

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



**Nr. 51**

**GERAC**

**Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur  
bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen:  
Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie**

**Dezember 2005**

**INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE  
UND INFORMATIK**

**RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG**

Forschungsberichte der  
Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg

**Nr. 51**

**Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur  
bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen:  
Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie**

Steffen Witte (1), Hanns-Peter Scharf (2), Ulrich Mansmann (1,5),  
Konrad Streitberger (3), Christina Klose (1), Christine Knauer (1)  
Jürgen Krämer (4), Norbert Victor (1)

- (1) Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg  
(2) Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Universitätsklinikum Mannheim  
(3) Klinik für Anaesthesiologie, Universität Heidelberg  
(4) Orthopädische Universitätsklinik Bochum, Josefs-Krankenhaus  
(5) Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie,  
Universität München

ISRCTN27450856

Heidelberg, Dezember 2005

30. Dezember 2004, Vertraulicher Abschlussbericht für die Krankenkassen  
30. Dezember 2005, Veröffentlichung des (geringfügig überarbeiteten) Berichts

**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

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis .....	1
2	Tabellenverzeichnis .....	3
3	Zusammenfassung .....	7
4	Abkürzungen und Definitionen .....	9
5	Einleitung .....	11
5.1	Gonarthrose .....	12
5.2	Akupunktur .....	13
5.2.1	Stand der Forschung .....	14
5.2.2	Akupunktur bei Gonarthrose .....	15
5.3	Ziele der Studie .....	16
6	Ablauf und Methodik .....	17
6.1	Studienprotokoll und Ethik .....	17
6.2	Organisationsstruktur und Prüfzentren .....	17
6.3	Studiendesign .....	18
6.3.1	Randomisierung .....	19
6.3.2	Verblindung .....	19
6.4	Studienpopulation .....	19
6.4.1	Einschlusskriterien .....	19
6.4.2	Ausschlusskriterien .....	20
6.5	Behandlungen .....	21
6.5.1	TCM-Akupunktur .....	21
6.5.2	Sham-Akupunktur .....	24
6.5.3	Standardbehandlung .....	24
6.5.4	Vor- und Begleiterkrankungen .....	25
6.5.5	Vor- und Begleitbehandlungen .....	25
6.6	Wirksamkeits- und Verträglichkeitszielgrößen .....	26
6.6.1	Hauptzielgrößen .....	26
6.6.2	Nebenzielgrößen .....	27
6.6.3	Verträglichkeitsparameter .....	27
6.6.4	Ablaufplan der Erfassung der Zielgrößen .....	28
6.7	Qualitätssicherung .....	28
6.7.1	SOPs .....	28
6.7.2	Klinisches Monitoring .....	28
6.7.3	Statistisches Monitoring .....	29
6.7.4	Audits .....	29
6.8	Statistische Methoden .....	29
6.8.1	Analysedatensätze .....	29
6.8.2	Inferenzstatistik (primäre Endpunkte, FAS, PP, QS) .....	30
6.8.3	Sensitivitätsanalysen (FAS, PP, QS) .....	32
6.8.4	Explorative Statistik .....	32
6.9	Veränderungen im Lauf der Studiendurchführung .....	32
7	Ergebnisse .....	33
7.1	Rekrutierung der Prüfzentren .....	33
7.2	Einbringung der Patienten .....	33
7.3	Studienpatienten .....	35
7.3.1	Dem Bericht zugrundeliegender Datenstand .....	35
7.3.2	Protokollabweichungen .....	35

7.3.3	Therapieanwendungen und Compliance .....	35
7.3.4	Datenqualität .....	36
7.4	Analysierte Datensätze/Populationen.....	36
7.5	Demographie, Ausgangsdaten und Homogenität.....	38
7.5.1	Demographie .....	38
7.5.2	Anamnese .....	38
7.5.3	Ausgangsdaten der Zielvariablen .....	39
7.5.4	Chinesische Diagnose .....	40
7.6	Wirksamkeitsuntersuchungen .....	40
7.6.1	Analyse des Hauptzielparameters .....	40
7.6.2	Sensitivitätsuntersuchungen .....	41
7.6.3	Untersuchungen der Nebenzielgrößen .....	48
7.6.4	Entblindung .....	60
7.7	Sicherheitsuntersuchungen.....	63
7.7.1	Kurzübersicht der unerwünschten Ereignisse (UE) .....	63
7.7.2	Darstellung der UEs nach verschiedenen Kriterien .....	64
7.7.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) .....	65
8	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	68
9	Anhang .....	72
9.1	Organisationsschema des Modellvorhabens .....	72
9.2	Tabellen.....	73
9.3	Abbildungen .....	176
9.4	Listen.....	177
9.5	Referenzen.....	182
9.6	Studienzentren .....	187
9.7	Analyseplan.....	190
9.8	Studienprotokoll .....	190

## 2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 6-1: Zeitablauf für einen Patienten, Bezugspunkt ist die Randomisation.....	28
Tabelle 7-1: Therapieerfolg (bereinigte Erfolgsraten) in den Behandlungsgruppen (FAS) ....	40
Tabelle 7-2: Unterschiede im Behandlungserfolg (FAS), OR – Odds-Ratios .....	41
Tabelle 7-3: Therapieerfolg in den Behandlungsgruppen (PP).....	42
Tabelle 7-4: Quantifizierung der Unterschiede im Behandlungserfolg (PP), OR – Odds-Ratios .....	42
Tabelle 7-5: Therapieerfolg in den Behandlungsgruppen (QS).....	42
Tabelle 7-6: Quantifizierung der Unterschiede im Behandlungserfolg (QS), OR – Odds-Ratios .....	43
Tabelle 7-7: Quantifizierung der Unterschiede im Behandlungserfolg in den drei Analysepopulationen, OR – Odds-Ratios, Adjustierung nach Cluster und Anzahl befallener Knie. ....	44
Tabelle 7-8: Vergleich der patientenspezifischen (konditionales Modell und populationsspezifischen (marginales Modell) Therapieeffekte. ....	44
Tabelle 7-9: Therapieinteraktion (FAS).....	45
Tabelle 7-10: Inanspruchnahme von Krankengymnastik (FAS).....	45
Tabelle 7-11: Inanspruchnahme von Krankengymnastik, adjustierte Therapieeffekte (FAS).	46
Tabelle 7-12: Inanspruchnahme von Therapieverlängerung (FAS).....	47
Tabelle 7-13: Inanspruchnahme von Therapieverlängerung, adjustierte Therapieeffekte (FAS) .....	47
Tabelle 7-14: Veränderungen im WOMAC - binär und als Score (FAS).....	49
Tabelle 7-15: Ergebnis zum GPA zu 3 Studienzeitpunkten: 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate (FAS).....	51
Tabelle 7-16: Erfolgsbewertung durch GPA zu 3 Studienzeitpunkten: 6 Wochen, 3 und 6 Monate (FAS).....	51
Tabelle 7-17: SF-12 Paarvergleiche zwischen Therapiegruppen hinsichtlich Veränderungen in den Summenskalen zum Zeitpunkt 3- und 6- Monate zu Baseline (FAS).....	53
Tabelle 7-18: SF-12 Veränderungen zu Baseline im Monat 3 (FAS).....	53
Tabelle 7-19: SF-12 Veränderungen zu Baseline im Monat 6 (FAS).....	54
Tabelle 7-20: Von Korff Schmerzint., Beeinträchtigung und Anzahl von Schmerztagen – 6 Monate (FAS).....	55
Tabelle 7-21: Von Korff Klassifikation (je kleiner desto besser) (FAS) .....	56
Tabelle 7-22: p-Werte für Paarvergleiche zu von Korff Endpunkten (FAS).....	56
Tabelle 7-23: p-Werte für Paarvergleiche zu von Korff Endpunkten (PP).....	57
Tabelle 7-24: AU Tage, Patienten die in einem Arbeitsverhältnis stehen (FAS) .....	58
Tabelle 7-25: Patienten mit mind. einmaliger Anwendung von Analgetika (oral/rektal).....	59
Tabelle 7-26: Patienten mit NSAR-Einnahme .....	59
Tabelle 7-27 : Frage zur Akupunkturform an Patienten, die von den Studienärzten entblindet wurden.....	61
Tabelle 7-28: Qualität der Verblindung .....	62
Tabelle 7-29: Entblindung: Was tippen die Patienten? Annahmen über die angewandte Akupunkturform.....	63
Tabelle 7-30: Unerwünschte Ereignisse (FAS).....	64
Tabelle 7-31: Anzahl der ("related") UEs nach Schweregrad (FAS).....	64
Tabelle 9-1: Studienpopulationen .....	73
Tabelle 9-2: Datenstand, Population: randomisierte Patienten .....	74
Tabelle 9-3: Vollständig durchgeführte Telefoninterviews .....	74

Tabelle 9-4: Missing values der Wirksamkeitsparameter – WOMAC .....	75
Tabelle 9-5: Missing values der Wirksamkeitsparameter – SF-12 .....	75
Tabelle 9-6: Missing values der Wirksamkeitsparameter – von Korff .....	76
Tabelle 9-7: Gründe, warum Patienten aus SAF nicht randomisiert wurden.....	77
Tabelle 9-8: Ein-/Ausschlusskriterien, die zum Ausschluss der Randomisation führten .....	77
Tabelle 9-9: Population FAS: Verletzen der Ein-/Ausschlusskriterien .....	78
Tabelle 9-10: Population FAS: Baseline-Daten .....	79
Tabelle 9-11: Population FAS: Anamnese des Studienkniees.....	80
Tabelle 9-12: Population FAS: Nebendiagnosen .....	81
Tabelle 9-13: Population FAS: Baseline-Daten WOMAC .....	83
Tabelle 9-14: Population FAS: Baseline-WOMAC in Untergruppen .....	84
Tabelle 9-15: Population FAS: Baseline-Daten SF-12 und von Korff .....	85
Tabelle 9-16: Population FAS: Chinesische Diagnose des Studienkniees .....	86
Tabelle 9-17: Population FAS: Baseline-Daten Telefoninterview .....	87
Tabelle 9-18: Population FAS: Studienende .....	88
Tabelle 9-19: Population FAS: Therapiecompliance und Krankengymnastik.....	89
Tabelle 9-20: Population FAS: Durchführung der Akupunkturtherapie.....	91
Tabelle 9-21: Population FAS: Durchführung der Verlängerung .....	92
Tabelle 9-22: Population FAS: Im Studienverlauf durchgeführte Anwendungen.....	93
Tabelle 9-23: Population FAS: Patienten mit mindestens einer Anwendung nach Darreichungsform.....	94
Tabelle 9-24: Population FAS: Patienten mit mindestens einer Anwendung (Diclofenac/Rofecoxib) .....	95
Tabelle 9-25: Population FAS: Patienten mit mindestens einer Anwendung (Nonopioide/Opioide) .....	96
Tabelle 9-26: Population FAS: Orale Diclofenac- oder Rofecoxib-Verbrauch.....	97
Tabelle 9-27: Population FAS: Anzahl Patienten mit Dosisüberschreitung .....	98
Tabelle 9-28: Population FAS: Arbeitsunfähigkeit bei Baseline- und Abschluss-Interview...	99
Tabelle 9-29: Population FAS: Rentenstatus bei Baseline- und Abschluss-Interview .....	100
Tabelle 9-30: Population FAS: Responderanalyse.....	101
Tabelle 9-31: Population FAS: WOMAC nach 3 und 6 Monaten .....	102
Tabelle 9-32: Population FAS: WOMAC Subskalen .....	103
Tabelle 9-33: Population FAS: WOMAC Differenzen, 3 und 6 Monate zu Baseline .....	104
Tabelle 9-34: Population FAS: WOMAC nach 3 Monaten, Paarvergleiche .....	105
Tabelle 9-35: Population FAS: WOMAC nach 6 Monaten, Paarvergleiche .....	106
Tabelle 9-36: Population PP: WOMAC nach 3 und 6 Monaten .....	107
Tabelle 9-37: Population PP: WOMAC nach 3 Monaten, Paarvergleiche .....	108
Tabelle 9-38: Population PP: WOMAC nach 6 Monaten, Paarvergleiche .....	109
Tabelle 9-39: Population FAS: Erfolg nach Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten.....	110
Tabelle 9-40: Population FAS: Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten .....	110
Tabelle 9-41: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit ..	111
Tabelle 9-42: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der TCM-Gruppe.....	112
Tabelle 9-43: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Sham-Gruppe .....	113
Tabelle 9-44: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Standard-Gruppe .....	114
Tabelle 9-45: Population PP: Erfolg nach Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten.....	115

Tabelle 9-46: Population PP: Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten .....	115
Tabelle 9-47: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit .....	116
Tabelle 9-48: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der TCM-Gruppe .....	117
Tabelle 9-49: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Sham-Gruppe .....	118
Tabelle 9-50: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Standard-Gruppe .....	119
Tabelle 9-51: Population FAS: SF-12 Summenskalen nach 3 und 6 Monaten.....	120
Tabelle 9-52: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 6 Monate - Baseline .....	120
Tabelle 9-53: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 6 Monate – Baseline, Paarvergleiche .....	121
Tabelle 9-54: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 3 Monate - Baseline .....	122
Tabelle 9-55: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 3 Monate – Baseline, Paarvergleiche .....	123
Tabelle 9-56: Population PP: SF-12 Summenskalen, 6 Monate - Baseline .....	124
Tabelle 9-57: Population PP: SF-12 Summenskalen, 6 Monate – Baseline, Paarvergleiche .....	125
Tabelle 9-58: Population PP: SF-12 Summenskalen, 3 Monate - Baseline .....	126
Tabelle 9-59: Population PP: SF-12 Summenskalen, 3 Monate – Baseline, Paarvergleiche .....	127
Tabelle 9-60: Population FAS: Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen .....	128
Tabelle 9-61: Population FAS: Anzahl AU-Tage bei Baseline und nach 6 Monaten, Differenz 6 Monate - Baseline.....	128
Tabelle 9-62: Population FAS: Anzahl AU-Tage bei Baseline, Paarvergleiche.....	129
Tabelle 9-63: Population FAS: Anzahl AU-Tage nach 6 Monaten, Paarvergleiche.....	129
Tabelle 9-64: Population FAS: Anzahl AU-Tage 6 Monate - Baseline, Paarvergleiche .....	130
Tabelle 9-65: Population FAS: von Korff Baseline, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage .....	130
Tabelle 9-66: Population FAS: von Korff Baseline, Beeinträchtigungspunkte .....	131
Tabelle 9-67: Population FAS: von Korff Baseline, Klassifikation.....	131
Tabelle 9-68: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage .....	131
Tabelle 9-69: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Beeinträchtigungspunkte .....	132
Tabelle 9-70: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Klassifikation.....	132
Tabelle 9-71: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage .....	132
Tabelle 9-72: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Beeinträchtigungspunkte .....	133
Tabelle 9-73: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Klassifikation.....	133
Tabelle 9-74: Population FAS: von Korff Baseline, Paarvergleiche .....	133
Tabelle 9-75: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Paarvergleiche .....	135
Tabelle 9-76: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Paarvergleiche .....	137
Tabelle 9-77: Population PP: von Korff Baseline, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage.....	139
Tabelle 9-78: Population PP: von Korff Baseline, Beeinträchtigungspunkte .....	139
Tabelle 9-79: Population PP: von Korff Baseline, Klassifikation .....	139
Tabelle 9-80: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage .....	140
Tabelle 9-81: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Beeinträchtigungspunkte .....	140
Tabelle 9-82: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Klassifikation .....	140
Tabelle 9-83: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage .....	141

Tabelle 9-84: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Beeinträchtigungspunkte .....	141
Tabelle 9-85: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Klassifikation .....	141
Tabelle 9-86: Population PP: von Korff Baseline, Paarvergleiche .....	142
Tabelle 9-87: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Paarvergleiche .....	144
Tabelle 9-88: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Paarvergleiche .....	146
Tabelle 9-89: Population FAS: Entblindung der Akupunkturpatienten durch Prüfarzt – Therapiegruppe wie randomisiert.....	148
Tabelle 9-90: Population FAS: Entblindung der Akupunkturpatienten durch Prüfarzt – Therapiegruppe wie behandelt .....	148
Tabelle 9-91: Population FAS: Vom Patienten getippte Akupunkturform – Therapiegruppe wie behandelt.....	148
Tabelle 9-92: Population FAS: Wie sicher sind Sie in Ihrer Einschätzung – Therapiegruppe wie behandelt.....	148
Tabelle 9-93: Population FAS: Aufgetretene Adverse Events.....	149
Tabelle 9-94: Population FAS: Adverse Events (nach Kausalität und Klassifikation SUE).	150
Tabelle 9-95: Population FAS: Adverse Events (nach Kausalität und Intensität) .....	150
Tabelle 9-96: Population FAS: Patienten mit Adverse Events (nach Kausalität und Klassifikation SUE).....	150
Tabelle 9-97: Population FAS: Adverse Events nach Häufigkeit SOC .....	151
Tabelle 9-98: Population FAS: Adverse Events nach Häufigkeit HLGHT .....	152
Tabelle 9-99: Population FAS: Adverse Events nach Häufigkeit PT .....	154
Tabelle 9-100: Therapiegruppe TCM: Adverse Events nach SOC und PT .....	157
Tabelle 9-101: Therapiegruppe Sham: Adverse Events nach SOC und PT.....	164
Tabelle 9-102: Therapiegruppe Standard: Adverse Events nach SOC und PT.....	170



### 3 Zusammenfassung

*Einleitung:* Ziel der Studie (ISRCTN27450856) war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit einer spezifischen Akupunkturbehandlung und einer standardisierten Sham-Akupunktur im Vergleich zu einer Standardtherapie bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen. Die Wirksamkeit einer Akupunkturbehandlung bei Gonarthrose war zum Studienzeitpunkt nicht belegt.

*Methoden:* In dieser dreiarmligen, multizentrischen, kontrollierten, randomisierten klinischen Studie randomisierten 320 Mediziner mit mindestens zweijähriger Akupunkturerfahrung 1039 Patienten in drei Behandlungsarme: Spezifische Akupunktur im Sinne der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) (N=330), Sham-Akupunktur mit flachem Stechen an Nicht-Akupunkturpunkten ohne Stimulation (N=367) und medikamentöse Standardtherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika nach Bedarf (N=342). Allen Patienten wurde Krankengymnastik angeboten. Das binäre Hauptzielkriterium war "Erfolg", definiert als wenigstens 36%ige Verbesserung des WOMAC-Scores nach einem halben Jahr, falls kein Therapieversagen aus anderen Gründen festgestellt wurde. D.h. die unbereinigten WOMAC-basierten Erfolgsraten wurden um Fälle mit vordefinierten massiven Protokollverletzungen (Therapieversager) bereinigt. Die Wirksamkeitsparameter wurden zentral von verblindeten Interviewern per Telefon erhoben.

*Ergebnisse:* Die Datenqualität war gut, die drei Behandlungsgruppen waren homogen bezüglich demographischer Werte und bezüglich der Ausgangswerte der Beschwerde-Scores. Die Verblindung der Akupunkturpatienten bezüglich der Akupunkturform war erfolgreich. Die Wirksamkeit beider Akupunkturformen war wesentlich besser als die der leitlinienbasierten Standardtherapie ( $OR_{TCM/Standard} = 4.71$  [CI, 3.06; 7.24],  $OR_{Sham/Standard} = 5.27$  [CI, 3.45; 8.03], bei nahezu identischer Wirksamkeit von TCM- und Sham-Akupunktur ( $OR_{Sham/TCM} = 1.12$  [CI, 0.82; 1.53]). Erfolgsraten: (i) bereinigt: 34.7% (TCM), 37.3% (Sham), 10.1% (Standard), (ii) unbereinigt: 53.1% (TCM), 51.0% (Sham), 29.1% (Standard). Der (auf 10-Punkte-Skala normierte) WOMAC-Score (Ausgangswert: 5.5) verbesserte sich im Durchschnitt um 2.2 bzw. 2.0 Scorepunkte in den Akupunkturgruppen, aber nur um 1.1 Scorepunkte in der Standardtherapiegruppe. Die Ergebnisse für die Nebenzielkriterien bestätigen dieses Resultat. Für die Akupunkturgruppen ergaben sich auch Vorteile bei der Lebensqualität und im Analgetikaverbrauch. Besondere Sicherheitsprobleme traten nicht auf.

*Einschränkung:* Verblindung zwischen den Akupunkturbehandlungen und der Standardtherapie ist nicht möglich. Außerdem wurde die Beachtung der Protokollvorgaben bei der Durchführung der Akupunkturbehandlungen nicht überprüft. Die ärztliche Zuwendung in der Standardtherapiegruppe war geringer als in den Akupunkturgruppen.

*Schlussfolgerung:* Die Wirksamkeit beider Akupunkturformen war wesentlich besser als die der leitlinienbasierten Standardtherapie. Die spezifische TCM-Akupunktur hatte keinen Vorteil gegenüber der für diese Studie definierten Sham-Akupunktur.

## 4 Abkürzungen und Definitionen

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 (hier: Monitoringzentrum)
EZZK	Erfassungszentrale für die Zielkriterien in Bochum
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FG	Freiheitsgrade
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
LQT	Likelihood-Quotienten-Test (=LRT)
MPG	Medizin-Produkte-Gesetz
NIH	National Institute of Health
PP	Per Protocol Analysis Set
QS	Quality Analysis Set
RCT	Randomised Clinical Trial
SAF	Safety Analysis Set
SF-12	Short Form 12 zur Messung der Lebensqualität
SOP	Standard Operating Procedure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
UE	unerwünschtes Ereignis
WOMAC	Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

**Tabelle 1:** ACR-Kriterien

Knieschmerz + Osteophyten + mindestens 1 von 3:	Alter > 50 Jahre Steifigkeit > 30 Minuten Krepitation
---	---

**Tabelle 2:** Kellgren und Lawrence Score

Kellgren	Beschreibung
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	Hälfte 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.

## 5 Einleitung

Obwohl die Behandlung chronischer Schmerzen mit Akupunktur in Deutschland verbreitet ist, wird 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. "Schein-Akupunktur" und gegebenenfalls einen Vergleich mit einer anerkannten Standardtherapie vorsehen.

*GERAC Gesamtprojekt:* 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 regionalen Studienzentralen, die gemeinsam das Modellvorhaben durchführen. Das Modellvorhaben wird verantwortlich von einem Leitungsgremium gesteuert. Das Organisationsschema des Vorhabens ist als Anlage beigefügt (Kapitel 9.1).

Im Rahmen dieses Modellvorhabens wurde in einer Kohortenstudie die Beurteilung einer Akupunkturbehandlung durch die Patienten und durch den behandelnden Arzt beobachtet und dokumentiert und die Sicherheit untersucht. Verantwortlich für die Kohortenstudie ist die AMIB.

Eingebettet in die Kohortenstudie sind vier kontrollierte randomisierte Studien zum Vergleich einer TCM-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 vier Studienzentralen gemäß einem im Modellvorhaben entwickelten Masterstudienplans ([www.amib.ruhr-uni-bochum.de](http://www.amib.ruhr-uni-bochum.de)) geplant und aufeinander abgestimmt. Für jede der Studien ist eine eigene Studienleitung benannt, die im Sinne von GCP als "principal investigator" für die Studie verantwortlich ist. Für die kontrollierte GERAC-Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten

chronischen Schmerzen – über die hier berichtet wird – nimmt das Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg die Funktion der Studienzentrale wahr. Die Finanzierung erfolgte durch das Konsortium der oben genannten Krankenkassen. Diese hatten keinen Einfluss auf das Design, die Analyse und den Bericht der Studie. Ein Abschlussbericht zur Studie wurde am 30. Dezember 2004 dem Konsortium der Kassen zugeschickt; dieser Bericht ist eine nur geringfügig modifizierte Version des Abschlussberichtes: Tippfehler u.ä. wurden beseitigt, einige wenige erläuternde Sätze wurden aufgenommen oder modifiziert. Die Abstimmung der vier kontrollierten Studien, die Datenerhaltung 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.

## **5.1 Gonarthrose**

Die Gonarthrose bezeichnet die degenerativen Erkrankungen des Kniegelenkes, die, trotz unterschiedlicher Ätiologie, monoton zu einer progressiven Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkbinnenstrukturen wie Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel führen. Klinisch imponiert die Gonarthrose durch einen fortschreitenden schmerzhaften Funktionsverlust des Kniegelenkes, der im Endstadium durch Nacht- und Ruheschmerz, Anlaufschmerzen, und eine aufgehobene Gehstrecke zur Folge hat.

Epidemiologisch ist die Gonarthrose die häufigste Gelenkerkrankung, sie hat eine altersassoziierte steigende Prävalenz (je nach Studie 27-90% der über 60-Jährigen). Der schmerzhafte Funktionsverlust des Kniegelenkes bewirkt eine nachhaltige Reduktion der Lebensqualität in allen Dimensionen. Durch die veränderte Altersstruktur der modernen westlichen Gesellschaften erlangt die Gonarthrose eine hohe medizinische und sozialmedizinische Relevanz. Die direkten Kosten der degenerativen Gelenkerkrankungen wurden 1995 auf 10.6 Milliarden DM geschätzt (39), (24). Eine kausale Behandlung der Gonarthrose kann nur initial und bei bekannter Ätiologie erfolgen. Bei den meisten Patienten bleibt die Therapie der Gonarthrose deshalb symptomatisch. Die einzelnen Therapieformen werden symptom- und stadienorientiert eingesetzt und dienen in erster Linie der Analgesie und dem Funktionserhalt bzw. der Funktionsverbesserung (30).

Die konservative Behandlung der Gonarthrose ist multimodal und umfasst die medikamentöse Therapie und die unterschiedlichsten Behandlungsmethoden aus der physikalischen Medizin (Physio-, Thermo-, Elektro-, Balneotherapie, etc.). Die schmerzhafte Entzündungsreaktion des Kniegelenkes wird meist systemisch durch nichtsteroidale oder in einzelnen Fällen lokal

durch steroidale Antiphlogistika behandelt. Sowohl die nichtsteroidalen als auch steroidalen Antiphlogistika sind trotz ihrer Effizienz bei einer längerfristigen Behandlung mit relevanten unerwünschten Wirkungen behaftet. Die intraartikuläre Applikation von steroidalen Antiphlogistika ist mit relevanten Risiken für den Patienten verbunden und wirkt sich negativ auf das verbliebene Knorpelgewebe aus. 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 stark begrenzt und der therapeutische Effekt nur vorübergehend. Die in Leitlinien aufgeführten Maßnahmen wie Patienteninformation, Reduktion des Körpergewichtes und Anpassung des Arbeitsplatzes sind ebenfalls nur begrenzt effektiv und scheitern oft an der Compliance.

Versagt die konservative Behandlung, dann kann in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ein operativer Gelenkersatz notwendig werden. Die Knieendoprothetik ist aber mit relevanten Operationsrisiken verbunden und hat eine begrenzte Haltbarkeit. Kommt eine Knieendoprothese nicht in Frage oder wird vom Patienten abgelehnt, so öffnet sich auf Dauer eine therapeutische Lücke.

## **5.2 Akupunktur**

Die Akupunktur ist in asiatischen Ländern eine populäre Behandlungsmaßnahme für Gelenksbeschwerden. Publikationen über die Akupunktur bei der Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Kniegelenkes häufen sich auch in den westlichen Ländern. Neben den Veröffentlichungen über die theoretischen Grundlagen der Schmerztherapie liegen inzwischen auch unterschiedliche klinische Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur bei Gonarthrose vor. Allerdings weisen diese Studien unterschiedliche Schwachpunkte auf (bezüglich Fallzahl, blinded observer Techniken, Kontrollgruppen, Zuwendungsgleichheit, Studiendauer), welche die Aussagekraft dieser Studien einschränken.

