammengefasst werden. Der SF12 ist eine 12-Fragen-Version des SF36, aus der sich Summenscores für die Komponenten körperliche und seelische Gesundheit ergeben (Bullinger and Kirchberger 1998).

Erläuterungen zum GPA (individuelle Befindlichkeitserfassung)

Collins et al. (2001) kommen in einer Meta-Analyse von 150 RCTs bei akutem Schmerz zu dem Ergebnis, dass die Bewertung der Therapie mit „very good“ oder „excellent“ im GPA gut mit komplexen Schmerzintensitätsparametern wie $50\% \max \text{TOTPAR}$ (Standardbegriff aus Schmerzstudien-Metaanalysen: Anzahl von Patienten, mit mindestens 50% der - in Abhängigkeit vom Ausgangsschmerz maximal erreichbarer - Schmerzlinderung (Moore, Gavaghan et al. 1998)) korrelierte, bzw. bei Berechnung der number-needed to treat (NNT) die gleichen Resultate erbrachte (Collins, Edwards et al. 2001). Das Globalmaß war insofern sogar aussagekräftiger als der Intensitätsscore, da sich hierin offenbar auch andere Effekte wie unerwünschte Ereignisse niederschlugen und der gesamte Verlauf der Behandlung durch den Patienten beurteilt wird.

Die Frage an den Patienten lautet:

„Wie beurteilen Sie heute die Wirksamkeit Ihrer (Akupunktur-)Behandlung der Gonarthrose?
Bitte vergeben Sie eine Note zwischen 1 = sehr gut bis 6 = ungenügend.

Sehr gut (1) - gut (2) - befriedigend (3) - ausreichend (4) - mangelhaft (5) - ungenügend (6)“

7.3. Studiendesign

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, bezüglich der Akupunkturart einfachblinde, dreiarmlige, klinische Studie im Parallel-Gruppen-Design mit verblindeter Erfassung des Hauptzielkriteriums.

7.4. Organisationsstruktur

Organisationseinheiten (vornehmlich) für das Modellvorhaben (siehe Abbildung im Anhang):

- Das **Leitungsgremium** (siehe Anhang) steuert das Modellvorhaben (Kohortenstudie sowie die vier RCTs) und verabschiedet die vier Studienprotokolle.
- Das **Independent scientific advisory board** (siehe Anhang) übernimmt die Beratung der Studienleitungen bezüglich eines möglichen Abbruchs und nimmt die Aufgaben und Pflichten eines Independent safety and data monitoring board (gemäß ICH- GCP) wahr. Das ISAB hat mindestens einmal im Jahr zu tagen.
- Der **Beirat** (siehe Anhang) berät das Leitungsgremium und die regionalen Studienzentralen in grundsätzlichen Fragen und kommentiert die Studienprotokolle.
- **Koordinierungszentrale des Modellvorhabens** ist die Abteilung Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie (AMIB) der Ruhr-Universität Bochum. Für die vier RCTs ist sie für die Betreuung des Datenbank-Servers, die Finanzverwaltung und das Call-Center sowie die Koordinierung und Abstimmung zwischen den vier Studien zuständig.
- Die **Randomisierungszentrale** ist eine zentrale Einrichtung für die Randomisierung aller Patienten der vier RCTs innerhalb des Modellvorhabens.
- Die **Erfassungszentrale für die Zielkriterien (EZZK)** ist für die telefonische Erfassung der Zielkriterien durch geschulte Interviewer und für die telefonische Randomisation in allen vier RCTs zuständig.

Organisationseinheiten für diese Studie:

- Die Aufgaben des **Leiters der klinischen Prüfung** nach den anzuwendenden Paragraphen des AMG nimmt Prof. Dr. H.-P. Scharf wahr.
- Die **Studienleitung** (steering committee) nimmt die Aufgaben des principle investigators nach GCP wahr.

- Die **regionale Studienzentrale** in Heidelberg (IMBI) übernimmt die Aufgaben: Studienplanung, Erstellung des Prüfarztordners mit allen studienrelevanten Dokumenten, Data-Management, Auswertung und Berichterstellung.
- Der **KKS Verbund** übernimmt das Monitoring.
- Die **Prüfzentren** führen die Rekrutierung und Behandlung der Patienten sowie die für die Studie notwendige Dokumentation durch.

7.5. Auswahl der Prüfzentren

Folgende Voraussetzungen müssen von den Prüfzentren bzw. Prüfärzten erfüllt werden:

- Teilnahme am Modellvorhaben
- Mindestens 140 Std. Ausbildung (A-Diplom) bei einer der anerkannten Akupunktur-Gesellschaften. Die Voraussetzung ist schriftlich nachzuweisen und zu dokumentieren.
- Mindestens 2 Jahre Akupunkturerfahrung.
- Möglichkeiten zur konservativen Standardtherapie wie im folgenden beschrieben.
- Erfolgreiche Teilnahme an einem Schulungsseminar vor Studienbeginn mit den Inhalten: Einführung in die Studie, Diagnostik, Randomisationsverfahren, Studientherapien und Dokumentation.
- Es ist zu erwarten, dass mindestens 24 Patienten innerhalb von zwei Jahren eingebracht werden können.
- Das Prüfzentrum sollte an maximal zwei der vier RCTs teilnehmen und zwar nicht gleichzeitig an einer orthopädischen und einer neurologischen Studie. Ausnahmen sind bei großen Schmerzzentren möglich.

Die Prüfzentren werden von den regionalen Studienzentralen (Bochum, Heidelberg, Mainz, Marburg) und den regionalen KKS rekrutiert.

7.6. Behandlungsarten

Die Studie umfasst drei verschiedene Behandlungsarten: Verum-Akupunktur, Sham-Akupunktur und eine Standardtherapie (siehe Abschnitte 9.1, 9.2, 9.3). Eine Begründung für die Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie liefert (Hamerschlag and Morris 1997).

7.7. Verblindung und Randomisation

- Verblindung des Patienten: Der Patient ist bezüglich der Akupunkturart (Verum- oder Sham-Akupunktur) verblindet; in einem Telefoninterview äußert der Patient seine Vermutung in welcher Akupunkturtherapiegruppe er ist (Verblindungsfrage, siehe 9.7). Dies ist bezüglich der Standardtherapie nicht möglich.
- Verblindung des Arztes: Der behandelnde Arzt kann nicht verblindet sein, da er die Therapieform kennen muss.
- Verblindung bei der Erfassung des Zielkriteriums: WOMAC, GPA und SF12 werden durch ein telefonisches Interview von der EZZK erfasst, wobei dem Interviewer die Therapieform des Patienten nicht bekannt ist.
- Randomisierung: Eine zur Verschwiegenheit verpflichteten Person in der Randomisierungszentrale führt eine 1:1:1 Block-Randomisierung durch, die nach dem Zentrum stratifiziert ist. Die Randomisierungsliste wird verschlossen aufbewahrt. Da der behandelnde Arzt die Behandlung kennt, ist ein schneller Zugriff auf den Randomisierungscode im Notfall nicht notwendig. (Ablauf der Randomisation siehe Abschnitt 9.7.)
- Entblindung: Eine aktive Entblindung des Patienten (dem Patienten wird die Behandlungsart mitgeteilt) darf nur auf dessen Wunsch durchgeführt werden. Die Entblindung ist zu dokumentieren.

7.8. Behandlungsdauer

Die Behandlungen sind in Abschnitt 9 detailliert dargestellt.

Die Behandlungsdauer für die Verum- und Sham-Akupunktur beträgt sechs Wochen. Bei Bedarf sollen zusätzlich fünf weitere Akupunktur-Behandlungen bis zur 12. Woche nach Behandlungsbeginn stattfinden, so dass die Behandlungsdauer sich verlängern kann.

Die Behandlungsdauer für die Standardtherapie beträgt sechs Wochen. Bei Bedarf sind auf Wunsch des Patienten zusätzlich fünf weitere Therapiekontakte bis zur 12. Woche nach Behandlungsbeginn möglich, wenn ein (beim Leitungsgremium hinterlegtes) Kriterium erfüllt ist. Dies wird durch das Telefoninterview in der 7. Woche ermittelt.

Die Nachbeobachtungszeit dauert bis zur 26. Woche nach Behandlungsbeginn.

8. Auswahl der Patienten

Die Studienpatienten werden von den Prüfzentren aus deren Klientel mit Kniebeschwerden rekrutiert. Es ist den Prüfzentren freigestellt, zusätzliche Patienten für die Studie anzuwerben.

Alle Patienten mit Kniebeschwerden, die während der Rekrutierungsperiode der Studie ein Prüfzentrum aufsuchen, sollen bezüglich der Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie befragt und - bei Interesse - auf (bedingte) Studieneignung überprüft werden (Ein- / Ausschlusskriterien, soweit ohne Röntgenbild feststellbar). Patienten, die nach diesen Kriterien studiengeeignet sind ("bedingt geeignet"), werden über die Studie, die Studientherapien, deren Möglichkeiten und Risiken aufgeklärt. Besteht nach der Aufklärung die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie, ist eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben (siehe Anhang). Für diese Patienten wird eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen veranlasst, falls kein Röntgenbild des Knies des letzten Jahres verfügbar ist. Beim nächsten Arztkontakt (etwa zwei Wochen später) werden die restlichen Ein- und Ausschlusskriterien anhand des Röntgenbildes und des Ergebnisses des zwischenzeitlichen Telefoninterviews geprüft und es wird endgültig über den Einschluss des Patienten in die Studie entschieden.

8.1. Fallzahl

In jeden der drei Behandlungsarme sind mindestens 300 Patienten einzubringen, somit sind insgesamt wenigstens 900 Patienten erforderlich. Von jedem Prüfzentrum sollen mindestens 24 Patienten mit Gonarthrose eingebracht werden. Es werden deshalb 10 bis 30 Prüfzentren für die Studie benötigt. Zur Begründung für die Fallzahl siehe Abschnitt 12.2.

8.2. Einschlusskriterien

- schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Mitglied bei einer am Modellvorhaben beteiligten Krankenkasse
- Alter über 40 Jahre
- chronischer Knieschmerz seit mindestens sechs Monaten, gemäß den ACR-Kriterien, siehe Tabelle 2 (Altman, Asch et al. 1986) an (mindestens) einem Knie
- röntgenologische Zeichen einer Gonarthrose am selben Knie mit Kellgren 2 oder 3 (Ravaud and Dougados 1997)

- Von Korff Chronic Pain Score ≥ 1
- Mindestscore des WOMAC: 3 Punkte (auf einer Skala von 0 bis 10)

Anmerkungen zu den Einschlusskriterien:

Tabelle 2: ACR-Kriterien

Knieschmerz + Osteophyten + mindestens 1 von 3: <ul style="list-style-type: none"> Alter > 50 Jahre Steifigkeit > 30 Minuten Krepitation

Der Kellgren und Lawrence Score ist ein akzeptiertes radiologisches Diagnostikum, um den Schweregrad der Gonarthrose einteilen zu können (Kellgren and Lawrence 1957), (Kellgren and Lawrence 1963).

Tabelle 3: Kellgren und Lawrence Score

Grad 0	Keine Veränderungen
Grad 1	Initiale Arthrose mit beginnenden Osteophyten an der Eminentia intercondylaris und den gelenkseitigen Patellapolen
Grad 2	Definitiver Nachweis von Osteophyten, mäßige Gelenkspaltverschmälerung, mäßige subchondrale Sklerosierung
Grad 3	Hälftige Verschmälerung des Gelenkspaltes, Entrundung der Femurkondylen, ausgeprägte subchondrale Sklerosierung und Osteophyten
Grad 4	Gelenkdestruktion mit ausgeprägter Verschmälerung bis Aufhebung des Gelenkspaltes. Zystische Veränderungen im Tibiakopf, Femurkondylen und Patella. Subluxationsstellung.

8.3. Ausschlusskriterien

Erkrankungen:

- Vorliegen einer systemischen Erkrankung des Bewegungsapparates (z.B. Erkrankungen des Rheumatischen Formenkreises, Morbus Paget)
- Epilepsie in der Vorgeschichte
- Knochentumor oder knochentumorähnliche Läsionen bzw. Metastasen
- Knochenfraktur im Bereich der unteren Extremitäten innerhalb der letzten drei Monate

- Akute bakterielle Entzündung des betroffenen Knies
- Hauterkrankungen im Akupunkturbereich, die eine Akupunktur nicht zulassen
- Internistische Erkrankungen mit Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit (reduzierter Allgemeinzustand, NYHA >II)
- schwere Gerinnungsstörungen oder Antikoagulation
- Osteonekrosen des betroffenen Kniegelenkes
- röntgenologische Zeichen einer Gonarthrose mit Kellgren 4
- Ischialgie oder andere neurologische Erkrankungen
- eine psychiatrische Erkrankung
- andere Schmerzzustände (außer gonarthrosebedingten Schmerzen) mit einer Einnahme von Analgetika in mehr als drei Tagen innerhalb der letzten vier Wochen

Behandlungen:

- Jemals gegen gonarthrosebedingte Beschwerden durchgeführte Behandlung mit Nadel-Körperakupunktur ODER jede Nadel-Körperakupunktur im letzten Jahr
- laufende Cortisontherapie
- Cortisoninjektionen in den letzten sechs Wochen

Sonstiges:

- Operation der betroffenen Extremität, die weniger als sechs Monate zurückliegt
- Indikation zu einem operativen Eingriff an der betroffenen Extremität in den nächsten sechs Monaten
- Schwangere oder stillende Patientinnen, Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch
- Analgetika-, Opiat- oder Drogenabhängigkeit
- Unfähigkeit, den Instruktionen im Rahmen der Studie zu folgen (mangelnde Sprachkenntnis, Demenz, Zeitmangel)
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- laufendes rentenbezogenes Entschädigungs- oder Widerspruchsverfahren

8.4. Individuelle Abbruchkriterien

Patienten können aus folgendem Grund aus der Studie ausscheiden.

- Der Patient zieht sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück oder wünscht die Studie abubrechen.

Die Behandlung eines Patienten kann aus folgenden Gründen abgebrochen werden

- Ein unerwartetes Ereignis erfordert ein medizinisches Vorgehen, welches mit dem Studienprotokoll nicht vereinbar ist.
- Eine unerwünschte Wirkung einer Begleitmedikation, die eine Weiterbehandlung nicht zulässt.
- Eine unzureichende Analgesie, die durch die zugelassene Behandlung in der Studie nicht hinreichend behandelt werden kann.

Es sollte in diesen Fällen aber versucht werden, die Abschlussuntersuchung durchzuführen und die Zielkriterien zu erheben.

9. Behandlung der Patienten

Die drei Behandlungen Verum-Akupunktur, Sham-Akupunktur und Standardtherapie werden jeweils durch Krankengymnastik (sechs Behandlungssitzungen zum Beispiel mit isometrischem Muskeltraining, Gangschule, Übungen mit Geräten) ergänzt.

9.1. Beschreibung der Verum-Akupunktur

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen für eine optimale Akupunkturbehandlung in klinischen Studien (Stux and Birch 2001), wurde ein Therapiestandard für die Verum-Akupunktur zur Behandlung der Gonarthrose festgelegt. Dabei wurden sowohl die Therapieempfehlungen der wichtigsten Lehrbücher in Deutschland ((Pothmann 1997), (Focks and Hillenbrand 2000), (Richter and Becke 1995), (Stux, Stiller et al. 1998), (Wühr 1988), (Hempfen 1998)) als auch die Therapiebeschreibungen der bisherigen Studien (Berman, Singh, Lao, Langenberg, Li, Hadhazy, Baretta, and Hochberg 1999), (Christensen, Iuhl, Vilbek, Bulow, Dreijer, and Rasmussen 1992), (Molsberger, Böwing, Jensen, and Lorek 1994), (Takeda and Wessel 1994) berücksichtigt. Außerdem wurde das Protokoll während der Entwicklung offen gelegt, so dass hilfreiche Kommentare (vor allem von den Herren Irnich und Stör) Eingang finden konnten.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein für die Akupunktur positives Ergebnis der Studie keine Aussage über die Optimalität der Behandlung darstellt, ein anderes Akupunkturschema könnte bessere (oder auch schlechtere) Ergebnisse liefern. Ebenso bedeutet ein negatives Ergebnis nicht, dass es kein anderes Akupunkturschema mit einer besseren Wirksamkeit gibt.

Wurde röntgenologisch beidseitig eine Gonarthrose diagnostiziert (Kellgren 2 oder 3) und die ACR-Kriterien liegen ebenfalls beidseitig vor, werden beide Knie nach dem beschriebenen Behandlungskonzept akupunktiert.

9.1.1. Punktauswahl

Die Auswahl der Akupunkturpunkte lässt sich unterteilen in Lokalpunkte und Fernpunkte und entspricht den therapeutischen Prinzipien der Akupunktur.

Für die Therapie chronischer Kniebeschwerden ist die Behandlung lokaler Akupunkturpunkte essentiell. Die wichtigsten und in der Literatur am häufigsten zitierten Lokalpunkte wurden deshalb für jede Behandlung als obligate und konstante Punkte festgelegt. Zusätzlich ist die Möglichkeit gegeben, weitere vom Patienten als schmerzhaft empfundene oder lokal

druckempfindliche Punkte zu behandeln. Diese Punkte werden als Ahshi-Punkte bezeichnet und müssen vor jeder Behandlung überprüft werden.

Die Behandlung von Fernpunkten ist vor allem bei akuten Beschwerden indiziert. Bei chronischen Beschwerden wird die Bedeutung von Fernpunkten sehr unterschiedlich beurteilt. Häufig werden chronische Kniebeschwerden nur mit Lokalpunkten behandelt. Dennoch gehört die Verwendung von Fernpunkten auch bei chronischen Erkrankungen zum therapeutischen Grundprinzip der Akupunktur. Die zu behandelnden Fernpunkte werden entsprechend der Schmerzlokalisierung und / oder der chinesischen Syndrom-Diagnostik ausgewählt und sind somit sowohl vom bevorzugten Therapiekonzept des Akupunkteurs als auch vom individuellen Patienten abhängig. Deshalb wird im Therapiestandard eine Auswahl der wichtigsten Fernpunkte zur Behandlung von Kniebeschwerden zur Verfügung gestellt, von denen bis zu zwei Fernpunkte für die Therapie bestimmt werden können.

Lokalpunkte:

- Für jede Behandlung obligate und konstante Punkte am betroffenen Knie (diese sind die in der Literatur auch in dieser Kombination am häufigsten genannten Punkte zur Behandlung von Kniebeschwerden).:
 - Ma 34, Ma 36,
 - Xiyan (Extra 32), (2 Nadeln)
 - MP 9, MP 10,
 - Gb 34.
- Nur in Ausnahmefällen können Punkte dieser Kombination weggelassen werden. Es muss genau dokumentiert und begründet werden welche Punkte weggelassen werden (z.B. Nadelung wird nicht toleriert, Entzündung oder Hautverletzung an Akupunkturpunkt).
- Bei jeder Behandlung wird zusätzlich das Knie und die angrenzende Muskulatur nach weiteren druckempfindlichen sogenannten Ahshi-Punkten untersucht. Ein bis vier dieser Ahshi-Punkte können (je Knie) zusätzlich zu den obligaten Punkten mit Akupunktur behandelt werden. Die Ahshi-Punkte können auch weiteren lokalen Akupunkturpunkten entsprechen: Le 7, Le 8, Ni 10, Bl 40, Gb 33. Die Lokalisation der Ahshi-Punkte kann bei jeder Sitzung geändert werden. Das genaue Vorgehen bei Aufsuchen und Stechen der Ahshi-Punkte wird in der Schulung gezeigt. Die Anzahl verwendeter Ahshi-Punkte muss jeweils dokumentiert werden.

Fernpunkte:

- Die Verwendung von Fernpunkten ist nicht obligat.

- Nur folgende Fernpunkte sind zugelassen: Di 4, Le 3, Ma 44, Ma 40, Bl 23, Bl 60, MP 5, MP 6, Ni 3, Ni 7, Di 15, Di 10, Dü 10, Dü 8, 3E 14, Lu 6.
- Von den zugelassenen Fernpunkten können durch den Akupunkteur insgesamt bis zu zwei Fernpunkte (ggf. beidseitig, d.h. maximal vier Nadeln) individuell entsprechend chinesischer Syndromdiagnose und Hauptschmerzlokalisierung zusätzlich zu den Lokalpunkten genadelt werden.
- Folgende Empfehlungen werden gegeben:
 - Bi-Syndrom “Feuchte Kälte”:
 - Zusammenfassung der Bi-Syndrome „Kälte und Feuchtigkeit“
 - entsteht hauptsächlich durch Feuchtigkeits- und Kälteexposition
 - Leitsymptome sind: starker bohrender Schmerz, Schweregefühl, Steifigkeit, Ruheschmerz, Linderung durch Wärme
 - Therapie jeweils beiderseits: MP 6 oder Ma 40 oder MP 5
 - Bi-Syndrom „Stagnation von Blut und Qi“:
 - Entstehung u.a. nach Trauma oder Überlastung, kann auch lange zurückliegen und klinisch nicht mehr im Vordergrund stehen
 - Leitsymptome sind: stechender punktueller Schmerz, schlechter bei Druck, Belastung und längerer Ruhe
 - Therapie: Le 3 beiderseits
 - Nieren-Schwäche:
 - Findet sich nach längerer Erkrankung und vermehrt bei älteren Menschen
 - Rücken und/oder Knieschmerz beiderseits
 - Symptome bei Nieren Yang Schwäche: Kälteempfindlichkeit im LWS-Bereich und der unteren Extremität, Frösteln, Blässe, Impotenz, Vigilanzschwäche, Erschöpfung
 - Symptome bei Nieren Yin Schwäche: Hitzegefühl, heiße Füße und Hände, Nachtschweiß, gerötete Wangen, Tinnitus, Schwindel
 - Therapie jeweils beiderseits: Ni 3 oder Ni 3 + Bl 23 oder Ni 7 oder Ni 7 + Bl 23
 - Allgemein analgetische Fernpunkte jeweils beiderseits:
 - Di 4 oder Ma 44 oder Bl 60
 - Entsprechend der Hauptschmerzlokalisierung maximal einen Achsenpunkt je ipsilateral:
 - Di 15 oder Dü 10 oder 3E14 an der Schulter oder

- Di 10 oder Dü 8 oder Lu 6 am Unterarm
- Die Auswahl der Fernpunkte sollte vor der ersten Akupunktursitzung festgelegt werden.
- Bei Bedarf können die Fernpunkte vor jeder weiteren Behandlung mit dokumentierter Begründung verändert werden.
- Außer den gelisteten Punkten dürfen keine weitere Fernpunkte eingesetzt werden. Weitere Punkte, die nach Meinung des Akupunkteurs indiziert wären, sollten mit Begründung notiert, dürfen aber nicht gestochen werden.

9.1.2. Durchführung

Vor Studieneintritt dokumentiert jeder Akupunkteur, welchen Ausbildungsstand er hat (A- oder B-Diplom? Welche Akupunkturgesellschaft? Wie viele Jahre Akupunkturpraxis?).

Bei jedem Patienten wird vor der ersten Akupunktursitzung eine spezielle Anamnese zu Dauer, Lokalisation und Charakter der Schmerzen, sowie Allgemeinbefinden erhoben.

Entsprechend dieser Anamnese kann der Akupunkteur eine TCM-Syndrom-Diagnose erstellen und festlegen, ob, bzw. welche Fernpunkte zusätzlich zu den Lokalpunkten genadelt werden sollen.

Ablauf der Akupunkturtherapie:

- Patient in Rückenlage liegend
- Aufsuchen der Akupunkturpunkte entsprechend der beschriebenen Punktauswahl anhand der anatomischen Beschreibung (Wühr 1988) und durch Palpation schmerzhafter Punkte (Ahshi-Punkte)
- Anzahl der Nadeln je behandeltem Knie ergibt sich aus der Beschreibung der Punktauswahl folgendermaßen:
 - Minimal Anzahl an Nadeln: $7 = 7 \text{ (lokal)} + 0 \text{ (Ahshi)} + 0 \text{ (Fernpunkte)}$, nur in Ausnahmefällen und mit Begründung weniger als 7
 - Maximal Anzahl an Nadeln: $15 = 7 \text{ (lokal)} + 4 \text{ (Ahshi)} + 4 \text{ (2 Fernpunkte beidseitig)}$
- Behandlung nach Hautdesinfektion mit sterilisierten Einmal-Stahlnadeln ohne Beschichtung, 30 x 0,3 mm oder 40 x 0,24 mm. Der Prüfarzt muss bei allen Patienten den gleichen Nadeltyp (Firma, Durchmesser, Länge) verwenden. Als Standard-Nadel wird 30 x 0,3 mm vorgeschlagen.
- Stichtiefe: 0,5 – 3,5 cm entsprechend der Lokalisation der Punkte (Wühr 1988).
- Nach dem Einstechen muss in der Verumgruppe versucht werden, ein DEQI auszulösen, anschließend manuelle Stimulation der Nadel, die noch zweimal während der Liegedauer wiederholt werden sollte.

- Liegedauer und Belassen der Nadeln: 20-30 Minuten
- Häufigkeit der Akupunktur: 10 mal innerhalb von sechs Wochen (mindestens ein Tag zwischen zwei Behandlungen und ca. zwei Behandlungen pro Woche), zusätzlich bei Erfüllung eines beim Leitungsgremium hinterlegten Kriteriums können auf Wunsch des Patienten fünf weitere Behandlungen bis zur 12. Woche folgen.

9.1.3. Kommunikation mit den Patienten

Folgende Richtlinien für die Kommunikation mit den Patienten zur Gewährleistung der Gleichbehandlung sollen im Rahmen der Studie beachtet werden:

- Erklärung vor der Therapie, dass das Einstechen der Nadel eventuell einen geringen Schmerzreiz auslösen kann und dass während der Behandlung verschiedene Sensationen wie Schwere-, Druck-, Wärme-Gefühl, elektrisierende Ausstrahlungen und in seltenen Fällen auch ziehende oder stechende Schmerzen auftreten können aber nicht auftreten müssen.
- Kommunikation auf minimal nötige Anweisungen und Erklärungen beschränken
- Patienten beschreiben lassen was sie spüren, ohne zu kommentieren
- keine Suggestivfragen (z.B. "Spüren Sie jetzt ein Ziehen oder Kribbeln?")

9.1.4. Krankengymnastik

Alle Patienten erhalten zusätzlich sechs mal Krankengymnastik.

9.2. Beschreibung der Sham-Akupunktur

Die Behandlung mit der Sham-Akupunktur wird einheitlich festgelegt. Um einen möglichst geringen unspezifischen physiologischen Reiz auszulösen, wird die Sham-Akupunktur an Nicht-Akupunkturpunkten am linken und rechten Bein mit minimaler Stichtiefe (höchstens 5 mm) durchgeführt.

9.2.1. Punktauswahl

Insgesamt zehn Punkte, jeweils beiderseits vier am Bein und einer am Arm. Dies gilt auch bei einseitiger Gonarthrose. Bei der Punktlokalisierung wird das chinesische Maß cun verwendet. Dabei entspricht 1 cun der Daumenbreite des Patienten.

- Ein Punkt zwischen Gallenblasen- und Magenmeridian an der hinteren Kante der Fibula 2 cun oberhalb des Malleolus lateralis, Stichrichtung zum Knie hin.
- Jeweils ein Punkt 2 cun und 6 cun oberhalb des Malleolus medialis auf der Mitte der Tibiavorderfläche intracutan ohne Periostkontakt, Stichrichtung zum Knie hin.

- Ein Punkt in der Mitte des Oberschenkels auf der Verbindungslinie von Patellamitte zu spina iliaca anterior superior, Stichrichtung zur Hüfte hin.
- Ein Punkt auf der höchsten Stelle des angespannten Musculus biceps brachii.

9.2.2. Durchführung

Die Durchführung der Sham-Akupunktur unterscheidet sich in folgenden Punkten von der Verumakupunktur:

- Lokalisation der Punkte (siehe oben) und geringere Stichtiefe von 1-5 mm
- Es darf keine manuelle Stimulation der Nadel durchgeführt werden.

Allgemeiner Ablauf, Verlängerung, Anamneseerhebung, Diagnostik und Kommunikation mit den Patienten muss genau wie bei der Verum-Akupunktur erfolgen.

9.2.3. Kommunikation mit den Patienten

Siehe Abschnitt 9.1.3.

9.2.4. Krankengymnastik

Alle Patienten erhalten zusätzlich sechs mal Krankengymnastik.

9.3. Beschreibung der Standardtherapie

- Zehn Therapiekontakte innerhalb von sechs Wochen (ca. zwei Therapiekontakte pro Woche und mindestens ein Tag zwischen zwei Therapiekontakten zwecks Zuwendungsgleichheit zu der Akupunkturgruppe) sollten angestrebt werden, zusätzlich bei Erfüllung eines beim Leitungsgremium hinterlegten Kriteriums können auf Wunsch des Patienten fünf weitere Therapiekontakte bis zur 12. Woche stattfinden
- Bis zu 150 mg/die Diclofenac bei Bedarf, alternativ Rofecoxib (Vioxx®) 25 mg/die, die Dauer ist nicht eingeschränkt (Studiendauer 26 Wochen)
- Bei gastrointestinalem Risiko nach Ermessen des Arztes zusätzlich Omeprazol (20 mg/die) oder Misoprostol (4 x 200 µg/die)

9.3.1. Kommunikation mit den Patienten

Die in Abschnitt 9.1.3. genannten Richtlinien für die Kommunikation mit den Patienten zur Gewährleistung der Gleichbehandlung sollen soweit möglich auch in der Standardtherapiegruppe beachtet werden:

- Erklärungen vor der Therapie
- Kommunikation auf minimal nötige Anweisungen und Erklärungen beschränken

9.3.2. Krankengymnastik

Alle Patienten erhalten zusätzlich sechs mal Krankengymnastik.

9.4. Vorhergehende und begleitende Krankheiten

Vorhergehende Krankheiten werden nur im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien erfasst. Begleitende Krankheiten während der Patient an der Studie teilnimmt, werden als unerwünschte Ereignisse erfasst.

9.5. Begleitende Behandlungen

Für alle Patienten während der Behandlungs- und Nachbeobachtungszeit explizit ausgeschlossen sind:

- Einnahme von Corticoiden
- Einnahme von sonstigen Analgetika außer Diclofenac und Rofecoxib (Vioxx®)
- Injektionen jeder Art im Bereich beider Beine
- Moxa, Schröpfen und Elektroakupunktur

Alle Patienten dürfen erhalten:

- Schuhzurichtungen wie Schuhaußenranderhöhung bei Varus-Gonarthrose
- Gehstock
- bei gastrointestinalem Risiko nach Ermessen des Arztes zusätzlich Omeprazol (20 mg/die) oder Misoprostol (4 x 200 µg/die)

Für alle Akupunktur-Patienten gilt:

- Während der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn sind bei Bedarf bis zu 150 mg/die Diclofenac, alternativ Rofecoxib (Vioxx®) bis zu 25 mg/die zugelassen. Ab der dritten Woche bis drei Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums in der 26. Woche darf maximal eine Gesamtdosis von 1000 mg Diclofenac (Tageshöchstosis 150 mg/die) oder eine Gesamtdosis von 175 mg Rofecoxib (Vioxx®) (Tageshöchstosis 25 mg/die) eingenommen werden. Die Einnahme muss mit Mengenangabe und Häufigkeit dokumentiert werden.
- In Fällen akuten Bedarfs ist als Notfallbehandlung während des gesamten Zeitraumes die Einnahme von bis zu 150 mg/die Diclofenac zugelassen (siehe Abschnitt: 9.6).

Der Prüfarzt sollte darauf hinweisen, dass die Einnahme von schmerzstillenden Medikamenten nur bei (wirklichem) Bedarf genommen werden sollte. Das gilt für alle Patienten insbesondere für die 3 Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums.

9.6. Protokollverletzungen und Therapieversager

Definition von Protokollverletzungen

- Ein- oder Ausschlusskriterien verletzt.
- Der explizite Wunsch des Patienten, die Therapie zu beenden.
- Der explizite Wunsch des Patienten, die Therapie zu wechseln.
- Das Nichteinhalten der Mindestanzahl von Behandlungssitzungen
- Anwendung explizit ausgeschlossener Behandlungen (siehe 9.5)
- Dosisüberschreitung in der Standardtherapie (siehe 9.3)
- Der Patient verweigert weitere Telefoninterviews.
- Der Patient ist telefonisch nach wiederholten Versuchen nicht erreichbar.
- Der Prüfarzt verstößt gegen das vorgegebene Akupunkturschema (siehe 9.1 und 9.2)

Definition von Therapieversager

Patienten, die einen der folgenden Gründe erfüllen, gelten als Therapieversager:

- ein Therapieerfolg gemäß 7.1 ist nicht gegeben
- Therapiewechsel (unabhängig vom Grund)
- Nichtvorliegen der Zielkriterien aus der 26. Woche (drop out) (siehe 12.5)
- Anwendung explizit ausgeschlossener Behandlungen (siehe 9.5) zur Therapie von gonarthrosebedingten Beschwerden
- Verwendung von Notfallmedikation (siehe 9.5)
- Dosisüberschreitung in der Standardtherapie (siehe 9.3)
- Einnahme von Diclofenac, Rofecoxib (Vioxx®) oder eine andere Schmerztherapie (z.B. Akupunktur) in den letzten drei Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums in der 26. Woche
- zusätzliche Durchführung einer Akupunkturtherapie außerhalb der beschriebenen Behandlungsschemata (siehe 9.1 und 9.2)

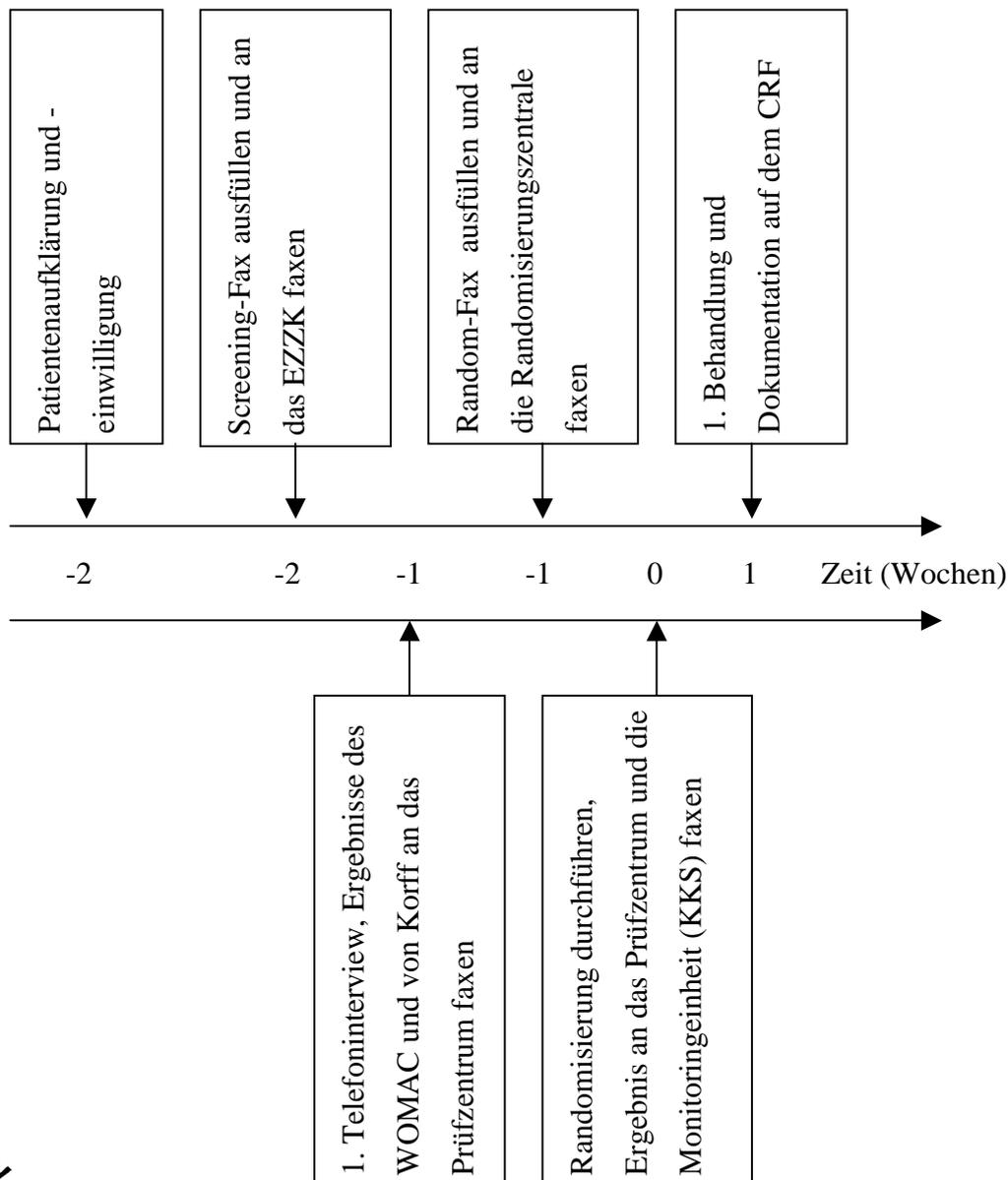
Speziell bei Akupunktur-Patienten:

- Ein Verstoß gegen folgende in 9.5 festgelegte Regel wird als Therapieversager gewertet.
„Während der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn sind bei Bedarf bis zu 150 mg/die Diclofenac, alternativ Rofecoxib (Vioxx®) 25 mg/die zugelassen. Ab der dritten

Woche bis drei Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums in der 26. Woche darf maximal eine Gesamtdosis von 1000 mg Diclofenac (Tageshöchstdosis 150 mg/die) oder eine Gesamtdosis von 175 mg Rofecoxib (Vioxx®) (Tageshöchstdosis 25 mg/die) eingenommen werden.“

9.7. Zeitlicher Ablauf für einen Patienten

Dieser Abschnitt gliedert den Studienablauf für den einzelnen Patienten und die notwendige Dokumentation und ist somit eine Gliederung für den CRF (siehe auch 3.). Die folgende Graphik verdeutlicht den Ablauf bis zur Aufnahme eines Patienten in die Studie. Die Randomisierungsanfrage (Random-Fax), die Randomisierung selbst und die 1. Behandlung sollten während eines Arztbesuches stattfinden.



Screening (-2. Woche)

- Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 8.2 und 8.3) prüfen
- Patientenaufklärung durchführen und schriftliche Information dem Patienten aushändigen
- Patienteneinverständniserklärung (siehe Anhang) unterschreiben lassen
- Röntgenbild des Kniegelenkes (der Kniegelenke) (bis zu einem Jahre alt): Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, Osteophyten, Geröllzysten, Entrundung der Femurkondylen
- ggf. Röntgenbild machen/veranlassen (bei vorliegendem Einverständnis zur Studie)
- Screening-Fax zum EZZK faxen, danach im Prüfarztordner ablegen, nicht im CRF
- spezielle TCM-Anamnese und Dokumentation der Syndrom-Diagnose
- Muster-Fragebogen für die Telefon-Interviews dem Patienten aushändigen
- Patiententagebuch dem Patienten mit Instruktionen aushändigen

Der Patient wird aufgefordert, das Patiententagebuch mit Angaben zu Art, Menge, Dosierung und Zeitpunkt der Begleitmedikation zu führen. Alle Beipackzettel verwendeter Arzneimittel sollen im Patiententagebuch gesammelt werden. Das Tagebuch soll dem Patienten als Gedächtnisstütze dienen.

Erstes Telefoninterview (-1. Woche)

- Telefoninterview von der EZZK (WOMAC, SF12, Von Korff Chronic Pain Score)
- Der Prüfarzt bekommt eine Mitteilung, wenn das Interview einen Ausschluss nötig macht.

Erster Therapiekontakt (in der 1. Woche)

- vor der Randomisierung: restliche Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 8.2 und 8.3) prüfen und dokumentieren ggf. Röntgenbild interpretieren (siehe oben), Ergebnisse des Telefoninterviews einfließen lassen, Random-Fax an die Randomisierungszentrale faxen
- Randomisation (Zeitpunkt 0, siehe Abschnitt 7.7) durch die Randomisierungszentrale, Bestätigung per Fax von der Randomisierungszentrale an das Prüfzentrum und den Monitor des betreuenden KKS.
- Anamnese: Indikation nach ICD 10, Datum der Erstdiagnose, Beweglichkeit (Neutral-Null-Methode), Gelenkerguss, bisherige Therapien, für die Studien relevante Begleitmedikation,
- In beiden Akupunktur-Gruppen:
 - Beschreibung der Akupunktur-Behandlung

- Behandlungsschema festlegen: Angabe der gewählten Punkte, Lateralität, Stichtiefe, ggf. Begründung der gewählten Punkte
- ggf. Wahl der Ahshi-Punkte
- In allen drei Gruppen:
 - Art der Behandlung
 - Begleittherapien
 - Festlegung der weiteren Behandlungstermine
- ggf. UE-Bogen:
 - Datum und Uhrzeit des erstmaligen und letztmaligen Auftretens
 - Dauer
 - Art des UE
 - Schweregrad: leicht / mäßig / schwer
 - Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit der Therapie: ja / nein
 - resultierende Maßnahmen
 - Wiederherstellung oder Persistenz
 - SUE: ja, nein
- ggf. SUE-Bogen

2. - 10. Therapiekontakt (1. - 6. Woche)

- weitere Behandlungen (9x), ggf. Wechsel der Fernpunkte, ggf. Wahl der Ahshi-Punkte
- Begleittherapien dokumentieren
- ggf. UE Bogen
- ggf. SUE Bogen

Evtl. weitere Therapiekontakte (7. - 26. Woche)

- maximal fünf weitere Akupunktur-Sitzungen oder Arztbesuche in der Standardgruppe
- ggf. UE-Bogen
- ggf. SUE-Bogen

Zweites bis viertes Telefoninterview (7. Woche, 13. Woche, 26. Woche)

- Telefoninterview von der EZZK (grundsätzlich: WOMAC, GPA, SF12). Folgende Ausnahmen:
 - In der 7. Woche wird der WOMAC und SF12 nicht erhoben.

- In der 26. Woche wird einmalig an alle Akupunkturpatienten die Verblindungsfrage gestellt.
- In der 13. und 26. Woche wird zusätzlich der Von Korff Chronic Pain Score erhoben.
- In der 26. Woche wird zusätzlich die Compliance-Frage gestellt, ob der Patient in den vergangenen drei Wochen Diclofenac oder Rofecoxib (Vioxx®) eingenommen hat.

Abschlussuntersuchung, Arztbesuch (26. Woche)

- Erfassung von:
 - Anzahl der Arztbesuche seit der letzten Visite
 - Patiententagebuch einsammeln
 - ggf. Abbruchgründe
- ggf. UE-Bogen
- ggf. SUE-Bogen

10. Beurteilung der Wirksamkeit

10.1. Spezifikation der Wirksamkeitsparameter

Als Wirksamkeitsparameter wird die Erfolgsrate basierend auf WOMAC (Bellamy, Buchanan, Goldsmith, Campbell, and Stitt 1988) verwendet, wobei eine Verbesserung um 36% (Goldsmith, Boers, Bombardier, and Tugwell 1993) vom Ausgangswert vor Therapie zu dem Endwert 26 Wochen nach Therapiebeginn als Therapieerfolg gewertet wird.

10.2. Spezifikation der Hypothesen

Folgende Global-Hypothese und die dazugehörigen Paarvergleichshypothesen werden formuliert (zum Vorgehen beim Testen siehe Abschnitt 12.2):

$H_0^{VA-SA-ST}$: Die Erfolgsraten der Verum-Akupunktur (VA), der Sham-Akupunktur (SA) und der Standardtherapie (ST) sind gleich.

H_0^{VA-SA} : Die Erfolgsrate der Verum-Akupunktur (VA) ist gleich der Erfolgsrate unter Sham-Akupunktur (SA).

H_0^{VA-ST} : Die Erfolgsrate der Verum-Akupunktur (VA) ist gleich der Erfolgsrate unter der Standardbehandlung (ST).

H_0^{SA-ST} : Die Erfolgsrate der Sham-Akupunktur (SA) ist gleich der Erfolgsrate unter der Standardbehandlung (ST).

10.3. Erhebung der Wirksamkeitsparameter

Der Hauptzielparameter (WOMAC) und die Nebenzieldparameter (SF12, GPA) werden telefonisch von der EZZK zentral erfragt und dokumentiert.

11. Beurteilung der Sicherheit

11.1. Spezifikation der Sicherheitsparameter

Sicherheitsparameter für die drei Behandlungen sind:

- Häufigkeit der schwerwiegenden UE
- Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse (UE)
- Häufigkeit der UE nach der Einstufung des kausalen Zusammenhang gegliedert
- Häufigkeit der UE nach dem Schweregrad gegliedert
- Häufigkeit der UE nach dem Typ (Body-System) gegliedert

11.2. Erhebung der Sicherheitsparameter

Die UE werden vom Prüfarzt bei jeder Sitzung für den zurückliegenden Zeitraum erfragt und auf einem speziellen UE-Bogen eingetragen (Freitext). Jeder UE-Bogen erhält eine Nummer. Auf dem Finalbogen wird die Anzahl der verwendeten UE-Bogen eingetragen.

11.3. Unerwünschte Ereignisse und Bericht-Prozeduren

11.3.1. Definitionen

Als unerwünschtes Ereignis wird jede unerwartete Änderung von Körperfunktionen oder Körperstrukturen definiert, welche im Beobachtungszeitraum auftritt. Dazu gehören prinzipiell alle Ereignisse, die vom erwarteten Verlauf abweichen, einschließlich durch nicht in der Studie vorgesehene diagnostische Maßnahmen entdeckte Ereignisse sowie Todesfälle, auch wenn primär kein Anlass zur Annahme besteht, dass die Beobachtung im Zusammenhang mit der Studienbehandlung steht. Chirurgische Maßnahmen sind als solche keine unerwünschten Ereignisse. Die Ereignisse, die den Eingriff nötig machen, können unerwünschte Ereignisse sein.

11.3.2. Einteilung nach dem Schweregrad

- leicht (= Symptome, die leicht toleriert werden und keine Änderung des Vorgehens erfordern)
- mäßig (= Symptome, die so schwerwiegend sind, dass der Patient in seiner Leistungsfähigkeit eingeschränkt ist, und die eine medizinische Intervention erforderlich machen)

- schwer (= Symptome, die die Leistungsfähigkeit des Patienten so stark einschränken, dass er seiner gewöhnlichen Tätigkeit nicht nachgehen kann, und die eine medizinische Intervention erforderlich machen)

Außerdem werden nicht-schwerwiegende (non-serious) und schwerwiegende (serious) unerwünschte Ereignisse unterschieden. Schwerwiegend ist jedes unerwünschte Ereignis, welches während der Beobachtungszeit des Patienten in der Studie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tode
- ist lebensbedrohlich
- erfordert oder verlängert stationären Krankenhausaufenthalt
- führt zu dauerhaften oder deutlichen Behinderungen
- führt zu kongenitaler Anomalie oder Geburtsdefekt
- erfordert medizinische Intervention, um Dauerschäden zu vermeiden

11.3.3. Einteilung nach dem kausalen Zusammenhang

Der Zusammenhang zwischen der Studienbehandlung und dem Auftreten eines UEs wird durch den Prüfarzt einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet: sicherer, wahrscheinlicher, möglicher oder kein Zusammenhang mit der Studienbehandlung (gemäß ICH-E3 und ICH-E2A).

11.3.4. Erfassungszeitraum für UE

Alle UE von dem Unterzeichnen der Patienteneinverständniserklärung bis zur Abschlussuntersuchung (Final-Bogen) werden erfasst.

11.3.5. Maßnahmen bei schwerwiegenden UE

Der Prüfarzt ist verantwortlich für die Erfassung und Meldung schwerwiegender und unerwarteter unerwünschter Ereignisse, welche während der Studie auftreten. Diese müssen vom Prüfarzt innerhalb von 24 Stunden oder mindestens am nächsten Arbeitstag an die Studienleitung gemeldet werden (Adresse siehe oben). Die Weiterleitung an die IECs und das ISAB und eine eventuelle Prüfarztwarnung wird gemäß den rechtlichen Vorschriften vorgenommen. Der LKP entscheidet, ob ein derartiges UEs die Einleitung von Maßnahmen notwendig macht.

11.3.6. Zu erwartende unerwünschte Ereignisse

Bei der Akupunktur sind folgende unerwünschte Ereignisse zu erwarten:

- **Häufig oder gelegentlich** auftretende Nebenwirkungen: keine
- **Seltene** Nebenwirkungen: Mikroblutung mit Austreten eines kleinen Bluttröpfens, vegetative Begleitreaktion mit Schwitzen und Schwindelgefühl

- **In Einzelfällen** auftretende Nebenwirkungen: Infektion der Haut / Gelenkkapsel, Hämatom, Kreislaufkollaps

Bei der Standardtherapie sind folgende unerwünschte Ereignisse zu erwarten:

- **Häufig oder gelegentlich** auftretende Nebenwirkungen: gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Durchfall, okkulte Blutungen), Magen-Darm-Ulzera
- **Seltene** Nebenwirkungen: Sehstörungen, Hörstörungen, Leberfunktionsstörungen, zentralnervöse Störungen (z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel), Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen (z. B. nephrotisches Syndrom, in Einzelfällen akutes Nierenversagen, bei Langzeitanwendung in Einzelfällen Papillennekrosen), Natrium- und Wasserretention (Ödeme)

In Einzelfällen auftretende Nebenwirkungen: Schwere Hautreaktionen, intestinale Strikturen (orale Anw.), Blutdruckabfall, Bronchospasmen, Störungen der Blutbildung, Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautreaktionen, Bronchospasmen, Blutdruckabfall bis zum Schock), Diclofenac zusätzlich: aseptische Meningitis mit den Symptomen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinstörung)

12. Statistische Methoden

Die statistischen Methoden dienen der Darstellung der Datenqualität, Homogenität der Behandlungsgruppen, sowie der Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen. Die Auswertungen werden nach Datenbankschluss auf der Basis einer Intention to Treat (ITT) Population und nach ITT Prinzipien durchgeführt. Ein Patient gehört zur ITT Population, wenn mindestens eine Behandlung nach der Randomisation durchgeführt wurde.