Akupunktur ist eine alte chinesische Behandlungstechnik, in der mit dünnen Nadeln bestimmte Punkte des Körpers stimuliert werden. Die Behandlungsprinzipien entstammen der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM). 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 (4) 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 (12) mit Einfluss auf verschiedene schmerzhemmende Systeme angenommen.

Eine zentrale Rolle spielt sicherlich die Aktivierung des absteigenden schmerzhemmenden Systems. Ein durch Akupunktur vermittelter Einfluss von Thalamus (74) und Nucleus Raphe Magnus (41) auf dieses System konnte experimentell gezeigt werden.

Bisher am besten untersucht ist wohl die Freisetzung von Endorphinen bei Akupunktur (63), (33). Es gibt zahlreiche tierexperimentelle Studien, die für eine Beteiligung des endorphinergen Systems an der analgetischen Akupunkturwirkung sprechen. Die Akupunktur wurde dabei mit starker manueller Stimulation (48) oder mit elektrischer Reizung der Nadeln durchgeführt (34), (64).

Auch eine Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin als Transmitter im absteigenden schmerzhemmenden System konnte bei Akupunktur nachgewiesen werden (47), (15), (69), (76).

Mit Hilfe der Gate-Control-Theorie (51), (83) kann ein Teil der Akupunkturwirkung auch über die Aktivierung spinal hemmender Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks erklärt werden.

Als Erklärungsmodell für eine multisegmentale analgetische Wirkung der Akupunktur wird häufig das Diffuse-Noxious-Inhibitory-Control-Systems (DNIC) genannt. (9;81). 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 (28), (40). Die Triggerpunkte zeigen eine hohe Übereinstimmung in der Lokalisation mit Akupunkturpunkten auf (50).



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 (77). Bei vorrangiger Berücksichtigung der Therapiequalität in der Studienbewertung durch Molsberger und Böwing (54) wurde die Akupunkturwirkung positiv beurteilt. Aus einer weiteren Meta-Analyse von Richardson und Vincent wurde ein gutes Ergebnis für die Kurzzeiteffekte der Akupunktur gefolgert. Allerdings fehlten in dieser Analyse eindeutig definierte Bewertungskriterien (67). 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 (61). In einer neueren Arbeit analysierten Ezzo et al. 51 randomisierte Studien für den Indikationsbereich "chronischer Schmerz" (Dauer länger als drei Monate) (23). 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 erlernen. 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 (25) 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.

In der Behandlung von Arthrose verschiedener Gelenke ergab eine ältere Studie mit 40 Patienten zwischen Sham-Akupunktur und TCM-Akupunktur keinen signifikanten Unterschied (27).

Speziell zu gonarthrosebedingten Schmerzen führten in einem systematischen Review von 2001 die Ergebnisse von 7 Akupunkturstudien zu dem Schluss, dass eine gewisse Evidenz für einen kurzfristigen schmerzlindernden Effekt der Akupunktur besteht. Langfristige Effekte sind noch nicht untersucht worden.

In zwei Studien wurde durch Akupunktur zusätzlich zur Standardtherapie ein signifikant besseres Ergebnis als nur mit Standardtherapie erzielt (8), (11). Zwei Studien zeigten keinen Unterschied zwischen Akupunktur und Physiotherapie (52), (2). In drei Studien wurde Akupunktur gegen Sham-Akupunktur getestet. In einer davon wurde bei 20 Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden (75). Eine weitere 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 (55). In der dritten Studie gab es inkonsistente Ergebnisse (62).

Insgesamt kann mit diesen Studien keine abschließende Aussage zu der Wirksamkeit der Akupunktur bei Gonarthrose getroffen werden. Langfristige Ergebnisse wurden bei diesen Studien noch nicht berücksichtigt.

Zu Beginn der GERAC-Studien waren zwei große Studien zur Behandlung der Gonarthrose in den USA in der Rekrutierungsphase. Um eine internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde das Design von GERAC Gonarthrose (insbesondere die Definition der Hauptzielgröße) an die Designs dieser beiden Studie angeglichen. Eine Studie wird voraussichtlich nächstes Jahr abgeschlossen (Farrar, persönliche Mitteilung), die zweite wurde während der Fertigstellung dieses Berichtes publiziert (7). Bei 570 Patienten konnte ein signifikanter Unterschied von Verum-Akupunktur zu Sham-Akupunktur und zu einer Kontrollgruppe ohne Akupunktur nachgewiesen werden. Allerdings wurde in dieser Studie auch Elektrostimulation angewandt, die drop out rate lag bei ca. 25% in den Akupunkturgruppen und bei über 40% in der Kontrollgruppe.

### **5.3 Ziele der Studie**

Ziel der Studie war der Vergleich einer standardisierten Form der Körperakupunktur (TCM-Akupunktur), einer standardisierten Sham-Akupunktur mit flachem Stechen an definierten

Nicht-Akupunkturpunkten und einer Standardtherapie in der Behandlung von Schmerzen und Funktionseinschränkungen bei leichten und mittelschweren Gonarthrosen. Verglichen wurde bezüglich:

- Wirksamkeit
- Befindlichkeit des Patienten
- Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)

Das Hauptziel bezieht sich auf die Wirksamkeit 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Zusätzlich wurden auch nach 3 Monaten Wirksamkeitsparameter erhoben. Die Hauptzielgröße wurde nach 3 und 6 Monaten erhoben.

## **6 Ablauf und Methodik**

### **6.1 Studienprotokoll und Ethik**

Das Studienprotokoll wurde am 7.9.2001 fertiggestellt. Zwei Amendments wurden erstellt (10.7.2002, 16.1.2004). Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Heidelberg und Mannheim, den Ethikkommissionen der Landesärztekammern Baden-Württemberg, Bayern, Brandenburg, Hessen, Rheinland-Pfalz sowie den Ärztekammern Berlin, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein, Schleswig-Holstein und Westfalen-Lippe beraten und genehmigt. Zwecks Nachprüfbarkeit der Studienbedingungen durch die wissenschaftliche Öffentlichkeit wurde das Studienprotokoll publiziert (70;71).

### **6.2 Organisationsstruktur und Prüfzentren**

*Organisationsstruktur:* Die Funktion des Leiters der klinischen Prüfung (LKP) übernahm Prof. Dr. H.-P. Scharf. Er beteiligte sich an der Protokollentwicklung, der Interpretation der Ergebnisse und an der Berichterstellung.

Die Studienleitung setzte sich aus dem LKP, Prof. Dr. N. Victor, Prof. Dr. J. Krämer und Dr. K. Streitberger zusammen und nahm die Aufgaben des "principle investigators" im Sinne der "good clinical practice (GCP)" wahr. Norbert Victor war Mitglied des GERAC Leitungsgremiums; er leistete Beiträge zum Protokoll, der Analyse, der Interpretation der Ergebnisse und dem Bericht. Jürgen Krämer beteiligte sich an der Protokollentwicklung und Berichtserstellung. Konrad Streitberger war zuständig für die Entwicklung der Akupunkturschemata. Er trug zur Protokollentwicklung, zur Interpretation der Ergebnisse und zur Berichtserstellung bei.

Die Studienzentrale in Heidelberg (Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) der Universität Heidelberg) übernahm die Koordinierung der Studienplanung, Erstellung der Prüfarztordner, Daten-Management, Auswertung und Berichterstellung. In den Bereichen Biometrie/Projektmanagement/Site-Management waren Prof. Dr. U. Mansmann, Dr. S. Witte und Dr. C. Knauer aus dem IMBI beteiligt; Ulrich Mansmann war der verantwortliche Biometriker und war verantwortlich für den biometrischen Teil des Protokoll und die Analysen. Er beteiligte sich an der Interpretation der Ergebnisse und an der Berichterstellung. Steffen Witte war der Projekt-Manager. Die Protokollentwicklung und die Berichterstellung lagen in seiner Verantwortung. Zur biometrischen Analyse und Interpretation der Ergebnisse leistete er seinen Beitrag ebenso wie zur Berichterstellung. Christine Knauer betreute die Schnittstelle zu den Monitorzentralen sowie den Prüfärzten und Ethikkommissionen und trug zur Protokollentwicklung und Berichterstellung bei.

Die Verantwortung für die Entwicklung und Durchführung der Telefoninterviews lag bei Prof. Dr. C. Maier, dem Leiter des EZZKs. Prof. Dr. H. J. Trampisch (Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Bochum) war Vorsitzender des GERAC Leitungsgremiums und verantwortlich für die zentrale Randomisation und die Studiendatenbank. Das Monitoring wurde vom KKS-Verbund und der Firma Winicker-Norimed (CRO) durchgeführt. Sponsor gemäß GCP ist die AMIB, Ruhr Universität Bochum. Das in der Einleitung genannte Konsortium der Krankenkassen hat die Studie finanziert, hatte jedoch keinen Einfluss auf Durchführung, Auswertung und Interpretation der Daten.

*Prüfzentren:* Die Prüfzentren mussten folgende Voraussetzungen erfüllen: Teilnahme am Modellvorhaben, mindestens Akupunktur A-Diplom (140 Stunden Ausbildung) einer der anerkannten Akupunkturgesellschaften, mindestens 2 Jahre Akupunkturerfahrung, erfolgreiche Teilnahme an einer Schulungsveranstaltung für die Einführung in die Studie incl. Therapie und Dokumentation. Außerdem musste zu erwarten sein, dass mindestens 24 Patienten innerhalb von 2 Jahren eingebracht werden können (1 Patient pro Monat). Insgesamt haben 320 Prüfzentren gescreent und 297 Prüfzentren haben mindestens einen Patienten rekrutiert. Die Prüfzentren sind in ganz Deutschland verteilt.

### **6.3 Studiendesign**

Die Studie wurde als 3-armige, multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Studie angelegt (ISRCTN27450856). Die Patienten in den Akupunkturarmen waren bezüglich der Akupunkturform verblindet; die Zielkriterien wurden für alle drei Therapiegruppen in "blinded observer"-Technik per Telefoninterview durch das EZZK erfasst.

### 6.3.1 Randomisierung

Eine zur Verschwiegenheit verpflichtete Person in der Randomisierungszentrale (Bochum) führte eine 1:1:1 Block-Randomisierung durch, die nach dem Zentrum stratifiziert war. Die Blocklänge betrug 9. Die Randomisierungsliste wurde verschlossen aufbewahrt. Da der behandelnde Arzt die Behandlung kannte, war ein schneller Zugriff auf den Randomisierungscode im Notfall nicht notwendig. Die Randomisierung wurde per Fax realisiert: Das Random-Fax vom Prüfzentrum an die Randomisierungszentrale und ein Bestätigungsfax von der Randomisierungszentrale an das Prüfzentrum.

### 6.3.2 Verblindung

Patienten der beiden Akupunkturgruppen waren bezüglich der Akupunkturart verblindet; die Patienten der Standardtherapie konnten nicht verblindet werden. Der Prüfarzt konnte nicht verblindet sein. Eine Überprüfung auf Entblindung wurde im abschließenden Telefoninterview vorgenommen. Um eine größtmögliche Beobachtungsgleichheit sicherzustellen waren die Telefoninterviewer (Erfassungszentrale in Bochum=EZZK) bezüglich der drei Behandlungen verblindet ("blinded observer").

## 6.4 Studienpopulation

Die Studienpatienten wurden von den Prüfzentren aus deren Klientel mit Kniebeschwerden rekrutiert. Es war den Prüfzentren freigestellt, zusätzliche Patienten für die Studie anzuwerben. Bestand nach der Aufklärung die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie, war eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben, um das Screening der Studie anhand der direkt erhebbaren Ein- und Ausschlusskriterien durchzuführen. Beim nächsten Arztkontakt (etwa zwei Wochen später) wurden die restlichen Ein- und Ausschlusskriterien anhand eines Röntgenbildes und der Ergebnisse des zwischenzeitlichen Telefoninterviews geprüft, es wurde endgültig über den Einschluss des Patienten in die Studie entschieden und der Patient wurde durch Randomisierung einer der drei Behandlungsgruppen zugeordnet.

Die Zielpopulation wurde im Wesentlichen mittels Alter, Dauer der Schmerzen, ACR-Kriterien und Kellgren-Lawrence-Score definiert. Der Kellgren und Lawrence Score ist ein akzeptiertes radiologisches Diagnostikum, um den Schweregrad der Gonarthrose einteilen zu können (37), (38).

### 6.4.1 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 an (mindestens) einem Knie, siehe (1)
- röntgenologische Zeichen einer Gonarthrose am selben Knie mit Kellgren 2 oder 3 (66)
- von Korff Chronic Pain Score  $\geq 1$
- Mindestscore des WOMAC: 3 Punkte (auf einer Skala von 0 bis 10)

#### 6.4.2 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

## **6.5 Behandlungen**

Alle Patienten sollten sechsmal Krankengymnastik erhalten.

### **6.5.1 TCM-Akupunktur**

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen für eine optimale Akupunkturbehandlung in klinischen Studien (72), wurde ein Therapiestandard für die TCM-Akupunktur zur Behandlung der Gonarthrose festgelegt. Dabei wurden sowohl die Therapieempfehlungen der wichtigsten Lehrbücher in Deutschland ((65), (26), (68), (73), (84), (35)) als auch die Therapiebeschreibungen der bisherigen Studien (8), (11), (55), (75) berücksichtigt. Außerdem wurde das (von Dr. Streitberger und Dr. Molsberger entworfene) Therapie-Protokoll während der Entwicklung offen gelegt, so dass hilfreiche Kommentare von weiteren Akupunkturexperten (vor allem von Dr. Stör, Dr. Irnich, Dr. Hummelsberger, Dr. Kirchhoff und Dr. Stux) Eingang finden konnten. Wurde röntgenologisch beidseitig eine Gonarthrose (Kellgren 2 oder 3) bei beidseitig vorliegenden ACR-Kriterien diagnostiziert, wurden beide Knie nach dem beschriebenen Behandlungskonzept akupunktiert.

*Punktauswahl:* Die Auswahl der Akupunkturpunkte lässt sich unterteilen in Lokalpunkte und Fernpunkte und entspricht den traditionell chinesischen 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 war 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 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 der chinesischen Syndrom-Diagnostik ausgewählt. Somit ist die Auswahl der Fernpunkte sowohl vom individuellen Patienten als auch vom bevorzugten Therapiekonzept des Akupunkteurs abhängig. Deshalb wurde 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 konnten.

*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 konnten Punkte dieser Kombination weggelassen werden. Es musste genau dokumentiert und begründet werden welche Punkte weggelassen wurden (z.B. Nadelung wird nicht toleriert, Entzündung oder Hautverletzung am Akupunkturpunkt).
- Bei jeder Behandlung wurden zusätzlich das Knie und die angrenzende Muskulatur nach weiteren druckempfindlichen sogenannten Ahshi-Punkten untersucht. Ein bis vier dieser Ahshi-Punkte konnten (je Knie) zusätzlich zu den obligaten Punkten mit Akupunktur behandelt werden. Die Ahshi-Punkte konnten auch weiteren lokalen Akupunkturpunkten entsprechen: Le 7, Le 8, Ni 10, Bl 40, Gb 33. Die Lokalisation der Ahshi-Punkte konnte bei jeder Sitzung geändert werden. Das genaue Vorgehen beim Aufsuchen und Stechen der Ahshi-Punkte wurde in der Schulung gezeigt. Die Anzahl verwendeter Ahshi-Punkte musste jeweils dokumentiert werden.

*Fernpunkte:*

- Die Verwendung von Fernpunkten war nicht obligat.
- Nur folgende Fernpunkte waren 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 konnten durch den Akupunkteur insgesamt bis zu zwei Fernpunkte (ggf. beidseitig, d.h. maximal vier Nadeln) individuell entsprechend chi-



nesischer Syndromdiagnose und Hauptschmerzlokalisierung zusätzlich zu den Lokalpunkten genadelt werden.

- Folgende Empfehlungen wurden gegeben:
  - Bi-Syndrom "Feuchte Kälte": MP 6 oder Ma 40 oder MP 5 jeweils beiderseits
  - Bi-Syndrom "Stagnation von Blut und Qi": Le 3 beiderseits
  - Nieren-Schwäche: Ni 3 oder Ni 3 + Bl 23 oder Ni 7 oder Ni 7 + Bl 23 jeweils bds.
  - Allgemein analgetische Fernpunkte: Di 4 oder Ma 44 oder Bl 60 jeweils beiderseits
  - 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 sollten vor der ersten Akupunktursitzung festgelegt werden
- Bei Bedarf konnten die Fernpunkte vor jeder weiteren Behandlung mit dokumentierter Begründung verändert werden

Außer den gelisteten Punkten durften keine weiteren Fernpunkte eingesetzt werden. Weitere Punkte, die nach Meinung des Akupunkteurs indiziert gewesen wären, sollten mit Begründung notiert werden, durften aber nicht gestochen werden.

*Durchführung:* Bei jedem Patienten wurde vor der ersten Akupunktursitzung eine spezielle Anamnese zu Dauer, Lokalisation und Charakter der Schmerzen, sowie des Allgemeinbefindens erhoben.

Entsprechend dieser Anamnese konnte der Akupunkteur eine TCM-Syndrom-Diagnose erstellen und festlegen, ob, bzw. welche Fernpunkte zusätzlich zu den Lokalpunkten genadelt werden sollten. Ablauf der Akupunkturtherapie:

- Patient in Rückenlage liegend
- Aufsuchen der Akupunkturpunkte entsprechend der beschriebenen Punktauswahl anhand der anatomischen Beschreibung (84) 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:  $7 = 7$  (lokal) + 0 (Ahshi) + 0 (Fernpunkte), nur in Ausnahmefällen und mit Begründung weniger als 7
- Maximal Anzahl an Nadeln:  $15 = 7$  (lokal) + 4 (Ahshi) + 4 (2 Fernpunkte beidseitig)
- Behandlung nach Hautdesinfektion mit sterilisierten Einmal-Stahlnadeln, 30 x 0,3 mm oder 40 x 0,24 mm. Der Prüfarzt musste bei allen Patienten den gleichen Nadeltyp (Firma, Durchmesser, Länge) verwenden. Als Standard-Nadel wurde 30 x 0,3 mm vorgeschlagen.

- Stichtiefe: 0,5 – 3,5 cm entsprechend der Lokalisation der Punkte (84).
- Nach dem Einstechen musste in der TCM-Gruppe 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: Zehnmal innerhalb von sechs Wochen (mindestens ein Tag zwischen zwei Behandlungen und ca. zwei Behandlungen pro Woche), zusätzlich bei Erfüllung eines vom Leitungsgremium festgelegten und beim EZZK hinterlegten Kriteriums konnten auf Wunsch des Patienten fünf weitere Behandlungen bis zur 12. Woche folgen.

### 6.5.2 Sham-Akupunktur

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

*Punktauswahl:* Insgesamt zehn Punkte, jeweils beiderseits vier am Bein und einer am Arm. Dies gilt auch bei einseitiger Gonarthrose. Bei der Punktlokalisierung wurde 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.

*Durchführung:* Die Durchführung der Sham-Akupunktur unterschied sich in folgenden Punkten von der TCM-Akupunktur:

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

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

### 6.5.3 Standardbehandlung

- Zehn Therapeutenkontakte innerhalb von sechs Wochen (ca. zwei Therapeutenkontakte pro Woche und mindestens ein Tag zwischen zwei Therapeutenkontakten zwecks Zuwen-

dungsgleichheit zu der Akupunkturgruppe) wurden *angestrebt*. Zusätzlich konnten auf Wunsch des Patienten, bei Erfüllung eines vom Leitungsgremium vorab festgelegten und beim EZZK hinterlegten Kriteriums, fünf weitere Therapeutenkontakte bis zur 12. Woche stattfinden. Das Kriterium wurde nicht bekannt gegeben, um eine mögliche Verzerrung auszuschließen. Die Studienleitung wurde diesbezüglich erst am 8.11.2005 entblindet, das hinterlegte Kriterium lautete: „Schmerzreduktion nach sechs Wochen von 10-50% nach der von Korff Schmerzskala“.

- Bis zu 150 mg/die Diclofenac bei Bedarf, alternativ Rofecoxib 25 mg/die, die Dauer war nicht eingeschränkt (Studiendauer 26 Wochen)
- Bei gastrointestinalem Risiko nach Ermessen des Arztes zusätzlich Omeprazol (20 mg/die) oder Misoprostol (4 x 200 µg/die)

#### 6.5.4 Vor- und Begleiterkrankungen

Vorhergehende Krankheiten wurden nur im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien erfasst. Krankheiten, die während der Studie auftraten, wurden als unerwünschte Ereignisse erfasst.

#### 6.5.5 Vor- und Begleitbehandlungen

Ausgeschlossene Begleitbehandlungen waren:

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

Auch die Patienten in den Akupunkturgruppen durften in definierter Menge Diclofenac und Rofecoxib einnehmen, ohne als Therapieversager gewertet zu werden:

- Während der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn war bei Bedarf bis zu 150 mg/die Diclofenac, alternativ Rofecoxib bis zu 25 mg/die zugelassen. Ab der dritten Woche bis drei Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums in der 26. Woche durfte maximal eine Gesamtdosis von 1000 mg Diclofenac (Tageshöchstdosis 150 mg/die) oder eine Gesamtdosis von 175 mg Rofecoxib (Tageshöchstdosis 25 mg/die) eingenommen werden. Die Einnahme wurde mit Mengenangabe und Häufigkeit dokumentiert.

- In Fällen akuten Bedarfs war als Notfallbehandlung während des gesamten Zeitraumes die Einnahme von bis zu 150 mg/die Diclofenac zugelassen. Die Einnahme einer Notfallmedikation gegen akuten Schmerz war immer möglich, wurde aber als Therapieversagen gewertet, falls obige Tages-Maximaldosis überschritten wurde.

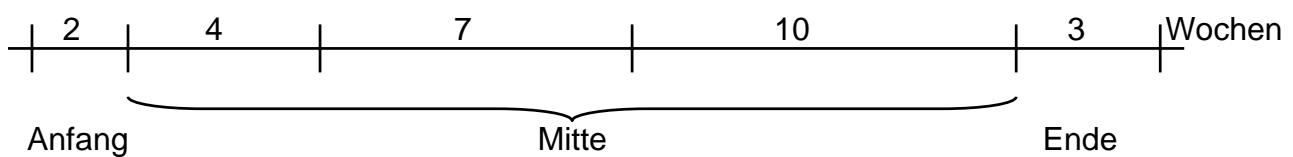
Der Prüfarzt hatte darauf hinzuweisen, dass die Einnahme von schmerzstillenden Medikamenten nur bei (wirklichem) Bedarf genommen werden sollte. Das galt für alle Patienten insbesondere für die drei Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums.

## 6.6 Wirksamkeits- und Verträglichkeitszielgrößen

Haupt- und Nebenzielgrößen wurden zentral telefonisch durch das EZZK erfasst.

### 6.6.1 Hauptzielgrößen

Als Wirksamkeitskriterium wurde die bereinigte Erfolgsrate basierend auf WOMAC (6) verwendet, wobei eine Verbesserung um 36% (29) vom Ausgangswert vor Therapie zu dem Endwert 26 Wochen nach Therapiebeginn als Therapieerfolg gewertet wurde, soweit nicht



einer der nachfolgenden Gründe für ein Therapieversagen vorlag:

- Therapiewechsel (unabhängig vom Grund)
- Nichtvorliegen des WOMAC aus der 26. Woche
- Abbruch: Patient hat die Studie nicht regulär beendet
- Anwendung explizit ausgeschlossener Behandlungen zur Therapie der gonarthrosebedingten Beschwerden [oder: Knie-OP, Laser-, Magnetfeld-, Microwellen-, Zinktherapien]
- Einnahme von Diclofenac, Rofecoxib oder eine andere Schmerztherapie (z.B. Akupunktur) in den letzten drei Wochen vor Durchführung des Abschlussinterviews
- zusätzliche Durchführung einer Akupunkturtherapie außerhalb der beschriebenen Behandlungsschemata
- Dosisüberschreitung: mehr als 150 mg/die Diclofenac bzw. 25mg/die Rofecoxib [bzw. 1800 mg Ibuprofen]
- Speziell bei Akupunktur-Patienten: Gesamtdosis von 1000 mg Diclofenac bzw. 175 mg Rofecoxib [bzw. 12000 mg Ibuprofen] im Zeitraum 3.-23. Woche. Werden beide

Wirkstoffe in diesem Zeitraum eingenommen wird das Kriterium (Diclofenac [mg] + 6\*Rofecoxib [mg] [+ Ibuprofen [mg] / 12] > 1000 [mg]) angewandt. Diese Regelung schließt die Notfallmedikation mit ein.

Die Ergänzungen in eckigen Klammern wurden nach Fertigstellung des Analyseplanes eingefügt, die Auswahl der Anwendungen geschah verblindet von Herrn Scharf.

#### 6.6.2 Nebenzielgrößen

Unbereinigte Erfolgsrate basierend auf WOMAC-Veränderungen (36%ige Verbesserung), Erfolgsrate auf dem "global patient assessment" basierend, SF-12, von Korff Skala, Anzahl AU-Tage, Analgetikaverbrauch, Anzahl der Arztbesuche (Details siehe Analyseplan im Anhang). Ergänzung zum Analgetikaverbrauch: Die Einnahme von Analgetika wurde in den Telefoninterviews erfasst. In den ersten zwei Wochen durften auch die Akupunkturpatienten noch Analgetika einnehmen, ohne als Therapieversager zu gelten. Weiterhin wurde die Einnahme von Analgetika in den letzten drei Wochen als Therapieversager gewertet. Daher wurde die individuelle Studiendauer von 26 Wochen für die Auswertung der Analgetika in drei Teile gegliedert.

#### 6.6.3 Verträglichkeitsparameter

Anzahl unerwünschter Ereignisse (gegliedert Intensität und Kausalität), Anzahl schwerwiegender und unerwarteter unerwünschter Ereignisse (Details siehe Analyseplan, Anlage) waren die Verträglichkeitsparameter. Die unerwünschten Ereignisse wurden von den Prüfarzten auf den Fragebögen dokumentiert. Zur Kodierung wurde MedDRA verwendet. MedDRA ist eine Terminologie zur Kodierung von unerwünschten Ereignissen und sollte gemäß der ICH verwendet werden (14). Die oberste Ebene ist die der SOC ("system organ class") mit 26 Klassen die in 332 HLGs ("high level group term") untergliedert sind. Diese wiederum sind in 1683 HLTs ("high level term") und in 16102 PTs ("preferred term") eingeteilt. *Eine* Ärztin hat die unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der "preferred terms" kodiert.

## 6.6.4 Ablaufplan der Erfassung der Zielgrößen

Aktion ↓ / Woche →	-2	-1	0	1	2-6	7	7-13	13	26
Screening	X								
Ein-/Ausschluss- Kriterien Teil 1	X								
Telefoninterview: WOMAC		X						X	X
GPA						X		X	X
SF-12		X						X	X
von Korff		X						X	X
Verblindungsfrage									X
Compliance-Frage									X
Analgetikaverbrauch		X				X		X	X
Ein-/Ausschluss- Kriterien Teil 2			X						
Randomisation			X						
TCM-Anamnese	X								
Behandlungen				2x	8x		(5x)		
Abschlussuntersuchung									X
UE			x	x	...		x		x

Tabelle 6-1: Zeitablauf für einen Patienten, Bezugspunkt ist die Randomisation.

## 6.7 Qualitätssicherung

Die Prüfarzte erfassten die Daten auf vorgegebenen CRFs. Die Dateneingabe der Daten vom CRF erfolgte im IMBI im Rahmen einer Einfacheingabe in die Datenbank in Bochum (VPN-Verbindung, "virtual privat network"). Die Daten, die beim Telefoninterview entstanden wurden direkt in dieselbe Datenbank ebenfalls per VPN in Bochum eingegeben.

## 6.7.1 SOPs

Die Mitarbeiter des IMBI und der Monitorzentralen haben – wie in GCP gefordert – nach SOPs gearbeitet (13).