Das Hauptzielkriterium wird zusätzlich auf der Grundlage einer "per-protocol-population" analysiert. In die "per-protocol-population" gehen die Patienten, die gemäß Abschnitt 9.6 als Protokollverletzer gelten, nicht ein. Diese Analysen haben keinen konfirmatorischen Charakter. Alle Sicherheitsanalysen basieren auf der Gesamtpopulation.

Eine Zwischenauswertung (interim analysis) ist nicht geplant.

12.1. Deskription

Die Listen und Tabellen werden nach der Richtlinie ICH-E3 dargestellt.

- Die Originalwerte der Patienten werden in Listen dargestellt.
- Alle stetigen und ordinalen Variablen werden mindestens mit Stichprobenumfang, Mittelwert bzw. Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum,
- die kategorialen Variablen werden mit Anzahl und Anteil (in %) in Tabellen getrennt nach den drei Behandlungsgruppen, dargestellt.
- Zur Verdeutlichung können Graphiken erzeugt werden.

12.2. Statistische Verfahren

- Alle Tests hinsichtlich des Therapieunterschieds werden auf dem statistischen Niveau von 5% durchgeführt.
- Die jeweilige Testung der Paarvergleiche wird nach dem Abschlusstestprinzip vorgenommen.
- Damit garantiert die Testprozedur den Gesamtfehler erster Art von 5%.
- Im statistischen Modell werden folgende Stratifizierungsvariablen berücksichtigt: Zentrum und Anzahl behandelte Knie.
- Bei sehr niedrigen Rekrutierungszahlen in einzelnen Zentren (weniger als 10 Patienten) werden Patienten zu größeren Einheiten zusammengefasst (mind. 20 Patienten). Hierzu wird ein nearest-neighbourhood-Ansatz verwendet.

- Für den Fall der Notwendigkeit für eine Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit, soll vor der Entblindung eine Nicht-Unterlegenheitsschranke festgelegt und mit einem Amendment oder in einem statistischen Analyseplan festgeschrieben werden.

Auswertung der Hauptzielgröße:

Ablauf der Testprozedur:

1. Globaltest für WOMAC
2. Falls Globaltest für WOMAC
 - nicht signifikant ausfällt, findet kein weiterer Test statt (Schlussfolgerung: keine bedeutsamen Unterschiede in der Wirksamkeit)
 - signifikant ausfällt, werden die Paarvergleichshypothesen zu WOMAC getestet (Spezifizierung der gefundenen Unterschiede)

Mit der Analyse werden die individuellen (nicht die marginalen) Veränderungen modelliert und somit die individuellen Odds Ratios (OR) interpretiert.

- **Globaltest:** Um Stratifizierung und Kovariablen berücksichtigen zu können, wird eine logistische Regression gerechnet. Es wird der Likelihood-Ratio-Test (2 Freiheitsgrade) zwischen dem Modell ohne Therapievariable (zusätzlich zu den oben genannten Variablen) und dem Modell mit den drei Therapieformen (zusätzlich zu den oben genannten Variablen) verwendet. Im Falle dessen signifikanten Ausgangs folgen drei Paarvergleiche zwischen den drei Therapieformen:
- **VA-SA:** Analog zum Globaltest wird eine logistische Regression durchgeführt mit den entsprechenden Adjustierungsvariablen. Der Test ist wiederum ein Likelihood-Ratio-Test zwischen dem Modell ohne Therapievariable und dem mit einer binären Therapievariablen (1 für VA Patienten, 0 für SA Patienten). Im Falle eines signifikanten Testausganges wird H_0^{VA-SA} abgelehnt. Ein Vorteil der VA gegenüber der SA gilt als belegt, falls der Koeffizient zum Therapieeffekt positiv ist. Die Unterlegenheit der VA gegenüber der SA gilt als belegt, falls der Koeffizient zum Therapieeffekt negativ ist.
- **VA-ST:** Analog zum Globaltest wird eine logistische Regression durchgeführt mit den entsprechenden Adjustierungsvariablen. Der Test ist wiederum ein Likelihood-Ratio-Test zwischen dem Modell ohne Therapievariable und dem mit einer binären Therapievariablen (1 für VA Patienten, 0 für ST Patienten). Im Falle eines signifikanten Testausganges wird

H_0^{VA-ST} abgelehnt. Es wird von einem Vorteil der VA gegenüber der ST gesprochen, falls der Koeffizient zum Therapieeffekt positiv ist. Es wird von einer Unterlegenheit der VA gegenüber der ST gesprochen, falls der Koeffizient zum Therapieeffekt negativ ist.

- **SA-ST:** Analog zum Globaltest wird eine logistische Regression durchgeführt mit den entsprechenden Adjustierungsvariablen. Der Test ist wiederum ein Likelihood-Ratio-Test zwischen dem Modell ohne Therapievariable und dem mit einer binären Therapievariablen (1 für SA Patienten, 0 für ST Patienten). Im Falle eines signifikanten Testausganges wird H_0^{SA-ST} abgelehnt. Es wird von einem Vorteil der SA gegenüber der ST gesprochen, falls der Koeffizient zum Therapieeffekt positiv ist. Es wird von einer Unterlegenheit der SA gegenüber der ST gesprochen, falls der Koeffizient zum Therapieeffekt negativ ist.

Auswertung der Nebenzielgrößen und Zusatzauswertungen:

Alle Zusatzauswertung haben nur explorativen Charakter. Folgende Auswertungen sind vorgesehen.

- Der WOMAC wird univariat zu den verschiedenen Zeitpunkten sowohl als dichotomisierte Zielgröße (wie Hauptzielgröße) als auch als ordinale Zielgröße ausgewertet.
- Die beiden durch den SF12 ermittelten Dimensionen werden graphisch dargestellt. Dies erlaubt einen Vergleich zwischen den Gruppen und eine Beobachtung der Veränderung über die Zeit.
- Der GPA wird univariat zu den verschiedenen Zeitpunkten sowohl als dichotomisierte Zielgröße (1-3 gilt als Erfolg) als auch als ordinale Zielgröße ausgewertet.
- AU-Tage: Ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels Abschlusstest durchgeführt: Kruskal-Wallis Test als Globaltest und Paarvergleiche durch Mann-Whitney-Test.
- Als Begleitvorhaben findet eine Analyse des Zusammenhanges der Konstrukte *Zustand* (erfasst durch den WOMAC) und *Bewertung* (erfasst durch das GPA) statt. Weiterhin soll die Übereinstimmung zwischen dem GPA Score und dem SF12 Score analysiert werden. Hierzu werden Methoden wie latente Klassen Analyse und LISREL verwendet.
- Von Korff Chronic Pain Score In der Studie erfolgt die Erhebung und Auswertung des Chronic Pain Scores mit der Absicht, einen Vergleich des Schmerzniveaus zwischen den vier Studien des Modellvorhabens durchführen zu können.

- Zusätzliche Auswertungen: Vergleiche zwischen der Syndrom-Diagnose (TCM-Bogen) und anderen Gonarthrose Kriterien (röntgenologische und klinische).

12.3. Fallzahlplanung

In der Fallzahlrechnung modifizieren wir den Ansatz von Farrar (Felson, Anderson et al. 1998) indem wir die angenommene Wirkung der Verum-Akupunktur von 65% auf 60% reduzieren. Für die Erfolgsraten (Verbesserung des WOMAC um mindestens 36%) werden folgende Annahmen gemacht: Standardtherapie 40%, Sham-Akupunktur 50%, Verum-Akupunktur 60%. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass das Zielkriterium für 30% der Patienten nicht auswertbar sein wird (Studienabbruch wird als Misserfolg gewertet). Dies modifiziert die Erfolgsraten zu: Standardtherapie 28%, Sham-Akupunktur 35%, Verum-Akupunktur 42%. Um für ein solches Szenario einen Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen auf einem 5% Niveau mit einer Power von 90% zu entdecken, werden pro Gruppe 294 Patienten benötigt (nQuery Advisor V 1.0, basierend auf Formel 5 aus (Lachin 1977)).

Da die konfirmatorische Analyse dieser Studie anstelle des Chi²-Testes eine logistische Regression und den Likelihood-Quotienten-Test verwendet, wurde dessen Power unter dem oben beschriebenen Szenario überprüft. Mittels einer Simulation wurden unter der Alternative 10.000 Samples für die Deviancedifference (Δ) zwischen dem Null-Modell (es besteht kein Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen) und dem Alternativmodell (es bestehen Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen) berechnet. Diese sind nicht-zentral Chi²-verteilt mit 2 Freiheitsgraden (DF) und einem Nichtzentralitätsparameter (λ), der sich aus dem Mittelwert des Samples nach der Formel $\lambda = (E[\Delta] - DF) / 2$ ergibt (Problem 7-17 in (Lindgren 1976)). Aufbauend auf dem oben beschriebenen Szenario berechnet sich der Nichtzentralitätsparameter als $\lambda = 6,53$. Hieraus ergibt sich die Power des Likelihood-Quotienten-Tests als 91% (0,908).

Im Falle einer Berücksichtigung möglicher Nuisancevariablen als Kovariblen in der für den Test notwendigen logistischen Regression, ist ein Powergewinn zu erwarten. Die Berücksichtigung von Nuisancevariablen führt zu einer Erhöhung des Nichtzentralitätsparameters der Chi²-Verteilung unter der Alternative. Dies ist eine Konsequenz der Ausführungen in Abschnitt 2 in (Self and Mauritsen 1988).

12.4. Abbruch der Studie

Der frühzeitige Abbruch der Studie kann durch das ISAB aufgrund folgender Gründe empfohlen werden:

- Häufung unerwünschter Ereignisse
- die Rekrutierungszahlen liegen so niedrig, dass das Erreichen der geplante Patientenzahl nicht mehr möglich erscheint (siehe Abschnitt 16)
- externer Erkenntnisgewinn, der eine Weiterführung der Studie unvertretbar macht

Der Abbruch der Studie kann nur von der Studienleitung beschlossen werden.

12.5. Behandlung von fehlenden Daten und von drop-outs

Ein Patient gilt als drop-out, wenn das Hauptzielkriterium (26. Woche) nicht vorliegt. Für die Analyse der Hauptzielgröße gilt ein drop-out als Therapieversager.

Fehlen Teilfragen des SF12, so ist der Fragebogen nicht auswertbar und er gilt als nicht vorliegend. Beim WOMAC müssen pro Kategorie mindestens 80% der Fragen beantwortet sein (d.h. maximal 1 fehlender Wert von 5 Fragen in der ersten Kategorie, 0 fehlende Werte in der zweiten Kategorie und maximal 3 fehlende Werte von 17 Fragen in der dritten Kategorie), sonst gilt der WOMAC als nicht vorliegend.

13. Monitoring und Auditierung

Monitorierung und Auditierung wird durchgeführt, um eine gute Qualität der Studiendaten zu gewährleisten und um den GCP Richtlinien gerecht zu werden. Dabei werden Prüfungen der ausgefüllten CRFs vor Ort beim Prüfarzt (on-site checking) durchgeführt. Es wird auf Existenz aller Patienten, Vollständigkeit, Klarheit und Konsistenz mit den Originaldaten/Krankenakten sowie auf die Einhaltung der administrativen Belange bei einem relevanten Prozentsatz geachtet.

13.1. Studien Monitoring

Die Studie wird durch den KKS-Verbund monitoriert. Da Patienten im ganzen Bundesgebiet in die Studie eingebracht werden, wird auch das Monitoring auf verschiedene KKS aufgeteilt.

Ein vorrangiges Ziel des Monitoring ist es sicherzustellen, dass in den Prüfzentren die Rechte und das Wohl der Studienteilnehmer gewahrt werden. Erreicht wird dieses Ziel durch die Überprüfung der Einhaltung des Studienprotokolls, der GCP-Richtlinien und der gesetzlichen Bestimmungen. Die weitere wichtige Aufgabe des Monitoring ist, die Datenqualität zu sichern. Die Eintragungen in die Erhebungsbogen werden dazu auf Vollständigkeit, Korrektheit und Nachvollziehbarkeit überprüft. Die Queries (Nachfragen zu fehlenden, falschen, unklaren oder unplausiblen Angaben in den CRFs) werden vom Datenmanagement (IMBI) erstellt. Die Monitore sind für die Nachprüfung der vollständigen Bearbeitung der Queries zuständig; somit wird die Arbeit der Monitore durch das Datenmanagement z.T. überwacht. Die Monitore des KKS-Verbundes werden nach Standard Operating Procedures (SOPs) arbeiten. Welche SOPs verwendet werden, muss vom KKS-Verbund noch festgelegt werden.

Anstelle eines individuellen Prüfarztselektionsbesuches im jeweiligen Prüfzentrum werden auf einer Schulung mit den Prüfarzten und ggf. dem von Seiten der Prüfzentren in die Studie involvierten Personal der Prüfplan, die Case Report Forms (CRFs, Dokumentationsmappen) sowie relevante Aspekte der Studiendurchführung vorgestellt und diskutiert.

Vor der Teilnahme wird in jedem Prüfzentrum ein Initiierungsbesuch (erster Monitorbesuch im Prüfzentrum zum Initiieren des Zentrums) durchgeführt, hierbei wird dem jeweiligen Prüfzentrum der Prüfarztordner (mit allen wichtigen Dokumenten der Studiendurchführung) und die CRFs ausgehändigt. Während der Studie wird das Prüfzentrum von Monitoren des KKS-Verbundes besucht. Es sind während der Gesamtdauer der Studie in jedem Prüfzentrum vier Monitorbesuche geplant. Bei allen Studienteilnehmern erfolgt die Überprüfung der Kerndaten,

d.h. Patientenexistenz, Patientennummer und Initialen, Vorliegen der Einverständniserklärung, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und deren korrekte Meldung zu 100%. Bei einem noch festzulegenden Prozentsatz der Studienteilnehmer werden die Angaben des Einschluss- und Baseline-Bogens und des Finalbogens zu 100% verifiziert, während zwischenzeitliche Arztbesuche / Folgeuntersuchungen nur auf Durchführung überprüft werden. Nach Abschluss der Studie erfolgt in jedem Prüfzentrum ein Abschlussbesuch mit Schließung des Prüfzentrums. Der Monitor erstellt über jeden Monitorbesuch einen Bericht, der u.a. die Gegebenheiten im Prüfzentrum, Probleme und deren Lösungsansätze beinhaltet. Dieser Monitoringbericht wird an die Studienleitung weitergeleitet. Eventuelle Probleme lassen sich so frühzeitig erkennen und ausräumen.

Der Fortschritt der Patientenrekrutierung in jedem Studienzentrum wird über die Patienten-Randomisation verfolgt. Nach Einschluss eines neuen Patienten in die Studie (Randomisation durch die Randomisierungszentrale) ist das Randomisierungsergebnis von der Randomisierungszentrale an den behandelnden Arzt und an den Monitor des KKS, der das regionale Monitoring durchführt, zu faxen. Der Monitor erstellt monatlich eine Statusliste der von ihm betreuten Prüfzentren, die an die regionale Studienzentrale in Heidelberg weitergeleitet wird.

Der Prüfarzt und das verantwortliche Studienpersonal müssen zur Verfügung stehen, um die Monitore während ihrer Besuche im Prüfzentrum zu unterstützen. Der Prüfarzt muss den Monitoren Zugang zu allen relevanten klinischen Aufzeichnungen verschaffen, damit deren Übereinstimmung mit den Eintragungen im CRF überprüft werden kann. Die Monitore unterliegen der Schweigepflicht bezüglich aller personenbezogenen Daten und tragen dafür Sorge, dass keine Aufzeichnungen, die Informationen über die Identität der Studienpatienten enthalten, das Prüfzentrum verlassen.

Eine Kopie des CRFs verbleibt beim Prüfarzt. Dieser muss sicherstellen, dass diese Kopien zusammen mit dem Prüfarztordner mindestens 15 Jahre sicher verwahrt werden.

13.2. Audits

Die auftraggebenden Krankenkassen, die IEC, die Studienleitung und das Leitungsgremium sind berechtigt Audits der Prüfzentren, des EZZK, der KKS, des IMBI und AMIB durchzuführen. Die entsprechenden Unterlagen und Daten sind für ein Audit von der auditierten Einheit zur Verfügung zu stellen.

14. Ethische und rechtliche Aspekte

Die Studie wird konform zum Studienprotokoll und im Einklang mit moralischen, ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Prinzipien durchgeführt. Dabei werden die Deklaration von Helsinki in ihrer derzeit in Deutschland gültigen Fassung vom Oktober 1996, die Good Clinical Practice (ICH-GCP, soweit sie für Nicht-Arzneimittelstudien anwendbar ist) und die anzuwendenden Abschnitte des Arzneimittelgesetzes sowie des Medizin-Produkte-Gesetzes eingehalten. Die klinische Prüfung wird gemäß §67 AMG der zuständigen Behörde (Regierungspräsidium) gemeldet.

14.1. Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Bevor ein Patient in die Studie aufgenommen werden kann, muss er/sie über den Zweck der Studie, den Ablauf, die Chancen und mögliche Risiken aufgeklärt werden. Dies geschieht durch ein Aufklärungsmerkblatt (siehe Anhang) sowie ein Gespräch des Prüfarztes mit dem Patienten. Sowohl das Aufklärungsmerkblatt als auch das Gespräch müssen für den Patienten verständlich sein. Nachdem der Patient die Patienteneinverständniserklärung (siehe Anhang) gelesen hat und falls er seine Bereitschaft zur Teilnahme erklärt hat, ist diese vom Patienten zu unterschreiben (mit Datum). Eine Kopie der Patienteneinverständniserklärung erhält der Patient. Der Prüfarzt darf keine studienbedingten Untersuchungen vornehmen, bevor die Patienteneinverständniserklärung vorliegt.

14.2. Studienprotokoll Amendments

Veränderungen und Ergänzungen des Studienprotokolls werden mit einem Amendment schriftlich fixiert und müssen von den Unterschriftsberechtigten (die das Protokoll unterzeichnet haben) unterzeichnet werden. Wenn die Studie begonnen hat, sollen Veränderungen nur noch in Ausnahmefällen vorgenommen werden. Jedes Amendment wird Teil des Studienprotokolls.

14.3. Voten der IECs zum Studienprotokoll

Vor dem Beginn der Studie wird das Studienprotokoll und die Patienteneinverständniserklärung (und eventuell weitere notwendige Dokumente) bei der Ethik-Kommission (IEC) der Medizinischen Fakultät Heidelberg, sowie bei den für die Prüfarzte zuständigen IEC, zur Begutachtung eingereicht. Bevor der erste Patient eines Prüfzentrums eingeschlossen wird, muss das positive Votum des zuständigen IEC vorliegen. Das IMBI wird die Korrespondenz mit den IEC dokumentieren.

14.4. Fortlaufende Informationen für die Ethik-Kommission (IEC)

Die IECs werden von Amendments in Kenntnis gesetzt. Das IMBI wird im Namen der Studienleitung Meldungen über schwerwiegende und unerwartete UE sobald wie möglich an alle an der Studie beteiligten IECs weiterleiten. Berichte über den Verlauf der Studie werden erstellt, wenn diese von den IECs verlangt werden.

14.5. Versicherungen

Es wurde eine Patientenversicherung abgeschlossen, um mit der Studie verbundene Risiken abzudecken. Anschrift des Versicherers: SAMPO Industrial Insurance N. V., Niederlassung für Deutschland, Bachemstr. 4-6, 50676 Köln (Probandenversicherung Nr. 99557-01).

14.6. Datensicherheit

Die Datensicherheit während und nach der Studie ist in den folgenden Schritten gewährleistet.

- | | |
|------------------------------|---|
| Prüfzentrum | <ul style="list-style-type: none">• Fax zur EZZK mit Screeningnummer und Namen, Geschlecht, Geburtsdatum, Telefonnummern des Patienten• Übermittlung der anonymisierten CRFs an das IMBI |
| EZZK | <ul style="list-style-type: none">• Speicherung der persönlichen Daten zusammen mit der Screeningnummer und den Initialen• Verpflichtung zur Geheimhaltung und Vernichtung dieser Daten nach Ablauf der Studie• Erfassung der Zielkriterien und Transfer der Daten in anonymisierter Form an das IMBI (Daten enthalten Zentrum und Screeningnummer) |
| Randomisierungs-
zentrale | <ul style="list-style-type: none">• Anonyme Übermittlung der Therapiezuweisung mit Patienten- und Screeningnummer (ohne persönliche Angaben) an das Prüfzentrum. |
| IMBI | <ul style="list-style-type: none">• Dateneingabe der CRFs in die Datenbank der AMIB, Zusammenführen mit der Information aus dem EZZK (über die Screeningnummer) und Zugriffe auf diese Datenbank. Die Daten werden hierbei verschlüsselt (SSL = secure socket layer) übertragen. |
| AMIB | <ul style="list-style-type: none">• Speicherung der patientenbezogenen Daten in der AMIB-Datenbank nur in anonymisierter Form ohne Namen und/oder Adresse des Patienten. |

15. Dokumentation und Datamanagement

Alle vom Protokoll vorgeschriebenen Informationen müssen vom Prüfarzt oder Stellvertreter während der Studie in den CRF eingetragen werden. Details für das Ausfüllen und für Korrekturen des CRFs werden dem Prüfarzt beim Prüfarzttreffen bzw. beim Initiierungsbesuch im Prüfzentrum mitgeteilt. Weiterhin erhält der Prüfarzt eine detaillierte Beschreibung zum Ausfüllen der CRFs. Der Prüfarzt oder Stellvertreter sollte den CRF sobald wie möglich nach (beim) Erfragen der Informationen ausfüllen. Insbesondere die Einträge auf dem Final-Bogen sind sofort vorzunehmen. Fehlende Angaben müssen begründet werden. Der komplette CRF muss vom Prüfarzt geprüft und unterschrieben werden. Die Originale der kompletten CRFs werden vom Monitor an das IMBI weitergeleitet bzw. an das IMBI geschickt.

Um zu gewährleisten, dass die Datenbank die CRFs korrekt wiedergibt, wird im IMBI eine Doppeleingabe durchgeführt. Außerdem wird durch Validierungsprogramme die Vollständigkeit, Zulässigkeit und Plausibilität der Daten überprüft, dabei werden die Queries generiert. Die Prüfzentren sind verpflichtet, die Queries zu klären oder zu erläutern. Das Datamanagement wird gemäß den entsprechenden im IMBI geltenden SOPs durchgeführt.

16. Studiendauer und –ablauf

Es wird beabsichtigt, mit der Rekrutierung von Patienten im November 2001 zu beginnen und bis Mitte 2003 Patienten in die Studie einzubringen. Die Nachbeobachtungszeit des letzten Patienten endet voraussichtlich Ende 2003. Auswertungen und Berichterstellung sollen bis Mitte 2004 abgeschlossen sein.

Die Studienleitung verpflichtet sich, eine wissenschaftliche Publikation zu verfassen. Die Autorenschaft der Publikationen regelt die Studienleitung.

17. Unterschriften

Das Studienprotokoll wurde einem kritischen Review unterzogen. Der Inhalt ist konsistent mit den derzeitigen Risiko-Nutzen-Kenntnissen der Therapien und die geplante Studie entspricht den moralischen, ethischen und rechtlichen Belangen, sowie der Deklaration von Helsinki.

Name (Funktion)	Prof. Dr. H.-P. Scharf (Studienleitung, LKP)
Datum, Unterschrift	

Name (Funktion)	Prof. Dr. J. Krämer (Studienleitung)
Datum, Unterschrift	

Name (Funktion)	Dr. K. Streitberger (Studienleitung)
Datum, Unterschrift	

Name (Funktion)	Prof. Dr. N. Victor (Studienleitung, Federführung)
Datum, Unterschrift	

Name (Funktion)	PD Dr. U. Mansmann (Biometrie, verantwortlich)
Datum, Unterschrift	

Name (Funktion)	Dipl. Math. S. Witte (Biometrie, Projektmanagement)
Datum, Unterschrift	

Name (Funktion)	Dr. C. Wollermann (Biometrie, Site-Management)
Datum, Unterschrift	

Prüfarzt-Einverständnis

Ich habe das Protokoll der Studie "*Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie*" gelesen und es enthält alle für die Ausführung der Studie notwendigen Details. Ich werde die Studie wie im Protokoll beschrieben ausführen und im Einklang mit der gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki handeln.

Name des Prüfarztes

Ort, Datum und Unterschrift

Praxisstempel (oder Anschrift)

18. Literatur

1. Altman,R., Asch,E., Bloch,D., Bole,G., Borenstein,D., Brandt,K., Christy,W., Cooke,T.D., Greenwald,R., Hochberg,M., Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association, *Arthritis Rheum.*, 29 (1986) 1039-1049.
2. Anonymous, NIH Consensus Conference. Acupuncture, *JAMA*, 280 (1998) 1518-1524.
3. Bellamy,N., Buchanan,W.W., Goldsmith,C.H., Campbell,J., and Stitt,L.W., Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee, *J.Rheumatol.*, 15 (1988) 1833-1840.
4. Bellamy,N., Kirwan,J., Boers,M., Brooks,P., Strand,V., Tugwell,P., Altman,R., Brandt,K., Dougados,M., and Lequesne,M., Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III, *J.Rheumatol.*, 24 (1997) 799-802.
5. Berman,B.M., Singh,B.B., Lao,L., Langenberg,P., Li,H., Hadhazy,V., Baretta,J., and Hochberg,M., A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee, *Rheumatology.(Oxford)*, 38 (1999) 346-354.
6. Bing,Z., Villanueva,L., and Le Bars,D., Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone- reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons, *Neuroscience*, 37 (1990) 809-818.
7. Bullinger,M., Kirchberger,I., Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. (SF-36) - Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. Hogrefe Verlag, 1998.
8. Christensen,B.V., Iuhl,I.U., Vilbek,H., Bulow,H.H., Dreijer,N.C., and Rasmussen,H.F., Acupuncture treatment of severe knee osteoarthrosis. A long-term study, *Acta Anaesthesiol.Scand.*, 36 (1992) 519-525.
9. Chung,J.M., Antinociceptive effects of peripheral nerve stimulation, *Prog.Clin.Biol.Res.*, 176 (1985) 147-161.
10. Collins,S.L., Edwards,J., Moore,R.A., Smith,L.A., and McQuay,H.J., Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough?, *Pain*, 91 (2001) 189-194.

11. Das,S., Chatterjee,T.K., Ganguly,A., and Ghosh,J.J., Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia and on antagonising potency of naloxone, *Pain*, 18 (1984) 135-143.
12. Ezzo,J., Berman,B., Hadhazy,V.A., Jadad,A.R., Lao,L., and Singh,B.B., Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review, *Pain*, 86 (2000) 217-225.
13. Ezzo,J., Hadhazy,V., Birch,S., Lao,L., Kaplan,G., Hochberg,M., and Berman,B., Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review, *Arthritis Rheum.*, 44 (2001) 819-825.
14. Felson,D.T., Epidemiology of hip and knee osteoarthritis, *Epidemiol.Rev.*, 10 (1988) 1-28.
15. Felson,D.T., Anderson,J.J., Lange,M.L., Wells,G., and LaValley,M.P., Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent?, *Arthritis Rheum*, 41 (1998) 1564-1570.
16. Felson,D.T., Lawrence,R.C., Hochberg,M.C., McAlindon,T., Dieppe,P.A., Minor,M.A., Blair,S.N., Berman,B.M., Fries,J.F., Weinberger,M., Lorig,K.R., Jacobs,J.J., and Goldberg,V., Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches, *Ann.Intern.Med.*, 133 (2000) 726-737.
17. Focks,C. and Hillenbrand,N., Leitfaden der Traditionellen Chinesischen Medizin – Schwerpunkt Akupunktur, Urban & Fischer, München/Jena, 2000.
18. Gaw,A.C., Chang,L.W., and Shaw,L.-C., Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain. A controlled, double- blind study, *N.Engl.J.Med.*, 293 (1975) 375-378.
19. Ghia,J.N., Mao,W., Toomey,T.C., and Gregg,J.M., Acupuncture and chronic pain mechanisms, *Pain*, 2 (1976) 285-299.
20. Goldsmith,C.H., Boers,M., Bombardier,C., and Tugwell,P., Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee, *J.Rheumatol.*, 20 (1993) 561-565.
21. Grifka,J., Die Knieschule, Reinbeck, 1997.
22. Hamerschlag,R. and Morris,M., Clinical trials comparing acupuncture with biomedical standard care: a criteria-based evaluation of research design and reporting, *Complement Ther Med*, 5 (1997) 133-140.
23. Han,J.S. and Terenius,L., Neurochemical basis of acupuncture analgesia, *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, 22 (1982) 193-220.

24. He,L.F., Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia, *Pain*, 31 (1987) 99-121.
25. Hemen,C.H., Taschenatlas Akupunktur, Thieme, Stuttgart/New York, 1998.
26. Kellgren,J. and Lawrence,J., Radiological assessment of osteo-arthrosis, *Rheum Dis*, (1957).
27. Kellgren,J. and Lawrence,J., Atlas of standard radiographic arthritis, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
28. Knutson,K., Lewold,S., Robertsson,O., and Lidgren,L., The Swedish knee arthroplasty register. A nation-wide study of 30,003 knees 1976-1992, *Acta Orthop.Scand.*, 65 (1994) 375-386.
29. Lachin,J.M., Sample Size Determinations for rxc Comparative Trials, *Biometrics*, 33 (1977) 315-324.
30. Lao,L., Ezzo,J., Berman,B.M., Hammerschlag,R., Assessing clinical efficacy of acupuncture: Considerations for designing future acupuncture trials. In: G.Stux and R.Hammerschlag (Eds.), *Clinical Acupuncture, Scientific Basis*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, pp. 187-209.
31. Lewit,K., The needle effect in the relief of myofascial pain, *Pain*, 6 (1979) 83-90.
32. Lindgren,B.W., *Statistical Theory*, MacMillan, New York/London, 1976.
33. Liu,X., Zhu,B., and Zhang,S.X., Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus, *Pain*, 24 (1986) 383-396.
34. Mao,W., Ghia,J.N., Scott,D.S., Duncan,G.H., and Gregg,J.M., High versus low intensity acupuncture analgesia for treatment of chronic pain: effects on platelet serotonin, *Pain*, 8 (1980) 331-342.
35. Mayer,D.J., Price,D.D., and Rafii,A., Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone, *Brain Res.*, 121 (1977) 368-372.
36. Melzack,R., Stillwell,D.M., and Fox,E.J., Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications, *Pain*, 3 (1977) 3-23.
37. Melzack,R. and Wall,P.D., Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 150 (1965) 971-979.
38. Molsberger,A. and Böwing,G., Acupuncture for pain in locomotive disorders. Critical analysis of clinical studies with respect to the quality of acupuncture in particular., *Schmerz*, 11 (1997) 24-29.
39. Molsberger,A., Böwing,G., Jensen,K., and Lorek,M., Acupuncture treatment for the relief of gonarthrosis pain - a controlled clinical trial, *Der Schmerz*, 8 (1994) 37-42.

40. Moore,R.A., Gavaghan,D., Tramer,M.R., Collins,S.L., and McQuay,H.J., Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects, *Pain*, 78 (1998) 209-216.
41. Patel,M., Gutzwiller,F., Paccaud,F., and Marazzi,A., A meta-analysis of acupuncture for chronic pain, *Int.J.Epidemiol.*, 18 (1989) 900-906.
42. Pomeranz,B. and Campbell,J.J., Weak electric current accelerates motoneuron regeneration in the sciatic nerve of ten-month-old rats, *Brain Res.*, 603 (1993) 271-278.
43. Pomeranz,B. and Chiu,D., Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated, *Life Sci.*, 19 (1976) 1757-1762.
44. Pothmann,R., *Akupunktur - Repetitorium*, Hippokrates, Stuttgart, 1997.
45. Puhl,W., Bernau,A., Bohle,E., Brune,K., Gerhardt,P., Greitemann,B., Gunther,K.P., Heber,F., Hof,N., Holfelder,G., Noack,W., and Zeilhofer,H.U., [Ambulatory diagnosis and therapy of gonarthrosis], *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.*, 138 (2000) 85-92.
46. Ravaud,P. and Dougados,M., Radiographic assessment in osteoarthritis, *J.Rheumatol.*, 24 (1997) 786-791.
47. Richardson,P.H. and Vincent,C.A., Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research, *Pain*, 24 (1986) 15-40.
48. Richter and Becke, *Akupunktur: Tradition - Theorie - Praxis*, Ullstein/Mosby, Berlin/Wiesbaden, 1995.
49. Riederer,P., Tenk,H., Werner,H., Bischko,J., Rett,A., and Krisper,H., Manipulation of neurotransmitters by acupuncture (?) (A preliminary communication), *J.Neural Transm.*, 37 (1975) 81-94.
50. Self,S.G. and Mauritsen,R.H., Power/Sample Size Calculations for Generalized Linear Models, *Biometrics*, 44 (1988) 79-86.
51. Stucki,G., Meier,D., Stucki,S., Michel,B.A., Tyndall,A.G., Dick,W., and Theiler,R., [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index], *Z.Rheumatol.*, 55 (1996) 40-49.
52. Stux,G., Birch,S., Proposed Standards of Acupuncture Treatment for Clinical Studies. In: G.Stux and R.Hammerschlag (Eds.), *Clinical Acupuncture - Scientific Basis*, Vol. 1. Springer, Berlin,Heidelberg,New York, 2001, pp. 171-185.
53. Stux,G., Stiller,N., and Pomeranz,B., *Akupunktur - Lehrbuch und Atlas*, Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1998.

54. Sumiya,E. and Kawakita,K., Inhibitory effects of acupuncture manipulation and focal electrical stimulation of the nucleus submedius on a viscerosomatic reflex in anesthetized rats, *Jpn.J.Physiol*, 47 (1997) 121-130.
55. Takeda,W. and Wessel,J., Acupuncture for the treatment of pain of osteoarthritic knees, *Arthritis Care Res.*, 7 (1994) 118-122.
56. Takeshige,C., Sato,T., Mera,T., Hisamitsu,T., and Fang,J., Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia, *Brain Res.Bull.*, 29 (1992) 617-634.
57. Ter Riet,G., Kleijnen,J., and Knipschild,P., Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis, *J.Clin.Epidemiol.*, 43 (1990) 1191-1199.
58. Villanueva,L. and Le Bars,D., Indirect effects of intrathecal morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) in the rat, *Pain*, 26 (1986) 233-243.
59. Von Korff,M., Ormel,J., Keefe,F.J., and Dworkin,S.F., Grading the severity of chronic pain, *Pain*, 50 (1992) 133-149.
60. Wall,K.M. and Gross,P.M., Efferent microvascular responses to electrical stimulation of the area postrema in rats, *Brain Res.*, 579 (1992) 50-58.
60. 61. Wühr,E., *Quintessenz der Chinesischen Akupunktur und Moxibustion*, Verlagsgesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin, Kötzing/Bayerischer Wald, 1988.

19. Anhang

Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki

Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind verabschiedet

von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes Helsinki, Finnland, Juni 1964 revidiert

von der 29. Generalversammlung des Weltärztebundes Tokio, Japan, Oktober 1975,

von der 35. Generalversammlung des Weltärztebundes Venedig, Italien, Oktober 1983,

von der 41. Generalversammlung des Weltärztebundes Hong Kong, September 1989 und

von der 48. Generalversammlung des Weltärztebundes Somerset West, Republik Südafrika, Oktober 1996

Vorwort

Aufgabe des Arztes ist die Erhaltung der Gesundheit des Menschen. Die Erfüllung dieser Aufgabe dient er mit seinem Wissen und Gewissen.

Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten: "Die Gesundheit meines Patienten soll mein vornehmstes Anliegen sein", und der internationale Codex für ärztliche Ethik legt fest: "Jegliche Handlung oder Beratung, die geeignet erscheinen, die physische oder psychische Widerstandskraft des Menschen zu schwächen, dürfen nur in seinem Interesse zur Anwendung gelangen."

Ziel der biomedizinischen Forschung am Menschen muss es sein, diagnostische, therapeutische und prophylaktische Verfahren sowie das Verständnis für die Aetiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern.

In der medizinischen Praxis sind diagnostische, therapeutische oder prophylaktische Verfahren mit Risiken verbunden; dies gilt um so mehr für die biomedizinische Forschung am Menschen.

Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich auch auf Versuche am Menschen stützen muss.

Bei der biomedizinischen Forschung am Menschen muss grundsätzlich unterschieden werden zwischen Versuchen, die im wesentlichen im Interesse des Patienten liegen und solchen, die mit rein wissenschaftlichem Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson sind.

Besondere Vorsicht muss bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen können. Auf das Wohl der Versuchstiere muss Rücksicht genommen werden.

Da es notwendig ist, die Ergebnisse von Laborversuchen auch auf den Menschen anzuwenden, um die wissenschaftliche Erkenntnis zu fördern und der leidenden Menschheit zu helfen, hat der Weltärztebund die folgenden Empfehlungen als eine Leitlinie für jeden Arzt erarbeitet, der in der biomedizinischen Forschung tätig ist. Sie sollte in der Zukunft überprüft werden.

Es muss betont werden, dass diese Empfehlungen nur als Leitlinie für die Ärzte auf der ganzen Welt gedacht ist; kein Arzt ist von der straf-, zivil- und berufsrechtlichen Verantwortlichkeit nach den Gesetzen seines Landes befreit.

I. Allgemeine Grundsätze

1. Biomedizinische Forschung am Menschen muss den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen; sie sollte auf ausreichende Laboratoriums- und Tierversuche sowie einer umfassenden Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur aufbauen.
2. Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen sollte eindeutig in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden, welches einem besonders berufenen, vom Forschungsteam und Sponsor unabhängigen Ausschuss zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung vorgelegt werden sollte. Dabei wird davon ausgegangen, dass dieser Ausschuss gemäß den Gesetzen oder Bestimmungen des Landes, in welchem der Versuch durchgeführt werden soll, anerkannt ist.
3. Biomedizinische Forschung am Menschen sollte nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht eines klinisch erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets ein Arzt und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.
4. Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn die Bedeutung des Versuchszieles in einem angemessenen Verhältnis zum Risiko für die Versuchsperson steht.
5. Jedem biomedizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sollte eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder anderen vorausgehen. Die Sorge um die Belange der Versuchsperson muss stets ausschlaggebend sein im Vergleich zu den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.

6. Das Recht der Versuchsperson auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muss stets geachtet werden. Es sollte alles getan werden, um die Privatsphäre der Versuchsperson zu wahren; die Wirkung auf die körperliche und geistige Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson sollte so gering wie möglich gehalten werden.
7. Der Arzt solle es unterlassen, bei Versuchen am Menschen tätig zu werden, wenn er nicht überzeugt ist, dass das mit dem Versuch verbundene Wagnis für vorhersagbar gehalten wird. Der Arzt sollte den Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Wagnis den möglichen Nutzen übersteigt.
8. Der Arzt ist bei der Veröffentlichung der Versuchsergebnisse verpflichtet, die Befunde genau wiederzugeben. Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt wurden, sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.
9. Bei jedem Versuch am Menschen muss jede Versuchsperson ausreichend über Absicht, Durchführung, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuches sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson sollte darauf hingewiesen werden, dass es ihr freisteht, die Teilnahme am Versuch zu verweigern und dass sie jederzeit eine einmal gegebene Zustimmung widerrufen kann. Nach dieser Aufklärung sollte der Arzt die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson einholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden.
10. Ist die Versuchsperson vom Arzt abhängig oder erfolgte die Zustimmung zu einem Versuch möglicherweise unter Druck, so soll der Arzt beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung besondere Vorsicht walten lassen. In einem solchen Fall sollte die Einwilligung durch einen Arzt eingeholt werden, der mit dem Versuch nicht befasst ist und der außerhalb eines etwaigen Abhängigkeitsverhältnisses steht.
11. Ist die Versuchsperson nicht voll geschäftsfähig, sollte die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlichen Vertreten entsprechend dem nationalen Recht eingeholt werden. Die Einwilligung des mit der Verantwortung betrauten Verwandten (darunter ist nach deutschem Recht der "Personensorgeberechtigte" zu verstehen) ersetzt die der Versuchsperson, wenn diese infolge körperlicher oder geistiger Behinderung nicht wirksam zustimmen kann oder minderjährig ist. Wenn das minderjährige Kind fähig ist, seine Zustimmung zu erteilen, so muss neben der Zustimmung des Personensorgeberechtigten auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden.

12. Das Versuchsprotokoll sollte stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuches darlegen und aufzeigen, dass die Grundsätze dieser Deklaration eingehalten werden.

II. Medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung (Klinische Versuche)

1. Bei der Behandlung eines Kranken muss der Arzt die Freiheit haben, neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach seinem Urteil die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern.
2. Die mit der Anwendung eines neuen Verfahrens verbundenen möglichen Vorteile, Risiken und Störungen des Befindens sollten gegen die Vorzüge der bisher bestehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.
3. Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten - einschließlich die einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe - die beste erprobte diagnostische und therapeutischen Behandlung erhalten. Dies schließt nicht die Verwendung von reinen Placebos bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.
4. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Arzt und Patienten beeinträchtigen.
5. Wenn der Arzt es für unentbehrlich hält, auf die Einwilligung nach Aufklärung zu verzichten, sollten die besonderen Gründe für dieses Vorgehen in dem für den unabhängigen Ausschuss bestimmten Versuchsprotokoll niedergelegt werden.
6. Der Arzt kann medizinische Forschung mit dem Ziel der Gewinnung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse mit der ärztlichen Betreuung nur soweit verbinden, als diese medizinische Forschung durch ihren möglichen diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Patienten gerechtfertigt ist.

III. Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen

In der rein wissenschaftlichen Anwendung der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, das Leben und die Gesundheit der Person zu schützen, an der biomedizinische Forschung durchgeführt wird.

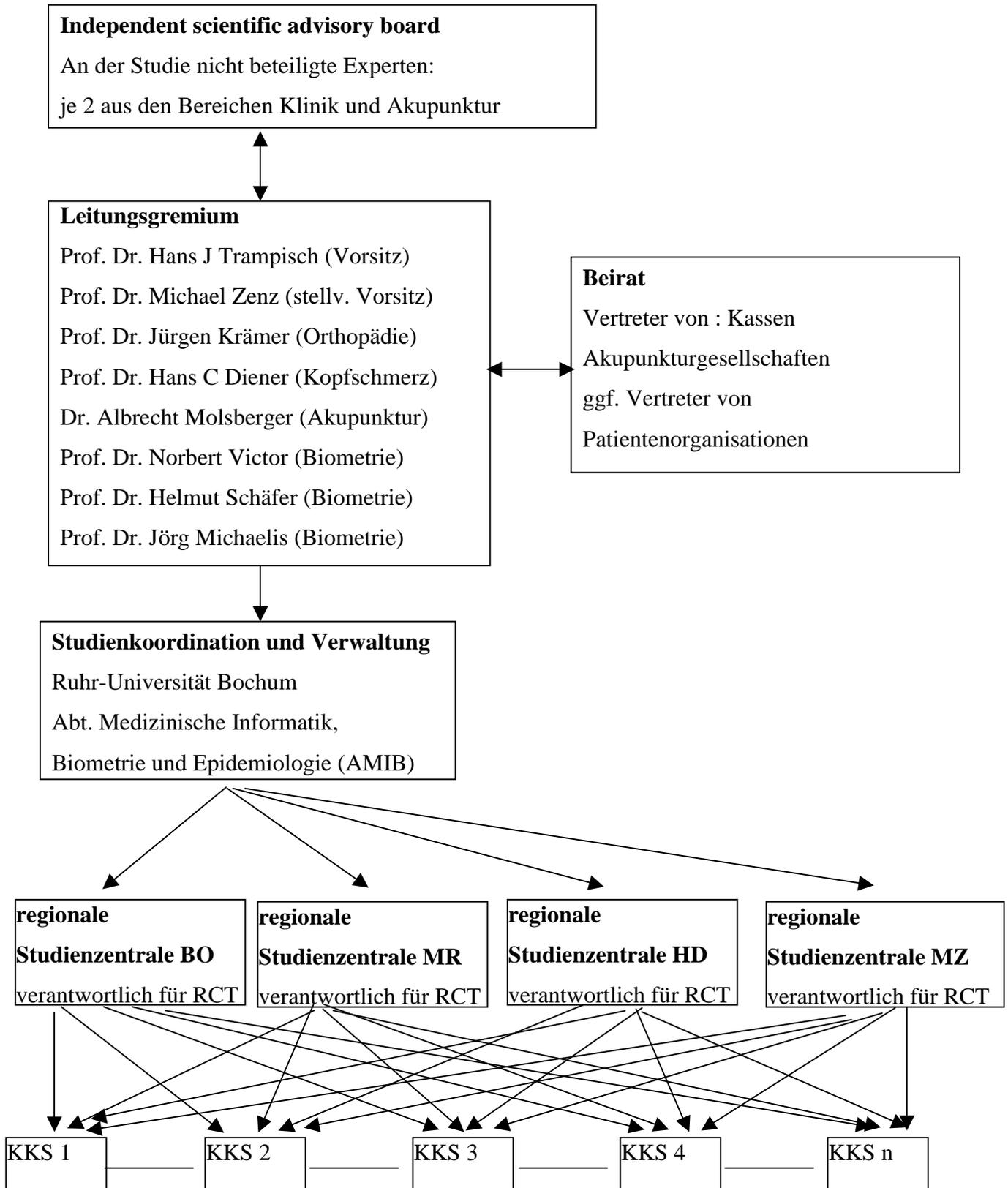
Die Versuchspersonen sollten Freiwillige sein, entweder gesunde Personen oder Patienten, für die die Versuchsabsicht nicht mit ihrer Krankheit in Zusammenhang steht.

Der ärztliche Forscher oder das Forschungsteam sollten den Versuch abbrechen, wenn dies nach seinem oder ihrem Urteil im Falle der Fortführung dem Menschen schaden könnte.

Bei Versuchen am Menschen sollte das Interesse der Wissenschaft und der Gesellschaft niemals Vorrang vor den Erwägungen haben, die das Wohlbefinden der Versuchsperson betreffen.

(Übersetzung Bundesärztekammer Auslandsdienst, von der Bayerische Landesärztekammer <http://www.blaek.de/beruf/deklarat.htm>)

Organisationsschema des Modellvorhabens



Studienzentrum (Stempel):

Arzt/Ärztin: _____

Patienteninformation

über die Teilnahme an der Studie zu

Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir freuen uns, dass Sie Interesse an einer Teilnahme an unserer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Akupunktur in der Behandlung von Gonarthrose haben. Gonarthrose ist ein Krankheitsbild, bei dem sich auf Grund von Verschleißerscheinungen im Kniegelenk chronische Schmerzen mit zum Teil erheblichen Funktionseinschränkungen entwickeln. In der Studie möchten wir untersuchen, ob zwei verschiedene Formen der Akupunktur und eine schulmedizinische Behandlung (in Anlehnung an die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) gleich gute Ergebnisse **beim chronischem Knieschmerz** liefern.

Für die Teilnahme an der Studie wird vorausgesetzt, dass Sie über den genauen Ablauf der Studie informiert sind. Sie können nur mit Ihrem ausdrücklichen Einverständnis in die Studie aufgenommen werden. Bitte lesen Sie deshalb diese Information sorgfältig durch.

Freiwilligkeit und vorzeitige Beendigung der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist für Sie vollkommen freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre Zustimmung widerrufen, ohne irgendeinen Nachteil für Ihre weitere medizinische Versorgung zu befürchten. In diesem Fall bitten wir Sie, dem Prüfarzt Ihren Entschluss mitzuteilen, damit er mit Ihnen Ihre weitere medizinische Betreuung absprechen kann.

Wer kann an der Studie teilnehmen?

Wenn Sie seit mindestens 6 Monaten an Knieschmerzen leiden und bestimmte Einschlusskriterien erfüllen, haben Sie die Möglichkeit, an der Studie teilzunehmen. Um eine exakte Diagnose zu stellen, werden Sie vor Beginn der Studie von Ihrem Arzt untersucht und befragt. Zusätzlich wird etwa eine Woche später ein Telefoninterview durchgeführt. Dabei soll festgestellt werden, ob Sie in die Studie aufgenommen werden können. Sie dürfen an der Studie nicht teilnehmen, wenn Sie schwanger sind, an bestimmten Erkrankungen wie z.B. Blutgerinnungsstörungen leiden oder Marcumartabletten bzw. bestimmte andere Medikamente einnehmen.

Sie dürfen an keiner weiteren klinischen Studie teilnehmen.

Was wird untersucht?

Die Akupunktur ist eine Therapieform der traditionellen chinesischen Medizin. Dabei werden traditionelle, spezifisch chinesische oder alternative, unspezifische Akupunkturpunkte mit Nadeln gereizt, um nach chinesischer Sichtweise die Körperenergien zu regulieren. Es ist bisher nicht nachgewiesen, ob für die vermutete Wirksamkeit der Akupunktur der Ort des Nadelstiches wichtig ist. Deshalb wird in dieser Studie eine spezifische, aus der traditionellen chinesischen Medizin abgeleitete Akupunktur mit einer anderen, unspezifischen, für diese Studie entwickelten Akupunktur und einer heute empfohlenen, etablierten schulmedizinischen Standardtherapie verglichen.

Das Behandlungsschema in der Standardtherapie beinhaltet die Einnahme des Medikaments Diclofenac (oder Rofecoxib) in einer vom Arzt verordneten Dosierung. Andere Medikamente sollten nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden. Sie erhalten außerdem bis zu 6 mal Krankengymnastik.