## 6.7.2 Klinisches Monitoring

Die Monitorzentralen (KKS Marburg, KKS Düsseldorf, KKS Heidelberg, KKS Mainz, die CRO) führten das on-site Monitoring nach einheitlichen SOPs und einem einheitlichen Monitoring Manual – wie in GCP gefordert – durch. Es fanden Initiierungsbesuche, regelmäßige Besuche während der Laufzeit der Studie und Abschlussbesuche statt. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte die Überprüfung der Kerndaten, d.h. Patientenexistenz, Patientenummer und Initialen, Vorliegen der Einverständniserklärung, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und deren Meldung zu 100%. Stichprobenweise wurden die Daten des CRFs mit den Originaldaten (Patientenakte) verglichen.

### 6.7.3 Statistisches Monitoring

Die Studienzentrale in Heidelberg (IMBI) erstellte einen Validierungsplan. Die technische Umsetzung erfolgte mit SAS<sup>®</sup>. Insgesamt wurden 195 verschiedene Qualitätskontrollen programmiert.

### 6.7.4 Audits

Audits wären möglich gewesen, wurden aber nicht durchgeführt.

## 6.8 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden dienen der Darstellung der Rekrutierung, Datenqualität, Homogenität der Behandlungsgruppen (Kruskal-Wallis oder Chi<sup>2</sup>-Test), sowie der Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen. Die meisten Auswertungen wurden auf der Basis des "full analysis sets" nach "Intention to Treat" Prinzipien durchgeführt.

### 6.8.1 Analysedatensätze

- Safety Set (SAF) enthält alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, von denen eine unterschriebene Einverständniserklärung vorlag.
- Full Analysis Set (FAS) enthält alle Patienten die randomisiert wurden und eine Akupunktur (Verum oder Sham) bzw. ein Behandlungsgespräch (Standard) erhalten haben. Patienten, die direkt nach der Randomisierung ihr Einverständnis zurückgezogen haben, gehören nicht in diesen Datensatz.
- Quality Set (QS) enthält alle randomisierten Patienten (aus FAS), aus sogenannten Qualitätszentren. Ein Zentrum wird als Qualitätszentrum bezeichnet, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:
  - Mindestens 5 randomisierte Patienten (Rationale: Erfahrung)
  - Keine Entblindung gemäß Telefoninterview (Rationale: verantwortungsvoller Umgang mit der Studie)
  - Alle Akupunkturpatienten wurden jeweils 20-40 Minuten mit 7-15 Nadeln (TCM, ein Knie), 14-26 Nadeln (Verum, beide Knie) oder 9-10 Nadeln (Sham) behandelt
  - Kein Therapiewechsel im Zentrum
- Per-Protocol (PP) Set enthält alle randomisierten Patienten, die protokollgemäß behandelt wurden und die Interviews zur Erfassung der Zielgrößen abgeschlossen haben. Ausgeschlossen werden Patienten aus der Per-Protokoll-Population, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Ein- oder Ausschlusskriterien wurde verletzt.
- Der explizite Wunsch des Patienten, die Therapie zu beenden.
- Der explizite Wunsch des Patienten, die Therapie zu wechseln (insbesondere auch wenn ein Patient in der Standardgruppe trotzdem Akupunktur erhalten hat).
- Das Nichteinhalten der Mindestanzahl von Behandlungssitzungen
- Anwendung explizit ausgeschlossener Behandlungen (Einnahme von Corticoiden, Einnahme von sonstigen [relevanten] Analgetika außer Diclofenac und Rofecoxib [in relevanter Dosis], Injektionen jeder Art im Bereich beider Beine, Moxa, Schröpfen und Elektroakupunktur [und andere Akupunkturarten])
- Der Patient verweigerte weitere Telefoninterviews oder war telefonisch nach wiederholten Versuchen nicht erreichbar, so dass das letzte Interview nicht durchgeführt werden konnte.
- Der Prüfarzt verstieß gegen das vorgegebene Akupunkturschema (Dauer: 20-40 Minuten, Verum: 7-15 Nadel bei einseitiger Behandlung, 14-26 Nadeln bei zweiseitiger Behandlung, Sham: 9-10 Nadeln)
- Patient wurde nach eigenen Angaben (siehe Abschlusstelefoninterview) vom Prüfarzt bezüglich der Akupunkturtherapie entblindet.
- [Studienknie (bzgl. WOMAC-Fragen) war nicht das behandelte Knie bei Akupunktur]
- [Studienknie war kein relevantes Knie (ACR seit 6 Monaten, Kellgren 2-3)]
- [Therapiebeginn vor Randomisierung]

Die in eckigen Klammern eingefügten Passagen wurden nach Fertigstellung des Analyseplans hinzugefügt. Die Anwendungen wurden von Herrn Scharf verblindet beurteilt.

#### 6.8.2 Inferenzstatistik (primäre Endpunkte, FAS, PP, QS)

Die Analyse des primären, binären Endpunktes basiert auf dem "full analysis set" (FAS). Die "Per Protocol"-Population (PP) und die Population der Patienten aus Zentren mit gutem Qualitätsstandard (QS-Population) werden für Sensitivitätsanalysen verwendet (nicht konfirmatorisch), Definitionen siehe Analyseplan im Anhang. Alle Tests hinsichtlich des Therapieunterschieds werden auf dem statistischen Niveau von 5% durchgeführt. Bei sehr niedrigen Rekrutierungszahlen in einzelnen Zentren (weniger als 20 Patienten) werden Patienten zu größeren Einheiten zusammengefasst (mind. 20 Patienten). Die regionalen Clustern enthalten mindestens 20 randomisierte Patienten und werden in der Hauptanalyse zur Adjustierung verwendet.



Folgende Global-Hypothese und die dazugehörigen Paarvergleichshypothesen werden formuliert:

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

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

$H_0^{VA-ST}$  : Die Erfolgsrate der TCM-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).

Mit der Analyse werden die individuellen (nicht die marginalen) Veränderungen modelliert und somit die individuellen Odds Ratios (OR) interpretiert. Die konditionale Modellierung in SAS wird mit dem Macro %glimmix vorgenommen.

Für den Fall der Notwendigkeit für eine Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit, wird ein Konfidenzintervallverfahren verwendet. Um den "Points to consider on switching between superiority and non-inferiority" (17) gerecht zu werden, wird a priori eine Nicht-Unterlegenheitsschranke für den Gruppenunterschied des WOMAC festgelegt. Eine Veränderung um mindestens 8 Punkten auf der WOMAC-Skala (0-100) wird als klinische relevant angesehen. Für die Übertragung auf die Odds-Ratio-Skala wird ein parametrischer Bootstrap angewandt. Die notwendigen Annahmen zur Normalverteilung (Erwartungswert (baseline) = 48, Erwartungswert (6Monate, Standardgruppe) = 40, Varianz = 400, Kovarianz = 255) des WOMAC sind der Publikation Angst et al. (3) entnommen. Aus dem Bootstrap ergibt sich eine Nichtunterlegenheitsschranke von  $\delta_{clin}=0.4$ . D.h. die Hypothese lautet  $H_0$ :  $OR(\text{Akupunktur/Standard}) \leq 0.40$ . Aufgrund von Ergebnissen in der Literatur ist die indirekte Bestätigung der Wirksamkeit möglich. Zieht man placebokontrollierte Studien mit Diclofenac als historischen Vergleich mit der Annahme eines konstanten Effektes heran (49), kann mit einer Grenze von 8.8 für den Unterschied des WOMAC auf die Wirksamkeit geschlossen werden. Die Übertragung mittels Bootstrap auf die OR-Skala liefert  $\delta_p(0)=0.36$ . Somit kann indirekt auf die Wirksamkeit der Akupunktur geschlossen werden.

### 6.8.3 Sensitivitätsanalysen (FAS, PP, QS)

Zur Untersuchung der Stabilität der Inferenzstatistik werden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf eine Interaktion der Behandlung mit dem Zustand des Patienten prüfen. Hierzu werden der WOMAC zur Baseline und die Anzahl befallener Knie zur Beschreibung des Patientenzustandes herangezogen und es wird eine Analyse mittels klassischer logistischer Regression durchgeführt, mit der ein Zentrumseffekt hinsichtlich des Behandlungserfolges untersucht werden soll. Die Größe "Beanspruchung von Krankengymnastik" wird als Konfounder mit ins Modell aufgenommen und ihre Auswirkung auf das Modell untersucht; weiterhin werden populationsbezogene Aussagen mittels einer marginalen Modellierung berechnet.

### 6.8.4 Explorative Statistik

Sekundäre Analyse (FAS und PP): Alle Zusatzauswertung (Sekundäre Endpunkte) haben nur explorativen Charakter. Folgende Auswertungen sind vorgesehen (generell, falls nicht anders genannt: Kruskal-Wallis, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Chi-Quadrat-Test).

Der WOMAC wird univariat zu den verschiedenen Zeitpunkten sowohl als dichotomisierte Zielgröße (wie Hauptzielgröße) als auch als ordinale Zielgröße ausgewertet. Die beiden durch den SF-12 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. Die 5 Zielgrößen des von Korff Chronic Pain Score werden in den 3 Studienarmen verglichen (deskriptiv). Konfidenzintervalle der Mediane (oder bei entsprechender Verteilung der Mittelwerte) werden berechnet. Vergleichende Tests werden nur für die Gesamtklassifikation durchgeführt (unstratifiziert/unadjustiert: Kruskal-Wallis bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die Paarvergleiche).

Details siehe Analyseplan im Anhang.

## **6.9 Veränderungen im Lauf der Studiendurchführung**

Im Verlauf der Studie wurde das Protokoll durch zwei Amendments ergänzt, die von den Ethikkommissionen gebilligt wurden. Im ersten Amendment wurde ein Ausschlusskriterium gelockert. Insofern erfüllten auch die zuvor eingeschlossenen Patienten (mit dem strengeren Kriterium) die endgültigen Kriterien:

*Alt:* Vorbehandlung mit Nadelkörperakupunktur.

*Neu:* Jemals gegen gonarthrosebedingte Beschwerden durchgeführte Behandlung mit Nadel-Körperakupunktur ODER jede Nadel-Körperakupunktur im letzten Jahr.

Das zweite Amendment enthält nur Änderungen (z.B. Einführung der QS), die keinen Einfluss auf die Studiendurchführung hatten.

Wesentliche Aktivitäten während der Studie waren ferner das Hinzuziehen einer CRO zur Rekrutierung und zum Monitorieren weiterer Studienzentren; dies führte zu einer bedeutsamen Steigerung der Rekrutierungsrate. Ferner wurden im letzten Studienjahr sogenannte "Vielverordner" aus der Kohortenstudie zur Mitwirkung in den randomisierten Studien angehalten. Auch dies führte zu einer Steigerung der Rekrutierungsrate.

## **7 Ergebnisse**

### **7.1 Rekrutierung der Prüfzentren**

Die ersten Prüfzentren wurden von den Studienzentralen rekrutiert. Dabei wurde im Wesentlichen auf die Datenbank der Arztpraxen zurückgegriffen, die bereits am Modellvorhaben (im Sinne der Kohortenstudie) teilnahmen. Die erste Schulung fand am 1. Dezember 2001 in Düsseldorf statt. Im Februar 2003 wurde die CRO eingebunden, um die Rekrutierung der Prüfzentren und damit der Patienten zu beleben. Die CRO hat insgesamt 241 aktive Prüfzentren rekrutiert. Im Rahmen der Gonarthrosestudie haben 320 Prüfzentren Patienten gescreent und 297 Zentren mindestens einen randomisierten Patienten eingebracht. Im Januar bzw. Februar 2003 wurden die besonders aktiven Akupunkturärzte (die sogenannten Vielverordner: Einbringung von mehr als zehn Patienten/Monat in das Modellvorhaben) mit geographisch günstig gelegenen Praxen angeschrieben. Sie wurden dazu animiert, mindestens sechs Patienten pro Quartal in die kontrollierten Studien einzubringen, um weiterhin am Modellvorhaben teilnehmen zu können. Die 227 Zentren dieser Studie, die im Modellvorhaben als Vielverordner galten, haben 852 Patienten randomisiert. Davon wurden 206 Zentren (mit 769 randomisierten Patienten) zusätzlich durch diese Aktion in die Studie aufgenommen.

### **7.2 Einbringung der Patienten**

Der erste Patient wurde am 3.4.2002 gescreent. Die Randomisierung begann am 19.4.2002 und endete am 17.3.2004. In den ersten Monaten war die Rekrutierungsrate sehr gering und erhöhte sich erst im Februar 2003, als von der CRO weitere Zentren eingeschlossen wurden (siehe Abbildung 7-1). Insgesamt wurden 1531 Patienten gescreent und davon 1039 randomi-

siert. Die Rate der Screeningfailures (gescreent aber nicht randomisiert) war über die Dauer relativ konstant bei 32%. In Abbildung 7-2 wird die Anzahl der Zentren pro Anzahl der randomisierten Patienten dargestellt. 87 Zentren haben nur einen Patienten randomisiert. Nur ein Prüfzentrum konnte, wie anfangs verlangt, mindestens 24 randomisierte Patienten in die Studie einbringen, die Hälfte der Prüfzentren hat zwei oder weniger Patienten eingebracht, im Mittel waren es 3.5 randomisierte Patienten pro Prüfzentrum.

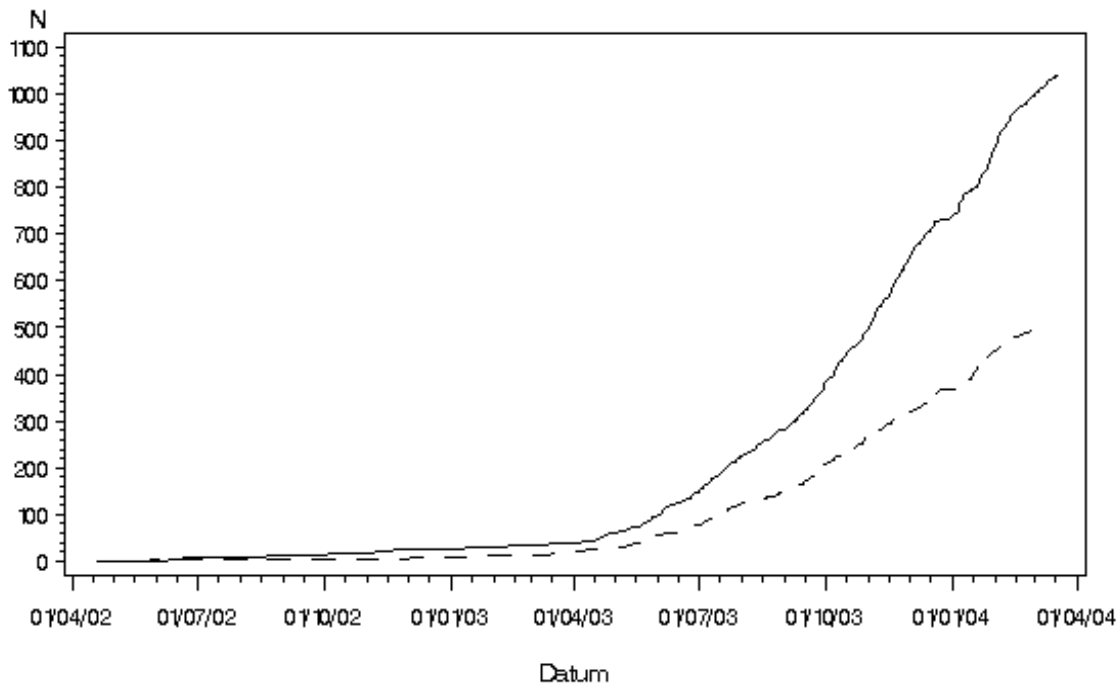


Abbildung 7-1: Rekrutierung der Patienten (--- Randomisierung, - - - nur Screening)

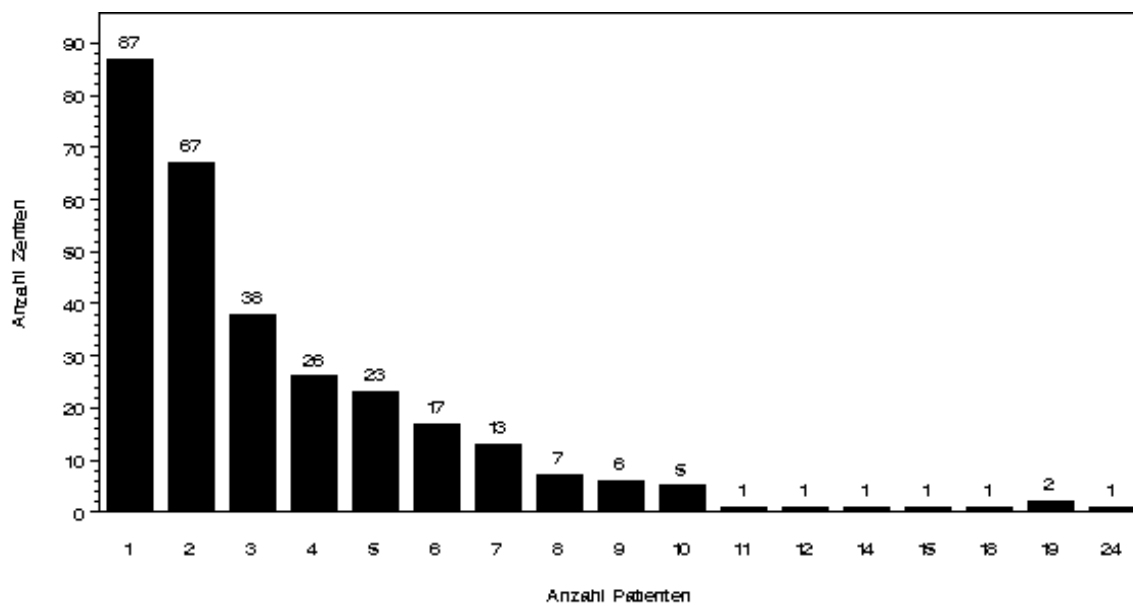


Abbildung 7-2: Anzahl Zentren pro Anzahl der randomisierten Patienten

## 7.3 Studienpatienten

### 7.3.1 Dem Bericht zugrundeliegender Datenstand

Die Tabelle 9-2 im Anhang zeigt den Stand der Daten zum Zeitpunkt des "Einfrierens" der Datenbank (17. Dezember 2004). Alle Auswertungen in diesem Bericht basieren auf diesen Daten. Von drei randomisierten Patienten fehlt die komplette CRF Dokumentation. Keiner dieser drei Patienten ist im "full-analysis-set" (FAS). Alle 1007 Patienten in FAS haben das Baselineinterview, von 22 Patienten liegt das Abschlussinterview nicht vor (siehe Tabelle 9-3 im Anhang).

### 7.3.2 Protokollabweichungen

Insgesamt sind 126 Patienten in der TCM-Gruppe, 142 Patienten in der Sham-Gruppe und 128 Patienten in der Standardgruppe aus der FAS nicht gemäß Protokoll behandelt worden (siehe Abbildung 7-3). Es gab drei Typen von Protokollabweichungen: administrative Gründe (Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien, Abbruch aufgrund des Patientenwunsches, fehlendes Abschlussinterview), Gründe bei der Therapiedurchführung (Therapiewechsel, Abweichungen vom Akupunkturschema oder der Anzahl der Therapiesitzungen, Therapiebeginn vor Randomisation, Entblindung durch den Prüfarzt, nicht das Studienknie wurde behandelt sondern das andere Knie) und unerlaubte Anwendungen (unerlaubte Zusatzanwendungen/-therapien, Corticoide, Opioide, Ko-Analgetika in relevanter Dosis, Injektionen). Im Falle der Akupunktur waren alle drei Gründe relativ gleichmäßig eingetreten. In der Standardgruppe waren die ersten und dritten Gründe wesentlich verantwortlich für die Verletzung des Protokolls. Protokollabweichungen bezüglich der Therapiedurchführung spielten in der Standardtherapiegruppe eine untergeordnete Rolle.

### 7.3.3 Therapieanwendungen und Compliance

Die durchschnittliche Anzahl der auf dem CRF dokumentierten Therapieanwendungen durch Therapeutenkontakte lag bei 12.5 für die beiden Akupunkturgruppen und bei 8.4 in der Standardtherapie-Gruppe. Die Anzahl der genehmigten Verlängerungen lag bei 60.1% (TCM), 55.6% (Sham) bzw. 38.3% (Standard). In den meisten Fällen wurden die Verlängerungen auch von den Patienten in Anspruch genommen (54.6%, 53.7% bzw. 32.9%). In der Standardtherapie bedeutete eine Verlängerung lediglich, dass weitere Therapeutenkontakte stattgefunden haben und auf dem CRF dokumentiert wurden. In den Akupunkturgruppen haben mehr als die Hälfte der Patienten 15 Akupunktursitzungen im Rahmen der Studie gehabt. In der Regel wurden fünf zusätzliche Sitzungen durchgeführt (siehe Tabelle 9-19 und Tabelle 9-21 im Anhang). Die Krankengymnastik als Basistherapie der Studie wurde von 545 Patienten

(54.1% von 1007 in FAS) nicht in Anspruch genommen (gemäß eigener Angaben im Telefoninterview). In den Akupunkturgruppen lag der Anteil bei 62.0% bzw. 61.4%, in der Standardgruppe jedoch nur bei 37.7%. Die Anzahl der KG-Sitzungen im Median lag bei den Patienten, die KG bekommen haben, bei sechs in den beiden Akupunkturgruppen und bei zehn in der Standardtherapiegruppe. Einige der Verlängerungen wurden in der Standardtherapie als KG-Sitzungen umgesetzt (siehe Tabellen Tabelle 9-19, Tabelle 9-20 und Tabelle 9-22 im Anhang). In Abschnitt 7.6.3.7 sind die Medikationen beschrieben und in Abschnitt 7.6.3.8 werden die sonstigen Anwendungen dargestellt.

#### 7.3.4 Datenqualität

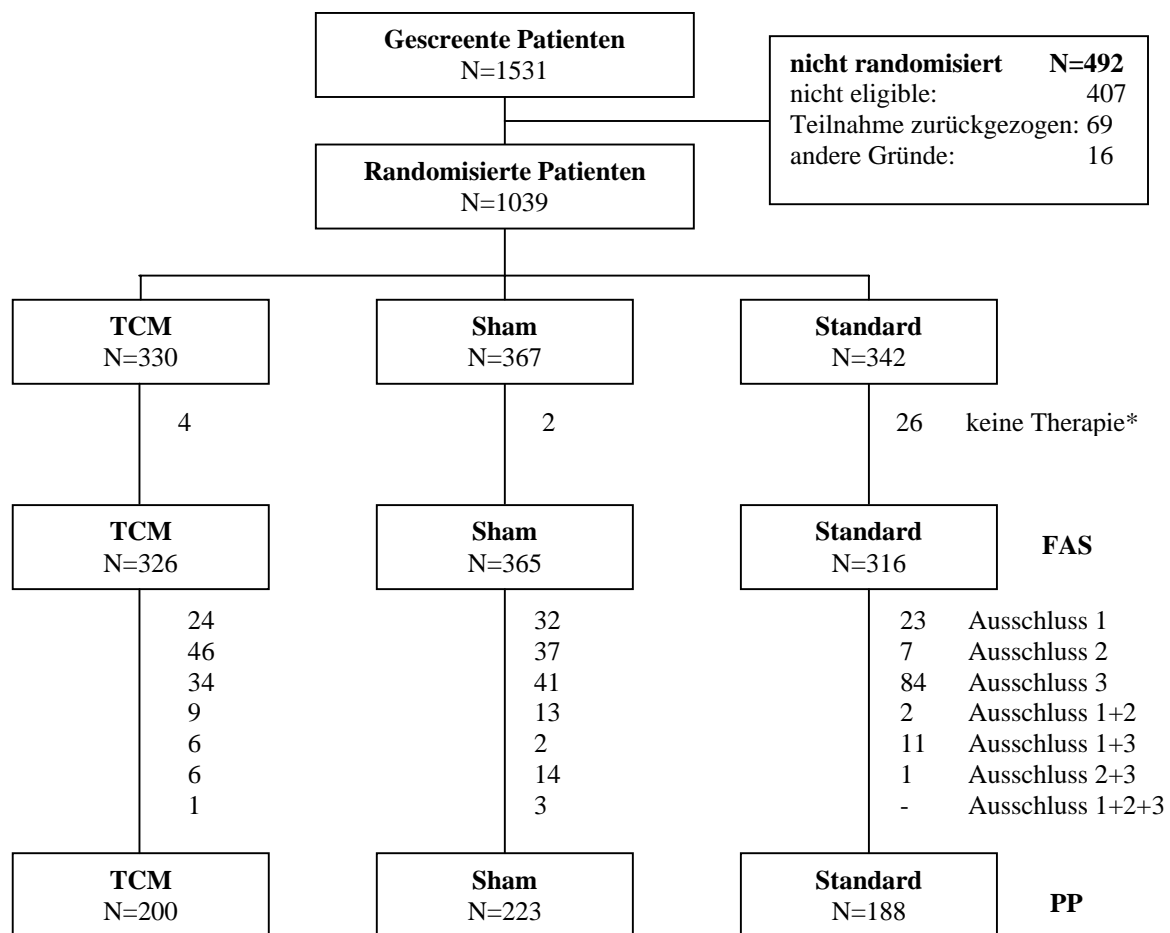
Um die Datenqualität sicher zu stellen, wurden insgesamt 1127 Monitorbesuche bei den 297 Studienzentren durchgeführt, je 297 Initiierungs- und Abschlussbesuche und 533 weitere Monitoringbesuche. Die 195 programmierten Qualitätskontrollen lieferten 7915 Queries die versendet und bearbeitet wurden. Nach intensiven Bemühungen blieben zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses noch 427 Queries unbeantwortet. Der WOMAC, GPA und der von Korff Schmerzscore zum Zeitpunkt 6 Monate lag von 22 (2.2%) Patienten nicht bzw. nicht ausreichend vor, beim SF-12 waren es 30 (3.0%) Patienten (siehe Tabelle 9-4, Tabelle 9-5 und Tabelle 9-6 im Anhang).

### 7.4 Analyisierte Datensätze/Populationen

In den Analysen wurden verschiedene Datensätze verwendet (SAF, FAS, PP, QS), siehe Abbildung 7-3 gemäß CONSORT-Statement (53). Es wurden 1531 Patienten gescreent, von denen 1529 Patienten die Einwilligungserklärung unterschrieben haben (SAF). 490 Patienten wurden davon *nicht* randomisiert, 407 (83.1%) auf Grund der Ein- und/oder Ausschlusskriterien. Häufigste Ursache war ein WOMAC Score  $< 3$  mit 236 Patienten (siehe Tabelle 9-1, Tabelle 9-7 und Tabelle 9-8 im Anhang). Randomisiert wurden somit 1039 Patienten. Von diesen zogen 32 Patienten ihre Teilnahme an der Studie unmittelbar nach der Randomisation zurück. 26 von ihnen waren in die Standardtherapiegruppe randomisiert worden, was vermuten lässt, dass diese Patienten auf die Akupunkturtherapie gehofft hatten. Alle 32 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, da keine Daten vorlagen. Die Einbeziehung dieser Patienten in die Analyse würde die Erfolgsrate der Standardtherapie um weniger als 1% reduzieren, der Einfluss auf die Werte in den Akupunkturgruppen ist vernachlässigbar. Die häufigste Einzelursache, dass Studienteilnehmern nicht dem PP Datensatz angehörten, war die Anwendung von Injektionen mit 115 Ausschlüssen (siehe Tabelle 9-1 im Anhang). Zusätzliche Anwendungen, die zum Ausschluss führten, wurden bei 10 (TCM), 11 (Sham) bzw. 34

(Standard) durchgeführt. Bei einem Patienten wurde während der Studiendauer Moxa angewendet (siehe Tabelle 9-22 im Anhang und Abschnitt 7.6.3.8). Von 22 Patienten lag das letzte Telefoninterview nicht vollständig vor. Gemäß den Angaben der Prüfarzte auf den CRFs haben 88 Patienten die Studie nicht regulär beendet, das sind 8.8% aller Studienteilnehmer im FAS Datensatz (siehe Tabelle 9-18 im Anhang).