Die in der Studie verwendeten Therapien sind nicht die einzig möglichen. Alternative Behandlungsmethoden erstrecken sich von Physiotherapie, erweitert mit manueller Therapie, von physikalischer Therapie (mit Reizstrom, Ultraschallbehandlung, TENS-Anwendungen, Röntgen-Reizbestrahlung) über intraartikuläre Kortisoninjektionen bis hin zum endoprothetischen Gelenkersatz.

Was erwartet Sie während der Teilnahme an dieser Studie ?

Etwa eine Woche nach der Erstvorstellung bei Ihrem Arzt und wenige Tage nach dem Telefoninterview werden Sie per Zufallsprinzip, auf das auch der behandelnde Arzt keinen Einfluss hat, mit gleicher Wahrscheinlichkeit einer der drei Therapiegruppen zugeteilt. Die Zuteilung zu einer der beiden Akupunkturtherapien wird Ihrem Arzt nicht aber Ihnen mitgeteilt. Diese Art der Zuteilung ist die Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Behandlungen in der Studie. Wenn Sie an der Studie teilnehmen, erhalten Sie in dem vorgegebenen Studienzeitraum nur die Ihnen zugeteilte Therapieform. Jede Abweichung davon schwächt die Aussagekraft der Studie. Unabhängig davon, welcher Therapiegruppe Sie zufällig zugeteilt wurden, erhalten Sie 10 ambulante Therapien von etwa 30 Minuten Dauer innerhalb von 6 Wochen. Alle Akupunkturtherapien werden von Ihrer Krankenkasse bezahlt, für eventuelle Zuzahlungen für die o.g. Standardtherapie wird Ihnen ein Verrechnungsscheck von € 50,- nach der Zuteilung zum Standardtherapiearm zugesandt. Sie erhalten außerdem bis zu 6 mal Krankengymnastik. Während der Studie dürfen Sie bestimmte Medikamente nehmen, die Ihnen Ihr Arzt verordnen kann. Für diese müssen Sie gegebenenfalls eine Zuzahlung leisten. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Therapie um 5 Sitzungen verlängert werden. In den 3 Wochen vor dem Studienende sollten Sie möglichst auf Schmerzmedikamente verzichten, damit wir die Wirkungen der zu prüfenden Therapieformen vergleichen können.

Zur Auswertung der Studie ist es nötig, Daten von Ihnen zu erheben. Vor Therapiebeginn, direkt nach den 6 Wochen Therapie und jeweils 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn werden Sie mittels Fragebogen und Telefoninterview zu Ihrer Einschätzung des Therapieergebnisses befragt. Um einen Erfolg der Studie nicht zu gefährden, werden Sie gebeten, alle Fragen sorgfältig zu beantworten. Damit wir die Qualität des Telefonats beurteilen und einen ähnlichen Verlauf des Gesprächs sichern können, müssen wir einige Telefonate aufzeichnen. Dies geschieht nur stichprobenweise. Wir bitten Sie jedoch hierfür grundsätzlich um Ihr Einverständnis. Zusätzlich haben Sie die Möglichkeit weitere 10 Akupunktursitzungen nach Abschluss der letzten Untersuchung, also nach ca. 6 Monaten, bei Ihrem Arzt in Anspruch zu nehmen. Sie bekommen dafür einen Gutschein zugeschickt, den Sie bei Ihrem behandelnden Arzt einlösen können. Für Ihren Aufwand regelmäßig zu Ihrem behandelnden Arzt zu kommen und für Ihren Zeitaufwand, die Fragen des Telefoninterviews zu beantworten, wird Ihnen eine Aufwandsentschädigung von € 50,- nach erfolgter Zuteilung zu einem der drei Therapiearme und weitere € 50,- nach erfolgter Abschlussuntersuchung erstattet.

Nutzen und Risiken der Behandlungen

Nebenwirkungen der Akupunktur sind sehr selten und in der Regel nur minimal. Dazu gehören Hautinfektionen an der Einstichstelle, Hauteinblutungen an der Einstichstelle, örtliche Schmerzen durch die Akupunktur, vegetative Begleitreaktion mit Schwitzen und/oder Schwindelgefühl oder leichte Müdigkeit. Die Behandlung erfolgt durch Salbenverband, Kühlung u. ä.

In seltenen Einzelfällen auftretende Nebenwirkungen der Akupunktur sind: Infektionen über die Haut hinausgehend, Kreislaufkollaps, Verletzung tieferliegender Organe wie z.B. der Lunge.

Nach den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft können Sie verschiedene Formen der Krankengymnastik erhalten, über deren spezifische Nebenwirkungen und Gegenanzeigen Sie der durchführende Therapeut unterrichtet.

Für die schulmedizinische Standardtherapie ist nach Maßgabe durch Ihren Arzt unter anderem die Einnahme des Schmerzmittels Diclofenac oder Rofecoxib vorgesehen. Ihr zuständiger Arzt wird sie nach Gegenanzeigen hierfür befragen und Ihnen mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Präparate nennen, sofern er Ihnen eines verordnet. Wir bitten Sie, jedes Problem und jede Störung Ihrer Befindlichkeit umgehend Ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen !

Die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente der Standardtherapie sind im Folgenden aufgeführt. Durch die Wahl einer individuellen Dosis des für Sie geeigneten Medikamentes, nach den anerkannten Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, kann für Sie aber eine optimale medikamentöse Therapie entwickelt werden.

Folgende Medikamente können einzeln - und individuell dosiert - verschrieben werden:

Diclofenac (z.B. Voltaren[®]) und Rofecoxib (Vioxx[®])

Mögliche Nebenwirkungen sind: Übelkeit, Durchfall, versteckte Blutungen im Magen-Darm-Trakt, evtl. auch Magen- oder Darm-Geschwüre, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Rötungen, Schwellungen) oder der Atemwege (Atemnot), evtl. mit Abfall des Blutdrucks.

In seltenen Einzelfällen auftretende Nebenwirkungen sind: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Seh- oder Hörstörungen, schwere Überempfindlichkeitsreaktion der Haut mit Bläschenbildung, Funktionsstörung der Leber (insbesondere bei Überdosierung), Läsionen in der Mundschleimhaut oder in der Speiseröhre, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse.

Mögliche zusätzliche Nebenwirkungen bei einer Langzeittherapie sind: Nierenentzündungen bis hin zum Nierenversagen.

Zusätzliche mögliche Nebenwirkung nur bei Rofecoxib: psychische Störungen wie Depression, Konzentrationsstörung, Verwirrtheit.

Nutzen-Risiko Abwägung

Die in der Standardtherapie eingesetzten Medikamente sind seit vielen Jahren zugelassen und werden zur Behandlung verschiedener Schmerzen erfolgreich eingesetzt. Die Wirksamkeit bei verschleißbedingten Knieschmerzen wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Der häufigste Nachteil der Behandlung besteht in Beschwerden von Seiten des Magens und des Darms und einer nur kurzfristigen Wirkung.

Die Akupunktur ist eine alte und über Jahrhunderte häufig angewendete Therapie. Die Wirksamkeit bei Kniebeschwerden ist wahrscheinlich, konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden. Die Akupunktur ist ein sehr risikoarmes Therapieverfahren.

Versicherungsschutz

Für Gesundheitsschädigungen, die bei der Durchführung der klinischen Prüfung auftreten, sind Sie gemäß Arzneimittelgesetz § 40 Abs. 3 versichert. Eine entsprechende Versicherung besteht für Sie bei der SAMPO Industrial Insurance N.V., Niederlassung für Deutschland, Bachemstr. 4-6, 50676 **(Probandenversicherungsnummer: 99557-01)**. Um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, müssen Sie folgendes beachten:

Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge dieser Studie eingetreten sein könnte, müssen Sie Ihrem Prüfarzt und der Versicherung mitteilen (auch mit Hilfe des Arztes möglich):

SAMPO Industrial Insurance N.V., Niederlassung für Deutschland,

Bachemstr. 4-6, 50676 Köln

Tel.: 0221 - 20209-0, Fax: 0221 - 20209-171

Um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, müssen Sie beachten, dass Sie sich anderen medizinischen Behandlungen nur im Einvernehmen mit Ihrem Arzt unterziehen (Notfälle ausgenommen). Im Schadensfall ist dem behandelnden Arzt sowie der SAMPO Industrial Insurance N.V. auf Verlangen Auskunft zu erteilen. Die allgemeinen Versicherungsbedingungen werden Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt.

Was sollten Sie während der Teilnahme an der Studie beachten?

Sie dürfen an keiner anderen klinischen Studie teilnehmen. Im Verlauf der Studie sollten Sie keine weiteren Schmerzmittel zu sich nehmen, soweit dies nicht in der Studie vorgesehen oder wegen eines Notfalls notwendig ist, ohne Rücksprache mit Ihrem behandelnden Arzt. Er wird darüber entscheiden, ob unter Berücksichtigung dieser medizinischen Behandlung die klinische Prüfung bei Ihnen fortgesetzt werden kann oder abgebrochen werden muss. Die ausdrücklichen Anweisungen des Prüfarztes müssen befolgt werden. Gesundheitsschädigungen, die aufgrund einer vorsätzlichen Zuwiderhandlung dieser Anweisungen eintreten, sind von der Versicherung ausgeschlossen. Wenn Sie wegen starker Knie-Schmerzen nach Rücksprache mit Ihrem Arzt das Schmerzmittel Diclofenac oder Rofecoxib nehmen, sollten Sie die Einnahme schriftlich genau festhalten.

Bitte dokumentieren Sie auch die Einnahme anderer Medikamente im Rahmen der Studie in Ihrem Patiententagebuch.

Datenschutz:

Während Ihrer Behandlung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und niedergeschrieben. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen Daten erfolgt zunächst in Originalunterlagen (Krankenakte), in der Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich anonymisiert in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Studienleitung erhält alle Studiendaten zur statistischen Auswertung auf elektronischem Wege zugesandt, aber ohne Nennung Ihres Namens. In elektronischer Form werden diese Daten für 15 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt und danach gelöscht. Hingegen verbleiben alle von Ihrem Arzt angefertigten schriftlichen Patientenunterlagen zu dieser Studie natürlich auch weiterhin bei Ihrem Arzt, und zwar ebenfalls für 15 Jahre. Zur Überprüfung dieser Daten ist gelegentlich ein Vergleich mit Ihrer Patientenakte erforderlich. Sie werden deshalb um Ihre Zustimmung gebeten, dass zur Verschwiegenheit verpflichtete Bevollmächtigte der Studienleitung, evtl. auch in- und ausländische Vertreter von Gesundheitsbehörden in Ihre persönlichen Krankheitsdaten beim Prüfarzt Einblick nehmen dürfen. Dabei werden strenge Vertraulichkeit gewahrt und die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Im Rahmen der Studie werden Ihre Krankheitsdaten ermittelt, ohne Nennung des Namens aufgezeichnet, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert. Dabei werden die auf dem Fragebogen erhobenen Personenangaben (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Telefonnummer, evtl. Adresse) strikt getrennt von den auszuwertenden Daten aufbewahrt und einem streng kontrollierten Zugriff unterworfen. Die auszuwertenden Daten werden anstatt mit Ihrem Namen nur mit einer Studien-Nummer, Ihren Initialen und Geburtsdatum versehen. Die statistische Analyse und Präsentation der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form. Eine konkrete Identifikation Ihrer Person trotz Anonymisierung ist aufgrund der Vielzahl von teilnehmenden Patienten ausgeschlossen.

Zur Überprüfung der Telefoninterviews ist es notwendig einzelne (zufällig ausgewählte) Interviews aufzuzeichnen. Diese Ton-Dokumente werden nach Ablauf der Studie vernichtet.

Im Verlauf dieser Studie kann es sich ergeben, dass aufgrund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Nutzung der erhobenen Daten in weiterführenden Analysen sinnvoll erscheint. Eine etwaige inhaltliche Ausweitung der Datenanalyse ist daher möglich. Jede Datenanalyse erfolgt aber unter strikter Einhaltung des Datenschutzes, also streng anonymisiert. Wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen und somit vorzeitig die Studie beenden, behält sich die Studienleitung vor, die bis dahin erfassten Informationen für die Auswertung zu verwenden.

Zusätzlich ist es grundsätzlich wünschenswert, dass auch Ihr Hausarzt über die Durchführung der klinischen Studie informiert wird. Wir bitten Sie auch hierfür um Ihr schriftliches Einverständnis.

Weitere Informationen

Sollten sich im Lauf der Studie Erkenntnisse ergeben, die für Ihre Entscheidung an der Studie teilzunehmen relevant sein könnten, werden Sie darüber informiert.

Haben sie noch Fragen?

Sollten Sie noch weitere Frage zu Ihrer Erkrankung, zu den eingesetzten Medikamenten, zum Studienablauf und zu den notwendigen Untersuchungen haben, so zögern Sie nicht, diese an Ihren behandelnden Arzt zu stellen. Man wird diese Fragen gerne ausführlich und umfassend beantworten.

Bei Rückfragen steht Ihnen Ihr(e) behandelnde(r) Arzt/Ärztin _____

unter folgender Tel. Nr. _____ zur Verfügung.

Wir weisen noch einmal darauf hin, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und Sie jederzeit Ihr Einverständnis zurückziehen können. Irgendwelche Nachteile entstehen Ihnen hierdurch nicht.

Wir bedanken uns für Ihre Mitwirkung!

Dieses Informationsblatt ist zum Verbleib bei Ihnen bestimmt

Studienzentrum (Stempel):

Arzt/Ärztin: _____

Einverständnis- und Datenschutzerklärung zur Teilnahme

an der klinischen Studie zur

Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur

bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen

Patient: _____

Geb.-Datum: _____

(Name, Vorname)

Einverständniserklärung des Patienten

Die schriftliche Patienten-Aufklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. Darüber hinaus bin ich von meinem behandelnden Arzt über alle vorgesehenen Schritte, Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, über den voraussichtlichen Nutzen und über mögliche Nachteile oder Risiken umfassend aufgeklärt worden und hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung frei zu treffen.

Ich bin ebenso über die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie informiert worden und die Möglichkeit, eine bereits gegebene Einwilligung ohne Angabe von Gründen jederzeit und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung zurückzuziehen.

Sollte ich die klinische Prüfung wegen einer etwaigen Nebenwirkung der Akupunktur oder anderen Gründen abbrechen, werde ich dies dem behandelnden Arzt mitteilen. Über die Patientenversicherung gemäß Arzneimittelgesetz § 40 Absatz 3 wurde ich informiert. Ich weiß, dass ich eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich der SAMPO Industrial Insurance N.V. mitteilen muss. Zusätzlich kann ich mich auch an den behandelnden Arzt (Prüfarzt) wenden.

Ausgeschlossen von der Versicherung sind Gesundheitsschädigungen, die eingetreten sind, weil ich vorsätzlich den ausdrücklichen Anweisungen der Personen, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung beauftragt sind, zuwidergehandelt habe.

Mir ist bekannt, dass ich mich während der klinischen Prüfung - mit Ausnahme von Notfällen - einer anderen medizinischen Behandlung nur nach vorheriger Rücksprache mit dem für die klinische Prüfung verantwortlichen Arzt unterziehen darf.

Falls ich gegen eine von mir gemäß dem Versicherungsvertrag zu erfüllende Obliegenheit vorsätzlich oder grob fahrlässig verstoße, kann dies zum Verlust des Versicherungsschutzes führen.

Die allgemeinen Versicherungsbedingungen wurden mir vom Prüfarzt ausgehändigt.

Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Krankheitsdaten aufgezeichnet und zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde in nicht voll anonymisierter Form, d.h. zusammen mit den Anfangsbuchstaben des Vor- und Nachnamens und dem Geburtsdatum, schriftlich weitergegeben werden. Ich entbinde den Prüfarzt insofern von seiner Schweigepflicht, als ich mit einer Einsichtnahme meiner personenbezogenen Daten durch Beauftragte der Studienleitung oder der Behörden einverstanden bin.

Die Beauftragten der Studienleitung sind für diese Aufgabe speziell ausgebildet und zur strengsten Verschwiegenheit verpflichtet. Sie dürfen meine Krankheitsdaten nur in verschlüsselter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von meinen personenbezogenen Daten herstellen.

Ich bin ebenfalls damit einverstanden, dass mein Name und meine Telefonnummer zur Durchführung von Telefoninterviews im Rahmen der Studie an die dafür zuständige unabhängige Stelle weitergegeben werden.

Ich bin ebenfalls damit einverstanden, dass zur Qualitätsbeurteilung der Telefonate stichprobenartig einige Telefonate aufgezeichnet werden. Nach erfolgter Qualitätsbeurteilung werden die aufgezeichneten Telefonate unwiederbringlich gelöscht.

Ich bin damit einverstanden, dass die aufgezeichneten Informationen im Rahmen der klinischen Prüfung auch ausgewertet werden dürfen, wenn ich die Zustimmung zur Teilnahme zurückgezogen habe. Auch im Falle einer Veröffentlichung der Ergebnisse der klinischen Prüfung bleibt die Vertraulichkeit meiner personenbezogenen Daten gewährleistet.

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ich erkläre mich mit meiner Teilnahme an der genannten klinischen Prüfung einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen und Teilnahme an Telefoninterviews einverstanden und stimme der Aufzeichnung meiner Krankheitsdaten sowie der Einsichtnahme in meine personenbezogenen Daten in der oben beschriebenen Form zu. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird.

Eine Kopie dieser Einverständnis- und Datenschutzerklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum - vom Patienten einzutragen)

(Unterschrift Patient / in)

Der Patient wurde von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie etwaige Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift Prüfarzt / -ärztin)

Study-Protocol

GERAC-GA

(=German Acupuncture Trial - Gonarthrosis)

**Efficacy and Safety of Acupuncture with Chronic Pain caused by Gonarthrosis:
a Multi-centred and Randomised Controlled Clinical Trial**

(Date of translation: 29.11.2002)

1. INTRODUCTION.....	5
1.1. Gonarthrosis.....	6
1.1.1. Pathophysiology.....	7
1.1.2. Therapy.....	7
1.2. Acupuncture.....	8
1.2.1. State of the Art.....	8
1.2.2. Treatment of Gonarthrosis by Acupuncture.....	10
2. TRIAL GOALS.....	11
2.1. Primary Endpoint of the Trial.....	11
2.2. Secondary Endpoints of the Trial.....	11
3. TRIAL DESIGN.....	11
3.1. Primary Endpoint.....	11
3.2. Secondary Endpoints.....	12
3.3. Trial Design.....	13
3.4. Organizational Structure.....	13
3.5. Clinical Sites.....	14
3.6. Treatment Modalities.....	15
3.7. Blinding and Randomisation.....	15
3.8. Duration of Treatment.....	16
4. PATIENT'S SELECTION.....	16
4.1. Sample Size.....	16
4.2. Inclusion Criteria.....	17
4.3. Exclusion Criteria.....	17
4.4. Criteria for Termination of the Trial or Termination of the Treatment by the Patient.....	18
5. TREATMENT MODALITIES.....	19
5.1. Verum Acupuncture.....	19
5.1.1. Choice of Acupoints:.....	20
5.1.2. Proceeding:.....	22
5.1.3. Communication:.....	23
5.1.4. Physiotherapy:.....	23
5.2. Sham Acupuncture.....	23
5.2.1. Choice of Acupoints:.....	23
5.2.2. Proceeding:.....	24
5.2.3. Communication:.....	24
5.2.4. Physiotherapy:.....	24

5.3.	The Conservative Standard Therapy	24
5.3.1.	Communication	25
5.3.2.	Physiotherapy.....	25
5.4.	Previous and Concomitant Diseases	25
5.5.	Concomitant Treatments.....	25
5.6.	Compliance	26
5.7.	Visits and Treatment Schedule	27
6.	ASSESSMENT OF EFFICACY.....	30
6.1.	Definition of Efficacy parameters.....	30
6.2.	Specification of Hypothesis	30
7.	SAFETY EVALUATION.....	31
7.1	Safety Parameters	31
7.2	Assessment of Safety Parameters	31
7.3	Adverse Events and Rescue Procedures	31
7.3.1	Definitions	31
7.3.2	Classification of Severity.....	32
7.3.3	Period of Documenting Adverse Events	33
7.3.4	Reporting of Serious Adverse Events	33
7.3.5	Emergency Procedures.....	33
8.	STATISTICAL ANALYSES	33
8.1	Descriptive Analyses	33
8.2.	Statistical Procedures	34
8.3	Sample Size	36
8.4.	Termination of Trial.....	37
8.5	Handling of Drop outs or Missing Data	37
9.	MONITORING AND AUDITING.....	38
9.1	Study Monitoring.....	38
9.2.	Audits.....	39
10.	ETHICAL AND LEGAL ASPECTS.....	39
10.1.	Instruction of patients and the Declaration of consent	39
10.2.	Amendments of the Trial Protocol	40
10.3.	Votes of the IECs concerning the Trial Protocol.....	40

10.4. Continuous Information for the Ethics Commission	40
10.5. Insurances.....	40
10.6. Data safety	40
11. DOCUMENTATION AND DATA MANAGEMENT	41
12. DURATION AND PROCESS OF THE TRIAL	41
13. LITERATURE	44

1. INTRODUCTION

In spite of the fact that acupuncture-treatment of chronic pain is well established in Germany its analgetic effect is not generally acknowledged. The reimbursement of an acupuncture-treatment has been restricted by decision of the Federal Committee of Physicians and Health Insurance Funds, dating from October 16, 2000. Now, reimbursements of acupuncture are only given for the indications migraine, chronic tension headache, chronic unspecific low back pain (*chronic lumbar vertebrae syndrome*) and gonarthrosis when treated within the framework of a so-called *model project*. A *model project* in the given sense has to be a trial that compares the verum acupuncture to a placebo or sham acupuncture or compares it to a given relevant standard treatment.

The federal association of the AOK and the university of Bochum agreed to perform such a model project on a scientifically sound basis to study the quality of health care given by acupuncture treatment. This agreement was later joined from many other German health insurance associations. The university of Bochum represents in this agreement a co-operation of four regional trial groups that perform the model project together. The activities of the four regional study groups that make up the model project will be co-ordinated and reviewed by a steering committee. The organisational flow chart of this project may be found in the appendix.

The model project is made up for a cohort-study and four randomised controlled trials. The cohort-study will be performed to collect data on a patient's self-assessment and the physician's assessment of the effect of an acupuncture treatment. Imbedded in the cohort study are four randomised controlled trials to compare verum acupuncture, sham acupuncture and a standard therapy with respect to efficacy and safety in four relevant indications. These indications are chronic tension headache, migraine, chronic unspecific low back pain (*chronic lumbar vertebrae syndrome*) and gonarthrosis.

The four randomised controlled trials are designed and co-ordinated according to a master protocol formulated for the model project (www.amib.ruhr-uni-bochum.de/yes/Forschung). The steering committee of the model project has agreed on the four RCT protocols. For each RCT there is an investigational committee that takes the responsibility in the sense of a "principal investigator" as defined in the GCP-guidelines.

The postal addresses of the four investigating committees are:

1. **Chronic Tension Headache**

Abt. Med. Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum,
Overbeckstrasse 17, 44801 Bochum

2. **Migraine**

Institut für Med. Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung, Universität Mainz,
Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz

3. **Chronic unspecific lower back pain (*chronic lumbar vertebrae syndrome*)**

KKS Marburg, Universitätsklinikum Marburg, Robert-Koch-Strasse 7a, 35037 Mar-
burg

4. **Gonarthrosis**

Institut für Med. Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer
Feld 305, 69120 Heidelberg

The *Abteilung Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* of the Ruhr-Universität Bochum (AMIB) co-ordinates the progress of the four randomised controlled studies and will offer some central services (e.g. a call centre).

The trial protocol presented describes the conduct of the study for gonarthrosis.

1.1. **Gonarthrosis**

Gonarthrosis is a degenerative disease of the knee joint (femoro-tibial and femoro-patellar). For diseases of different aetiology, it results in a progressive destruction of the cartilage of the knee joint. Over time, a progressive and painful loss of functionality of the joint can be observed. Epidemiological research shows that gonarthrosis is the joint disease with highest prevalence. Increasing prevalence is associated with an increase of age. The painful loss of functionality of the knee joint implies a lasting reduction of quality of life. Due to changing age structures in modern western societies, the socio-medical significance of gonarthrosis is increasing. Direct costs generated by this degenerative joint disease have been estimated in 1995, accumulating to 10.6 billion Deutschmarks (5.4 billion EUR) in total. (Knutson, Lewold et al. 1994), (Felson 1988).

1.1.1. Pathophysiology

From an etiological point of view, there are three types of gonarthrosis: Primary, idiopathic and secondary gonarthrosis. An idiopathic gonarthrosis is diagnosed, if it is not possible to identify a single cause of the disease. A secondary gonarthrosis is diagnosed, if there is proof of a mechanic, post-traumatic, metabolic or inflammatory pathogenesis.

There is a monotone reaction of the knee joint to the multi-causal damage made to the chondrocytes or the basic cartilage matrix. The imbalance between synthesis and decomposition of matrix is caused by the release of enzymes, by the decomposition of the cartilage due to changes of the mechanical properties of cartilage, and by the decline of chondrocytes. The whole process results in a progressive destruction of the knee joint.

The cause of the disease is characterized by transitory phases of inflammatory processes and unspecific reactions of the joint. All these facts combined lead to the uniform clinical picture of the gonarthrosis (Grifka 1997), (Puhl, Bernau et al. 2000).