Von den 297 Zentren wurden 49 als Qualitätszentren identifiziert (Definition siehe Abschnitt 6.8.1). Häufigster Ausschlussgrund war, dass weniger als fünf Patienten von dem Zentrum randomisiert wurden. Es bleiben 305 Patienten in der QS.



\*Patienten zieht Einverständnis zur Teilnahme direkt nach der Randomisierung zurück.  
 Ausschluss 1: Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien, Patientenwunsch, fehlendes Abschlussinterview; Ausschluss 2: Therapiedurchführung (Therapiewechsel, Akupunkturschema nicht eingehalten, Anzahl Therapiesitzungen nicht eingehalten, Therapiebeginn vor Randomisation, Entblindung durch Prüfarzt, Studienknie nicht behandelt); Ausschluss 3: Unerlaubte Anwendungen / Medikation (unerlaubte Anwendungen, Corticoide, sonstige Analgetika (Opiode, Ko-Analgetika), Injektionen, sonstige Non-Opiode)

Abbildung 7-3: Darstellung der analysierten Datensätze gemäß CONSORT

## 7.5 Demographie, Ausgangsdaten und Homogenität

Um das Studienkollektiv zu beschreiben und die Ausgangsdaten zwischen den drei Behandlungsgruppen vergleichen zu können, werden im Folgenden die Ergebnisse aus den Screening-Seiten des CRF und den Ausgangsdaten aus dem Telefoninterview dargestellt. Die Angaben beruhen auf dem "full-analysis-set" (FAS).

Insgesamt wurden 5 (Demographie) + 9 (Anamnese) + 11 (Zielvariablen) = 25 Gruppenvergleiche durchgeführt, wovon ein p-Wert kleiner als 5% ist. Aber auch bei einer korrekten Randomisierung liefert im Mittel einer von 20 Vergleichen einen kleinen p-Wert, so dass in diesem Falle von einer korrekten Zuteilung ausgegangen werden kann.

### 7.5.1 Demographie

Fast 70% der Patienten sind Frauen. Im Mittel sind die Patienten 62.8 Jahre alt, 83.1 kg schwer, 167.5 cm groß und haben einen BMI von 29.6. Ein Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen bezüglich Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und BMI ist nicht erkennbar (siehe Tabelle 9-10 im Anhang). Keiner der fünf Gruppenvergleiche lieferte einen p-Wert < 5%. Etwa drei Viertel der Patienten stehen nicht (mehr) in einem Arbeitsverhältnis und ca. 60% erhalten eine Rente (siehe Tabelle 9-28 und Tabelle 9-29 im Anhang).

### 7.5.2 Anamnese

Bei etwa je einem Drittel der Patienten war das linke, das rechte bzw. waren beide Knie betroffen (relevantes Knie: mindestens ½ Jahr Knieschmerzen sowie ACR Kriterien erfüllt und Kellgren-Lawrence Score 2 oder 3). In 53.5% der Fälle wurde für das Hauptzielkriterium das rechte Knie ausgewählt (Studienknie). Die folgenden anamnestischen Faktoren beziehen sich auf das Studienknie. Die mittlere Schmerzdauer betrug 5.4 Jahre und 62.9% der Patienten hatten einen Kellgren-Lawrence Score von 2. Im Mittel wurde gemäß der Neutral-Null-Methode eine Extension von 1° und eine Flexion von 118.8° angegeben. Ein Gelenkerguss am Studienknie lag in 12.1% der Fälle vor (siehe Tabelle 9-11 im Anhang). Sonstige Schmerzen gaben etwa 60% der Patienten an. Die Anzahl der Arztbesuche in den drei Monaten vor der Studie waren im Mittel 3.1, der Median aber liegt bei zwei, denn 5% der Patienten waren in den drei Monaten mindestens zehnmal in ärztlicher Behandlung (siehe Tabelle 9-17 im Anhang).

Die am häufigsten angegebenen Nebendiagnosen waren Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens (259; 25.7%), Hypertonie (155; 15.4%) und Arthrose (113; 11.2%) (siehe Tabelle 9-12 im Anhang).



Die drei Behandlungsgruppen weisen bezüglich der anamnestischen Faktoren einen beachtenswerten Unterschied auf. Einer der neun Gruppenvergleiche lieferte einen p-Wert  $< 5\%$  (Extension des Studienknie,  $p=0.048$ ) mit erhöhten Werten in der Standardgruppe.

Hinweis: Diejenigen Patienten, bei denen das Studienknie einen Kellgren-Lawrence Score von 0, 1, 4 oder wenn die ACR Kriterien nicht erfüllt sind bzw. die Schmerzdauer unter sechs Monaten liegt, werden nicht in den PP Datensatz aufgenommen.

### 7.5.3 Ausgangsdaten der Zielvariablen

Die Zielvariablen wurden per Telefoninterview erfasst. Der WOMAC lag für 1006 Patienten aus dem Datensatz des FAS auswertbar vor. Der normalisierte WOMAC Score war im Mittel bei  $5.5 \pm 1.5$  auf einer Skala von 0-10. Die drei Komponenten unterscheiden sich kaum voneinander (Schmerz  $5.3 \pm 1.7$ , Steifigkeit  $5.7 \pm 2.0$ , Funktionalität  $5.6 \pm 1.6$ ). Daher ergibt sich auch kein Unterschied zwischen dem normalisierten und dem totalen WOMAC Score (siehe Tabelle 9-13 im Anhang). Die Männer ( $5.3 \pm 1.5$ ) haben in dieser Studie einen niedrigeren WOMAC Score als die Frauen ( $5.6 \pm 1.5$ ) mit einem 95% Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte von  $[-0.57, -0.15]$  (siehe Tabelle 9-14 im Anhang).

Der SF-12 liefert eine physische und eine psychische Komponente, hohe Werte beschreiben eine hohe Lebensqualität. Auswertbar war der SF-12 für 997 Patienten aus dem Datensatz des FAS. Mittelwert und Standardabweichung der körperlichen Summenskala sind  $30.2 \pm 7.0$  und bei der psychischen Summenskala bei  $49.1 \pm 11.9$  (siehe Tabelle 9-15 im Anhang).

Die Schmerzintensität nach dem von Korff Score ist bei allen 1007 Patienten auswertbar. Durchschnittlich hatten die Patienten einen Score von  $67.5 \pm 15.1$  auf eine Skala von 0-100. Der "von Korff disability score" liefert  $56.5 \pm 18.9$  als Mittelwert und Standardabweichung von 1002 Patienten. Die Klassifikation nach von Korff ist bei 112 Patienten nicht möglich, weil dort die vierte Frage (Beeinträchtigung der normalen Beschäftigung durch die Knieschmerzen in Tagen) eingeht, die in  $>10\%$  der Fälle nicht beantwortet wurde. 68.9% wurden als 2 oder 3 auf einer 0-4 Skala klassifiziert (siehe Tabelle 9-15 im Anhang).

Beim WOMAC, SF-12 und von Korff liegen die empirischen Mediane sehr nahe beim empirischen Mittelwert. Beachtenswerte Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen liegen für keine der Zielvariablen vor. Keiner der elf Gruppenvergleiche lieferte einen p-Wert  $< 5\%$ . Optisch auffällig ist lediglich, dass die *Mediane* der psychischen Summenskala des SF-12 in der Standardgruppe etwas höher liegen als in den Akupunkturgruppen (siehe Abbildung 7-5).

#### 7.5.4 Chinesische Diagnose

Die TCM-Diagnose wurde vor Randomisation erstellt und auf dem CRF dokumentiert. Bei der Lokalisation, der betroffenen Meridianachse, dem Schmerzcharakter, den Ursachen für Verschlechterung bzw. Verbesserung waren Mehrfachnennungen möglich.

Knapp drei Viertel der Patienten gaben eine mediale Lokalisation an. Bei 45% der Patienten waren nach Angaben der Prüferärzte der Milz-Meridian, bei 40% der Magen-Meridian betroffen (Mehrfachnennungen möglich) und der Schmerzcharakter wurde meist als dumpf und/oder tief beschrieben. Bei den meisten Patienten tritt eine Verschlechterung der Symptomatik bei Kälte, Feuchtigkeit und/oder Bewegung ein, eine Verbesserung bei Wärme und/oder Ruhe. Die chinesische Diagnose verteilt sich recht gleichmäßig auf die vier Kategorien (keine Zuordnung 23.5%, Kälte-Bi 31.1%, Feuchte-Bi 22.2%, Stagnation von Blut und Qi 32.1%). In 40.4% der Fälle wurde kein vorherrschendes Gefühl (Wut, Nachdenklichkeit, Traurigkeit, Freude, Ängstlichkeit) angegeben (siehe Tabelle 9-16 im Anhang).

### 7.6 Wirksamkeitsuntersuchungen

Die Analysen basieren im Wesentlichen auf der FAS und wurden nach dem ITT Prinzip ausgewertet ("intention-to-treat"). Die PP und QS dienen beim Hauptzielkriterium als Sensitivitätsanalyse.

#### 7.6.1 Analyse des Hauptzielparameters

In der FAS wurde der primäre Endpunkt an 1007 Patienten erhoben. Tabelle 7-1 zeigt die beobachteten Erfolgswerte in den drei Behandlungsgruppen. Bei der Bewertung der Erfolgsraten ("bereinigt") ist die strenge Definition des Therapieerfolges zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 6.6.1). In Tabelle 7-14 sind die Erfolgsraten ("unbereinigt") bezogen auf die reine WOMAC-Veränderung (36% Verbesserung zum Baselinescore) und die weiteren Ursachen genannt, die in den drei Gruppen zur zusätzlichen Reduktion der Erfolgsraten führen.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Erfolg				
- nein	213 ( 65.3%)	229 ( 62.7%)	284 ( 89.9%)	726 ( 72.1%)
- ja	113 ( 34.7%)	136 ( 37.3%)	32 ( 10.1%)	281 ( 27.9%)

**Tabelle 7-1: Therapieerfolg (bereinigte Erfolgsraten) in den Behandlungsgruppen (FAS)**

Für die statistische Bewertung der Therapieeffekte wurde eine Adjustierung bezüglich Behandlungsclustern (große Zentren oder räumliche Zusammenfassung kleiner Zentren – siehe

Analyseplan im Anhang) und Anzahl befallener Knie durchgeführt. In einem weiteren Modell wurde noch zusätzlich der WOMAC eines Patienten zu Baseline zur Adjustierung verwendet. Beide Analysen zeigen starke Unterschiede im adjustierten Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsgruppen ( $p < 0.0001$ ). Dabei ist ein deutlicher Unterschied zwischen Standardbehandlung und der Akupunktur statistisch belegt (TCM / Standard  $p < 0.0001$ , Sham / Standard  $p < 0.0001$ ). Zwischen den Akupunkturarmen ist kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.6236$ ) zu beobachten. Eine detaillierte Quantifizierung der Erfolgsunterschiede unter Verwendung des Odds-Ratios (OR) ist in Tabelle 7-2 gegeben.

	Adjustiert nach Cluster und Kniebefall		Adjustiert nach Cluster, Kniebefall und Baseline WOMAC	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Odds - Standard	0.13133	[ 0.0888; 0.1942]	0.11396	[ 0.0587; 0.2212]
OR: TCM / Standard	4.70704	[ 3.0614; 7.2372]	4.690656	[ 3.0499; 7.2141]
OR: Sham / Standard	5.26827	[ 3.4544; 8.0345]	5.23877	[ 3.4341; 7.9917]
OR: Sham / TCM	1.11923	[ 0.8191; 1.5293]	1.11685	[ 0.8171; 1.5265]

**Tabelle 7-2: Unterschiede im Behandlungserfolg (FAS), OR – Odds-Ratios**

Nach der im Analyseplan festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze ist beim vorliegenden Ergebnis davon auszugehen, dass die Sham-Akupunktur der TCM-Akupunktur nicht unterlegen ist: Das 95% KI für das OR zwischen Sham/TCM liegt rechts der im Analyseplan [Ende von Abschnitt 6.8.2] festgelegten Marke von 0.4.

*Zusammenfassung:* Die Analyse zeigt starke Unterschiede im Erfolg zwischen den drei durchgeführten Therapien. Dabei ist die in den Paarvergleichen (*TCM versus Standard* und *Sham versus Standard*) nachgewiesene deutliche Überlegenheit der Akupunkturbehandlungen gegenüber Standard durch das statistische Konzept (Abschlusstestprinzip) konfirmatorisch abgesichert.

## 7.6.2 Sensitivitätsuntersuchungen

Die folgenden Analysen besitzen einen explorativen Charakter und dienen zur Untersuchung der Stabilität des Studienergebnisses hinsichtlich Änderungen in der Population und der Einbeziehung weiterer Adjustierungsvariablen.

### 7.6.2.1 Populationsunterschiede (FAS-PP-QS)

In der per Protokoll Analyse (PP) wurde der primäre Endpunkt an 611 Patienten erhoben. Tabelle 7-3 zeigt die beobachteten Erfolgszahlen in den drei Behandlungsgruppen.

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611
Erfolg				
- nein	115 ( 57.5%)	120 ( 53.8%)	159 ( 84.6%)	394 ( 64.5%)
- ja	85 ( 42.5%)	103 ( 46.2%)	29 ( 15.4%)	217 ( 35.5%)

**Tabelle 7-3: Therapieerfolg in den Behandlungsgruppen (PP)**

Die beiden Analysen analog zu Abschnitt (7.6.1) zeigen wiederum eine starke Inhomogenität im adjustierten Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsgruppen ( $p < 0.0001$ ). Dabei ist ein klarer Unterschied zwischen Standardbehandlung und Akupunktur belegt (TCM / Standard  $p < 0.0001$ , Sham / Standard  $p < 0.0001$ ). Zwischen den Akupunkturarmen ist kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.4215$ ) zu beobachten. Eine Quantifizierung der Erfolgsunterschiede unter Verwendung des Odds-Ratios (OR) ist in Tabelle 7-4 gegeben.

	Adjustiert nach Cluster und Kniebefall		Adjustiert nach Cluster, Kniebefall und Baseline WOMAC	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Odds - Standard	0.21350	[ 0.1397; 0.3263]	0.15466	[ 0.0714; 0.3351]
OR: TCM / Standard	4.052089	[ 2.4865; 6.6033]	4.03191	[ 2.4717; 6.5768]
OR: Sham/Standard	4.74962	[ 2.9423; 7.6671]	4.74501	[ 2.9366; 7.6671]
OR: Sham / TCM	1.17214	[ 0.7950; 1.7281]	1.17687	[ 0.7975; 1.7366]

**Tabelle 7-4: Quantifizierung der Unterschiede im Behandlungserfolg (PP), OR – Odds-Ratios**

Nach der im Analyseplan festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze ist auch in der PP Population davon auszugehen, dass die Sham-Akupunktur der TCM-Akupunktur nicht unterlegen ist: Das 95% KI für das OR zwischen Sham/TCM liegt rechts der im Analyseplan [Ende von Abschnitt 6.8.2] festgelegten Marke von 0.4, auch im Falle einer Adjustierung nach Cluster, Kniebefall *und* Baseline WOMAC.

Bei 305 Patienten aus Qualitätszentren (QS) wurde der primäre Endpunkt erhoben. Tabelle 7-5 zeigt die beobachteten Erfolgszahlen in den drei Behandlungsgruppen.

	TCM N=95	Sham N=114	Standard N=96	Total N=305
Erfolg				
- nein	56 ( 58.9%)	70 ( 61.4%)	84 ( 87.5%)	210 ( 68.9%)
- ja	39 ( 41.1%)	44 ( 38.6%)	12 ( 12.5%)	95 ( 31.1%)

**Tabelle 7-5: Therapieerfolg in den Behandlungsgruppen (QS)**

Die beiden Analysen analog zu Abschnitt 7.6.1 geben Hinweise auf eine mögliche Inhomogenität im adjustierten Behandlungserfolg zwischen den Behandlungsgruppen ( $p < 0.0001$ ). Aufgrund der kleinen p-Werte ist ein Unterschied zwischen der Standardbehandlung und einer Akupunktur plausibel (TCM / Standard  $p < 0.0001$ , Sham / Standard  $p < 0.0001$ ). Zwischen den Akupunkturarmen ist kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.7036$ ) zu beobachten. Eine Quanti-

fizierung der Erfolgsunterschiede unter Verwendung des Odds-Ratios (OR) ist in Tabelle 7-6 gegeben.

	Adjustiert nach Cluster und Kniebefall		Adjustiert nach Cluster, Kniebefall und Baseline WOMAC	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Odds - Standard	0.16399	[ 0.0856; 0.3141]	0.07365	[ 0.0227; 0.2393]
OR: TCM / Standard	5.10212	[ 2.4438; 10.6519]	5.13421	[ 2.4433; 10.7887]
OR: Sham/Standard	4.57166	[ 2.2300; 9.3722]	4.53927	[ 2.2012; 9.3607]
OR: Sham / TCM	0.89603	[ 0.5117; 1.5690]	0.88412	[ 0.5021; 1.5569]

**Tabelle 7-6: Quantifizierung der Unterschiede im Behandlungserfolg (QS), OR – Odds-Ratios**

Nach der im Analyseplan festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze ist auch in der QS Population davon auszugehen, dass die Sham-Akupunktur der TCM-Akupunktur nicht unterlegen ist: Das 95% KI für das OR zwischen Sham/TCM liegt rechts der im Analyseplan [Ende von Abschnitt 6.8.2] festgelegten Marke von 0.4, auch im Falle einer Adjustierung nach Cluster, Kniebefall *und* Baseline WOMAC.

#### 7.6.2.2 Zentrumseffekte

Die beobachteten Therapieeffekte blieben weiterhin unter der Annahme einer Wechselwirkung zwischen Therapie und Behandlungszentrum stabil (die 35 Zentren wurden als feste Effekte modelliert). Der errechnete p-Wert gibt Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen zwischen Therapieerfolg und Behandlungszentren (LQT, Deviance = 90.3, FG=68, p=0.0366) auf Basis der FAS. Der möglicherweise kleine Effekt ist in der PP Population (LQT, Deviance = 83.2, 68 FG, p=0.1009) und QS Population (LQT, Deviance = 48.6, FG=50, p=0.5307) nicht mehr sichtbar.

Es zeigt sich nicht, dass Patienten, die in *Qualitätszentren* behandelt wurden, einen Vorteil hinsichtlich des Therapieerfolges haben (OR = 1.276, 95% KI [0.884, 1.843]). Die Untersuchung einer Interaktion zwischen Therapiegruppe und *Qualitätszentren* erbringt keine Hinweise für eine differenzielle Therapieeffektmodifikation bei Patienten aus *Qualitätszentren* oder Zentren, die sich nicht als *Qualitätszentren* qualifiziert haben (LQT: Deviance = 1.14, FG=2, p=0.566).

*Zusammenfassung:* Die Ergebnisse zu den Unterschieden im Behandlungserfolg sind in allen drei untersuchten Populationen sehr ähnlich. Es wird eine klare Überlegenheit der Akupunkturbehandlungen gegenüber der Standardbehandlung dokumentiert. Unterschiede zwischen Sham- und TCM-Akupunktur konnten nicht belegt werden.

	TCM / Standard		Sham-/ TCM-Akupunktur		Sham-Akupunktur / Standard	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
FAS	4.7070	[3.0614; 7.2373]	1.1192	[0.8191; 1.5293]	5.26827	[3.4544; 8.0345]
PP	4.0521	[2.4865; 6.6033]	1.1721	[0.7950; 1.7281]	4.74962	[2.9423; 7.6671]
QS	5.1021	[2.4438; 10.652]	0.8960	[0.5117; 1.5690]	4.57166	[2.2300; 9.3722]

**Tabelle 7-7: Quantifizierung der Unterschiede im Behandlungserfolg in den drei Analysepopulationen, OR – Odds-Ratios, Adjustierung nach Cluster und Anzahl befallener Knie.**

### 7.6.2.3 Marginal- versus Individualmodell

Neben der Analyse der patientenspezifischen Wirkung der Behandlung (Wie verändert sich der Behandlungserfolg für einen Patienten, wenn er von Standard auf eine Akupunkturbehandlung wechselt?) durch ein konditionales Modell wurden auch die populationsspezifischen Effekte der Behandlungen (Wie verändert sich der mittlere Behandlungserfolg in einer Population, wenn von Standard auf eine Akupunkturbehandlung gewechselt wird?) in einem marginalen Modell quantifiziert (statistische Methode: GEE, SAS proc genmod).

	Konditionales Modell Adjustiert nach Cluster und Kniebefall		Marginales Modell Adjustiert nach Cluster und Kniebefall	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Odds - Standard	0.13133	[ 0.0888; 0.1942]	0.13169	[ 0.0925; 0.1874]
OR: TCM / Standard	4.70704	[ 3.0614; 7.2372]	4.70044	[ 3.2380; 6.8234]
OR: Sham / Standard	5.26827	[ 3.4544; 8.0345]	5.25497	[ 3.4229; 8.0676]
OR: Sham / TCM	1.11923	[ 0.8191; 1.5293]	1.11797	[ 0.7960; 1.5702]

**Tabelle 7-8: Vergleich der patientenspezifischen (konditionales Modell und populationsspezifischen (marginales Modell) Therapieeffekte.**

Die Analyse zeigt vergleichbare Größenordnungen bei den Therapieeffekten. Die Aussage des konditionalen Modells besagt, dass sich für den individuellen Patienten beim Wechsel von der Standard auf die TCM-Behandlung die Erfolgsrate der Behandlung mit einem Oddsratio von 4.7 verbessern wird. Die Aussage des marginalen Modells besagt, dass sich für in der Population beim Wechsel von der Standard auf die TCM-Behandlung die mittlere Erfolgsrate der Behandlung mit einem Oddsratio von 4.7 verbessern wird. Die individuelle und die populationsbezogene Änderung der Erfolgsraten müssen im Allgemeinen nicht übereinstimmen.

Die beschriebenen Verhältnisse sind in ihrer Tendenz auch in den analogen Auswertungen für die PP und QS Populationen wiederzufinden.

### 7.6.2.4 Adjustierung für weitere Faktoren und Interaktionen

In einer weiteren Analyse wurde auf mögliche Interaktionen zwischen dem Zustand eines Patienten zu Baseline und den verwendeten Therapien untersucht. Zur Beschreibung des Patientenstatus zu Baseline wurde die Variable *Anzahl befallener Knie* und der *WOMAC Score* verwendet. Die Analyse zeigt keinen Informationsgewinn durch Hinzunahme der Interaktio-

nen und legt somit nahe, dass der Therapieerfolg nicht vom Anfangsstatus eines Patienten abhängt (LQT: Deviance = 5.6442, FG=4, p=0.2273). Die Schätzungen der Effekte ist in Tabelle 7-9 gegeben.

Eine qualitativ gleiche Aussage ergibt sich für die per Protokoll Population (LQT: Deviance = 6.02838, FG=4, p=0.1970). Die Population mit den 305 Patienten aus den Qualitätszentren zeigt ebenso ein vergleichbares Ergebnis (LQT: Deviance = 2.5894, FG=4, p=0.6287).

	OR	95% CI
Odds - Standard	0.14159	[ 0.0338; 0.5932]
OR: TCM / Standard	5.23906	[ 1.0127; 27.1039]
OR: Sham / Standard	3.0067	[ 0.6091; 14.8428]
OR: Sham / TCM	0.57390	[ 0.1739; 1.8944]
Anzahl befallener Knie	0.52143	[ 0.2182; 1.2460]
WOMAC (baseline)	0.99253	[ 0.7793; 1.2640]
Interaktion: TCM mit WOMAC	0.99335	[ 0.7451; 1.3242]
Interaktion :Sham Akupunktur mit WOMAC	1.08622	[ 0.8837; 1.3351]
Interaktion: TCM Akupunktur mit Anzahl befallener Knie	0.74637	[ 0.2667; 2.0889]
Interaktion: Sham Akupunktur mit Anzahl befallener Knie	2.15735	[ 1.0524; 4.4223]

**Tabelle 7-9: Therapieinteraktion (FAS)**

Patienten aller drei Therapiegruppen erhielten die Möglichkeit sechs Krankengymnastik Sitzungen wahrzunehmen. Nicht alle Patienten haben von diesem Angebot Gebrauch gemacht. Tabelle 7-10 zeigt die Unausgewogenheit hinsichtlich der Inanspruchnahme von Krankengymnastik (p<0.0001) für die FAS Population.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Krankengymnastik				
- nein	202 ( 62.0%)	224 ( 61.4%)	119 ( 37.7%)	545 ( 54.1%)
- ja	124 ( 38.0%)	141 ( 38.6%)	197 ( 62.3%)	462 ( 45.9%)

**Tabelle 7-10: Inanspruchnahme von Krankengymnastik (FAS)**

Aufgrund dieser Unausgewogenheit wurde die Variable *Inanspruchnahme von Krankengymnastik* als Kovariable ins Modell aufgenommen, um eine Adjustierung des Therapieeffektes zu ermöglichen und um weiterhin die Interaktion mit der Therapie zu untersuchen. Tabelle 7-11 zeigt, dass mit der Inanspruchnahme von Krankengymnastik ein geringerer Therapieerfolg vorliegt (OR=0.68, 95% KI [0.506;0.918]) und die Variable somit ein wichtiger Faktor zum Adjustieren darstellt (Informationsgewinn zum Grundmodell durch Aufnahme der Variablen gemessen durch LQT: p=0.0012). Die adjustierten Therapieeffekte sind jedoch vergleichbar denen im Grundmodell (vergleiche Tabelle 7-2).

	OR	95% CI
Odds - Standard	0.16414	[ 0.1069; 0.2520]
OR: TCM / Standard	4.32468	[ 2.8015; 6.6759]
OR: Sham / TCM	1.12027	[ 0.8195; 1.5315]
OR: Sham / Standard	4.8482	[ 3.1649; 7.4166]
Anzahl befallener Knie	0.59553	[ 0.4307; 0.8235]
Inanspruchnahme von Krankengymnastik	0.68132	[ 0.5056; 0.9181]

**Tabelle 7-11: Inanspruchnahme von Krankengymnastik, adjustierte Therapieeffekte (FAS)**

Eine marginale Wechselwirkung zwischen der Therapieform und der *Inanspruchnahme von Krankengymnastik* hinsichtlich des Therapieerfolgs deutet sich in der Analyse an (Likelihood-Quotienten Test: Deviance = 6.420, FG=2, p=0.0404). Während die Inanspruchnahme von Krankengymnastik in der Standard- wie auch in der TCM-Gruppe mit einem geringeren Therapieerfolg einhergeht, ist in der Sham-Gruppe ein höherer Therapieerfolg mit der Inanspruchnahme von Krankengymnastik assoziiert (OR=2.46; 95% KI [1.27; 4.78]).

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den entsprechenden Analysen in der per Protokoll Population. Mit der Inanspruchnahme von Krankengymnastik zeigt sich auch hier ein geringerer Therapieerfolg (OR=0.736, 95% KI [0.5143; 1.0540]). Die Variable ist jedoch kein wichtiger Faktor zum Adjustieren (Informationsgewinn zum Grundmodell durch Aufnahme der Variablen gemessen durch LQT: Deviance= 2.809, FG = 2, p=0.0937). Hinweise für eine mögliche Wechselwirkung zwischen Therapieform und *Inanspruchnahme von Krankengymnastik* hinsichtlich Therapieerfolg konnten analog zur FAS mit einer vergleichbaren quantitativen Tendenz gefunden werden (LQT: Deviance = 6.5665, FG=2, p=0.0375). Bei der QS Population ist das Ergebnis qualitativ ähnlich (LQT: Deviance = 7.546, FG=2, p=0.00230).

Patienten der drei Therapiegruppen erhielten die Möglichkeit einer Therapieverlängerung ("Verlängerung genehmigt"). Vor allem Patienten aus den Akupunkturgruppen haben von diesem Angebot Gebrauch gemacht ("Verlängerung genommen"). Tabelle 7-12 zeigt die Unausgewogenheit hinsichtlich der Inanspruchnahme einer Therapieverlängerung (p<0.0001) zwischen den Therapiegruppen (54.6% TCM, 53.7% Sham, 32.9% Standard) für die FAS Population.



	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Verlängerung genehmigt				
- nein	130 (45.4%)	162 (44.4%)	195 (61.7%)	487 (48.7%)
- ja	196 (60.1%)	203 (55.6%)	121 (38.3%)	520 (51.3%)
Verlängerung in Anspruch genommen				
- nein	148 (45.4%)	169 (46.3%)	212 (67.1%)	529 (52.5%)
- ja	178 (54.6%)	196 (53.7%)	104 (32.9%)	478 (47.5%)
Verlängerung genehmigt/genommen				
- nein/nein	128	160	192	480
- nein/ja	2	2	3	7
- ja/nein	20 (10.2%)	9 (4.4%)	20 (16.5%)	49 (9.4%)
- ja/ja	176 (89.8%)	194 (95.6%)	101 (83.5%)	471 (90.6%)

**Tabelle 7-12: Inanspruchnahme von Therapieverlängerung (FAS)**

Aufgrund dieser Unausgewogenheit wurde die Variable *Therapieverlängerung* als Kovariable ins Modell aufgenommen, um eine Adjustierung des Therapieeffektes zu ermöglichen und um weiterhin Interaktion mit der Therapie zu untersuchen. Tabelle 7-13 zeigt, dass mit der Inanspruchnahme einer Verlängerung generell ein besserer Therapieerfolg vorliegt (OR=2.04, 95% KI [1.52; 2.75]) und die Variable somit ein wichtiger Faktor zum Adjustieren darstellt (Informationsgewinn zum Grundmodell durch Aufnahme der Variablen gemessen durch LQT:  $p < 0.0001$ ). Die adjustierten Therapieeffekte sind jedoch vergleichbar denen im Grundmodell (siehe Tabelle 7-2).

	OR	95% CI
Odds - Standard	0.09956	[ 0.0654; 0.1515]
OR: TCM / Standard	4.13301	[ 2.6685; 6.4012]
OR: Sham / TCM	1.13445	[ 0.8256; 1.5588]
OR: Sham / Standard	4.6887	[ 3.0549; 7.1932]
Anzahl befallener Knie	0.57973	[ 0.4172; 0.8056]
Inanspruchnahme von Verlängerung	2.04420	[ 1.5201; 2.7490]

**Tabelle 7-13: Inanspruchnahme von Therapieverlängerung, adjustierte Therapieeffekte (FAS)**

Eine Wechselwirkung zwischen der Therapieform und *Inanspruchnahme von Verlängerung* hinsichtlich des Therapieerfolgs deutet sich in der Analyse nicht an (LQT: Deviance = 3.2622, FG=2,  $p=0.1957$ ). Der Therapieeffekt war somit für jede Therapieform um einen vergleichbaren Betrag (OR= 2.04, 95% KI [1.52; 2.75]) bei *Inanspruchnahme von Verlängerung* verbessert. Dass eine Verlängerung eine bessere Wirkung zur Folge hat, kann hieraus nicht geschlossen werden; Grund: Voraussetzung für Verlängerung war eine Verbesserung der WOMAC-Werte nach sechs Wochen.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den entsprechenden Analysen in der per Protokoll Population. Mit der *Inanspruchnahme von Verlängerung* zeigt sich auch hier ein verbesserter Therapieerfolg (OR=1.82, 95% KI [1.29; 2.60]). Die Variable ist ein wichtiger Faktor zum Adjustieren

tieren (Informationsgewinn zum Grundmodell durch Aufnahme der Variablen gemessen durch LQT: Deviance=7.546, FG=2 , p=0.0230). Eine überzeugende Wechselwirkung zwischen der Therapieform und *Inanspruchnahme von Therapieverlängerung* hinsichtlich des Therapieerfolgs konnte ebenso nicht gezeigt werden (LQT: Deviance = 2.6899, FG=2, p=0.2605). Die Analyse in der QS Population bestätigt das für FAS und PP Population beschriebene Bild.

### 7.6.3 Untersuchungen der Nebenzielgrößen

Die Nebenzielgrößen wurden nur für die FAS Population ausgewertet.

#### 7.6.3.1 *Veränderung des WOMAC*

Primärer Endpunkt war die aus der Veränderung des WOMAC abgeleitete binäre Zielgröße (Erfolg/Misserfolg), wobei zusätzlich eine definierte Liste an Therapieversagern als Misserfolg gewertet wurde. Als Nebenzielgröße wurde weiterhin ausgewertet: Die unbereinigte binäre WOMAC-Zielgröße (andere Gründe für ein Therapieversagen bleiben unberücksichtigt) und die Veränderung des WOMAC als Score. Bei diesen Analysen wurde keine Adjustierung bezüglich Kovariablen vorgenommen. Tabelle 7-14 und Abbildung 7-4 beschreiben die Ergebnisse in der FAS. Dabei wurden zwischen den Behandlungsgruppen signifikante Unterschiede entdeckt. Die hier beobachteten Unterschiede folgen dem Ergebnis der Primäranalyse.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Erfolg WOMAC 3 Monate ("unbereinigt")					
- nein	158 ( 48.5%)	186 ( 51.0%)	231 ( 73.1%)	575 ( 57.1%)	<.001
- ja	168 ( 51.5%)	179 ( 49.0%)	85 ( 26.9%)	432 ( 42.9%)	
Erfolg WOMAC 6 Monate ("unbereinigt")					
- nein (oder missing)	153 ( 46.9%)	179 ( 49.0%)	224 ( 70.9%)	556 ( 55.2%)	<.001
- ja	173 ( 53.1%)	186 ( 51.0%)	92 ( 29.1%)	451 ( 44.8%)	
Erfolg WOMAC 6 Monate ("bereinigt")					
- keine 36% Verbesserung (oder missing)	153	179	224	556	
- Medikation	45	35	31	111	
- Anwendungen	8	3	12	23	
- Therapiewechsel	0	3	5	8	
- Medikation+Anwendungen	7	7	12	26	
- Medikation+Therapiewechsel	0	2	0	2	
- Med.+Anw.+Therapiewechsel	0	0	0	0	
WOMAC nach 3 Monaten					
- N	314	358	309	981	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	3.7 +/-2.1	4.6 +/-2.2	3.9 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.7, 7.2	0.6, 2.2, 5.0, 7.6	1.2, 3.1, 6.1, 8.1	0.6, 2.3, 5.3, 7.7	
- Median	3.3	3.2	4.7	3.7	
- Min, Max	0.0, 9.2	0.0, 9.7	0.0, 10.0	0.0, 10.0	
WOMAC nach 6 Monaten					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	3.3 +/-2.0	3.6 +/-2.2	4.4 +/-2.2	3.7 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.6, 7.0	0.4, 1.7, 5.0, 8.0	0.8, 2.7, 6.0, 7.9	0.4, 2.1, 5.2, 7.6	
- Median	3.2	3.3	4.5	3.6	
- Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.9	0.0, 9.6	0.0, 9.9	

**Tabelle 7-14: Veränderungen im WOMAC - binär und als Score (FAS)**

Alle paarweise Vergleiche zwischen der Standardtherapie und einem Akupunkturarm deuten auf bestehende Unterschiede hin ( $p < 0.001$ ). Hinweise auf Unterschiede zwischen Sham- und TCM-Akupunktur ließen sich nicht finden (3 Monate, binärer Endpunkt,  $p = 0.513$ ; 3 Monate, Score,  $p = 0.132$ ; 6 Monate, binärer Endpunkt,  $p = 0.580$ ; 6 Monate, Score,  $p = 0.184$ ). Die Ergebnisse in der per Protokoll Population ergeben ein vergleichbares Bild (siehe Tabelle 9-36, Tabelle 9-37 und Tabelle 9-38 im Anhang). Die Veränderungen von Baseline in den drei Behandlungsgruppen sind in Tabelle 9-33 bezüglich FAS im Anhang dargestellt.

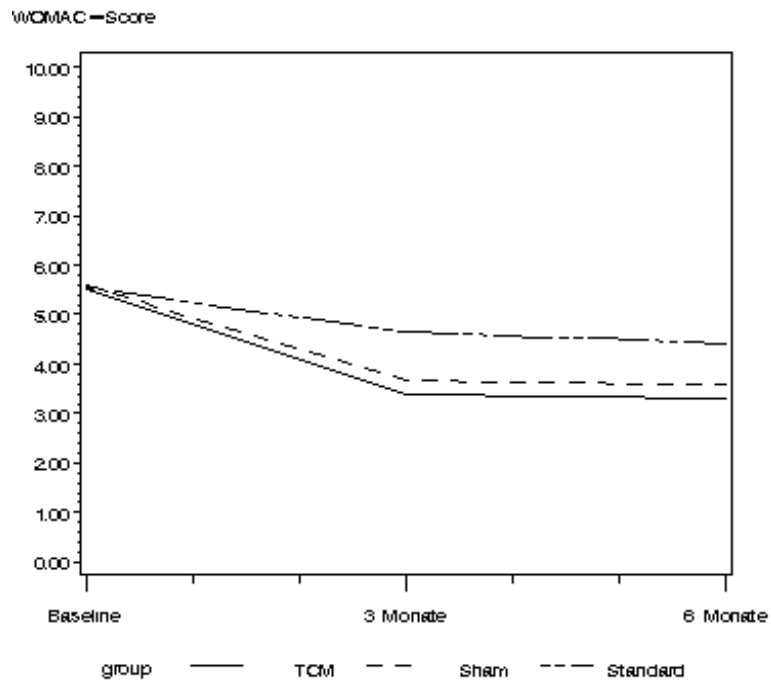


Abbildung 7-4: Mittelwerte des WOMAC im Zeitverlauf (FAS)

Die Unterschiede im WOMAC zeigten sich auch in den drei Subskalen Schmerz, Steifigkeit und Funktionalität (siehe Tabelle 9-32 im Anhang).

#### 7.6.3.2 Global-Patient-Assessment

Beim *Global-Patient-Assessment* handelt es sich um ein subjektives Urteil des Patienten über die Wirksamkeit der erhaltenen Behandlung in Form einer Schulnote (1-6). Tabelle 7-15 gibt die Ergebnisse zu drei Interviewzeitpunkten wieder.

	1	2	3	4	5	6	Total
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- TCM	22 (6.8%)	105 (32.6%)	109 (33.9%)	53 (16.5%)	17 (5.3%)	16 (5.0%)	322
- Sham	28 (7.8%)	87 (24.3%)	122 (34.1%)	56 (15.6%)	42 (11.7%)	23 (6.4%)	358
- Standard	8 (2.6%)	49 (16.0%)	88 (28.7%)	61 (19.9%)	56 (18.2%)	45 (14.7%)	307
- Total	58 (5.9%)	241 (24.4)	319 (32.3%)	170 (17.2%)	115 (11.7%)	84 (8.5%)	987
<b>GPA 3 Monate</b>							
- TCM	28 (8.9%)	101 (32.2%)	91 (29.0%)	52 (16.6%)	26 (8.3%)	16 (5.1%)	314
- Sham	23 (6.4%)	101 (28.3%)	104 (29.1%)	54 (15.1%)	41 (11.5%)	34 (9.5%)	357
- Standard	7 (2.3%)	44 (14.3%)	92 (30.0%)	68 (22.1%)	56 (18.2%)	40 (13.0%)	307
- Total	58 (5.9%)	246 (25.2%)	287 (29.3%)	174 (17.8%)	123 (12.6%)	90 (9.2%)	978
<b>GPA 6 Monate</b>							
- TCM	29 (9.1%)	99 (31.0%)	105 (32.9%)	51 (16.0%)	23 (7.2%)	12 (3.8%)	319
- Sham	24 (6.7%)	108 (30.0%)	93 (25.8%)	58 (16.1%)	39 (10.8%)	38 (10.6%)	360
- Standard	13 (4.2%)	39 (12.7%)	92 (30.1%)	69 (22.5%)	61 (19.9%)	32 (10.5%)	306
- Total	66 (6.7%)	246 (25.0%)	290 (29.4%)	178 (18.1%)	123 (12.5%)	82 (10.5%)	985

**Tabelle 7-15: Ergebnis zum GPA zu 3 Studienzeitpunkten: 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate (FAS)**

Ein Einteilung in Erfolg (1-3) und Misserfolg (4-6) zeigt zu allen 3 Interviewzeitpunkten eine deutliche Inhomogenität zwischen den drei Therapiearmen (Tabelle 7-16). Paarvergleiche legen eine Überlegenheit der Akupunkturgruppen über die Standardbehandlung zu allen Zeitpunkten (Verwendung der Originalnoten:  $p < 0.001$ ) nahe. Der Vergleich zwischen Sham und TCM-Akupunktur unter Verwendung der Originalnoten ergab eine bessere Bewertung der TCM-Akupunktur (6 Wochen  $p = 0.0208$ , 3 Monate  $p = 0.0186$ , 6 Monate  $p = 0.007$ ). Ähnliches fand sich beim Vergleich zwischen Sham und TCM-Akupunktur unter Verwendung des binären Erfolgsendpunktes (6 Wochen  $p = 0.0448$ , 3 Monate  $p = 0.0890$ , 6 Monate  $p = 0.004$ ), siehe Tabelle 9-39 bis Tabelle 9-44 im Anhang.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>Erfolg GPA 6 Wochen</b>					
- nein	86 ( 26.7%)	121 ( 33.8%)	162 ( 52.8%)	369 ( 37.4%)	<.001
- ja	236 ( 73.3%)	237 ( 66.2%)	145 ( 47.2%)	618 ( 62.6%)	
- missing	4	7	9	20	
<b>3 Monate</b>					
- nein	94 ( 29.9%)	129 ( 36.1%)	164 ( 53.4%)	387 ( 39.6%)	<.001
- ja	220 ( 70.1%)	228 ( 63.9%)	143 ( 46.6%)	591 ( 60.4%)	
- missing	12	8	9	29	
<b>6 Monate</b>					
- nein	86 ( 27.0%)	135 ( 37.5%)	162 ( 52.9%)	383 ( 38.9%)	<.001
- ja	233 ( 73.0%)	225 ( 62.5%)	144 ( 47.1%)	602 ( 61.1%)	
- missing	7	5	10	22	

**Tabelle 7-16: Erfolgsbewertung durch GPA zu 3 Studienzeitpunkten: 6 Wochen, 3 und 6 Monate (FAS)**

In der per Protokoll Population zeigt sich ein ähnliches Bild (siehe Tabelle 9-45 bis Tabelle 9-50 im Anhang). Die Überlegenheit der Akupunktur hinsichtlich der Standardtherapie ist deutlich zu sehen. Der Vergleich zwischen Sham und TCM-Akupunktur unter Verwendung der Originalnoten ergibt keine Hinweise für eine bessere Bewertung der TCM-Akupunktur (6 Wochen  $p = 0.3377$  3 Monate  $p = 0.1962$ , 6 Monate  $p = 0.2209$ ). Keine überzeugende Unterschiede finden sich ebenfalls beim Vergleich zwischen Sham und TCM-Akupunktur unter Verwendung des binären Erfolgsendpunktes (6 Wochen  $p = 0.5093$ , 3 Monate  $p = 0.6217$ , 6 Monate  $p = 0.0906$ ).

### 7.6.3.3 SF-12

Der SF-12 besteht aus zwölf Fragen zur Messung der Lebensqualität, die zu zwei Dimensionen (physische und psychische Lebensqualität) zusammengefasst werden. Der mediane Verlauf beider Scores in der FAS Population ist in Abbildung 7-5 wiedergegeben.

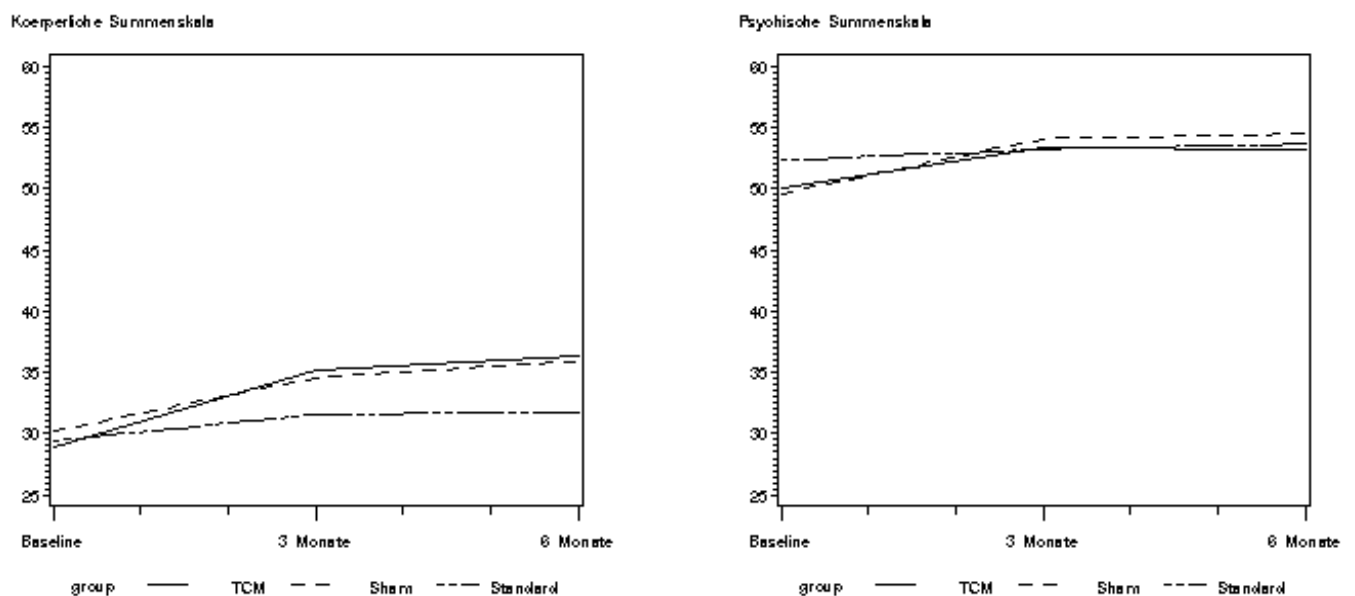


Abbildung 7-5: Medianer Verlauf des SF-12 Scores in der körperlichen und psychischen Summenskala (FAS)

	körperliche Summenskala		psychische Summenskala	
	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate
- TCM/Standard	< 0.001	< 0.001	0.379	0.560
- Sham/Standard	0.003	< 0.001	0.062	0.357
- Sham/TCM	0.064	0.113	0.317	0.142

**Tabelle 7-17: SF-12 Paarvergleiche zwischen Therapiegruppen hinsichtlich Veränderungen in den Summenskalen zum Zeitpunkt 3- und 6- Monate zu Baseline (FAS)**

Die Veränderungen in den Skalen zu Baseline ist in Tabelle 7-18 und Tabelle 7-19 beschrieben. Es zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Veränderung der körperlichen Summenskala (3 Monate  $p < 0.001$ ; 6 Monate  $p < 0.001$ ), nicht jedoch bei der psychischen Summenskala (3 Monate  $p = 0.170$ ; 6 Monate  $p = 0.320$ ). Die paarweisen Vergleiche der explorativen Analyse sind in Tabelle 7-17 dargestellt, siehe auch Tabelle 9-51 bis Tabelle 9-55.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Körperliche Summenskala:					
3 Monate-Baseline					
- N	309	358	302	969	<.001
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	4.9 +/-9.4	2.8 +/-7.9	4.7 +/-9.1	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.0, 12.9, 24.6	-10.0, -0.8, 10.9, 21.5	-9.3, -2.8, 8.0, 15.4	-9.0, -1.3, 10.5, 21.3	
- Median	5.4	3.9	2.2	3.8	
- Min, Max	-17.7, 32.0	-19.5, 35.7	-15.4, 26.0	-19.5, 35.7	
Psychische Summenskala:					
3 Monate-Baseline					
- N	309	358	302	969	0.170
- Mean +/- SD	1.8 +/-10.6	2.6 +/-11.0	0.6 +/-10.9	1.7 +/-10.9	
- p5, p25, p75, p95	-15.1, -4.4, 7.1, 21.4	-14.4, -4.0, 9.5, 22.1	-17.0, -4.9, 6.1, 17.5	-15.6, -4.4, 7.6, 20.8	
- Median	0.7	1.5	0.8	0.9	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-31.9, 39.6	-34.1, 31.5	-35.2, 39.6	

**Tabelle 7-18: SF-12 Veränderungen zu Baseline im Monat 3 (FAS)**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Körperliche Summenskala:					
6 Mon.-Baseline					
- N	311	357	299	967	<.001
- Mean +/- SD	7.0 +/-9.8	5.7 +/-10.0	3.1 +/-8.8	5.3 +/-9.7	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, 0.1, 13.7, 24.4	-9.6, -1.1, 11.9, 24.0	-10.1, -2.6, 8.5, 19.1	-8.9, -1.3, 11.1, 23.5	
- Median	5.9	4.9	2.2	4.4	
- Min, Max	-20.5, 32.0	-19.0, 33.6	-19.2, 34.6	-20.5, 34.6	
Psychische Summenskala:					
6 Mon.-Baseline					
- N	311	357	299	967	0.320
- Mean +/- SD	1.3 +/-11.3	3.0 +/-11.9	1.4 +/-11.1	2.0 +/-11.5	
- p5, p25, p75, p95	-18.3, -5.3, 8.4, 21.6	-15.7, -4.5, 10.4, 26.2	-17.2, -4.2, 7.2, 21.0	-16.1, -4.7, 8.2, 22.6	
- Median	0.6	1.2	1.3	1.1	
- Min, Max	-31.4, 32.5	-28.5, 35.7	-40.2, 36.1	-40.2, 36.1	

**Tabelle 7-19: SF-12 Veränderungen zu Baseline im Monat 6 (FAS)**

Auch in der per Protokoll Population zeigen sich analoge Veränderungen in der körperlichen Summenskala während die psychische Summenskala vom Therapiegeschehen unbeeinflusst bleibt (siehe Tabelle 9-56 bis Tabelle 9-59 im Anhang).

#### 7.6.3.4 Von Korff Chronic Pain Score

Von Korff Chronic Pain Score (82): Dieses Instrument besteht aus einem Fragekomplex zum Messen der Intensität von chronischem Schmerz (3 Fragen → Schmerzintensität) und zum Messen der dadurch implizierten Beeinträchtigung (4 Fragen → Beeinträchtigung). Hieraus wird weiterhin eine von Korff Klassifikation abgeleitet. Die Tabellen (Tabelle 7-20 bis Tabelle 7-21) beschreiben die Daten zu Baseline, dem 3- und 6- Monate Interview.

In Monat 3 deuten sich niedrigere Schmerzintensitäten ( $p < 0.001$ ) und Beeinträchtigung ( $p < 0.001$ ) in den Akupunkturgruppen an. Hinsichtlich der Anzahl der Schmerztage war in der FAS Population kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu sehen ( $p = 0.858$ ), siehe Tabelle 9-68 im Anhang.

Auch wurden Akupunktur Patienten häufiger in niedrige von Korff Klassen eingeordnet als Patienten unter Standardtherapie ( $p < 0.0001$ ).



	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
6 Monate					
Schmerzintensität					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	40.2 +/-20.9	44.9 +/-22.8	54.5 +/-21.4	46.4 +/-22.5	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 23.3, 53.3, 80.0	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	16.7, 40.0, 70.0, 86.7	10.0, 30.0, 63.3, 83.3	
- Median	40.0	43.3	56.7	46.7	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[36.7;43.3]	[40.0;46.7]	[53.3;60.0]	[43.3;46.7]	
6 Monate					
Beeinträchtigungsscore					
- N	317	360	305	982	<.001
- Mean +/- SD	33.0 +/-22.2	36.2 +/-24.5	45.2 +/-23.9	38.0 +/-24.1	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 50.0, 70.0	0.0, 16.7, 50.0, 81.7	3.3, 30.0, 60.0, 83.3	0.0, 20.0, 53.3, 80.0	
- Median	30.0	33.3	46.7	36.7	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[30.0;36.7]	[43.3;50.0]	[33.3;40.0]	
6 Monate					
Anzahl Schmerztage					
- N	281	333	286	900	0.391
- Mean +/- SD	5.1 +/-13.5	5.7 +/-15.9	5.5 +/-13.4	5.5 +/-14.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 4.0, 24.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

**Tabelle 7-20: Von Korff Schmerzint., Beeinträchtigung und Anzahl von Schmerztagen – 6 Monate (FAS)**

In Monat 6 scheint eine niedrigere Schmerzintensität ( $p < 0.001$ ) und Beeinträchtigung ( $p < 0.001$ ) in den Akupunkturgruppen vor zu liegen. Hinsichtlich der Anzahl der Schmerztage war in der FAS Population kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu sehen ( $p = 0.391$ ). Wieder wurden Akupunktur Patienten häufiger in niedrige von Korff Klassen eingeordnet als Patienten unter Standardtherapie ( $p < 0.0001$ ), siehe Tabelle 7-21 und auch Tabelle 9-72 im Anhang.

	0	1	2	3	4	Total
<b>Baseline: Korff Klassifikation</b>						
- TCM	0	32	106	92	58	288
- Sham	0	23	128	98	76	325
- Standard	0	29	91	102	60	282
- Total	0	84	325	292	194	895
<b>3 Monate: Korff Klassifikation</b>						
- TCM	2	127	66	47	25	267
- Sham	0	134	87	55	32	308
- Standard	1	76	87	72	35	271
- Total	3	337	240	174	92	846
<b>6 Monate: Korff Klassifikation</b>						
- TCM	11	159	44	43	23	280
- Sham	6	179	77	42	29	333
- Standard	5	87	98	62	32	284
- Total	22	425	219	147	84	897

**Tabelle 7-21: Von Korff Klassifikation (je kleiner desto besser) (FAS)**

Die Ergebnisse der Paarvergleiche in der explorativen Analyse wurden in Tabelle 7-22 für den von Korff zusammengefasst. Ein Unterschied zwischen den Akupunkturgruppen ist nicht nachweisbar, wohl aber schnitten die beiden Akupunkturgruppen besser ab als die Standardtherapie (siehe Tabelle 9-75 und Tabelle 9-76 im Anhang).

	3 Monate				6 Monate			
	Schmerzintensität	Beeinträchtigung	Schmerztage	Korff-Klasse	Schmerzintensität	Beeinträchtigung	Schmerztage	Korff-Klasse
- TCM/Standard	<0.001	<0.001	0.606	<0.0001	<0.001	<0.001	0.263	<0.0001
- Sham/Standard	<0.001	<0.001	0.668	0.0002	<0.001	<0.001	0.214	<0.0001
- Sham/TCM	0.072	0.089	0.894	0.3861	0.013	0.184	0.947	0.5643

**Tabelle 7-22: p-Werte für Paarvergleiche zu von Korff Endpunkten (FAS)**

Auch zu den von Korff Endpunkten gab es ein vergleichbares Verhalten in der per Protokoll Population. Die Unterschiede zwischen den Akupunkturgruppen war in der per Protokoll Population geringer. Einen Eindruck hiervon vermittelt die zu Tabelle 7-22 analoge Tabelle 7-23 mit den p-Werten zu den entsprechenden Paarvergleichen (siehe Tabelle 9-87, Tabelle 9-88).