1.1.2. Therapy

A causal treatment of gonarthrosis can only be performed at the beginning of the disease, and only when the aetiology of the disease is known. If the patient has an arthrosis of unexplained aetiology or of an advanced stage, only symptoms can be treated. The different forms of therapy are defined by the symptom and the stage of the disease and are aimed at reducing pain and stabilizing or improving functionality (Grifka 1997).

Conservative treatment consists of drug therapy and physical therapy. The painful inflammatory reaction of the knee joint is mostly treated by non-narcotic analgetics. In single cases, there may be a local application of cortico-steroids. In spite of their analgetic efficiency, a long-term treatment with non-narcotic analgetics causes relevant adverse events.

The local application of cortico-steroids implies a relevant risk for the patient. The possible consequences of an iatrogenic infection of the joint are serious and may result in the loss of the joint.

Physical treatments like physiotherapy or thermo-therapy are indicated to stabilize or improve the functionality of the joint. However, their efficacy is limited and depends to a great extent on the compliance of the patient.

Surgical interventions may take place if there is clear evidence of aetiology of the disease or if the conservative treatment has no effect. The alloarthroplastic replacement of the knee joint is the therapy to be chosen if the disease is well advanced, or the patient is above a certain age. For young patients though, the use of an endoprosthesis is limited because of its restricted

durability. Thus, therapeutic deficits exist especially for middle-aged patients with a low or middle-grade gonarthrosis: even if the functionality of the joint is still satisfactory, the patient will need a long-term analgetic therapy. Therefore, the evaluation of new therapeutic concepts is necessary and justified (Stucki, Meier et al. 1996), (Grifka 1997 1997), (Puhl, Bernau et al. 2000).

1.2. Acupuncture

Acupuncture is a traditional Chinese method of medical treatment that uses thin needles to stimulate specific points of the body. The treatment principles are derived from Traditional Chinese Medicine. Throughout the seventies acupuncture was scientifically studied in many experimental clinical studies. There is some good evidence for explaining analgetic effects of acupuncture using concepts of neurophysiology. Increasing spread of acupuncture in Germany, especially in the field of pain therapy, shows that patients have a positive impression on this method of therapy. However, controlled clinical trials produced contradictory results with respect to a specific analgetic effect of acupuncture compared to placebos. Based on this experience, a NIH-Consensus-Conference on acupuncture (Anonymous 1998) recommended the initiation of further and better-controlled clinical trials to investigate the therapeutic effects of acupuncture.

1.2.1. State of the Art

There are numerous experimental trials on the analgetic effects of acupuncture. In the following, an overview of results of experimental trials will be given which are used to construct models that explain the physiological mechanisms related to acupuncture.

It is assumed that the basic mechanism of an analgetic effect of acupuncture is caused by peripheral stimulation of nerves, mainly of A-delta-fibres (Chung 1985) that influence different pain-inhibitory systems.

A central role is given to the activation of the descending pain-inhibiting system. The influence of thalamus (Sumiya and Kawakita 1997) and the nucleus raphe magnus (Liu, Zhu et al. 1986) on this system could be shown in experimental trials, when acupuncture was applied. The most examined feature of acupuncture is probably the release of endorphins (Pomeranz and Cempell 1993), (Han and Terenius 1982). There are numerous animal experiments that give evidence of the involvement of the opioid system in the analgetic effect of acupuncture. This acupuncture was performed with manual or electric stimulation of the needles (Mayer, Price et al. 1977), (He 1987), (Pomeranz and Chiu 1976).

It was also possible to show the release of serotonin and noradrenalin as transmitters in the descendent pain inhibitory system during acupuncture (Mao, Ghia et al. 1980), (Das, Chatterjee et al. 1984), (Riederer, Tenk et al. 1975), (Takeshige, Sato et al. 1992). The Gate-Control-Theory (Melzack and Wall 1965), (Wall and Gross 1992) can be used to explain the effect of acupuncture partially. This is done by pointing to the activation of spinal inhibiting interneurons in the dorsal horns of the spinal cord. The Diffuse Noxious Inhibitory-Control-Systems (DNIC) explains heterosegmental effects of acupuncture (Bing, Villanueva et al. 1990, Villanueva and Le Bars 1986). According to this concept, each stimulation caused by an injury of the skin results in the activation of pain inhibitory processes in the spinal cord. In this concept however, the localisation of the acupuncture point is without any relevance. When needles are stuck into specific points of the muscular system, a noticeable relaxation of muscles is triggered (Ghia, Mao et al. 1976), (Lewit 1979). Most of these trigger points match the localisation of traditional acupuncture points (Melzack, Stillwell et al. 1977).

Although experimental studies give evidence of analgetic effects of acupuncture, the results of several meta-analyses of controlled clinical trials could not come up with a conclusive statement on the efficacy of the treatment of chronic pain. Ter Riet et al. include trials based on an assessment of methodological quality. This meta-analysis remained doubtful regarding the effectiveness of acupuncture in treating pain (Ter Riet, Kleijnen et al. 1990). Molsberger and Böwing include trials with respect to the quality of the therapy given (Molsberger and Böwing 1997). They find evidence for an effect of acupuncture. The meta-analysis of Richardson and Vincent concludes a good short time effect of acupuncture. A deficiency of this meta-analysis consists in the lack of assessment criteria for the quality of the included trials (Richardson and Vincent 1986). The meta-analysis of Patel et al. includes exclusively randomised controlled trials. It shows the tendency that trials with an acupuncture treatment following traditional Chinese rules result in a better effect than trials with an acupuncture treatment following fixed standardized acupuncture points. One explanation of this finding was that trials showing a better effect of classical acupuncture also are of minor methodological quality (Partel, Gutzwiller et al. 1989). In a recent article, Ezzo et al. include 51 randomised trials on chronic pain (the duration of pain was at least three months) (Ezzo, Berman et al. 2000). Although the authors show that acupuncture treatment with more than 6 acupuncture session results in relief from pain, they also conclude that there is little evidence for a superior effect of classical acupuncture in comparison to sham acupuncture (or no treatment at all).

1.2.2. Treatment of Gonarthrosis by Acupuncture

Traditional Chinese Medicine classifies gonarthrosis as a Bi-syndrome that means a painful disease of joints. The treatment concept of Bi-syndromes is comparatively simple-structured and therefore easy to standardize and to teach. It is mainly based on the treatment of painful local acupuncture points. Additionally, distant points according to the meridians or the individual symptomatic of the patient can be needled in order to improve the success of the therapy. The primary goal of acupuncture treatment is to reduce the pain. As a secondary positive consequence, the functionality and mobility of the knee joint could be improved as well as the quality of life of the patient. The NIH-Consensus-Conference held in 1997 (Felson, Lawrence et al. 2000) stated that acupuncture treatment has an effect in the treatment of arthrosis. However, a clear evidence of the efficacy of acupuncture treatment could not be given because of the contradicting results of only a few small trials of low methodological quality.

A former trial including 40 patients could not show a significant difference between sham acupuncture and verum acupuncture in the treatment of arthrosis of different joints (Gaw, Chang et al. 1975).

Only very few trials have been carried out on the efficacy of acupuncture treatment for pain caused by gonarthrosis. Two trials show that using acupuncture in addition to the standard therapy results in a significantly better effect than treating the patient by standard therapy alone (Berman, Singh et al. 1999), (Christensen, Iuhl et al. 1992). So far, there are two trials on the treatment of gonarthrosis comparing acupuncture with sham acupuncture. In the first trial with 20 patients, it was not possible to establish a significant difference between both groups (Takeda and Wessel 1994). The second trial however, showed a significantly better result in pain reduction on the visual analogue scale (VAS) for the 71 patients with acupuncture treatment compared to the 26 patients with sham acupuncture (Molsberger, Böwing et al. 1994). All in all these trials do not give a conclusive picture of the efficacy of acupuncture for the treatment of gonarthrosis.

Momentarily, two large acupuncture trials that will study the treatment of gonarthrosis are being planned in the United States. A study group in Philadelphia is planning to randomise patients into three groups (group one: acupuncture plus physiotherapy, group two: placebo acupuncture plus physiotherapy, group three: physiotherapy alone). Each group will contain 169 patients (Farrar 2001, private information). A second 3-armed trial is being organized in Baltimore with 570 patients and three groups: acupuncture, sham acupuncture and a control group without acupuncture (Lao, Ezzo et al. 2001).

In order to guarantee international comparability of results, the design of this trial will be as much adjusted to the design of both American trials as possible.

2. TRIAL GOALS

The goal of the trial is an assessment of the efficacy (with respect to pain and functionality), the patient's condition and safety of a standardized acupuncture in the treatment of chronic pain caused by gonarthrosis in comparison to sham acupuncture (needling the patient at defined non-acupuncture points) and to standard therapy.

2.1. Primary Endpoint of the Trial

The primary endpoint of the trial is the assessment of efficacy of standardized acupuncture in comparison to sham acupuncture and conservative standard therapy with respect to pain and functionality 26 weeks after the therapy was started.

The following global hypothesis will be tested:

"Is there a difference between the three treatment modalities (acupuncture, sham acupuncture and conservative standard therapy) with respect to pain and functionality 26 weeks after the therapy has begun?"

2.2. Secondary Endpoints of the Trial

- Assessment of efficacy (pain and functionality) after the 13th week respectively after start of treatment.
- Assessment of quality of life and the patient's condition in the 7th, 13th and 26th week respectively after starting the treatment.
- Assessment of socio-medical aspects of the three therapies under study.
- Assessment of the safety of the three therapies under study.

3. TRIAL DESIGN

3.1. Primary Endpoint

The primary endpoint is a success rate calculated according to the Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index (WOMAC) (Bellamy, Buchanan et al. 1988), a success being defined as an improvement of at least 36% compared to the base-line measurement before treatment (Goldsmith, Boers et al. 1993) 26 weeks after starting the treatment.

The WOMAC-score combines functional and pain score. It consists of 24 questions, five of them being related to pain intensity, two to stiffness of the knee and 17 to the functionality of a knee joint. If only one knee of the patient is afflicted, the assessment of the WOMAC relates to this knee. If the patient has two afflicted knees, of which only one meets the ACR-criterion and Kellgren 2 or 3, only this knee will be considered. In case that both knees are afflicted in accordance to inclusion criteria (ACR and Kellgren 2 or 3), one knee will be randomly chosen for the score. Every question can be answered on the phone by the patients according to an 11-point scale that makes self-assessment possible for them. This trial will use a validated German version of the WOMAC (Stucki, Meier et al. 1996).

The WOMAC-score is widely used in the USA as validated score that is accepted by the FDA and the ACR as a primary endpoint for arthrosis trials (Bellamy, Kirwan et al. 1997). The use of the WOMAC-score allows comparability with ongoing trials performed in the USA (Farrar 2001, Berman 2001 (Ezzo, Hadhazy et al. 2001)). (www.ClinicalTrial.gov). Comparability is also endowed in a completed trial from Berman (Berman 1999).

3.2. Secondary Endpoints

- Success rate based on changes of the WOMAC. The evaluation of the WOMAC-score takes place at the beginning of the 13th week after the treatment was started. A success is given if there is an improvement in the WOMAC-score of at least 36% compared to the baseline measurement.
- Absolute changes in the WOMAC-score between baseline measurements and measurements taken in week 13 or 26.
- Success rate based on the *global patient assessment* in the 7th, 13th and 26th week after the treatment was started, comparison between the treatment groups (success is defined by rating of 1, 2 or 3 on a 6-point scale).
- SF12: changes in the eight profiles and the relevant summary scores between baseline measurement and the measurements taken in the 13th and 26th week after start of treatment.
- Von Korff Chronic Pain Score (Von Korff, Orme et al. 1992): This questionnaire consists of questions to quantify the intensity of chronic pain (Three items: chronic pain score) and the implicit impairment (Four items: impairment score).
- Number of days unable to work.
- Amount of analgetics taken by the patients.

- Number of consultations.
- Number of adverse events. (See item 11.3 of the trial protocol).
- Number of SAE.

The Short Form 12 (SF12)

The SF12 consists of 12 questions for the measurement of the quality of life, which are combined into two dimensions, namely physical and mental. The SF12 is a 12-item version of the SF36 that yields a summary score for the physical and mental components of health. (Bullinger and Kirchberger, 1998)

Patient Global Assessment (Subjective Self-Assessment)

Collins et al. (2001) present a meta-analysis of 150 RCTs on acute pain. They conclude that there exists a good correlation between a simple evaluation of therapy by the patient and more complex parameters to measure pain intensity (50% maxTOTPAR-number of patients with a decrease of pain of at least 50% compared to the baseline pain measurement (Moore, Gavigan et al. 1998)). Collin et al. also show that the calculation of the number needed to treat (NNT) shows similar results on correlation (Collins, Edwards et al. 2001). They also conclude that the simple patient evaluation is even more meaningful than the complex parameter measuring pain intensity because here obviously other effects like adverse events were included. The question asked is: "How do you judge the effectiveness of your (acupuncture-) treatment of the gonarthrosis. Please rate the effectiveness with a score between 1 = very good to 6 = unsatisfactory. Very good (1) – good (2) – fair (3) – satisfactory (4) – poor (5) – unsatisfactory (6)".

3.3. Trial Design

Multi-centred, randomised, controlled, simple-blinded with respect to acupuncture, 3-armed clinical trial conceived as parallel-group design with a blinded recordation of the primary endpoint.

3.4. Organizational Structure

The organizational units of the model projects are:

- The **Steering Committee** controls the model project (including the cohort trial as well as the four RTCs). It reviews and endorses the four trial protocols.

- The **Independent Scientific Advisory Board** gives advice to the local investigating committees with respect to breaking off the trial. It also acts as an Independent Safety and Data Monitoring Board (according to ICH-GCP principles). It meets at least once a year.
- The **International Advisory Board** gives advice to the Steering Committee and the Investigating Committees of the four trials concerning basic questions on the conduct, and comments on the quality of the trial protocols.
- The **Co-ordinating Centre of the Model Project** is the *Abteilung Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (AMIB)* of the *Ruhr-Universität Bochum*. It will perform the randomisation, be in charge of the central database server, the financial administration and various other co-ordinating tasks.
- The **Randomisation Centre** is a central facility for the randomisation of all patients of the four RCTs within the model project.

Organizational Units of the Trial.

- The **Operational Trial Centre** is the *Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI)* at the University of Heidelberg. It is responsible for the planning of the trial, data management, evaluation and the reporting of results.
- The **Investigation Committee** takes the responsibilities of the principle investigator according to GCP. It consists of Prof. Krämer, Prof. Scharf, Dr. Streitberger and Prof. Victor. Prof. Dr. H.-P. Scharf is acting as Principal Investigator ("Leiter der klinischen Prüfung") according to the respective paragraphs of the AMG.
- The co-operation of co-ordinating centres of clinical trials (**KKS-Verbund**) performs the monitoring and will be supervised by the AMIB.
- The **Randomisation Centre** for study endpoints is responsible for the telephone interviews to collect the data on the study endpoints. The interviews will be performed from trained interviewers.
- The **Clinical Sites** are responsible for recruiting patients and treating them according to the randomisation pattern. They are also responsible for a high quality of documentation.

3.5. Clinical Sites

The following pre-requisites have to be fulfilled by the clinical sites and investigators to participate in the trial:

- Participation in the model project.

- An acupuncture training of at least 140 training hours given by an approved acupuncture society. The respective A-diploma has to be shown and must be recorded.
- At least two years of practice in acupuncture.
- The clinical site must be able to offer conservative standard therapies as described later.
- Participation in a training seminar before the first patient is entered. The training will be offered for the standardised therapies used in the trial. The investigators will be extensively informed on the background of the trial, the diagnostic principles used in the trial, the randomisation, and the documentation.
- A clinical site should be able to enter at least 24 patients in two years into the trial.
- A clinical site should recruit patients only for the two orthopaedic trials or only for the two neurological trials.
- The recruitment of clinical sites will be performed either by the regional operational trial centres (Bochum, Heidelberg, Mainz, Marburg) or the regional co-ordinating centres for clinical trials (KKS).

3.6. Treatment Modalities

In this clinical trial three different treatment modalities are being compared: Acupuncture, sham acupuncture and a conservative standard therapy.

3.7. Blinding and Randomisation

- Blinding of patients: the patient is only blinded with respect to the acupuncture treatment given. Blinding with respect to the standard therapy is not possible.
- Blinding of investigator: the investigator cannot be blinded. He has to know the treatment modality.
- Blinded measurement of trial endpoints: The WOMAC, the *global patient assessment*, and the SF12 will be measured during a telephone interview performed by the call centre. The person performing the interview is blinded with respect to the therapy of the patient.
- Randomisation: A 1:1:1 block-randomisation, being stratified with respect to the trial centre, is performed from a person sworn to secrecy and working for the Randomisation Centre. As the treating physician knows the treatment modalities, it is not necessary to have a fast access to the randomisation code in an emergency situation.

- Unblinding: an active unblinding of the patient may only take place on the request of the patient (unblinding with respect to acupuncture or sham acupuncture). The unblinding of a patient has to be documented.

3.8. Duration of Treatment

The description of treatment is given in chapter 5.

There is a six-week initial treatment period for the acupuncture arms. On request of the patient, it is possible to add five additional acupuncture treatments up to week 12.

There is a six-week treatment period for the conservative standard therapy. On request of the patient, it is possible to add five additional visits until week 26 after the treatment was started, if a condition deposited with the steering committee is satisfied. This can be ascertained during the interview in week 7.

The follow-up of the patient will last until week 26 after treatment was started.

4. PATIENT'S SELECTION

The investigator recruits trial patients from his/her patients with knee problems. It is possible that the investigator recruits additional patients for the trial.

All patients with knee problems visiting the clinical site during the recruiting period of the trial should be asked whether they would be prepared to participate in the trial. Interested patients will be screened according to inclusion and exclusion criteria as far as possible without radiographic pictures. Patients with a positive screening result will be informed about the purpose of the trial, the trial treatment modalities and their possibilities and risks. If the patient is still interested to participate in the trial he will be asked to sign the declaration of consent. For these patients, an anterior-posterior and lateral knee radiograph will be taken if no radiograph of the knee has been taken during the last year.

During the next visit (about two weeks later), an assessment of the remaining inclusion and exclusion criteria based on the radiographs and the results of the first telephone interview will be performed. The inclusion of the patient will be decided conclusively.

4.1. Sample Size

Each of the three treatment arms will have to contain at least 300 patients. Therefore, it is necessary that at least 900 patients may be recruited for the trial. Every clinical site is asked to

enter at least 25 patients with gonarthrosis. Thus, it is planned to include 10-30 trial centres. For the explanation of the sample size, see section 12.2.

4.2. Inclusion Criteria

- Age above 40 years.
- Member of a Health Insurance Company that participates in the "Model Project".
- Signed declaration of consent.
- Chronic pain in at least one knee joint during the last six months as minimum according to the ACR-criteria (Altman, Asch et al. 1986).
- Radiological signs of a gonarthrosis in the same knee (Kellgren 2 or 3) (Ravaud and Dougados 1997).
- WOMAC 3 points (on a scale of 0-10).
- Von Korff Chronic Pain Score ≥ 1 .

Comments on Inclusion Criteria

The ACR-criteria used are:

1. The patient has to have pain in the knee
2. At least one of the 3 following criteria has to be fulfilled: Age above 50 years, stiffness more than 30 minutes, crepitation.
3. Osteophytes

The Kellgren and Lawrence score is a widely accepted radiologic diagnostic tool. It helps to grade the severity of the gonarthrosis (Kellgren and Lawrence 1957) (Kellgren and Lawrence 1963).

Kellgren and Lawrence Score grading scale

Grade 0	The formation of osteophytes on the joint margins or, in the case of the knee joint, on the tibial spines
Grade 1	periarticular ossicles, these were found chiefly in relation to the distal and proximal interphalangeal joints
Grade 2	Narrowing of joint cartilage associated with sclerosis of subchondral bone
Grade 3	Small pseudocystic areas with sclerotic walls situated usually in the subchondral bone
Grade 4	Altered shape of the bone ends, particularly in the head of femur

4.3. Exclusion Criteria

Diseases:

- A systemic disease of the musculoskeletal system.

- History of epilepsy.
- Bone tumour, bone tumour like lesions or metastasis.
- Bone fracture in the lower extremities during the last three months.
- Acute infection of the diseased knee.
- Dermatological disease within the acupuncture area impairing acupuncture treatment.
- Medical diseases causing an impairment of physical capacity (reduced physical condition, NYHA > II).
- Severe Coagulopathy.
- Osteonecrosis in the diseased knee joint.
- Radiological signs of a gonarthrosis of a Kellgren grade 4.
- Ischialgia or other neurological diseases.
- Psychiatric diseases.
- Other pain which compels the patient to take analgetics for more than three days during the last four weeks.

Treatments:

- Any kind of acupuncture treatment of gonarthrosis or other diseases in the past 12 months.
- Ongoing corticosteroid therapy.
- Cortisone injections in the past six weeks.

Miscellaneous:

- Surgery of the afflicted extremity during the last six months.
- Planned surgery on the diseased extremity during the next six months.
- Pregnant or breast-feeding patients.
- Addiction to analgetics, opiate or other drugs.
- Inability to follow the instructions given by the investigator or the telephone interviewer (insufficient command of language, dementia, lack of time).
- Participation in another clinical study.
- Ongoing legal proceedings concerning pension entitlement.

4.4. Criteria for Termination of the Trial or Termination of the Treatment by the Patient

Patients may quit the trial because of the following reasons:

- The patient withdraws his/her declaration of consent or the patient wishes to break off the trial.

The treatment can be terminated due to following reasons (in this case however, a final examination should take place and the study endpoints should be evaluated):

- An unexpected event results in a medical treatment that is not compatible with the trial protocol.
- The undesired effect of a concomitant medication makes it necessary to discontinue the treatment according to protocol.
- An insufficient analgetic effect, for which the possible treatment of the trial is not sufficient.

5. TREATMENT MODALITIES

The three treatment modalities studied in this trial are verum acupuncture, sham acupuncture and a conservative standard therapy. They are completed by physical therapy (six physical therapy sessions, e.g. isometric training of muscles, walking school, exercises with medical equipment).

5.1. Verum Acupuncture

Following recommendations for an optimised acupuncture treatment in Clinical Studies (Stux and Birch 2001), a therapy standard for verum acupuncture was laid down to treat gonarthrosis. Therapy recommendations were taken from the most distinguished German textbooks ((Pothmann 1997), (Focks and Hillenbrand 2000), (Richter and Becke 1995), (Stux, Stiller et al. 1998), (Wühr 1988), (Hempfen 1998)), as well as from International Studies like (Berman, Singh, Lao, Langenberg, Li, Hadhazy, Baretta, and Hochberg 1999), (Christensen, Iuhl, Vilbek, Bulow, Dreijer, and Rasmussen 1992), (Molsberger, Böwing, Jensen, and Lorek 1994), (Takeda and Wessel 1994). Furthermore, a disclosing of the protocol during the process of its development helped to inspire the useful comments of Dr. Irnich and Dr. Stöhr, who both gave important clues.

It must be taken into consideration that a positive result for this acupuncture treatment does not automatically signify the best possible treatment. Another scheme of acupuncture might as well lead to better (or worse) results. Also, a negative result of this acupuncture treatment does not imply that there is no other treatment of acupuncture with a better effectiveness.

In case of a roentgenological diagnosis of a gonarthrosis on both sides (Kellgren 2 or 3) as well as a compliance of ACR-criteria on both sides, both knees are to be treated with acupuncture as indicated.

5.1.1. Choice of Acupoints:

The choice of acupoints can be classified into local points and remote points, according to therapeutic principles of acupuncture.

For a therapy of chronic knee ailments, the treatment of local acupuncture points is essential. Therefore, the most important and most cited local points in literature were chosen as changeless and obligatory points. Additionally, patients were given the possibility to include into the treatment some more points being sensitive to pressure or of a certain painful character. These points, known as Ahshi-Points, have to be verified before starting the treatment.

The treatment of remote points is indicated most notably for acute disturbances. For chronic pain, the relevance of remote points is most differently discussed. In many cases, chronic pain in the knee is treated with local points only. Notwithstanding, the application of remote points for chronic pain is counted among the basic principles of acupuncture therapy. The remote points to be treated are chosen in accordance to the localisation of pain and/or the Chinese syndrome-based diagnosis, depending therefore on the therapy favoured by the acupuncturist and on every single patient as well. Hence, a selection of the most important remote points to treat pain in the knee is provided as therapy standard, of which up to two remote points can be chosen for an appropriate therapy.

Local Points:

- For every treatment, changeless and obligatory points on the affected knee (these are the most cited points in literature, also in this combination, to treat knee ailments):
- Ma 34, Ma 36
- Xiyan (Extra 32), (2 Needles)
- MP 9, MP 10
- Gb 34.
- Points of this combination can be omitted only in exceptional cases. It must be documented and justified, which points were omitted (e.g.: Needling was not tolerated, inflammation or skin injury covering the acupuncture point).

- In every treatment, the knee and adjoining musculature are examined for further, pressure-sensitive points (Ahshi Points). In addition to the obligatory points, one to four of these Ahshi points per knee may also be treated with acupuncture. These Ahshi points may be commensurate to the following local acupoints: le 7, Le 8, Ni 10, Bl 40, Gb 33. The localisation of Ahshi points may be changed in each session. The exact procedure in searching and needling Ahshi points is shown in the course of instruction. The number of Ahshi points used in total has to be documented accordingly.

Remote Points:

- The use of Remote points is not essential.
- Only the following Remote points may be used: Di 4, Le 3, Ma 44, Ma 40, Bl 23, Bl 60, MP 5, MP 6, Ni 3, Ni 7, Di 15, Dü 10, Dü 8, 3E 14, Lu 6.
- Out of these permitted remote points, the acupuncturist may needle, in addition to the local points, up to two remote points per knee (in case of double-sided gonarthrosis a maximum of four needles), in accordance to the individual Chinese syndrome-based diagnosis and a localisation of the cardinal symptom.
- The following recommendations are given:
 - Bi-Syndrome "Soggy coldness":
 - Summarisation of Bi-syndromes "Coldness and Sogginess"
 - emerges mainly from exposition to sogginess and cold
 - Cardinal symptoms are: strong gnawing pain, feeling of gravity, stiffness, pain while resting, soothing through warmth
 - Therapy on both sides, respectively: MP 6 or Ma 40 or MP 5
 - Bi-Syndrome "Stagnation of blood and Qi"
 - For instance: Development after trauma or overload, that may date back a long time ago and is not focussed clinically.
 - Cardinal symptoms are: local stabbing pain, intensifying at pressure, strain and periods of rest
 - Therapy: Le 3 on both sides
 - Renal Disease:
 - detected after long-term disease and, in most cases, in the elderly
 - Back and/or Knee ailment
 - Symptoms in Kidney Yang-Weakness: Sensitivity to cold in the lumbar spine and lower limb, shivering, paleness, impotence, weakened vigilance, exhaustion

- Symptoms in Kidney Yin-Weakness: feeling of heat, hot feet and hands, night sweat, reddened cheeks, tinnitus, vertigo
- Therapy on both sides: Ni 3 or Ni 3 + Bl 23 or Ni 7 or Ni 7 + Bl 23
- Analgetic Remote Points on both sides:
 - Di 4 or Ma 44 or Bl 60
- According to localisation of cardinal symptom, one axis point ipsilateral as maximum on both sides
 - Di 15 or Dü 10 or 3E14 on the shoulder or
 - Di 10 or Dü 8 or Lu 6 on the lower arm
- The choice of remote points should be selected prior to the first acupuncture session.
- If needed, remote points can be changed before starting a new treatment. The reason has to be documented.
- Apart from the acupoints listed above, no other remote points may be used. Other points, which should be used, may be indicated as such by the acupuncturist, but may not be needed.

5.1.2. Proceeding:

Before participating in the study, every acupuncturist must document his standard of education (A- or B-diploma? Which Society? How many years of practice?) .

Prior to the first session of acupuncture, a special medical history according to duration, localisation and classification of pain must be made for every patient. Using these data, the acupuncturist may conceive a TCM-syndrome diagnosis and may also determine if, or which, remote points may be needled in addition to the local points.

Procedure of acupuncture therapy:

- Patient lying in supine
- Searching the acupoints according to the above mentioned choice, the anatomical description (Wühr 1998) and the palpation of painful points (Ahshi Points)
- The total number of needles in each treated knee results from the description of the choice of acupoints:
 - Minimum number of needles: $7 = 7$ (local) + 0 (Ahshi) + 0 (remote points), less than seven only in justified, exceptional cases
 - Maximum number of needles: $15 = 7$ (local) + 4 (Ahshi) + 4 (remote points on both sides)

- Treatment after skin disinfection with sterilised nonrecurring steel needles without coating, 30 x 0,3 mm or 40 x 0,24 mm. The physician must use the same type of needle (company, diameter, length) for all patients. A standard needle of 30 x 0,3 mm is proposed.
- Depth of needling: 0,5 – 3,5 cm according to the localisation of points (Wühr 1998).
- After the needling it must be tried to trigger a DEQI in the verum group, followed by a manual stimulating of the needle, which is to be repeated twice during the period of recumbency.
- Duration of recumbency and needling: 20-30 minutes
- Frequency of acupuncture: ten times within six weeks (at least one day of interval between two sessions, and approximately two sessions a week), five additional sessions until week 12 may follow on patient's demand, if a condition deposited with the steering committee is satisfied.

5.1.3. Communication:

Communication between acupuncturist and patient has to be according to the following rules:

- Communication has to be restricted to minimal necessary instructions and explanations
- Prior to therapy, an explanation has to be given to the patient that different even painful sensations may occur, but not necessarily so.
- Patients should describe their sensations without comments of the acupuncturist
- No suggestive questions (e.g. "Do you feel a pricking sensation?")

5.1.4. Physiotherapy:

Every patient receives six physiotherapy sessions.

5.2. Sham Acupuncture

The treatment with sham acupuncture is to be standardised consistently. To trigger a preferably unspecific physiological stimulus, sham acupuncture is executed with a minimal depth of needling (not exceeding 5 mm) on the left and the right leg, avoiding real acupoints.

5.2.1. Choice of Acupoints:

Ten points in total are chosen, four on each leg and one on each arm, valid also for a one-sided gonarthrosis. In localising the points, the Chinese measure cun is applied: 1 cun corresponds to the width of a patient's thumb.

- One point between the gall bladder- and ventricle meridian on the far edge of the fibula, 2 cun above the Malleolus lateralis, direction of the sting leading towards the knee.
- At each case, one point 2 cun and 6 cun above the Malleolus medialis in the center of the tibia surface area intracutaneous without periost contact, direction of the sting leading towards the knee.
- One point in the centre of the thigh on the connecting line from the centre of the patella to spina iliaca anterior superior, direction of the sting towards the hip.
- One point on the highest spot of the tightened musculus biceps brachii.

5.2.2. Proceeding:

The differences in performing sham acupuncture in regard to verum acupuncture are described as follows:

- The localisation of points (see above) and a lower depth of needling (1-5 mm)
- A manual stimulation of needles is not allowed.

General procedure, extensions, anamnesis, diagnostics and communication with patients must be performed in exactly the same manner as in the verum acupuncture.

5.2.3. Communication:

See paragraph 5.1.3.

5.2.4. Physiotherapy:

Every patient receives six physiotherapy sessions.

5.3. The Conservative Standard Therapy

- Ten visits during the first six study weeks (up to two visits weekly, no visit on the day after a visit, the visiting schedule is structured to guarantee a comparable intensity of care in comparison to the acupuncture treatment groups). The patient may request optionally five additional visits until week 12.
- Up to 150 mg/die Diclofenac or 25 mg/die Vioxx according to the need of the patient. The duration of the medical treatment is not restricted (duration of trial 26 weeks).
- The attending physician may prescribe Omeprazol (20mg/die) or Misoprostol (4x200 µg/die) in case of a gastrointestinal risk.

5.3.1. Communication

- The guidelines on how to communicate with a patient in the studies described in section 5.1.3 should also be applied to patients under conservative standard treatments, in order to guarantee equality of care.
- The treatment modality will be explained.
- The communication should be reduced to absolutely necessary instructions and explanations.

5.3.2. Physiotherapy

All patients receiving conservative standard therapy will also receive physiotherapy.

5.4. Previous and Concomitant Diseases

Previous diseases will be documented during the trial time in the inclusion and exclusion criteria. Accompanying diseases will be documented as adverse events.

5.5. Concomitant Treatments

All patients may receive:

- Orthopaedic modification of shoes for patients with varus-gonarthritis.
- Cane
- In case of gastrointestinal risk, the patient may receive Omeprazol (20 mg/die) or Misogerostol (4 x 200 mg/die).

For all patients the following measures are explicitly excluded during the time of trial:

- Taking cortico-steroids.
- Taking non-narcotic analgetics except Diclofenac and Vioxx (as described in section 9).
- Injections of any kind.
- Moxibustion, capping and electro acupuncture

The following has to be respected by all patients treated with acupuncture:

- During the first two weeks of treatment it is allowed to take Diclofenac (up to 150 mg/die) or Vioxx (up to 25 mg/die). During the third treatment week until the end of week 23 of the trial the patient is allowed to use a total dose of 1.000 mg Diclofenac (max. daily dose 150 mg) or a total dose of 175 mg Vioxx (max. daily dose 25 mg). The use of this rescue medication (dose, frequency) has to be carefully documented.
- In case of emergency the use of up to 150 mg/die Diclofenac is allowed during the whole duration of the trial.

The attending physician should point out that analgesic medicine should only be taken in cases of (real) need. This applies to all patients, especially for the three weeks before measurement of the study endpoint.

5.6. Compliance

The following kinds of behaviour are considered violations of the trial protocol:

- The violation of inclusion or exclusion criteria.
- The explicit wish of the patient to break off the treatment.
- The explicit wish of the patient to change the treatment.
- Not complying with the minimum number of treatment sessions (12).
- Taking explicitly excluded medication or using explicitly excluded treatment modalities for the therapy of pains similar to gonarthrosis (see 9.5.).
- Taking overdoses in the conservative standard therapy (see 9.3.).
- The patient refuses further telephone interviews.
- The patient cannot be reached by telephone.
- The investigator does not comply with the defined acupuncture scheme.

Definition of treatment failure

A patient is seen as treatment failure if one of the following incidents has occurred:

- A successful therapy is not observed according to the primary endpoints (see 3.1.).
- The patient changes the treatment group or leaves the trial (regardless of the reason stated).
- Missing value in the measurement of the primary study endpoints made in week 26 (see 8.5.).
- Use of explicitly excluded treatment modalities.
- Use of rescue or emergency medication (see 5.5.).
- Overdosing in the conservative standard therapy (see 5.3.).
- The use of Diclofenac or Rofecoxib (Vioxx®) or any kind of pain therapy (e.g. acupuncture) during the last three study weeks before measurement of the primary endpoints of the study.
- A patient receiving one of the acupuncture treatments will be considered a treatment failure if he does not abide the rules describing the use of Diclofenac and Vioxx in both acupuncture treatment groups.

- An additional treatment of acupuncture outside of the described schemes of treatment.

For acupuncture patients especially:

- A violation against the rule laid down in paragraph 9.5 is considered a treatment failure. During the first two weeks after the treatment has started, the patients may eventually take up to 150 mg/die Diclofenac or 25 mg/die Rofecoxib (Vioxx®), respectively. A maximum overall dose of 1000mg Diclofenac (with a maximum dose of 150 mg/die daily) or a maximum overall dose of 175 mg Rofecoxib (Vioxx®) (with a maximum dose of 25 mg/die daily) may be taken between week 3 and the date of the evaluation considering target criteria in week 26. Any taking of these medicaments must be documented considering both quantity and frequency.
- Moxa, cupping, or electro-acupuncture.

All patients may receive:

- Modification of footwear, like an increase of the outside margin in case of a Varus-gonarthrosis.
- Cane
- At gastrointestinal risk, the physician may exhibit Omeprazol (20 mg/die) or Misoprostol (4 x 200 µg/die).
- In cases of emergency, each patient may be given 150 mg/die Diclofenac at any time throughout the whole period of the Trial.

5.7. Visits and Treatment Schedule

The following section describes the examination and treatment schedule applied to a trial patient and the necessary documentation and provides the CRF structure.

Screening (week -2)/ 1st Meeting with physician

- Assessment of inclusion and exclusion criteria.
- Patient will be informed on the trial purpose and will receive a written patient's information.
- Patient will sign the declaration of consent.
- Examining the radiography of the knee joint (not older than one year): Joint space narrowing, subchondral sclerosis, osteophytes, subchondral bone cyst, an improper shape of the condyle of femur.

- If the patient has signed the declaration of consent and if no appropriate radiography is available, radiography should be made.
- Completion of the screening form.
- The completed screening form is sent by fax to the call centre.
- Adding the completed screening form to the patient's file, not to the CRF.
- Medical History assessment: ICD 10 classification, date of first diagnosis, mobility, joint effusion, previous therapies, relevant concomitant medication and mobility.
- Instructing of the patient on how to use the pain diary and handing over of the pain diary to the patient.
- TCM anamnesis of patient and documentation of diagnosis: Special TCM-anamnesis before the first acupuncture session (TCM-form). Documentation of where the pain is located, specific character of the pain (superficial, deep etc.), pain depending on given circumstances (cold, heat etc.).
- The patient has to receive a sample of the questionnaire for the telephone interview.
- The patient has to receive a patient's diary with written instructions.

Telephone interview (week –1)

- The telephone interview is performed from the call centre (WOMAC, SF12, von Korff Chronic Pain Score).
- The investigator will be informed if a patient has to be excluded as a result from the screening interview.

First Visit (week 1) / 2nd Meeting with physician

- Assessment of remaining inclusion and exclusion criteria (baseline form), if necessary, evaluating the radiography (see above) and including the results of the telephone interview.
- Randomisation from the Randomisation Centre, confirmation of the randomisation is sent by fax to the study centre.
- Case history: indication after ICD 10, date of first diagnosis, motility (Neutral-Null-Method), joint effusion, former therapies, concomitant medication relevant for this study.
- In both acupuncture groups: Description of the acupuncture treatment (TCM-form): Experience and qualification of the attending physician, description of the used acupuncture

needles (size, material), agreeing on acupuncture treatment scheme (choice of acupuncture points etc. and justifying the choice), if necessary: choice of Ahshi-points.

- For all three treatment groups (form of first treatment): treatment modality, concomitant therapies, relevant concomitant medication since the last visit (patient's diary), scheduling of the next treatment sessions.
- Adverse Events, if necessary:
 - Date and Time of first and last occurrence
 - Length
 - Kind of event
 - Grade: light, medium, heavy
 - Probability of a causal correlation with the therapy: yes/no
 - Resulting measures
 - Restoration or persistence

Visit 2-10 (week 1-6)

- Further treatments (treatment form): if necessary, change of remote points, choice of Ahshi-points, concomitant therapies, relevant concomitant medication since the last visit (patient diary), number of physician's visits since the last treatment session, documenting days of unfitness for work, documentation of adverse events.
- If applicable, adverse events (AE-form): Date and time of the first and last occurrence of the adverse event, duration, type of adverse event, severity (mild, moderate, serious), probability of causal relation to therapy (none, possible, probable, definitive, unknown), resulting measures, restitution of health or persistence of adverse event, serious adverse event (yes, no).

Further Visits (week 7-26)

- At maximum, five further acupuncture sessions or contact with a physician for patients in the standard therapy group (treatment form and, if necessary, AE-form).

Telephone interviews (week 7, 13, 26)

- Telephone interviews are performed from the call centre. Information on the WOMAC, *global patient assessment* and SF12 will be collected. At week 26, the *von Korff chronic pain score* will be collected.

Exceptions:

- In week 7, WOMAC and SF12 will not be collected.
- In week 26, all patients treated with acupuncture will be asked the blinding question.
- In week 13 and 16, the von Korff Chronic Pain Score will be collected, additionally.
- In week 26, a question of compliance will be asked, to know if the patient has taken Diclofenac or Rofecoxib (Vioxx®) during the last three weeks.

Final Examination (week 26)

- Final examination form: number of physician's visits since the last visit, documentation of days of unfitness for work, documentation of adverse events, documentation of concomitant therapies, documentation of relevant concomitant medication, collecting the patient's diary, if necessary, documentation of reasons for breaking off the treatment.

6. ASSESSMENT OF EFFICACY

6.1. Definition of Efficacy parameters

The efficacy will be assessed by the following endpoint:

The success rate is based on the WOMAC (Bellamy, Buchanan et al. 1988). Success is defined as an improvement of at least 36% at the final examination in week 26 compared to the baseline measurement taken during the first telephone interview before the first therapy session.

6.2. Specification of Hypothesis

Using a closed test procedure, the following global hypothesis and corresponding paired comparisons will be tested on a 5%-level:

$H_0^{VA-SA-ST}$: The success rate of verum acupuncture (VA), sham acupuncture (SA) and conservative standard therapy (ST) cannot be differentiated.

H_0^{VA-SA} : The success rate of verum acupuncture (VA) is the same as the success rate of sham acupuncture (SA).

H_0^{VA-ST} : The success rate of verum acupuncture (VA) is the same as the success rate of the conservative standard treatment (ST).

H_0^{SA-ST} : The success rate of the sham acupuncture (SA) is equal to the success rate of the conservative standard treatment (ST).

Primary parameters of efficacy (WOMAC) as well as secondary parameters (*global patient assessment* and SF12) are taken during a telephone interview performed by the call centre and are documented.

7. SAFETY EVALUATION

7.1 Safety Parameters

Analysis of safety related data is performed with respect to

- Frequency of adverse events as a whole
- Frequency of adverse events in the three different therapy groups
- Frequency of adverse events stratified with respect to severity
- Frequency of serious adverse events
- Frequency of adverse events stratified by aetiology
- Frequency of adverse events stratified by body-systems

7.2 Assessment of Safety Parameters

In each visit, the investigator asks a patient if he or she has suffered adverse events since the latest visit. The report of the patient is noted as free text on the case report form. The investigator will note the number of reported adverse events on the final examination sheet.

7.3 Adverse Events and Rescue Procedures

7.3.1 Definitions

Adverse events are signs of symptoms, illnesses or diagnoses that appear or worsen during the course of the trial. An adverse event may be concomitant illness, an injury, or any concomitant impairment of the patient's health. All adverse events occurring at any time during the trial must be reported in the Adverse Event Form of the CRF, regardless of the aetiology of the event. Surgery planned before the trial was started is not considered to be an adverse event. Surgical procedures are therapeutic measures and, therefore, will not be reported as adverse events. The condition for which surgery is performed will be reported as an adverse event, if it is first diagnosed or is getting worse during the treatment of defined follow-up period.

Possible acupuncture-related adverse events are:

- Frequent or occasionally arising side effects: None.

- Rare side effects: Micro-bleeding with a small drop of blood, concomitant vegetative reaction with both sweating and vertigo.
- Side effects in singular cases: Skin or joint capsule infection, haematoma, circulatory collapse.

Adverse events related to the conservative standard treatment are:

- Frequent or occasionally arising side effects: Gastrointestinal disorders (e.g. diarrhoea, nausea, occult gastrointestinal bleeding), ulceration.
- Rare side effects: Visual disturbances, hearing disorders, impairment of liver function, central nervous disorders (e.g. headache, fatigue, vertigo), hyperkalemia, impairment of renal function (e.g. nephrotic syndrome, cases of acute renal failure, cases of papillary necrosis in long-term treatment), retention of sodium and water (edema).
- Side effects in singular cases: Serious skin reaction, intestinal strictures (oral application), decline in blood pressure, bronchospasm, dyshaematopoiesis, hypersensitivity reaction (reactions of the skin, bronchospasm, sudden decline of blood pressure, shock). For patients treated with Diclofenac: Aseptic meningitis with the symptoms headache, nausea, vomiting, fever, stiffness of the neck, clouding of consciousness).

7.3.2 Classification of Severity

- Mild: The adverse event does not interfere with routine activities. The patient may experience slight discomfort.
- Moderate: The adverse event interferes with routine activities. The patient may experience significant discomfort.
- Severe: The adverse event makes it impossible to perform routine activities. The patient may experience intolerable discomfort or pain.

Adverse events are classified as serious or non-serious. This classification determines the procedures used to document and report the adverse event. A serious adverse event is defined as any adverse event which:

- Results in death.
- Is life-threatening.
- Requires inpatient hospitalisation or prolongation of hospitalisation.
- Results in persistent or significant disability/incapacity (a substantial disruption of person's ability to conduct normal life functions).

- Is a congenital defect or abnormality.
- Is another medically important condition.

7.3.3 Period of Documenting Adverse Events

Each adverse event will be documented during the period between signing the declaration of consent and the final trial examination.

7.3.4 Reporting of Serious Adverse Events

The investigator is responsible for the documentation and reporting of serious adverse events happening during the trial period. Serious adverse events have to be reported by the attending physician to the trial investigation committee within 24 hours or not later than the next working day. The trial investigator committee is responsible for reporting the serious adverse event to the independent ethical committee.

7.3.5 Emergency Procedures

An unblinding of the treatment during an emergency situation is not necessary because the investigator knows the treatment given to the patient.

8. STATISTICAL ANALYSES

Statistical methods are used to assess the quality of data, homogeneity of treatment groups and the assessment of efficacy and safety of treatments given. The analysis is performed on the basis of an intention to treat (ITT) population and with respect to ITT principles. A patient belongs to the ITT population, if at least one treatment has been carried out after the randomisation and the patient participated on at least one treatment session. The primary endpoint will also be analysed on the basis of a "per protocol" population. Patients that are "not compliant" in the sense of section 5.6 will be excluded from the "per protocol population".

8.1 Descriptive Analyses

The preparation of listings and tables follows the ICH-E3-guideline.

- There is a listing of all measurements taken for the patients.
- All continuous variables stating at least: numbers of observations, mean, standard deviation, median, minimum and maximum.

- Categorical variables (ordinal or nominal) will be presented giving the number and percentage of patients belonging to the relevant categories in the trial population as well as the three treatment groups.
- In order to improve the presentation of the observed data, graphical methods will be applied.
- *Von Korff chronic pain score* will be analysed to allow a comparison of the pain across the RCTs performed for the four indications.

8.2. Statistical Procedures

- All statistical tests are performed on the 5%-level.
- An interim analysis is not planned.
- Multiple testing is performed according to the "closed testing principle" which guarantees a global alpha error of 5%.
- The statistical model incorporates the following variables for stratification: centre, number or treated knee joints.
- In cases of very low rates of recruiting in individual centres (less than 10 patients), the patients will be combined into larger units (at least 20 patients). For this, a nearest-neighbourhood procedure is used.
- In case of the necessity for an interpretation of results in the sense of a non-inferiority, there has to be specified a non-inferiority barrier before unblinding, codified by an amendment or a statistical plan of analysis.

Testing procedure:

1. Global test of WOMAC-criteria.
2. If global test of WOMAC-criteria is
 - non-significant then no further testing will be performed.
 - significant, all two-group comparisons in component 1 will be tested as well as a global hypothesis of component two.

Individual (not marginal) changes are modelled with the analysis, thus interpreting the individual Odds Ratios (OR).

- **Global test:** The global test is used to assess a difference in the success rate between the treatment groups. In order to consider for strata and co-variates, a logistic regression will

be used. The global testing procedure consists of the Likelihood-Ratio-test (with two degrees of freedom) between the logistic regression model without a variable counting for the three therapeutic groups and a model that adjusts to the three therapy groups (two dummy variables as contrast for the acupuncture treatment groups in comparison to the conservative standard treatment). In case of a significant result of the global test all paired comparisons between the treatment groups will be performed:

- **VA-SA:** Similar to the global test a logistic regression will be performed using the same stratifying variables and co-variables. The test consists again of a Likelihood-Ratio-test between the model without adjusting to the therapy and the model using a binary treatment variable to adjust to the treatment difference (1:VA, 0:SA). In case of a significant test result the null-hypothesis H_0^{VA-SA} will be rejected. An advantage of VA in comparison to SA is given if the coefficient of the treatment effect is positive. An inferiority of VA in comparison to SA is given, if the coefficient in the logistic regression model, adjusting to therapy effect, is negative.
- **VA-ST:** Similar to the global test a logistic regression will be performed using the same stratifying variables and co-variables. The test consists again of a Likelihood-Ratio-test between the model without adjusting to the therapy and the model using a binary treatment variable to adjust to the treatment difference (1:VA, 0:ST). In case of significant test result the null-hypothesis H_0^{VA-ST} will be rejected. An advantage of VA in comparison to ST is given if the coefficient of the treatment effect is positive. An inferiority of VA in comparison to SA is given, if the coefficient in the logistic regression model, adjusting to therapy effect, is negative.
- **SA-ST:** Similar to the global test a logistic regression will be performed using the same stratifying variables and co-variables. The test consists again of a Likelihood-Ratio-test between the model without adjusting to the therapy and the model using a binary treatment variable to adjust to the treatment difference (1:SA, 0:ST). In case of significant test result the null-hypothesis H_0^{SA-ST} will be rejected. An advantage of SA in comparison to ST is given if the coefficient of the treatment effect is positive. An inferiority of SA in comparison to ST is given, if the coefficient in the logistic regression model adjusting to therapy effect is negative.

Statistical Analyses of the Secondary Endpoints:

These analyses have explorative character:

- A univariate analysis with respect to the different treatments will be performed for the dichotomised as well as an ordinal WOMAC-measurement in week 6, 13 and 26.
- Both dimensions calculated from the SF12 measurements will be presented graphically for every treatment group in week 6, 13 and 26. This allows a comparison between the treatment groups but also the observation how the health status may change in the course of time.
- The global patient assessment will be analysed as ordinal as well as dichotomised (1-3 defined as success) variable.
- Days of unfitness to work: A comparison between the treatment groups will be performed using the closed test procedure: The Kruskal-Wallis-test will be used as a global test and paired comparison will be performed using the Mann-Whitney-test.
- The *von Korff Chronic Pain Score* will be used here to compare pain levels of the four different studies of this trial. Additional evaluations: Comparison between a syndrome-diagnosis (TCM form) and other (clinical and roentgenological) criteria of gonarthrosis.