	3 Monate				6 Monate			
	Schmerz- intensität	Beein- trächtigung	Schmerz- tage	Korff- Klasse	Schmerz- intensität	Beein- trächtigung	Schmerz- tage	Korff- Klasse
- TCM/Standard	<0.001	<0.001	0.968	<0.001	<0.001	<0.001	0.197	<0.001
- Sham/Standard	<0.001	<0.001	0.301	<0.001	<0.001	<0.001	0.417	<0.001
- Sham/TCM	0.229	0.305	0.305	0.2995	0.063	0.538	0.558	0.3791

**Tabelle 7-23: p-Werte für Paarvergleiche zu von Korff Endpunkten (PP)**

### 7.6.3.5 Responderanalyse

Zur Analyse der Eigenschaften derjenigen Patienten, die im Sinne des Hauptzielkriteriums als Erfolge gewertet wurden, wurde eine Responderanalyse durchgeführt. Die deskriptive Analyse kann lediglich Anhaltspunkte für mögliche Ursachen geben. Bezüglich Geschlecht, Alter und BMI war kein Unterschied erkennbar. Bezüglich Anzahl betroffener Knie, Schmerzdauer und Kellgren-Score waren die Responder eher die leichteren Fälle. Bezüglich Baseline-WOMAC und AU-Tagen ergab sich kein erkennbarer Unterschied. Es bestanden aber Unterschiede hinsichtlich der Therapiegruppe und der Inanspruchnahme von Krankengymnastik (siehe auch Abschnitte 7.6.1 und 7.6.2.4 und die Tabelle 9-30 im Anhang).

### 7.6.3.6 AU-Tage

Von den 1007 Patienten der FAS Population lagen bei 985 Informationen über ein Arbeitsverhältnis vor. Insgesamt lag bei 216 Patienten bei Aufnahme in die Studie und Abschlussinterview ein Arbeitsverhältnis vor. Es konnte jedoch nur bei 160 dieser Patienten eine Veränderung in der Anzahl der AU Tage bestimmt werden. Dabei zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch zeigte sich kein Paarvergleich (hinsichtlich *Zeitpunkt 6 Monate* oder *Unterschied 6 Monate versus Baseline*) zwischen zwei Therapiegruppen als signifikant. Tabelle 7-24 beschreibt die beobachteten Daten (siehe Tabelle 9-60 bis Tabelle 9-64 im Anhang).

In der per Protokoll Population (611 Patienten) meldten nur 133 Patienten bei Aufnahme in die Studie und Abschlussinterview ein Arbeitsverhältnis. Nur bei 95 dieser Patienten konnte eine Veränderung in der Anzahl der AU Tage bestimmt werden. Die Ergebnisse sind jedoch mit denen der FAS Population vergleichbar.

	TCM	Sham	Standard	Total	p-value
AU Tage Baseline					.
- N	58	67	63	188	0.892
- Mean +/- SD	3.8 +/-10.7	2.7 +/-7.2	2.0 +/-5.3	2.8 +/-8.0	.
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 17.0	.
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	.
- Min, Max	0.0, 52.0	0.0, 42.0	0.0, 21.0	0.0, 52.0	.
					.
AU Tage 6 Monate					.
- N	50	66	69	185	0.478
- Mean +/- SD	5.1 +/-16.4	1.9 +/-7.9	3.1 +/-8.9	3.2 +/-11.2	.
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 14.0	0.0, 0.0, 0.0, 25.0	0.0, 0.0, 0.0, 21.0	.
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	.
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 45.0	0.0, 49.0	0.0, 90.0	.
					.
AU Tage 6 Monate-Baseline					.
- N	44	59	57	160	0.611
- Mean +/- SD	0.5 +/-13.7	-0.2 +/-7.3	1.5 +/-9.2	0.6 +/-10.0	.
- p5, p25, p75, p95	-14.0, 0.0, 0.0, 18.0	-14.0, 0.0, 0.0, 17.0	-14.0, 0.0, 0.0, 25.0	-14.0, 0.0, 0.0, 19.5	.
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	.
- Min, Max	-52.0, 48.0	-16.0, 33.0	-15.0, 39.0	-52.0, 48.0	.
					.

**Tabelle 7-24: AU Tage, Patienten die in einem Arbeitsverhältnis stehen (FAS)**

### 7.6.3.7 Analgetikaverbrauch

Die Auswertung der Analgetika basierte auf 1007 Patienten im FAS. Wenn die verschiedenen Zeiträume betrachtet wurden, konnten nur diejenigen Patienten in die Analyse mit aufgenommen werden, die auch alle dazugehörigen Telefoninterviews hatten.

Gels/Salben/Cremes wurden auch während der Studie regelmäßig von vielen Patienten verwendet, in den ersten Wochen eher häufiger in der Standard-Gruppe. In den letzten 3 Wochen vor dem Abschlussinterview haben 38 (11.9%), 35 (9.7%) bzw. 43 (14.0%) Patienten in den drei Behandlungsgruppen TCM, Sham bzw. Standard Gels/Salben/Cremes angewendet (siehe Tabelle 9-23 im Anhang). In den folgenden Ausführungen werden die Gels/Salben/Cremes nicht mehr berücksichtigt.

Die Anzahlen der Patienten mit mindestens einmaliger Einnahme von Analgetika (oral/rektal) zur Therapie von gonarthrosebedingten Schmerzen über die betrachteten Zeiträume sind in Tabelle 7-25 dargestellt. Wenn man den Gesamtzeitraum von 26 Wochen betrachtet, so haben 51.8% (TCM), 57.2% (Sham) bzw. 34.3% (Standard) *nie* entsprechende Analgetika verwendet.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Vor der Studie (4 Wochen)	(N=326)	(N=365)	(N=316)	(N=1007)
- mind. 1x orale Medikation	150 (46.0%)	151 (41.4%)	133 (42.1%)	434 (43.1%)
Anfangszeitraum (2 Wochen)	(N=324)	(N=359)	(N=309)	(N=992)
- mind. 1x orale Medikation	81 (25.0%)	87 (24.2%)	132 (42.7%)	300 (30.2%)
Mittlerer Zeitraum (21 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x orale Medikation	135 (43.1%)	134 (38.0%)	180 (59.4%)	449 (46.3%)
Abschlusszeitraum (3 Wochen)	(N=319)	(N=360)	(N=307)	(N=986)
- mind. 1x orale Medikation	63 (19.7%)	80 (22.2%)	117 (38.1%)	260 (26.4%)
Gesamtzeitraum (26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x orale Medikation	151 (48.2%)	151 (42.8%)	199 (65.7%)	501 (51.7%)

**Tabelle 7-25: Patienten mit mind. einmaliger Anwendung von Analgetika (oral/rektal)**

Lediglich zwei Patienten haben eine i.v. Medikation gegen die gonarthrosebedingten Schmerzen erhalten (Patientennummern 11608 und 13916). Opioide wurden bei 22 (2.3%) der Patienten eingesetzt: 6 (TCM), 7 (Sham) bzw. 9 (Standard), siehe Tabelle 9-25 im Anhang.

Diclofenac war vor (28.1% der Patienten haben in den 4 Wochen vor der Studie mindestens 1x Diclofenac angewendet) und während (34.1% der Patienten haben in den 6 Monaten mindestens 1x Diclofenac angewendet) der Studie die am häufigsten eingesetzte Substanz. In der Standard-Gruppe waren es 44.2% in den Akupunkturgruppen 31.0% bzw. 28.0% ( $p < 0.0001$ ). Dieser Unterschied besteht ähnlich in den zeitlichen Abschnitten der Studie (siehe Tabelle 9-24 und Tabelle 9-26 im Anhang).

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-Werte
Gesamtzeitraum (26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)	
- mind. 1x Diclofenac	97 (31.0%)	99 (28.0%)	134 (44.2%)	330 (34.1%)	<0.0001
- mind. 1x Rofecoxib	18 (5.8%)	19 (5.4%)	55 (18.2%)	92 (9.5%)	<0.0001
- mind. 1x Ibuprofen	18 (5.8%)	24 (6.8%)	27 (8.9%)	69 (7.1%)	0.299
- mind. 1x D oder R	112 (35.8%)	113 (32.0%)	171 (56.4%)	396 (40.9%)	<0.0001
- mind. 1x D, R oder I	123 (39.3%)	131 (37.1%)	180 (59.4%)	434 (44.8%)	<0.0001
- mind. 1x andere NSAR	44 (14.1%)	51 (14.4%)	55 (18.2%)	150 (15.5%)	0.298
- mind. 1x irgendein NSAR	149 (47.6%)	149 (42.2%)	198 (65.3%)	496 (51.2%)	<0.0001

**Tabelle 7-26: Patienten mit NSAR-Einnahme**

Die Studienmedikationen Diclofenac und Rofecoxib haben im gesamten Zeitraum 40.9% der Patienten eingenommen. Diejenigen 40.9%, welche die Studienmedikation Diclofenac oder Rofecoxib eingenommen haben, haben dies durchschnittlich an 1.3 (TCM), 1.6 (Sham) bzw. 1.9 (Standard) Tagen getan. Dies resultiert auch in etwas unterschiedlichen Dosen pro Woche: 0.8 (TCM), 1.0 (Sham) bzw. 1.2 (Standard) Einheiten. Eine Einheit bedeutet hier entweder 150mg Diclofenac oder 25mg Rofecoxib. Dabei dominierte der mittlere Zeitraum von 21 Wochen. Möglicherweise ist dies auf ein "underreporting" zurückzuführen, weil im Telefoninterview ein langer Zeitraum abgefragt wurde. Am Anfang und am Ende der Studie waren es etwa vier Einnahmetage pro Woche und eine wöchentliche Dosis von 2-3 Einheiten (siehe

Tabelle 9-26 im Anhang). Die im Protokoll vorgegebene Tagesmaximaldosis von 150 mg Diclofenac bzw. 25 mg Rofecoxib für alle Patienten wurde von 39 (4.0%) Patienten überschritten. Die Überschreitungen traten häufiger in der Standardgruppe auf: 3.5% (TCM), 2.3% (Sham) bzw. 6.6% (Standard), siehe Tabelle 9-27 im Anhang.

Insgesamt lag in der Standardgruppe ein höherer Analgetikaverbrauch vor.

#### 7.6.3.8 Zusatzbehandlungen

Neben der Anwendung von Akupunktur, Krankengymnastik und Analgetika (oral/rektal), siehe Abschnitt 7.3.3, wurden auch weitere Behandlungen durchgeführt. Einige davon wurden als Protokollverletzung eingestuft (siehe Abschnitt 7.4), andere sogar als Therapieversagen. Die Kategorisierung wurde bezüglich der Behandlungsgruppe verblindet von Prof. Scharf durchgeführt.

Bei 6 (TCM), 6 (Sham) bzw. 33 (Standard) Patienten wurden gemäß dem Protokoll nicht erlaubte Akupunkturformen oder Akupressur angewendet, das sind insgesamt 4.5% der Patienten im FAS. Moxa wurde bei einem Patienten durchgeführt, geschöpft wurde kein Patient ☺. 1.1% der Patienten haben Spritzen auf Grund gonarthrosebedingten Beschwerden erhalten. Formen der Strom- oder Elektrotherapie erhielten 4.0% (TCM), 2.5% (Sham) bzw. 10.1% (Standard) der Patienten. Arten der Wellentherapie (Ultraschall etc.) haben acht Patienten bekommen, sechs in der Standardgruppe und je einer in den Akupunkturgruppen. Die oben genannten Anwendungen (zusätzliche Akupunktur/Akupressur, Moxa, Spritzen, Strom- und Wellentherapie) wurden auch als Therapieversagen im Sinne des Hauptzielkriteriums interpretiert. Sonstige Therapieformen die als Therapieversagen gewertet wurden (Knie-OP etc.) wurden bei 3.9% der Patienten angewendet (siehe Tabelle 9-22 im Anhang).

#### 7.6.4 Entblindung

Im Abschlussinterview wurde versucht, durch vier Entblindungsfragen ein Bild über die Verblindungsmöglichkeiten in Akupunkturstudien zu erhalten. Die Fragen wurden nur den 675 Patienten in den beiden Akupunkturgruppen gestellt. Diese Patienten wurden befragt, ...

1. (Alle 675 Patienten) ... ob sie durch die/den behandelnde(n) Ärztin/Arzt über die erhaltene Akupunkturform aufgeklärt wurden (Unzulässige Entblindung durch den Studienarzt).
2. (Alle 33 Patienten, die Frage 1 mit "Ja" beantworteten) ... weshalb der Arzt ihnen die Akupunkturform mitgeteilt habe.
3. (Alle 675 Patienten) ... ob sie glaubten, mit der "spezifischen" (TCM-)Akupunktur oder mit der "unspezifischen, für die Studie entwickelten" Akupunktur behandelt worden zu sein; diese Frage konnte auch mit "weiß nicht" beantwortet werden.

4. (Alle 345 Patienten, die ihre Akupunkturform zu kennen glaubten, d.h. Frage 3 *nicht* mit "weiß nicht" beantworteten) ... wie sicher sie sich ihrer Einschätzung seien: sehr sicher, eher sicher, mittel, eher unsicher, sehr unsicher.

*Entblindung durch behandelnde(n) Ärztin/Arzt (Frage 1):* Nur 33 der 675 Patienten in den beiden Akupunkturgruppen gaben an, durch den Prüfarzt über die erhaltene Akupunkturform aufgeklärt worden zu sein; 78 Patienten beantworteten diese Frage mit "weiß nicht", 565 mit einem klaren "NEIN" (siehe Tabelle 9-89 im Anhang). Die Entblindungen und die "Weiß-Nicht"-Antworten verteilten sich gleichmäßig auf die nach TCM und nach dem Sham-Schema behandelten Patienten (16/17 bzw. 38/40) (siehe Tabelle 9-90 im Anhang). Von den 33 entblindeten Patienten gaben sieben auf die Frage nach der Akupunkturform (Frage 3) die Antwort "weiß nicht", für drei Patienten fehlen diese Angaben im Abschlussbogen, ein Patient gab zwar einen "Tipp" ab, beantwortete aber Frage 4 nicht. Von den 22 verbleibenden Patienten (mit Tipp und einer Aussage zur Sicherheit) gaben nur 16 an, sich bezüglich der erhaltenen Akupunkturform "sehr sicher" oder "sicher" zu sein, sechs Patienten stufte die Sicherheit ihres Wissens als "mittel" oder "eher unsicher" ein. Die einzelnen Antworten verteilten sich gleichmäßig auf beide Akupunkturformen (siehe Tabelle 9-91 und Tabelle 9-92 im Anhang). Es ist bemerkenswert, dass von den 22 "entblindeten" Patienten, welche die Fragen nach der Akupunkturform und nach der Sicherheit ihrer Einschätzung beantworteten, nicht alle die richtige Akupunkturform als ihre Behandlung annahmen: 17 Patienten lagen mit ihrer Annahme richtig, fünf Patienten falsch (siehe Tabelle 7-27).

Welche Akupunkturform glauben Sie erhalten zu haben? (Frage 3), "Tipp"	Getippt: "spezifische" (TCM-) Akupunktur N=12				Getippt: "unspezifische" Akupunktur N=10				Nicht auswertbar N=11*	Total N=33
	sehr sicher	eher sicher	mittel	eher unsicher	sehr sicher	eher sicher	mittel	eher unsicher		
Wie sicher sind Sie sich dabei? (Frage 4)	6	2	2	2	7	1	0	2		22
Annahme zur Akupunkturform richtig oder falsch (r/f)	r/f 5/1	r/f 2/0	r/f 1/1	R/f 0/2	r/f 6/1	r/f 1/0	r/f 0/0	r/f 2/0		r/f 17/5

\* Gemäß Frage 1 wurden 33 Patienten vom Prüfarzt entblindet, davon beantworteten 7 Patienten Frage 3 mit "Weiß nicht", für 3 Patienten fehlen die Angaben, 1 Patient tippte zwar, gab aber auf Frage 4 keine Antwort.

**Tabelle 7-27: Frage zur Akupunkturform an Patienten, die von den Studienärzten entblindet wurden**

	TCM (N=333)	Sham (N=358)	Total (N=691)
Patientenmeinung den Akupunkturtyp zu kennen			
- fehlend	10	6	16
- nein	158	172	330
- ja	165 (100%)	180 (100%)	345 (100%)
falsch geraten ("ja"-Gruppe) 95% Konfidenzintervall	82 (50%) [0.4183, 0.5757]	72 (40%) [0.3278, 0.4755]	154 (45%) [0.3931, 0.5006]

Die Zuweisung zu TCM oder Sham in dieser Tabelle erfolgt gemäß der tatsächlich durchgeführten Therapie, nicht wie randomisiert: Sieben Patienten der Sham-Gruppe wurden gemäß TCM behandelt (und wurden in der primären Analyse als Therapieversager gewertet).

**Tabelle 7-28: Qualität der Verblindung**

*Meinung zur erhaltenen Akupunkturform:* Auf Frage 3 ("Glauben Sie, Ihre Akupunkturform zu kennen?") gaben von den 675 befragten Patienten 330 an, ihre Akupunkturform nicht zu kennen; 345 Patienten glaubten, ihre Akupunkturform zu kennen (16 missings). Von den 345 Patienten, die ihre Akupunkturform zu kennen glaubten, gaben 191 (55.4%) den richtigen Tipp ab, 154 (44,6%) tippten falsch. Bei den mit TCM-Akupunktur behandelten Patienten halten sich die richtigen und falschen Tipps die Waage, von den mit Sham-Akupunktur behandelten Patienten „tippten“ 40% auf die richtige Therapieform, 60% tippten falsch (siehe Tabelle 7-28). Berücksichtigt man, dass die 33 unzulässigerweise entblindeten Patienten in der Gruppe der 345 in diese Auswertung einbezogenen Patienten enthalten sind (und die Rate der richtigen Tipps vergrößern), entspricht die Einschätzung der Akupunkturform durch die Patienten, die diese zu kennen glaubten, recht gut einem Zufallstipp. Es kann festgestellt werden: In dieser Studie war die Verblindung zwischen den beiden Akupunkturformen erfolgreich.

Die Antworten der 345 Patienten, die glaubten, ihre Akupunkturform zu kennen, auf die Frage, wie sicher sie sich ihrer Einschätzung seien (Frage 4), sind der Tabelle 7-29 zu entnehmen. 160 Patienten beantworteten diese Frage mit "sehr sicher" oder "sicher", 86 mit "mittel", 89 mit "eher unsicher" oder "sehr unsicher", zehn gaben keine Antwort. Die Antworten zur "Sicherheitseinschätzung" verteilen sich gleichmäßig auf die Gruppen mit den Tipps "spezifische" bzw. "unspezifische" Akupunktur. Tabelle 7-29 gibt auch Auskunft über die Verteilung richtiger und falscher Tipps innerhalb der verschiedenen Antwortklassen auf die Sicherheitsfrage (Frage 4). Richtige und falsche "Tipps" sind in allen Antwortklassen etwa gleich verteilt. Auch die Verhältnisse richtige/falsche Tipps in der Patientengruppe, die auf „spezifische“ Akupunktur „tippten“, sind denen in der Gruppe mit "unspezifischer" Akupunktur sehr ähnlich.



Welche Akupunkturform glauben Sie erhalten zu haben? (Frage 3) "Tipp"	Getippt: "spezifische" (TCM-)Akupunktur N=155						Getippt: "unspezifische" Akupunktur N=190						weiß nicht N=330	Total N=675
	Wie sicher sind Sie sich dieser Einschätzung? (Frage 4)	sehr sicher 33	sicher 43	mittel 42	eher unsicher 23	sehr unsicher 12	keine Antwort 2	sehr sicher 42	sicher 42	mittel 44	eher unsicher 38	sehr unsicher 16	keine Antwort 8	Total 345
richtiger/falscher "Tipp" (r/f)	r/f 17/16	r/f 25/18	r/f 21/21	r/f 12/11	r/f 6/6	r/f 2/0	r/f 22/20	r/f 24/18	r/f 31/13	r/f 16/22	r/f 11/5	r/f 4/4	r/f 191/154	

**Tabelle 7-29: Entblindung: Was tippen die Patienten? Annahmen über die angewandte Akupunkturform**

Fazit: Die Analyse der Entblindungsdaten zeigt, dass eine Verblindung zwischen TCM- und Sham-Akupunktur generell möglich ist und in dieser Studie vorlag. Die „Tipps“ bezüglich erhaltener Akupunkturform entsprechen Zufallsaussagen.

## 7.7 Sicherheitsuntersuchungen

In der SAF-Population sind insgesamt 522 unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Davon betrafen fünf UEs Patienten, die gescreent, aber nicht randomisiert wurden (leicht bis mittel) zwei leichte UEs betrafen Patienten, die randomisiert wurden (1x TCM, 1x Standard), aber nicht im FAS sind (siehe Listing 9-1 und Listing 9-2 im Anhang). Im Folgenden werden nur noch UEs betrachtet, die Patienten im FAS betreffen.

### 7.7.1 Kurzübersicht der unerwünschten Ereignisse (UE)

Insgesamt sind 515 UEs aufgetreten, die Häufigkeiten in den drei Gruppen ist in Tabelle 7-30 gegeben. Ein Unterschied in der Häufigkeit von UEs zwischen den drei Behandlungsgruppen ist nicht feststellbar.

Insgesamt hatten 285 (28.3%) Patienten mindestens ein UE (siehe Tabelle 7-30 und Tabelle 9-93 im Anhang). Ein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit UEs zwischen den drei Behandlungsgruppen ist nicht feststellbar.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Patienten mit mind. 1 UE	91 ( 27.9%)	97 ( 26.6%)	97 ( 30.7%)	285 ( 28.3%)
Patienten mit mind. 1 SUE	20 ( 6.1%)	9 ( 2.5%)	16 ( 5.1%)	45 ( 4.5%)
Anz. aufgetretener UEs	179	177	159	515
Kausalität				
- not related	151 ( 84.4%)	137 ( 77.4%)	128 ( 80.5%)	416 ( 80.8%)
- related	27 ( 15.1%)	35 ( 19.8%)	26 ( 16.4%)	88 ( 17.1%)
- nicht beruteilbar	1 ( 0.6%)	5 ( 2.8%)	5 ( 3.1%)	11 ( 2.1%)
Intensität				
- leicht	75 ( 42.4%)	85 ( 48.0%)	46 ( 28.9%)	206 ( 40.2%)
- mittel	79 ( 44.6%)	71 ( 40.1%)	87 ( 54.7%)	237 ( 46.2%)
- schwer	23 ( 13.0%)	21 ( 11.9%)	26 ( 16.4%)	70 ( 13.6%)
- missing	2	0	0	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				
- nein	156 ( 87.2%)	167 ( 94.9%)	141 ( 88.7%)	464 ( 90.3%)
- ja	23 ( 12.8%)	9 ( 5.1%)	18 ( 11.3%)	50 ( 9.7%)
- missing	0	1	0	1

Tabelle 7-30: Unerwünschte Ereignisse (FAS)

### 7.7.2 Darstellung der UEs nach verschiedenen Kriterien

Ein Großteil der UEs (80.8%) wurde von den Ärzten als "definitiv nicht kausal mit der Therapie zusammenhängend" bewertet. Die mindestens möglicherweise mit der jeweiligen Therapie in Zusammenhang stehenden UEs (17.1%) sind etwa gleichmäßig auf die drei Behandlungsgruppen aufgeteilt (siehe Tabelle 7-30).

Von den 515 UEs waren 13.6% schwer, 86.4% wurden als leicht oder mittel bewertet. Zwischen den drei Behandlungsgruppen könnte ein Unterschied bezüglich der Intensität von UEs bestehen ( $p=0.0013$ ). Eine Interpretation ist schwierig, da es sich nicht um eine verblindete Studie handelt, der p-Wert ist außerdem nur explorativ zu interpretieren.

Betrachtet man die mindestens möglicherweise mit der Therapie im Zusammenhang stehenden UEs, so ergibt sich auch hier eine Inhomogenität zwischen der Behandlungsgruppe und der Intensität ( $p=0.0003$ ) siehe Tabelle 7-31.

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Kausalität/Intensität				
- R/leicht	17 ( 9.6%)	24 ( 13.6%)	4 ( 2.5%)	45 ( 8.8%)
- R/mittel	10 ( 5.6%)	9 ( 5.1%)	18 ( 11.3%)	37 ( 7.2%)
- R/schwer	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	4 ( 2.5%)	6 ( 1.2%)

Tabelle 7-31: Anzahl der ("related") UEs nach Schweregrad (FAS)

Zur Interpretation des Zusammenhangs (Therapie und UE) und zur Identifikation einzelner Patienten dienen die Tabelle 9-100 bis Tabelle 9-102, die alle "preferred terms" (PT) nach den "system organ class" (SOC) geordnet aufführen.

Der am häufigsten angegebene SOC ist "Musculoskeletal and connective tissue disorders", 44.5% der UEs gehören zu diesem SOC. Ein Gruppenunterschied ist bei "Gastrointestinal disorders" mit 7 (TCM), 6 (Sham), 16 (Standard) Fällen erkennbar. "Cardiac disorders" traten sechs mal auf: 3 (TCM), 2 (Sham), 1 (Standard) (siehe Tabelle 9-97 im Anhang).

Wenn die UEs nach den "high level group terms" (HLGT) gruppiert werden, sind neben "Joint disorders" und "Bone disorders" auch "General system disorders" und "Musculoskeletal and connective tissue disorders" aufgeführt. Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen sind nicht erkennbar. Die nächsthäufigste Klasse "Vascular haemorrhagic disorders" ist mit 12 (TCM), 18 (Sham), 1 (Standard) Fällen in den Gruppen erwartungsgemäß aufgrund von lokalen Hämatomen unterschiedlich (siehe Tabelle 9-98 im Anhang).

Häufigster PT war Arthralgie mit 8.5% der UEs. Aufgrund der sehr geringen Anzahl für ein PT ist die Untersuchung von Therapieunterschieden kaum möglich (siehe Tabelle 9-99 im Anhang).

### 7.7.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Von den insgesamt 515 UEs waren 50 (9.7%) schwerwiegend. 45 Patienten hatten mindestens ein SUE (siehe Tabelle 7-30). In der Gruppe mit der TCM-Akupunktur waren mehr Patienten (6.1%) mit SUEs als in der Sham-Akupunktur-Gruppe (2.5%); in der Standardgruppe hatten 5.1% der Patienten ein SUE. Der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der drei Behandlungsgruppen ergibt  $p=0.0349$  ( $\chi^2=6.7$ ,  $FG=2$ ), dieser Wert darf jedoch nur explorativ interpretiert werden.

Bei einem Patienten (14966) hat auch nach entsprechenden Queries der Prüfarzt ein UE (LWS-Syndrom) nicht kategorisiert. Man kann davon ausgehen, dass es sich *nicht* um ein schwerwiegendes UE handelt.

#### 7.7.3.1 Todesfälle

Es ist während der Studie ein Todesfall aufgetreten. Eine 83 jährige Frau (Nr. 14787) mit den Ausgangswertswerten (WOMAC: 8, Kellgren-Score: 3, Schmerzdauer: 7 Monate, BMI: 28.1) wurde am 21/07/03 in die TCM Gruppe randomisiert. Berichtet wurde ein SUE: Tod durch Herzinfarkt (MedDRA preferred term: Cardiac death) am 31/12/03. Der Prüfarzt gibt an, dass es keinen Zusammenhang zur Therapie gibt ("andere Ursache"). Das ist jedoch fraglich. Die Patientin hat nach eigenen Angaben in den vier Wochen vor Studienbeginn täglich Diclofenac eingenommen (Baselineinterview: 16/07/03). In den ersten 14 Tagen nach Studienbeginn hat die Patientin täglich 1x25mg Rofecoxib und in den darauffolgenden 4 Wochen an 10 Tagen je 1x25mg Rofecoxib (Verlängerungsinterview: 01/09/03). In den anschließenden 7 Wochen hat

die Patientin an 5 Tagen je 2x25mg Rofecoxib eingenommen und damit die Tageshöchstdosis im Rahmen der Studie von 25mg Rofecoxib überschritten (3 Monatsinterview: 23/10/03).