Additional Analysis:

An accompanying analysis will be performed in order to study the relationship between the WOMAC-measurements that are *functional measurements* and the *global patient assessment*. Another point of interest is an analysis of the relationship between the *global patient assessment* and the SF12 score. These analyses will be based on latent class as well as LISREL models.

8.3 Sample Size

In sample size calculation, we modify the approach of Farrar (Felson, Anderson et al. 1998) in reducing the estimated effect of verum acupuncture from 65% to 60%. For success rates (Improvement of the WOMAC for at least 36%), the following specifications are made: Standard therapy 40%, sham acupuncture 50%, verum acupuncture 60%. It is assumed that the target criterion cannot be evaluated for 30% of the patients (a break off is counted as failure). This will modify success rates, appropriately: Standard therapy 28%, sham acupuncture 35%, verum acupuncture 42%. To detect a significant difference on a global alpha error of 5% with a power of 90% between these three groups of therapy, 294 patients per group are required for this scenario (nQuery Advisor V 1.0, based on Formula 5 from (Lachin 1977)).

Since the confirmative analysis of this study uses, instead of the Chi²-test, a logistic regression and a Likelihood-Ratio test, its power was tested in accordance to the above-mentioned

scenario. By means of simulation, 10.000 samples were alternatively calculated for the deviation difference (Δ) between the null-hypothesis (no difference between the three groups of treatment) and the alternative model (existing differences between the three groups of treatment). These are non-centrally Chi^2 -distributed with 2 degrees of freedom (DF) and a non-centric parameter (I) that follows from the average of the sample according to the formula $I = (E[\Delta] - \text{DF}) / 2$ (Problem 7-17 in Lindgren 1976). Based on this scenario, the non-centric parameter is calculated as $I = 6,53$. The resultant power of the Likelihood-Ratio test therefore is 91% (0,908). In case of consideration of possible nuisance variables as co-variables in the necessary logistic regression, a gain of power is expected. The consideration of nuisance variables leads to a raise of the non-centric parameter of the Chi^2 -distribution under this alternative. This is a consequence from the remarks in paragraph 2 of (Self and Mauritsen 1988).

8.4. Termination of Trial

The independent trial advisory board has the right to terminate the trial and to remove all trial material from the trial centre at any time. Reasons that may require a termination of the trial include the following:

- The incidence or severity of adverse events in this trial indicates a potential health hazard caused by the study treatment.
- It appears that patient's enrolment is unsatisfactory with respect to quality and/or quantity or data recording is severely inaccurate and/or incomplete.
- External evidence that makes it necessary to terminate the trial.

If the termination of the trial becomes necessary, the investigation committee of the trial will discuss this issue with the independent trial advisory board.

8.5 Handling of Drop outs or Missing Data

A patient is considered a drop out if the primary endpoint could not be measured in week 26. For the analysis of the primary endpoint a drop out is judged as therapeutic failure. If parts of questions of the SF12 are missing, the questionnaire is not evaluable and therefore is considered as not available. For the WOMAC, at least 80% of the questions per category must be answered (i.e. only one question missing out of 5 questions in the first category, no question missing in the second category, and up to three questions missing out of 17 questions in the third category). Otherwise, the WOMAC is considered as not available.

9. MONITORING AND AUDITING

9.1 Study Monitoring

The study will be monitored from the KKS association. Since patients from all over Germany are brought in, the monitoring shall be distributed to several KKS.

One essential aim of the monitoring consists of making sure that the rights and the welfare of all participants in this study will be ensured in the investigating committees. This will be granted by observing the compliance with the study protocol, the GCP-guidelines and legal regulations. Another important assignment is to assure the quality of data. All entries in the evaluation form will be checked regarding to completeness, correctness and comprehension. The queries (requests to missing, unclear, false or misleading statements in the CRFs) are designed from the data management (IMBI). Monitors are responsible for a re-examination of the complete handling of the queries; so the work of the monitors will be partly supervised from the data management. KKS-Monitors are working with Standard Operating Procedures (SOP), still to be chosen from the KKS association. Instead of an individual selective visit of consulting physicians in the respective co-ordinating centre, case report forms (CRFs, document maps) and relevant aspects of the whole proceeding shall be presented and discussed in a course of instruction with consulting physicians and, where appropriate, employees of the centres who are involved in the study. Prior to participation, an initiating visit (first monitor attendance in the test centre to initiate the centre) is accomplished in each test centre, receiving a physician's file (with all important documents of study execution) and the CRFs. During the study, each study centre shall be visited from monitors of the KKS association. In the whole period, it is planned to realise four monitor visits in each study centre. For all study participants, the examination of basic facts shall be completely reported (100%), i.e. existing patient, patient number and initials, the availability of declaration of consent, serious adverse events and their correct report. For a certain, yet to be defined, percentage of study participants, the statements in the form of inclusion, the baseline form and the final form have to be verified completely (100%), while visits to the physician or consecutive investigations in the meantime are controlled only in case of attendance. After completion of the study, a conclusive visit is made for closing the test centre. The monitor provides a report about every monitor attendance, containing - among other things - the respective conditions, problems and their prepared solutions. This monitor report is passed over to the study management. Possible problems therefore might be recognised and eliminated early.

The progress of the patient's recruiting in each study centre is observed by means of the patient's randomisation. After including of a new patient into the study (Randomisation from the randomisation centre), the result of randomisation is to be faxed from the randomisation centre to the treating physician and the monitor of the KKS, who is accomplishing a regional monitoring. Once a month, the monitor provides a status list of the test centres advised from him, and forwards it to the regional study centre in Heidelberg.

The consulting physician and the responsible study employees must be available in order to support the monitors during their attendance in the test centre. The consulting physician must provide access to all relevant clinical documents for the monitors, so that their agreement with the entries in the CRF can be examined. The monitors are subject to professional secrecy concerning all personal data and have to ensure that the test centre keeps secret all documents containing information about the identity of the study's patients. A copy of the CRFs remains with the consulting physician. He must guarantee that these documents as well as the physician's file are kept safely at least 15 years.

9.2. Audits

The health insurance companies as contracting body, the IEC, the Study Management and the Steering Committee are authorised to accomplish audits of the test centres, the EZZK, the KKS, the IMBI and the AMIB. In case of an audit, the respective documents and data are to be provided from the audited unit.

10. ETHICAL AND LEGAL ASPECTS

The study is accomplished according to the Trial Protocol and in conformity with moral, ethical, scientific and legal principles. The Helsinki Declaration in its actual German version dating from October 1996, the Good Clinical Practice (ICH-GCP, as far it is applicable for non-medicament studies), and the applicable sections of the Law of Medication as well as the Law of Medicinal Products will be observed. The clinical survey will be reported to the responsible authorities ("Regierungspräsidium") according to §67 AMG.

10.1. Instruction of patients and the Declaration of consent

Before a patient can be admitted to the study, he/she must be informed about the purpose of the study, the procedure, chances and possible risks. This is done with an instruction sheet (see Appendix). Also, a conversation of patient and consulting physician will take place. Both instruction sheet and conversation must be comprehensible for the patient. After having read

the declaration of consent (see Appendix) and explaining his readiness to participate, the patient is asked to sign it (with date). A copy of the declaration of consent is handed over to the patient. Before the patient's declaration of consent is not signed, the consulting physician is not allowed to perform any study-related examinations.

10.2. Amendments of the Trial Protocol

Changes and additions of the Trial Protocol are amended in a written form and have to be signed by the respective persons entitled to sign (those who have signed the Trial Protocol). If the study has begun, changes are to be made in exceptional cases only. Each Amendment becomes part of the Trial Protocol.

10.3. Votes of the IECs concerning the Trial Protocol

Prior to the beginning of the study, the Trial Protocol and the patient's declaration of consent (and further necessary documents) are submitted for review to the Ethics Commission (IEC) of the Medical faculty at Heidelberg, as well as to the IEC responsible for consulting physicians. Before the first patient of a test centre is admitted, a positive vote of the IEC must have been given. The IMBI will document the correspondence with the IEC.

10.4. Continuous Information for the Ethics Commission

The IECs are to be informed of any amendment. On behalf of the study management, the IMBI will report serious and unexpected UE as soon as possible to all IECs taking part in the study. Reports about the process of the study are provided, if they are required from the IECs.

10.5. Insurances

A patient's insurance was effected in order to cover risks connected directly with the study. Address of the insurance company: SAMPO Industrial Insurance N. V., German Office, Bachemstr. 4-6, D-50676 Cologne (Proband's insurance No. 99557-01).

10.6. Data safety

Data security during and after the study is ensured in the following steps:

- | | |
|-------------|--|
| Test centre | - Fax to the EZZK with screening-number and name, sex, date of birth, phone numbers of the patient |
| | - Transmission of the anonymous CRFs to the IMBI |
| EZZK | - File-saving of personal data together with screening-number and initials |

- Obligation for secrecy and annihilation of these data after termination of the study
 - Compilation of target criteria and transfer of data in an anonymous form to the IMBI (data must contain centre and screening-number)
- Randomisation centre
- Anonymous transmission of therapy assignment with screening- and patient number to the test centre (without personal data).
- IMBI
- Data entry of the CRFs into the database of AMIB, and merging with information from the EZZK (over screening-number) and access to this database. The data are transmitted encoded (SSL= secure socket layer).
- AMIB
- File-saving of the patient-based data into the AMIB database only in an anonymous form without name and/or address of the patient.

11. DOCUMENTATION AND DATA MANAGEMENT

All information prescribed in the protocol must be documented in the CRF during the study from the consulting physician or his representative. Details for filling in the forms and for corrections of the CRFs are communicated to the consulting physician at the physicians' meeting and/or the initiating visit to the test centre. Furthermore, the consulting physician receives a detailed description to fill in the CRFs. The consulting physician or representative should fill in the CRF as soon as possible after (while) receiving the information. Especially entries on the final form are to be made immediately. Missing data has to be justified. The complete CRF must be examined and signed by the consulting physician. Originals of the complete CRFs are forwarded from the monitor to the IMBI and/or sent to the IMBI. In order to ensure that the database reproduces the CRFs correctly, the IMBI accomplishes a double entry of data. The completeness, validity and plausibility of data are examined by validating programs, which thereby generate the queries. Test centres are obliged to clarify or explain the Queries. The data management is accomplished in accordance with the appropriate SOPs valid in the IMBI.

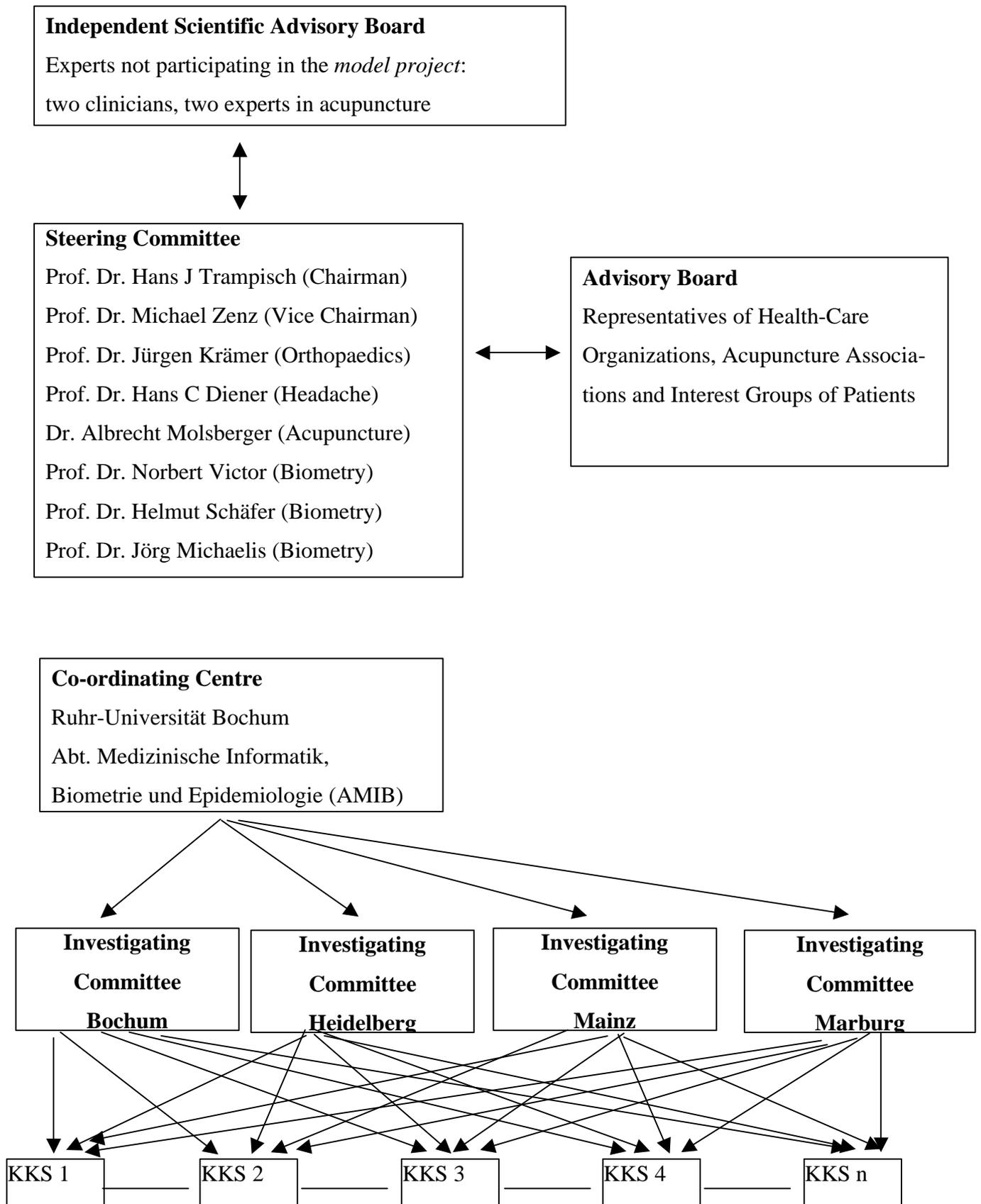
12. DURATION AND PROCESS OF THE TRIAL

It is intended to start the recruitment of patients in November 2001 and to include patients into the study until midyear 2003. The follow-up of the last patient will presumably terminate by the end of 2003. Evaluations and reporting shall be finished until midyear 2004.

The study management commits to writing a scientific publication. The respective authors of the publications are to be named from the study management.

Appendix

Organizational Structure



13. LITERATURE

1. Altman,R., Asch,E., Bloch,D., Bole,G., Borenstein,D., Brandt,K., Christy,W., Cooke,T.D., Greenwald,R., Hochberg,M., Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association, *Arthritis Rheum.*, 29 (1986) 1039-1049.
2. Anonymous, NIH Consensus Conference. Acupuncture, *JAMA*, 280 (1998) 1518-1524.
3. Bellamy,N., Buchanan,W.W., Goldsmith,C.H., Campbell,J., and Stitt,L.W., Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee, *J.Rheumatol.*, 15 (1988) 1833-1840.
4. Bellamy,N., Kirwan,J., Boers,M., Brooks,P., Strand,V., Tugwell,P., Altman,R., Brandt,K., Dougados,M., and Lequesne,M., Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III, *J.Rheumatol.*, 24 (1997) 799-802.
5. Berman,B.M., Singh,B.B., Lao,L., Langenberg,P., Li,H., Hadhazy,V., Baretta,J., and Hochberg,M., A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee, *Rheumatology.(Oxford)*, 38 (1999) 346-354.
6. Bing,Z., Villanueva,L., and Le Bars,D., Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone- reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons, *Neuroscience*, 37 (1990) 809-818.
7. Bullinger,M., Kirchberger,I., Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. (SF-36) - Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. Hogrefe Verlag, 1998.
8. Christensen,B.V., Iuhl,I.U., Vilbek,H., Bulow,H.H., Dreijer,N.C., and Rasmussen,H.F., Acupuncture treatment of severe knee osteoarthrosis. A long-term study, *Acta Anaesthesiol.Scand.*, 36 (1992) 519-525.
9. Chung,J.M., Antinociceptive effects of peripheral nerve stimulation, *Prog.Clin.Biol.Res.*, 176 (1985) 147-161.
10. Collins,S.L., Edwards,J., Moore,R.A., Smith,L.A., and McQuay,H.J., Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough?, *Pain*, 91 (2001) 189-194.
11. Das,S., Chatterjee,T.K., Ganguly,A., and Ghosh,J.J., Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia and on antagonising potency of naloxone, *Pain*, 18 (1984) 135-143.
12. Ezzo,J., Berman,B., Hadhazy,V.A., Jadad,A.R., Lao,L., and Singh,B.B., Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review, *Pain*, 86 (2000) 217-225.
13. Ezzo,J., Hadhazy,V., Birch,S., Lao,L., Kaplan,G., Hochberg,M., and Berman,B., Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review, *Arthritis Rheum.*, 44 (2001) 819-825.
14. Felson,D.T., Epidemiology of hip and knee osteoarthritis, *Epidemiol.Rev.*, 10 (1988) 1-28.
15. Felson,D.T., Anderson,J.J., Lange,M.L., Wells,G., and LaValley,M.P., Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent?, *Arthritis Rheum*, 41 (1998) 1564-1570.
16. Felson,D.T., Lawrence,R.C., Hochberg,M.C., McAlindon,T., Dieppe,P.A., Minor,M.A., Blair,S.N., Berman,B.M., Fries,J.F., Weinberger,M., Lorig,K.R., Jacobs,J.J., and Goldberg,V., Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches, *Ann.Intern.Med.*, 133 (2000) 726-737.

17. Focks,C. and Hillenbrand,N., Leitfaden der Traditionellen Chinesischen Medizin – Schwerpunkt Akupunktur, Urban & Fischer, München/Jena, 2000.
18. Gaw,A.C., Chang,L.W., and Shaw,L.-C., Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain. A controlled, double- blind study, *N.Engl.J.Med.*, 293 (1975) 375-378.
19. Ghia,J.N., Mao,W., Toomey,T.C., and Gregg,J.M., Acupuncture and chronic pain mechanisms, *Pain*, 2 (1976) 285-299.
20. Goldsmith,C.H., Boers,M., Bombardier,C., and Tugwell,P., Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee, *J.Rheumatol.*, 20 (1993) 561-565.
21. Grifka,J., *Die Knieschule*, Reinbeck, 1997.
22. Hamerschlag,R. and Morris,M., Clinical trials comparing acupuncture with biomedical standard care: a criteria-based evaluation of research design and reporting, *Complement Ther Med*, 5 (1997) 133-140.
23. Han,J.S. and Terenius,L., Neurochemical basis of acupuncture analgesia, *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, 22 (1982) 193-220.
24. He,L.F., Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia, *Pain*, 31 (1987) 99-121.
25. Hempen,C.H., *Taschenatlas Akupunktur*, Thieme, Stuttgart/New York, 1998.
26. Kellgren,J. and Lawrence,J., Radiological assessment of osteo-arthrosis, *Rheum Dis*, (1957).
27. Kellgren,J. and Lawrence,J., *Atlas of standard radiographic arthritis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
28. Knutson,K., Lewold,S., Robertsson,O., and Lidgren,L., The Swedish knee arthroplasty register. A nation-wide study of 30,003 knees 1976-1992, *Acta Orthop.Scand.*, 65 (1994) 375-386.
29. Lachin,J.M., Sample Size Determinations for rxc Comparative Trials, *Biometrics*, 33 (1977) 315-324.
30. Lao,L., Ezzo,J., Berman,B.M., Hammerschlag,R., Assessing clinical efficacy of acupuncture: Considerations for designing future acupuncture trials. In: G.Stux and R.Hammerschlag (Eds.), *Clinical Acupuncture, Scientific Basis*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, pp. 187-209.
31. Lewit,K., The needle effect in the relief of myofascial pain, *Pain*, 6 (1979) 83-90.
32. Lindgren,B.W., *Statistical Theory*, MacMillan, New York/London, 1976.
33. Liu,X., Zhu,B., and Zhang,S.X., Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus, *Pain*, 24 (1986) 383-396.
34. Mao,W., Ghia,J.N., Scott,D.S., Duncan,G.H., and Gregg,J.M., High versus low intensity acupuncture analgesia for treatment of chronic pain: effects on platelet serotonin, *Pain*, 8 (1980) 331-342.
35. Mayer,D.J., Price,D.D., and Rafii,A., Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone, *Brain Res.*, 121 (1977) 368-372.
36. Melzack,R., Stillwell,D.M., and Fox,E.J., Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications, *Pain*, 3 (1977) 3-23.
37. Melzack,R. and Wall,P.D., Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 150 (1965) 971-979.
38. Molsberger,A. and Böwing,G., Acupuncture for pain in locomotive disorders. Critical analysis of clinical studies with respect to the quality of acupuncture in particular., *Schmerz*, 11 (1997) 24-29.
39. Molsberger,A., Böwing,G., Jensen,K., and Lorek,M., Acupuncture treatment for the relief of gonarthrosis pain - a controlled clinical trial, *Der Schmerz*, 8 (1994) 37-42.

40. Moore,R.A., Gavaghan,D., Tramer,M.R., Collins,S.L., and McQuay,H.J., Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects, *Pain*, 78 (1998) 209-216.
41. Patel,M., Gutzwiller,F., Paccaud,F., and Marazzi,A., A meta-analysis of acupuncture for chronic pain, *Int.J.Epidemiol.*, 18 (1989) 900-906.
42. Pomeranz,B. and Campbell,J.J., Weak electric current accelerates motoneuron regeneration in the sciatic nerve of ten-month-old rats, *Brain Res.*, 603 (1993) 271-278.
43. Pomeranz,B. and Chiu,D., Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated, *Life Sci.*, 19 (1976) 1757-1762.
44. Pothmann,R., *Akupunktur - Repetitorium*, Hippokrates, Stuttgart, 1997.
45. Puhl,W., Bernau,A., Bohle,E., Brune,K., Gerhardt,P., Greitemann,B., Gunther,K.P., Heber,F., Hof,N., Holfelder,G., Noack,W., and Zeilhofer,H.U., [Ambulatory diagnosis and therapy of gonarthrosis], *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.*, 138 (2000) 85-92.
46. Ravaud,P. and Dougados,M., Radiographic assessment in osteoarthritis, *J.Rheumatol.*, 24 (1997) 786-791.
47. Richardson,P.H. and Vincent,C.A., Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research, *Pain*, 24 (1986) 15-40.
48. Richter and Becke, *Akupunktur: Tradition - Theorie - Praxis*, Ullstein/Mosby, Berlin/Wiesbaden, 1995.
49. Riederer,P., Tenk,H., Werner,H., Bischko,J., Rett,A., and Krisper,H., Manipulation of neurotransmitters by acupuncture (?) (A preliminary communication), *J.Neural Transm.*, 37 (1975) 81-94.
50. Self,S.G. and Mauritsen,R.H., Power/Sample Size Calculations for Generalized Linear Models, *Biometrics*, 44 (1988) 79-86.
51. Stucki,G., Meier,D., Stucki,S., Michel,B.A., Tyndall,A.G., Dick,W., and Theiler,R., [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index], *Z.Rheumatol.*, 55 (1996) 40-49.
52. Stux,G., Birch,S., Proposed Standards of Acupuncture Treatment for Clinical Studies. In: G.Stux and R.Hammerschlag (Eds.), *Clinical Acupuncture - Scientific Basis*, Vol. 1. Springer, Berlin,Heidelberg,New York, 2001, pp. 171-185.
53. Stux,G., Stiller,N., and Pomeranz,B., *Akupunktur - Lehrbuch und Atlas*, Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1998.
54. Sumiya,E. and Kawakita,K., Inhibitory effects of acupuncture manipulation and focal electrical stimulation of the nucleus submedius on a viscerosomatic reflex in anesthetized rats, *Jpn.J.Physiol*, 47 (1997) 121-130.
55. Takeda,W. and Wessel,J., Acupuncture for the treatment of pain of osteoarthritic knees, *Arthritis Care Res.*, 7 (1994) 118-122.
56. Takeshige,C., Sato,T., Mera,T., Hisamitsu,T., and Fang,J., Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia, *Brain Res.Bull.*, 29 (1992) 617-634.
57. Ter Riet,G., Kleijnen,J., and Knipschild,P., Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis, *J.Clin.Epidemiol.*, 43 (1990) 1191-1199.
58. Villanueva,L. and Le Bars,D., Indirect effects of intrathecal morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) in the rat, *Pain*, 26 (1986) 233-243.
59. Von Korff,M., Ormel,J., Keefe,F.J., and Dworkin,S.F., Grading the severity of chronic pain, *Pain*, 50 (1992) 133-149.
60. Wall,K.M. and Gross,P.M., Efferent microvascular responses to electrical stimulation of the area postrema in rats, *Brain Res.*, 579 (1992) 50-58.
61. Wühr,E., *Quintessenz der Chinesischen Akupunktur und Moxibustion*, Verlagsgesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin, Kötzing/Bayerischer Wald, 1988.