### 7.7.3.2 Andere SUEs

Alle anderen SUEs waren schwerwiegend auf Grund der Hospitalisierung des Patienten (incl. einer Verlängerung der Hospitalisierung). Wegen erheblichen Kniebeschwerden wurden insgesamt zwölf Patienten hospitalisiert (4x TCM, 3x Sham, 5x Standard, siehe Listing 9-3 im Anhang).

### 7.7.3.3 Patienten-Fallbeschreibungen

Im Folgenden werden vier Patienten beschrieben, die ein SUE aufwiesen, welches mindestens möglicherweise mit der Therapie im Zusammenhang steht oder nicht beurteilbar ist. Beim letzten Patienten (Nr. 15171) scheint sich die Einschätzung des Zusammenhangs des UEs auf die Gonarthrose zu beziehen, nicht aber auf die eingesetzte Therapie. Die Fallbeschreibungen aller SUE stehen im Listing 9-24 im Anhang.

- Eine 71 jährige Frau (Nr. 11669) mit den Ausgangswertswerten (WOMAC: 5, Kellgren-Score: 3, Schmerzdauer: 360 Monate, BMI: 31.3) wurde am 22/04/03 in die Standard Gruppe randomisiert. Als Nebendiagnosen wurden angegeben: Essentielle (primäre) Hypertonie. Berichtet wurde ein SUE: dekompensierte chron. Niereninsuff. (MedDRA preferred term: Renal insufficiency) vom 01/07/03 bis 12/07/03 mit Ausgang: wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *möglich*. Die Tageshöchstdosis von 25mg Rofecoxib wurde mindestens einmal überschritten.
- Eine 52 jährige Frau (Nr. 11966) mit den Ausgangswertswerten (WOMAC: 5, Kellgren-Score: 2, Schmerzdauer: 24 Monate, BMI: 30.4) wurde am 08/01/04 in die Sham Gruppe randomisiert. Als Nebendiagnosen wurden angegeben: Essentielle (primäre) Hypertonie. Berichtet wurde ein SUE: Verschlechterung durch Arthroseschub (MedDRA preferred term: Condition aggravated) vom 27/03/04 bis 25/05/04 mit Ausgang: wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *nicht beurteilbar*.
- Eine 75 jährige Frau (Nr. 13658) mit den Ausgangswertswerten (WOMAC: 4, Kellgren-Score: 2, Schmerzdauer: 13 Monate, BMI: 31.3) wurde am 13/08/03 in die Standard Gruppe randomisiert. Als Nebendiagnosen wurden angegeben: Essentielle (primäre) Hypertonie. Berichtet wurde ein SUE: Teerstuhl (MedDRA preferred term: Melaena) vom 26/09/03 bis 07/10/03 mit Ausgang: wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *wahrscheinlich*. Außerdem wurde ein UE berichtet: BWS-LWS-Neuralgie

(MedDRA preferred term: Bone pain) vom 24/08/03 mit Ausgang: noch nicht wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: andere Ursache.

- Eine 54 jährige Frau (Nr. 15171) mit den Ausgangswertswerten (WOMAC: 4, Kellgren-Score: 3, Schmerzdauer: 60 Monate, BMI: 33.9) wurde am 13/10/03 in die Standard Gruppe randomisiert. Berichtet wurde ein SUE: Knie Schmerz mit anschließender Knie-TEP (MedDRA preferred term: Knee arthroplasty) vom 18/03/04 bis 03/04/04 mit Ausgang: wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *sicher*. Außerdem wurden 4 UEs berichtet: 1. Gelenkerguss li. Knie (MedDRA preferred term: Joint effusion) (intraartikuläre Injektion li. Knie am 2.12. mit Carbostesin 0,5 % und Triamcin. 40 mg) vom 02/12/03 mit Ausgang: nicht wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *sicher*., 2. Anhaltender medialer Knieschmerz (MedDRA preferred term: Bone pain) (Arthroskopie Knie TEP/li. Knieg. veranlasst) vom 05/01/04 mit Ausgang: nicht wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *sicher*., 3. Gleichbleibender Schmerz Knie li. (MedDRA preferred term: Arthralgia) (AU verlängert) vom 08/12/03 mit Ausgang: nicht wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *sicher*., 4. Schmerzverstärkung li. Knie (MedDRA preferred term: Arthralgia) vom 02/12/03 mit Ausgang: nicht wiederhergestellt und Intensität: mittel, Zusammenhang: *sicher*.

## 8 Diskussion und Schlussfolgerungen

Diese Studie ist die größte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen. Großer Wert wurde auf die Beachtung der Prinzipien kontrollierter Studien gelegt. So konnte die Zahl der „drop outs“ sehr klein gehalten und die Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich demographischer Charakteristika und Baseline-Werten erreicht werden. Die Studie belegt, dass qualitativ hochwertige kontrollierte Studien zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Akupunkturformen untereinander und mit Standardtherapien möglich sind: Randomisierung, Verblindung der Patienten zwischen den Akupunkturformen und Erfassung der Zielkriterien durch verblindete Interviewer sind möglich.

Die von den Studienärzten in der GERAC-Studie angewandten Behandlungen entsprechen – wie beabsichtigt – weitgehend der realen Versorgungssituation, d.h. Beachtung der vorgegebenen Behandlungsschemata (und Abweichungen davon) sowie Qualität der Behandlung entsprechen im Durchschnitt und in ihrer Schwankungsbreite dem Versorgungsalltag und dürfen auch zukünftig bei Einsatz dieser Behandlungen im Versorgungsalltag erwartet werden.

Hauptergebnis ist der Nachweis einer besseren Wirksamkeit beider Akupunkturformen gegenüber einer leitlinienbasierten Standardtherapie bei nahezu identischer Wirksamkeit von TCM- und Sham-Akupunktur. Dieser Aussage liegt ein langfristiges hartes Hauptzielkriterium zugrunde, die (bereinigte) *Erfolgsrate* definiert als der Anteil relevanter Verbesserungen des WOMAC-Scores nach 6 Monaten, ohne Therapieversagen aufgrund von Protokollverstößen. Das Ergebnis ist nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant: Die bereinigte Erfolgsrate ist in den Akupunkturgruppen dreimal so hoch – die unbereinigte Erfolgsrate etwa doppelt so hoch – wie in der Standardtherapiegruppe. Allerdings zeigt sich auch in den Akupunkturgruppen bei vielen Patienten kein Erfolg (Non-Responder).

Umfangreiche Sensitivitäts-Untersuchungen belegen die Zuverlässigkeit und Stabilität dieses Ergebnisses: Das gleiche Muster der Wirksamkeitsunterschiede ergibt sich für die numerischen Werte des WOMAC-Scores (durchschnittliche Reduktion um ca. 2 Score-Punkte in den Akupunkturgruppen und nur um einen Score-Punkt in der Standardgruppe bei Ausgangswerten von etwa 5.5), und das durchgängig für alle drei Score-Komponenten (Schmerz, Funktionalität, Steifigkeit); die Ergebnisse sind unabhängig von der für die Auswertung gewählten Population (ITT- und PP-Analyse); in der Drei- und Sechs-Monats-erhebung wurden die glei-

chen Effekte beobachtet (Konstanz der Wirkung auch nach Behandlungsende); die Unterschiede bleiben bestehen, auch wenn bezüglich verschiedener Einflussgrößen adjustiert wird (Inanspruchnahme von Krankengymnastik, Therapieverlängerung, Qualität der Behandlungszentren). Wechselwirkungen zwischen Therapieerfolg und den zur Adjustierung verwendeten Variablen konnten nicht entdeckt werden.

Die Ergebnisse für die Nebenzieldkriterien (von Korff-Score und "global patient assessment") bestätigen das Ergebnis für den primären Endpunkt. Neben einer besseren Wirksamkeit bezüglich Schmerz und Funktionalität ergab sich für die Akupunktur auch ein klarer Vorteil bei der Lebensqualität (SF-12). Der Analgetikaverbrauch im Studienzeitraum war in den Akupunkturgruppen geringer als in der Gruppe mit Standardtherapie.

Die Studie wurde für den Nachweis eventueller Wirksamkeitsunterschiede geplant und kann daher nicht die Ursachen der Wirkung klären; eine Verwendung der Studiendaten zu diesem Zweck ist wissenschaftlich nicht gerechtfertigt. Hypothesen – die hier nicht diskutiert werden können – über mögliche Ursachen der (gleichen) Wirkung von TCM- und Sham-Akupunktur sind:

- Einflüsse des Nadelns unabhängig von Einstich-Punkten, -Tiefe und Stimulation (Erklärung durch rein physiologische Effekte),
- Nichtbeachtung der für die Sham-Akupunktur festgelegten Regeln,
- Mangelnde Qualität der TCM-Akupunkturbehandlung,
- Erwartungshaltung der Patienten gegenüber einer Akupunkturbehandlung sowie,
- die stärkere Zuwendung der Ärzte bei Akupunktur.

Die in umfangreichen Experimenten nachgewiesene Freisetzung von Endorphinen durch das Einstechen von Akupunkturnadeln könnte im Zusammenhang mit den erstgenannten Ursachen stehen; eine Erklärung für die beiden letztgenannten Ursachen könnte die Stimulierung der "Selbstheilungskräfte" der Patienten sein. Es kann höchstwahrscheinlich nicht von einer einzigen Ursache ausgegangen werden, sondern mehrere Teilursachen dürften als Komponenten zum Gesamteffekt beitragen (5) (36).

Das Fehlen einer spezifischen Wirkung durch die Wahl akzeptierter TCM-Punkte ist ein scheinbar überraschendes Resultat. Abweichende Empfehlungen verschiedener Akupunktur-schulen zur Punkteauswahl für spezifische Erkrankungen kann als Indiz angesehen werden, dass der lange empirische Prozess der Akupunktur-entwicklung eine spezifische Selektion von Punkten für die Gonarthrose bisher nicht etablieren konnte und ihre Existenz somit fraglich ist. Daraus darf jedoch nicht gefolgert werden, dass keine Akupunktur existiert, die wirksamer als die in der Studie eingesetzte Sham-Technik ist. Unzulässig ist auch die in der Tagespresse

zu findende Interpretation, "dass Akupunktur offensichtlich wirkt, gleich wohin und wie man sticht". Es handelt sich bei beiden Akupunkturformen um standardisierte Techniken mit wohl definierten Einstichpunkten, in deren Durchführung die Studienärzte vor Behandlung der Studienpatienten eingewiesen wurden. Die Studie hat lediglich gezeigt, dass sehr ähnliche Ergebnisse erzielt werden, wenn man an den durch unsere TCM-Prozedur oder an den durch unsere Sham-Prozedur definierten Punkten sticht.

Ein Vergleich der Resultate mit den Ergebnissen ähnlicher aktueller Studien ist angebracht. Die mit unseren Beobachtungen konsistenten Ergebnisse der GERAC-LWS-Studie (noch nicht publiziert) bestärken das Vertrauen in die Richtigkeit unserer Ergebnisse. Die geringe Erfolgsrate der Standardtherapie im Vergleich zu den Raten in Studien mit nichtsteroidalen Antirheumatika erklärt sich durch die Wahl des langfristigen und harten Zielkriteriums in unserer Studie; in Studien mit medikamentösen Behandlungsschemata und (eventuell) Placebo wird die Wirkung meist unmittelbar nach einem wohldefinierten Behandlungszeitraum gemessen. Die drei aktuellsten Akupunkturstudien bei gonarthrosebedingten Beschwerden erbrachten generell zwar ähnliche, im Vergleich der Akupunkturformen jedoch abweichende Ergebnisse. Die Unterschiede lassen sich durch unterschiedliche Zielkriterien und Designs erklären. Die ART-Studie (10) zeigt neben der besseren Wirksamkeit beider Akupunkturformen gegenüber einer „Warteliste“ (keinerlei Behandlung) auch einen signifikanten (jedoch recht kleinen) Unterschied zwischen einer TCM-Akupunktur und einer Sham-Akupunktur; Zielkriterium war die Reduktion des WOMAC-Gesamtscores nach 8 Wochen (direkt nach Behandlungsende), das mittels Fragebogen erhoben wurde. In der Berman-Studie (7) wurden eine TCM-Akupunktur und eine (vom GERAC-Schema abweichende, weniger invasive) Sham-Akupunktur *zusätzlich* zur Fortführung der vorherigen medikamentösen Therapie geprüft. Die Sham-Akupunktur war wirksamer als die medikamentöse Standardtherapie (ergänzt um Gesundheitsberatung); die TCM-Akupunktur war der Sham-Akupunktur nochmals in etwa der gleichen Größenordnung überlegen. Es wurde allerdings in der TCM-Gruppe zusätzlich *Elektrostimulation* an einem Akupunkturpunkt an beiden Knien (Xiyan) durchgeführt, in der Sham-Gruppe wurde nur an zwei Nicht-Akupunkturpunkten genadelt und an den übrigen Punkten nicht-invasive Scheinnadeln angesetzt. Die Dropout-Rate war wesentlich höher als in unserer Studie und die Bereinigung der reinen WOMAC-Erfolgsraten um Therapieversager aufgrund von Protokollverletzungen war weniger stringent. Die Studie von Vas et. al. (80) ist nur bedingt mit unserer Studie vergleichbar. Es wurde eine TCM-Akupunktur mit Elektrostimulation gegen eine "Placebo"-Akupunktur (ohne Einstechen) geprüft; eine Standardtherapiegruppe wurde nicht mitgeführt. Der in dieser Studie beobachtete Unterschied zwischen

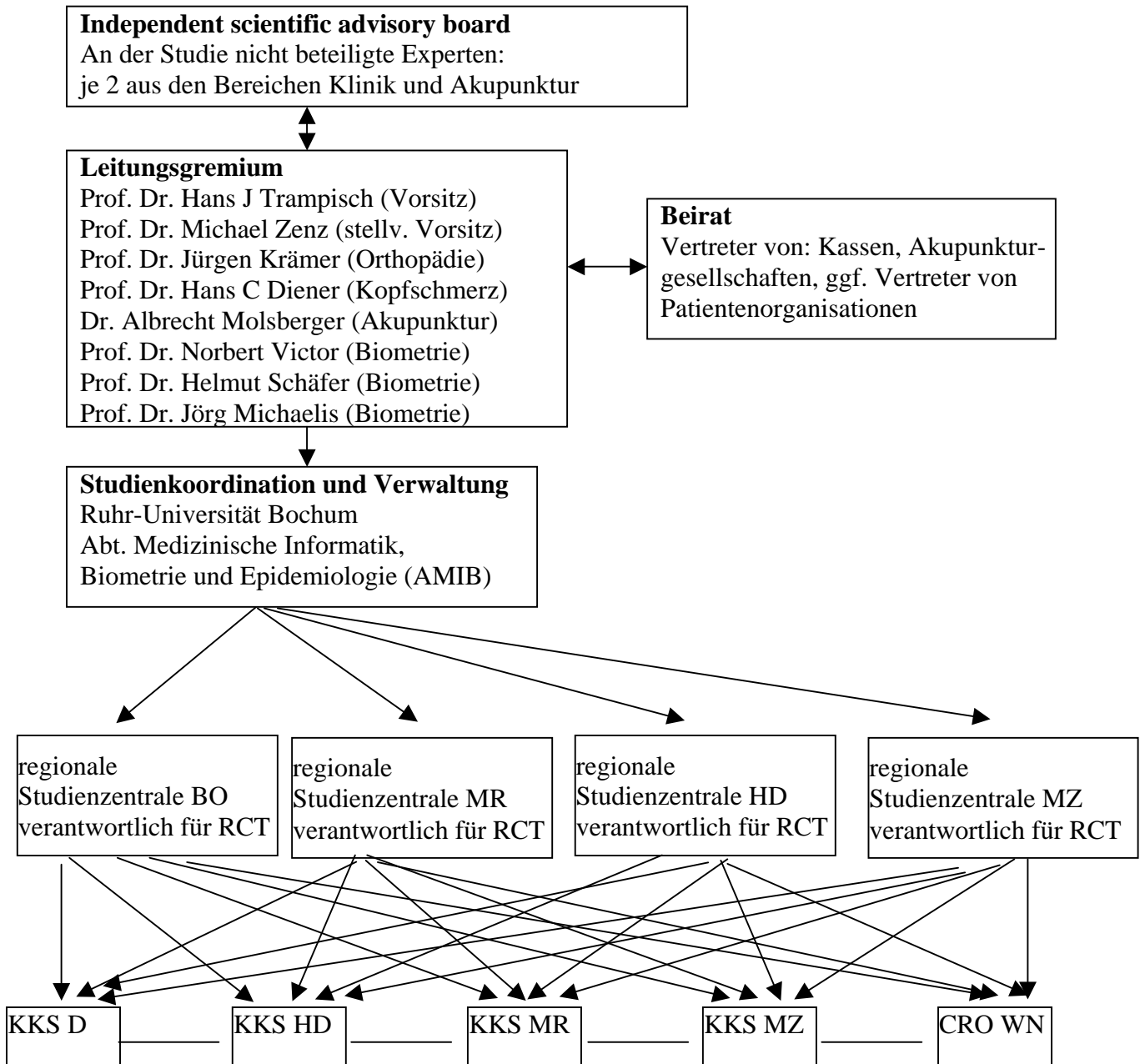


Verum- und Placebo-Akupunktur könnte zusammen mit unseren Ergebnissen als Hinweis aufgefasst werden, dass "Stechen an sich" eine wesentliche Komponente der Wirksamkeit von Akupunktur darstellt. Es wird deutlich, dass eine spezifizierte Sham-Akupunktur keine "Placebo"-Akupunktur ist.

Die Ergebnisse von GERAC legen nahe, Akupunktur als eine Komponente der multimodalen Behandlungskonzepte bei Schmerzen und Funktionsstörungen aufgrund einer leichten bis mittelschweren Gonarthrose in Betracht zu ziehen, auch wenn die Wirkmechanismen nach wie vor ungeklärt sind. Die Akupunktur muss auf Grund der Studienergebnisse als sicheres und den Patienten wenig belastendes Verfahren angesehen werden, das zur Verbesserung der Befindlichkeit des Patienten über einen längeren Zeitraum beiträgt und eine Reduktion des Analgetikabedarfs ermöglichen kann. Der Erfolg der Akupunkturbehandlung ist im konkreten Einzelfall nicht vorherzusagen. Therapieversagen ist auch bei Akupunkturbehandlungen relativ häufig; in solchen Fällen ist ein frühzeitiger Wechsel des individuellen therapeutischen Konzeptes angebracht. Wie viele Sitzungen eine Akupunkturbehandlung umfassen sollte, kann mit der vorliegenden Studie nicht geklärt werden. Weitere Studien (z. B. Sham-Akupunktur vs. Placebo-Akupunktur, Prüfung spezieller Punktauswahl) sind nötig, um die vielen offenen Fragen zu Wirkursachen der Akupunktur zu klären. Die Ergebnisse der Studie zeigen auch, dass die bisher übliche und in Leitlinien fixierte Standardtherapie bei Gonarthrose verbessert werden muss. Die Ergebnisse der Studie sollten ferner sowohl Anhänger als auch Kritiker der Akupunktur zum kritischen Überdenken ihrer bisherigen Einstellung zu dieser Therapieform anregen.

## 9 Anhang

### 9.1 Organisationsschema des Modellvorhabens



## 9.2 Tabellen

Tabelle 9-1: Studienpopulationen

	Screening	TCM	Sham	Standard	Total
Gescreening Patienten					
- ja	492 (100.0%)	330 (100.0%)	367 (100.0%)	342 (100.0%)	1531 (100.0%)
SAF					
- nein	2 ( 0.4%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.1%)
- ja	490 ( 99.6%)	330 (100.0%)	367 (100.0%)	342 (100.0%)	1529 ( 99.9%)
Randomisierte Patienten					
- ja		330 (100.0%)	367 (100.0%)	342 (100.0%)	1039 (100.0%)
FAS					
- nein		4 ( 1.2%)	2 ( 0.5%)	26 ( 7.6%)	32 ( 3.1%)
- ja		326 ( 98.8%)	365 ( 99.5%)	316 ( 92.4%)	1007 ( 96.9%)
Verletzen Ein-/Ausschlusskriterien		8 ( 2.5%)	24 ( 6.6%)	8 ( 2.5%)	40 ( 4.0%)
Wunsch des Pat. die Studie zu beenden		23 ( 7.1%)	21 ( 5.8%)	16 ( 5.1%)	60 ( 6.0%)
Therapiewechsel		0 ( 0.0%)	7 ( 1.9%)	9 ( 2.8%)	16 ( 1.6%)
Anzahl Akupunktursitzungen nicht eingehalten		11 ( 3.4%)	12 ( 3.3%)	0 ( .%)	23 ( 3.3%)
Unerlaubte Anwendungen		10 ( 3.1%)	11 ( 3.0%)	34 ( 10.8%)	55 ( 5.5%)
Einnahme Corticoide		2 ( 0.6%)	2 ( 0.5%)	5 ( 1.6%)	9 ( 0.9%)
Einnahme Opioide/Ko-Analgetika		7 ( 2.1%)	8 ( 2.2%)	9 ( 2.8%)	24 ( 2.4%)
Injektion		25 ( 7.7%)	38 ( 10.4%)	52 ( 16.5%)	115 ( 11.4%)
Einnahme Non-Opioide		10 ( 3.1%)	12 ( 3.3%)	15 ( 4.7%)	37 ( 3.7%)
Abschlussinterview nicht durchgeführt		8 ( 2.5%)	5 ( 1.4%)	9 ( 2.8%)	22 ( 2.2%)
Akupunkturschema nicht eingehalten		35 ( 10.7%)	38 ( 10.4%)	0 ( .%)	73 ( 10.6%)
Entblindung durch Prüfarzt		15 ( 4.7%)	18 ( 5.0%)	0 ( .%)	33 ( 4.9%)
Therapiebeginn vor Randomisation		2 ( 0.6%)	7 ( 1.9%)	2 ( 0.6%)	11 ( 1.1%)
Studienknie nicht behandelt		5 ( 1.5%)	2 ( 0.5%)	0 ( .%)	7 ( 1.0%)
Studienknie erfüllt nicht die Studienbedingungen		8 ( 2.5%)	7 ( 1.9%)	11 ( 3.5%)	26 ( 2.6%)
PP					
- nein		126 ( 38.7%)	142 ( 38.9%)	128 ( 40.5%)	396 ( 39.3%)
- ja		200 ( 61.3%)	223 ( 61.1%)	188 ( 59.5%)	611 ( 60.7%)

Bei den Kriterien, die zu einem Ausschluss aus der FAS-Population führen, sind Mehrfachnennungen möglich.

**Tabelle 9-2: Datenstand, Population: randomisierte Patienten**

	TCM N=330	Sham N=367	Standard N=342	Total N=1039
CRF: Screeningseiten				
- ja	328 ( 99.4%)	367 (100.0%)	341 ( 99.7%)	1036 ( 99.7%)
CRF: Therapieseiten				
- ja	328 ( 99.4%)	366 ( 99.7%)	337 ( 98.5%)	1031 ( 99.2%)
CRF: UE-Seiten				
- ja	327 ( 99.1%)	366 ( 99.7%)	338 ( 98.8%)	1031 ( 99.2%)
CRF: Abschlussseite				
- ja	327 ( 99.1%)	366 ( 99.7%)	338 ( 98.8%)	1031 ( 99.2%)
komplett fehlende Dokumentation				
- ja	2 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	3 ( 0.3%)
CRF: alle Seiten				
- ja	327 ( 99.1%)	366 ( 99.7%)	334 ( 97.7%)	1027 ( 98.8%)

**Tabelle 9-3: Vollständig durchgeführte Telefoninterviews**

	Screening	TCM	Sham	Standard	Total
SAF					
- Erstkontakt	459	330	367	342	1498
- Baseline	375	330	367	342	1414
- 6 Wochen	0	328	367	328	1023
- 3 Monate	0	324	365	323	1012
- 6 Monate	0	321	362	318	1001
- missing	31	0	0	0	31
FAS					
- Erstkontakt		326	365	316	1007
- Baseline		326	365	316	1007
- 6 Wochen		324	359	309	992
- 3 Monate		315	358	309	982
- 6 Monate		318	360	307	985
PP					
- Erstkontakt		205	227	208	640
- Baseline		205	227	208	640
- 6 Wochen		203	225	207	635
- 3 Monate		201	226	207	634
- 6 Monate		205	227	208	640
QS					
- Erstkontakt		45	38	41	124
- Baseline		45	38	41	124
- 6 Wochen		44	38	39	121
- 3 Monate		44	38	39	121
- 6 Monate		43	38	39	120

insgesamt hatten 22 Patienten aus dem FAS kein 6-Monatsinterview

**Tabelle 9-4: Missing values der Wirksamkeitsparameter – WOMAC**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Baseline				
WOMAC Schmerz	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
WOMAC Steifigkeit	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
WOMAC Funktionalität	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
WOMAC Score	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
3 Monate				
WOMAC Schmerz	11 ( 3.4%)	7 ( 1.9%)	7 ( 2.2%)	25 ( 2.5%)
WOMAC Steifigkeit	11 ( 3.4%)	7 ( 1.9%)	7 ( 2.2%)	25 ( 2.5%)
WOMAC Funktionalität	12 ( 3.7%)	7 ( 1.9%)	7 ( 2.2%)	26 ( 2.6%)
WOMAC Score	12 ( 3.7%)	7 ( 1.9%)	7 ( 2.2%)	26 ( 2.6%)
6 Monate				
WOMAC Schmerz	8 ( 2.5%)	5 ( 1.4%)	9 ( 2.8%)	22 ( 2.2%)
WOMAC Steifigkeit	8 ( 2.5%)	5 ( 1.4%)	9 ( 2.8%)	22 ( 2.2%)
WOMAC Funktionalität	8 ( 2.5%)	5 ( 1.4%)	9 ( 2.8%)	22 ( 2.2%)
WOMAC Score	8 ( 2.5%)	5 ( 1.4%)	9 ( 2.8%)	22 ( 2.2%)

**Tabelle 9-5: Missing values der Wirksamkeitsparameter – SF-12**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Baseline				
SF-12 Körperlicher Summenscore	4 ( 1.2%)	0 ( 0.0%)	6 ( 1.9%)	10 ( 1.0%)
SF-12 Psychischer Summenscore	4 ( 1.2%)	0 ( 0.0%)	6 ( 1.9%)	10 ( 1.0%)
3 Monate				
SF-12 Körperlicher Summenscore	13 ( 4.0%)	7 ( 1.9%)	9 ( 2.8%)	29 ( 2.9%)
SF-12 Psychischer Summenscore	13 ( 4.0%)	7 ( 1.9%)	9 ( 2.8%)	29 ( 2.9%)
6 Monate				
SF-12 Körperlicher Summenscore	11 ( 3.4%)	8 ( 2.2%)	11 ( 3.5%)	30 ( 3.0%)
SF-12 Psychischer Summenscore	11 ( 3.4%)	8 ( 2.2%)	11 ( 3.5%)	30 ( 3.0%)

**Tabelle 9-6: Missing values der Wirksamkeitsparameter – von Korff**

	<b>TCM N=326</b>	<b>Sham N=365</b>	<b>Standard N=316</b>	<b>Total N=1007</b>
<b>Baseline von Korff</b>				
Schmerztage	36 ( 11.0%)	39 ( 10.7%)	32 ( 10.1%)	107 ( 10.6%)
Schmerzintensität				
Beeinträchtigungsscore	2 ( 0.6%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.6%)	5 ( 0.5%)
Beeinträchtigungspunkte	38 ( 11.7%)	40 ( 11.0%)	34 ( 10.8%)	112 ( 11.1%)
Klassifikation	38 ( 11.7%)	40 ( 11.0%)	34 ( 10.8%)	112 ( 11.1%)
<b>3 Monate von Korff</b>				
Schmerztage	57 ( 17.5%)	56 ( 15.3%)	45 ( 14.2%)	158 ( 15.7%)
Schmerzintensität	12 ( 3.7%)	8 ( 2.2%)	7 ( 2.2%)	27 ( 2.7%)
Beeinträchtigungsscore	12 ( 3.7%)	7 ( 1.9%)	7 ( 2.2%)	26 ( 2.6%)
Beeinträchtigungspunkte	58 ( 17.8%)	56 ( 15.3%)	45 ( 14.2%)	159 ( 15.8%)
Klassifikation	59 ( 18.1%)	57 ( 15.6%)	45 ( 14.2%)	161 ( 16.0%)
<b>6 Monate von Korff</b>				
Schmerztage	45 ( 13.8%)	32 ( 8.8%)	30 ( 9.5%)	107 ( 10.6%)
Schmerzintensität	8 ( 2.5%)	5 ( 1.4%)	9 ( 2.8%)	22 ( 2.2%)
Beeinträchtigungsscore	9 ( 2.8%)	5 ( 1.4%)	11 ( 3.5%)	25 ( 2.5%)
Beeinträchtigungspunkte	46 ( 14.1%)	32 ( 8.8%)	32 ( 10.1%)	110 ( 10.9%)
Klassifikation	46 ( 14.1%)	32 ( 8.8%)	32 ( 10.1%)	110 ( 10.9%)

**Tabelle 9-7: Gründe, warum Patienten aus SAF nicht randomisiert wurden**

Ausschlussgrund	Total
Ein-/Ausschlusskriterien	407 ( 83.1)
Einwilligung zurückgenommen	69 ( 14.1)
Nicht mehr erschienen	4 ( 0.8)
Sonstige Gründe	10 ( 2.0)
Summe: 490 Patienten	

**Tabelle 9-8: Ein-/Ausschlusskriterien, die zum Ausschluss der Randomisation führten**

Ein-/Ausschlusskriterium	N=407
Ausschlusskrit. vor Random.	12 ( 2.9)
Baseline-I. nicht durchführbar	2 ( 0.5)
Diskr.-Entscheidung Ausschluss	45 ( 11.1)
Hört schlecht	1 ( 0.2)
Patient gibt an, Cortison einzunehmen. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	7 ( 1.7)
Patient gibt an, an einer anderen Studie teilzunehmen. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	2 ( 0.5)
Patient gibt an, aufgrund sekundärer Schmerzen, Analgetika an mehr als 3 Tagen im Monat einzunehmen. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	62 ( 15.2)
Patient gibt an, in den letzten 6 Wochen eine Cortisoninjektion erhalten zu haben. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	24 ( 5.9)
Patient gibt an, in den letzten 6 Wochen eine Cortisoninjektion erhalten zu haben. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.; Patient gibt an, Cortison einzunehmen. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	1 ( 0.2)
Patient ist nicht interviewfähig. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	3 ( 0.7)
Schmerz-Dauermed. erforderlich	1 ( 0.2)
Womac-Score ist kleiner als 3. Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden.	236 ( 58.0)
ungenügende Auffassungsgabe	2 ( 0.5)
ungenügende Sprachkenntnisse	9 ( 2.2)

**Tabelle 9-9: Population FAS: Verletzen der Ein-/Ausschlusskriterien**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Krankenkasse				
- nein	4 ( 1.2%)	7 ( 1.9%)	5 ( 1.6%)	16 ( 1.6%)
Kellgren 2 oder 3				
- nein	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
Alter				
- nein	1 ( 0.3%)	7 ( 1.9%)	0 ( 0.0%)	8 ( 0.8%)
Rentenverfahren				
- ja	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
Ischialgie				
- ja	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.2%)
Epilepsie				
- ja	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
Kellgren 4				
- ja	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.2%)
OP < 6 Monate				
- ja	1 ( 0.3%)	4 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	5 ( 0.5%)
Akupunkturerfahrung				
- ja	1 ( 0.3%)	4 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	5 ( 0.5%)



**Tabelle 9-10: Population FAS: Baseline-Daten**

	<b>TCM N=326</b>	<b>Sham N=365</b>	<b>Standard N=316</b>	<b>Total N=1007</b>	<b>p-value</b>
<b>Geschlecht</b>					
- männlich	106 ( 32.5%)	110 ( 30.1%)	98 ( 31.0%)	314 ( 31.2%)	0.795
- weiblich	220 ( 67.5%)	255 ( 69.9%)	218 ( 69.0%)	693 ( 68.8%)	
<b>Alter [Jahre]</b>					
- N	326	365	316	1007	0.734
- Mean +/- SD	62.8 +/-9.9	63.0 +/-10.1	62.6 +/-10.1	62.8 +/-10.1	
- p5, p25, p75, p95	47.0, 55.0, 69.0, 78.0	44.0, 56.0, 70.0, 78.0	44.0, 55.5, 70.0, 78.0	45.0, 56.0, 70.0, 78.0	
- Median	64.0	64.0	64.0	64.0	
- Min, Max	23.0, 89.0	21.0, 87.0	40.0, 86.0	21.0, 89.0	
- N	322	363	315	1000	
- Mean +/- SD	82.8 +/-15.5	82.8 +/-15.5	83.8 +/-15.6	83.1 +/-15.5	
- p5, p25, p75, p95	61.0, 70.0, 93.0, 110.0	60.0, 71.0, 93.0, 110.0	62.0, 72.0, 92.0, 115.0	61.0, 72.0, 93.0, 110.0	
- Median	80.0	82.0	82.0	81.0	
- Min, Max	52.0, 139.0	52.0, 150.0	54.0, 146.0	52.0, 150.0	
- N	323	364	315	1002	0.644
- Mean +/- SD	167.2 +/-8.4	167.8 +/-8.0	167.6 +/-8.4	167.5 +/-8.2	
- p5, p25, p75, p95	154.0, 160.0, 172.0, 182.0	155.0, 163.0, 173.0, 182.0	155.0, 161.0, 172.0, 183.0	155.0, 162.0, 172.0, 182.0	
- Median	167.0	167.5	168.0	167.0	
- Min, Max	143.0, 190.0	144.0, 192.0	149.0, 193.0	143.0, 193.0	
<b>BMI</b>					
- N	322	363	315	1000	0.613
- Mean +/- SD	29.6 +/-4.8	29.4 +/-4.8	29.8 +/-5.1	29.6 +/-4.9	
- p5, p25, p75, p95	22.9, 26.1, 32.5, 38.4	22.5, 26.3, 31.6, 37.4	23.1, 26.3, 32.0, 39.7	22.8, 26.2, 32.0, 38.7	
- Median	29.0	28.7	29.4	29.0	
- Min, Max	20.5, 44.8	20.5, 55.3	20.1, 50.8	20.1, 55.3	

Tabelle 9-11: Population FAS: Anamnese des Studienknie

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>Relevantes Knie*</b>					
- links	119 ( 37.1%)	116 ( 32.1%)	99 ( 32.0%)	334 ( 33.7%)	0.517
- rechts	102 ( 31.8%)	132 ( 36.6%)	105 ( 34.0%)	339 ( 34.2%)	
- bds.	100 ( 31.2%)	113 ( 31.3%)	105 ( 34.0%)	318 ( 32.1%)	
- missing	5	4	7	16	
<b>Studienknie#</b>					
- links	160 ( 49.1%)	170 ( 46.6%)	138 ( 43.7%)	468 ( 46.5%)	0.389
- rechts	166 ( 50.9%)	195 ( 53.4%)	178 ( 56.3%)	539 ( 53.5%)	
<b>Schmerzdauer [Mon.]</b>					
- N	325	364	312	1001	0.646
- Mean +/- SD	65.6 +/-76.0	62.3 +/-63.6	68.1 +/-73.8	65.2 +/-71.0	
- p5, p25, p75, p95	7.0, 14.0, 96.0, 240.0	7.0, 18.0, 96.0, 180.0	8.0, 20.5, 96.0, 240.0	7.0, 18.0, 96.0, 216.0	
- Median	36.0	39.0	36.0	36.0	
- Min, Max	1.0, 660.0	1.0, 480.0	1.0, 420.0	1.0, 660.0	
<b>Kellgren Score</b>					
- 0	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)	0.245
- 1	1 ( 0.3%)	2 ( 0.5%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.3%)	
- 2	211 ( 64.9%)	237 ( 65.1%)	182 ( 58.3%)	630 ( 62.9%)	
- 3	112 ( 34.5%)	124 ( 34.1%)	130 ( 41.7%)	366 ( 36.6%)	
- 4	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)	
- missing	1	1	4	6	
<b>Extension [°]</b>					
- N	317	357	309	983	0.048
- Mean +/- SD	0.9 +/-2.3	0.8 +/-2.5	1.3 +/-2.8	1.0 +/-2.6	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 5.0	0.0, 0.0, 0.0, 5.0	0.0, 0.0, 0.0, 10.0	0.0, 0.0, 0.0, 5.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 10.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0	
<b>Null [°]</b>					
- N	315	355	308	978	0.982
- Mean +/- SD	1.4 +/-3.6	1.4 +/-3.3	1.4 +/-3.2	1.4 +/-3.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 10.0	0.0, 0.0, 0.0, 10.0	0.0, 0.0, 0.0, 10.0	0.0, 0.0, 0.0, 10.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0	0.0, 20.0	
<b>Flexion [°]</b>					
- N	317	358	309	984	0.727
- Mean +/- SD	118.8 +/-15.9	119.4 +/-16.1	118.3 +/-16.2	118.8 +/-16.0	
- p5, p25, p75, p95	90.0, 110.0, 130.0, 140.0	90.0, 110.0, 130.0, 140.0	90.0, 110.0, 130.0, 140.0	90.0, 110.0, 130.0, 140.0	
- Median	120.0	120.0	120.0	120.0	
- Min, Max	15.0, 160.0	60.0, 160.0	60.0, 160.0	15.0, 160.0	
<b>Gelenkerguss</b>					
- nein	284 ( 87.4%)	314 ( 86.3%)	282 ( 90.4%)	880 ( 87.9%)	0.245
- ja	41 ( 12.6%)	50 ( 13.7%)	30 ( 9.6%)	121 ( 12.1%)	
- missing	1	1	4	6	
<b>ACR-Kriterien</b>					
- nein	3 ( 0.9%)	3 ( 0.8%)	6 ( 1.9%)	12 ( 1.2%)	0.364
- ja	322 ( 99.1%)	361 ( 99.2%)	306 ( 98.1%)	989 ( 98.8%)	
- missing	1	1	4	6	

\*Knie erfüllt Studienbedingungen, # für den WOMAC ausgewähltes Knie, wird im Folgenden betrachtet

Tabelle 9-12: Population FAS: Nebendiagnosen

Nebendiagnose [ICD-10]	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
- Sonstige Krankheiten der Wirbelsaeule und des Rueckens	78	107	74	259
- Hypertonie [Hochdruckkrankheit]	52	56	47	155
- Arthrose	39	49	25	113
- Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes	24	27	20	71
- Diabetes mellitus	19	20	17	56
- Sonstige Gelenkkrankheiten	16	21	18	55
- Spondylopathien	16	24	10	50
- Krankheiten der Venen, der Lymphgefuesse und der Lymphknoten, and	21	14	7	42
- Adipositas und sonstige Ueberernaehrung	12	10	17	39
- Krankheiten der Schilddruese	13	17	9	39
- Deformitaeten der Wirbelsaeule und des Rueckens	13	10	11	34
- Stoffwechselstoerungen	9	15	10	34
- Angeborene Fehlbildungen und Deformitaeten des Muskel-Skelett-Sys	12	8	10	30
- Ischaemische Herzkrankheiten	8	4	8	20
- Sonstige Formen der Herzkrankheit	0	10	7	17
- Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	3	6	6	15
- Personen mit potentiellen Gesundheitsrisiken aufgrund der Familie	5	6	4	15
- Veraenderungen der Knochendichte und -struktur	3	6	6	15
- Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems	6	3	4	13
- Krankheiten des Oesophagus, des Magens und des Duodenums	3	5	4	12
- Sonstige Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewe	7	2	3	12
- Entzuendliche Polyarthropathien	4	5	2	11
- Krankheiten von Nerven, Nervenwurzeln und Nervenplexus	6	3	2	11
- Allgemeinsymptome	3	3	1	7
- Zerebrovaskulaere Krankheiten	2	3	2	7
- Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren	2	2	2	6
- Krankheiten der Muskeln	1	3	2	6
- Gutartige Neubildungen	2	3	0	5
- Krankheiten der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas	5	0	0	5
- Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen und medizinischer Beh	1	2	1	4
- Sonstige und nicht naeher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsy	1	2	1	4
- Symptome, die das Erkennungs- und Wahrnehmungsvermoegen, die Stim	1	3	0	4
- Affektive Stoerungen	1	2	0	3
- Boesartige Neubildungen der Brustdruese [Mamma]	1	2	0	3
- Chondropathien	1	1	1	3
- Krankheiten der Leber	0	3	0	3
- Krankheiten der Synovialis und der Sehnen	1	0	2	3
- Niereninsuffizienz	0	2	1	3
- Sonstige Osteopathien	1	2	0	3
- Symptome, die das Harnsystem betreffen	0	3	0	3
- Verletzungen der Huefte und des Oberschenkels	2	1	0	3
- Verletzungen des Knies und des Unterschenkels	0	2	1	3
- Angeborene Fehlbildungen des Harnsystems	0	2	0	2
- Aplastische und sonstige Anaemien	0	1	1	2
- Boesartige Neubildungen der Verdauungsorgane	1	0	1	2
- Boesartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verw	2	0	0	2
- Hernien	0	1	1	2
- Infektionen, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr uebertragen	0	1	1	2
- Krankheiten der Hautanhangsgebilde	2	0	0	2
- Krankheiten der maennlichen Genitalorgane	0	1	1	2
- Krankheiten des Innenohres	2	0	0	2
- Nichtinfektioese Enteritis und Kolitis	0	0	2	2
- Personen, die das Gesundheitswesen zum Zwecke spezifischer Massna	0	2	0	2
- Polyneuropathien und sonstige Krankheiten des peripheren Nervensy	0	0	2	2
- Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters	1	0	1	2
- Sonstige Krankheiten des Ohres	0	1	1	2
- Sonstige und nicht naeher bezeichnete Schaeden durch aeussere Urs	0	1	1	2
- Verletzungen des Ellenbogens und des Unterarmes	0	2	0	2
- unbekannter Code	0	1	1	2

## Gerac-GA

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
- Abnorme Blutuntersuchungsbefunde ohne Vorliegen einer Diagnose	1	0	0	1
- Affektionen der Linse	0	0	1	1
- Angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems	0	0	1	1
- Boesartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathor	1	0	0	1
- Boesartige Neubildungen der Harnorgane	0	1	0	1
- Chronische rheumatische Herzkrankheiten	1	0	0	1
- Dermatitis und Ekzem	0	1	0	1
- Extrapiramidale Krankheiten und Bewegungsstoerungen	0	0	1	1
- Glaukom	0	1	0	1
- Grippe und Pneumonie	0	1	0	1
- Komplikationen bei Wehentaetigkeit und Entbindung	0	1	0	1
- Krankheiten der Mundhoehle, der Speicheldruesen und der Kiefer	1	0	0	1
- Krankheiten im Bereich der neuromuskulaeren Synapse und des Muske	1	0	0	1
- Melanom und sonstige boesartige Neubildungen der Haut	0	0	1	1
- Neurotische, Belastungs- und somatoforme Stoerungen	0	1	0	1
- Nichtentzuendliche Krankheiten des weiblichen Genitaltraktes	0	0	1	1
- Papulosquamoese Hautkrankheiten	0	1	0	1
- Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege	1	0	0	1
- Sonstige Krankheiten des Atmungssystems	0	0	1	1
- Sonstige Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	1	0	0	1
- Sonstige Krankheiten des Darmes	0	0	1	1
- Sonstige Krankheiten des Harnsystems	0	1	0	1
- Sonstige Spirochaetenkrankheiten	1	0	0	1
- Sonstige akute Infektionen der unteren Atemwege	0	0	1	1
- Symptome, die das Verdauungssystem und das Abdomen betreffen	0	0	1	1
- Urolithiasis	0	1	0	1
- Verhaltensauffaelligkeiten mit koerperlichen Stoerungen und Fakt	0	0	1	1
- Verletzungen der Knoechelregion und des Fusses	1	0	0	1
- Verletzungen der Schulter und des Oberarmes	0	0	1	1
- Verletzungen des Abdomens, der Lumbosakralgegend, der Lendenwirbe	1	0	0	1
- Verletzungen des Halses	1	0	0	1
- Verletzungen des Handgelenkes und der Hand	0	1	0	1

Mehrfachnennungen moeglich

**Tabelle 9-13: Population FAS: Baseline-Daten WOMAC**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>Normalized WOMAC Score</b>					
- N	326	365	315	1006	0.880
- Mean +/- SD	5.5 +/-1.5	5.6 +/-1.6	5.5 +/-1.5	5.5 +/-1.5	
- p5, p25, p75, p95	3.3, 4.3, 6.6, 8.1	3.3, 4.4, 6.5, 8.6	3.4, 4.3, 6.6, 8.2	3.3, 4.3, 6.6, 8.3	
- Median	5.4	5.5	5.3	5.4	
- Min, Max	3.0, 9.7	3.0, 10.0	3.0, 9.3	3.0, 10.0	
<b>Total WOMAC Score</b>					
- N	326	365	315	1006	0.615
- Mean +/- SD	5.5 +/-1.5	5.6 +/-1.6	5.6 +/-1.5	5.5 +/-1.5	
- p5, p25, p75, p95	3.2, 4.2, 6.6, 8.1	3.3, 4.5, 6.7, 8.5	3.3, 4.3, 6.7, 8.3	3.3, 4.3, 6.6, 8.3	
- Median	5.4	5.5	5.5	5.5	
- Min, Max	2.3, 9.4	2.5, 10.0	2.3, 9.2	2.3, 10.0	
<b>Schmerz</b>					
- N	326	365	315	1006	0.542
- Mean +/- SD	5.3 +/-1.7	5.3 +/-1.7	5.2 +/-1.7	5.3 +/-1.7	
- p5, p25, p75, p95	3.0, 4.0, 6.6, 8.0	2.8, 4.0, 6.6, 8.6	2.6, 4.0, 6.2, 8.2	2.8, 4.0, 6.4, 8.2	
- Median	5.1	5.2	5.0	5.0	
- Min, Max	1.8, 10.0	1.4, 10.0	1.0, 9.6	1.0, 10.0	
<b>Steifigkeit</b>					
- N	326	365	315	1006	0.843
- Mean +/- SD	5.7 +/-2.0	5.7 +/-2.0	5.7 +/-2.1	5.7 +/-2.0	
- p5, p25, p75, p95	3.0, 4.0, 7.0, 9.0	3.0, 4.0, 7.0, 9.0	2.0, 4.5, 7.5, 9.0	2.5, 4.0, 7.0, 9.0	
- Median	5.5	6.0	6.0	5.5	
- Min, Max	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	
<b>Funktionalität</b>					
- N	326	365	315	1006	0.380
- Mean +/- SD	5.5 +/-1.6	5.7 +/-1.7	5.7 +/-1.6	5.6 +/-1.6	
- p5, p25, p75, p95	3.2, 4.2, 6.7, 8.3	3.1, 4.5, 6.8, 8.5	3.2, 4.4, 6.8, 8.4	3.2, 4.4, 6.8, 8.4	
- Median	5.4	5.6	5.6	5.5	
- Min, Max	1.7, 9.7	1.7, 10.0	1.4, 9.2	1.4, 10.0	

**Tabelle 9-14: Population FAS: Baseline-WOMAC in Untergruppen**

	<b>N</b>	<b>Nmiss</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Median</b>	<b>p-value 95%-CI</b>
<b>Geschlecht</b>								
- männlich	313	1	5.30	1.50	3.02	10.00	5.10	<.001
- weiblich	693	0	5.64	1.54	3.01	9.77	5.52	[-0.571;-0.153]
- Gesamt	1006	1	5.54	1.53	3.01	10.00	5.41	
<b>Kellgren-Score</b>								
- 2	630	0	5.48	1.55	3.01	9.77	5.27	0.120
- 3	365	1	5.62	1.51	3.04	10.00	5.54	[-0.361;0.041]
- Gesamt	995	1	5.53	1.53	3.01	10.00	5.40	
<b>Schmerzdauer (Median=36 Mon.)</b>								
- kleiner/gleich Median	504	1	5.49	1.54	3.02	10.00	5.26	0.401
- größer als Median	496	0	5.57	1.53	3.01	9.77	5.45	[-0.280;0.112]
- Gesamt	1000	1	5.53	1.53	3.01	10.00	5.40	
<b>Rentenstatus</b>								
- nein	392	0	5.54	1.55	3.02	10.00	5.46	0.966
- ja	613	1	5.53	1.52	3.01	9.77	5.35	[-0.196;0.204]
- Gesamt	1005	1	5.54	1.53	3.01	10.00	5.41	
<b>Erfolg</b>								
- nein	725	1	5.52	1.53	3.02	10.00	5.38	0.644
- ja	281	0	5.57	1.53	3.01	9.67	5.44	[-0.271;0.165]
- Gesamt	1006	1	5.54	1.53	3.01	10.00	5.41	

**Tabelle 9-15: Population FAS: Baseline-Daten SF-12 und von Korff**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>SF-12 Körperliche Summenskala</b>					
- N	322	365	310	997	0.756
- Mean +/- SD	30.2 +/-6.9	30.4 +/-7.1	29.9 +/-7.0	30.2 +/-7.0	
- p5, p25, p75, p95	20.3, 25.5, 35.4, 42.8	19.8, 25.3, 35.0, 43.8	18.5, 25.4, 33.7, 42.5	19.5, 25.4, 34.7, 43.1	
- Median	29.0	30.2	29.4	29.5	
- Min, Max	13.0, 51.3	11.6, 51.6	14.4, 51.1	11.6, 51.6	
<b>SF-12 Psychische Summenskala</b>					
- N	322	365	310	997	0.205
- Mean +/- SD	48.7 +/-12.0	48.7 +/-11.7	50.0 +/-11.9	49.1 +/-11.9	
- p5, p25, p75, p95	29.7, 38.4, 59.0, 66.0	30.2, 38.6, 58.9, 65.3	29.2, 40.8, 59.4, 65.7	29.7, 39.2, 59.1, 65.6	
- Median	50.0	49.6	52.3	50.5	
- Min, Max	17.1, 72.0	19.4, 72.0	18.9, 72.3	17.1, 72.3	
<b>von Korff characteristic pain intensity</b>					
- N	326	365	316	1007	0.118
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.5	68.7 +/-14.7	67.4 +/-15.3	67.5 +/-15.1	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 76.7, 90.0	43.3, 60.0, 80.0, 93.3	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	43.3, 56.7, 80.0, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	26.7, 100.0	30.0, 100.0	20.0, 100.0	
<b>von Korff disability score</b>					
- N	324	364	314	1002	0.365
- Mean +/- SD	55.4 +/-19.1	57.1 +/-19.2	56.9 +/-18.2	56.5 +/-18.9	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 90.0	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	
- Median	53.3	56.7	56.7	56.7	
- Min, Max	6.7, 100.0	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
<b>von Korff disability points</b>					
- 0	14 ( 4.9%)	16 ( 4.9%)	12 ( 4.3%)	42 ( 4.7%)	0.756
- 1	58 ( 20.1%)	58 ( 17.8%)	40 ( 14.2%)	156 ( 17.4%)	
- 2	66 ( 22.9%)	77 ( 23.7%)	68 ( 24.1%)	211 ( 23.6%)	
- 3	53 ( 18.4%)	61 ( 18.8%)	54 ( 19.1%)	168 ( 18.8%)	
- 4	39 ( 13.5%)	37 ( 11.4%)	48 ( 17.0%)	124 ( 13.9%)	
- 5	29 ( 10.1%)	44 ( 13.5%)	32 ( 11.3%)	105 ( 11.7%)	
- 6	29 ( 10.1%)	32 ( 9.8%)	28 ( 9.9%)	89 ( 9.9%)	
- missing	38	40	34	112	
<b>von Korff classification</b>					
- 1	32 ( 11.1%)	23 ( 7.1%)	29 ( 10.3%)	84 ( 9.4%)	0.265
- 2	106 ( 36.8%)	128 ( 39.4%)	91 ( 32.3%)	325 ( 36.3%)	
- 3	92 ( 31.9%)	98 ( 30.2%)	102 ( 36.2%)	292 ( 32.6%)	
- 4	58 ( 20.1%)	76 ( 23.4%)	60 ( 21.3%)	194 ( 21.7%)	
- missing	38	40	34	112	

**Tabelle 9-16: Population FAS: Chinesische Diagnose des Studienknies**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Lokalisation</b>				
- keine	12	9	6	27
- medial	246	271	217	734
- lateral	70	78	74	222
- dorsal	37	52	43	132
- retropatel.	135	140	117	392
- missing	2	4	5	11
<b>Betroffene Meridianachse</b>				
- keine	45	51	33	129
- Magen	125	138	130	393
- Milz	147	161	134	442
- Niere	50	45	45	140
- Blase	34	37	41	112
- Gallenblase	46	66	56	168
- Leber	37	41	32	110
- missing	8	11	7	26
<b>Schmerzcharakter</b>				
- keiner	0	4	5	9
- dumpf	148	157	152	457
- spitz	87	109	84	280
- tief	154	162	139	455
- oberflächl.	13	14	15	42
- fixiert	66	78	63	207
- wandernd	45	52	46	143
- schwer	46	39	47	132
- unklar	22	18	16	56
- missing	1	4	6	11
<b>Verschlechterung durch</b>				
- nichts	11	9	11	31
- Wärme	40	50	58	148
- Kälte	144	156	114	414
- Feuchtigkeit	125	134	100	359
- Trockenheit	2	3	3	8
- Windzug	21	24	21	66
- Bewegung	167	186	157	510
- Ruhe	44	57	42	143
- unklar	17	12	22	51
- missing	3	4	5	12
<b>Schmerzlinderung durch</b>				
- nichts	20	23	12	55
- Wärme	138	148	124	410
- Kälte	67	82	84	233
- Feuchtigkeit	6	11	2	19
- Trockenheit	32	42	38	112
- Windzug	2	0	1	3
- Bewegung	46	65	46	157
- Ruhe	151	160	139	450
- unklar	17	16	22	55
- missing	2	4	6	12
<b>Diagnose</b>				
- keine Zuordnung	75	75	74	224
- Kälte-Bi	103	119	91	313
- Feucht.-Bi	75	84	65	224
- Stagnation v. Blut u. Qi	103	112	108	323
- missing	1	5	7	13



## Gerac-GA

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Vorherrschendes Gefühl</b>				
- keines	130 ( 40.0%)	145 ( 40.2%)	129 ( 41.1%)	404 ( 40.4%)
- Wut	28 ( 8.6%)	41 ( 11.4%)	24 ( 7.6%)	93 ( 9.3%)
- Nachdenklichkeit	13 ( 4.0%)	17 ( 4.7%)	16 ( 5.1%)	46 ( 4.6%)
- Traurigkeit	40 ( 12.3%)	43 ( 11.9%)	46 ( 14.6%)	129 ( 12.9%)
- Freude	70 ( 21.5%)	81 ( 22.4%)	66 ( 21.0%)	217 ( 21.7%)
- Ängstlichkeit	44 ( 13.5%)	34 ( 9.4%)	33 ( 10.5%)	111 ( 11.1%)
- missing	1	4	2	7
<b>Nierenschwäche</b>				
- nein	211 ( 65.1%)	225 ( 61.8%)	212 ( 67.3%)	648 ( 64.6%)
- ja	113 ( 34.9%)	139 ( 38.2%)	103 ( 32.7%)	355 ( 35.4%)
- missing	2	1	1	4

**Tabelle 9-17: Population FAS: Baseline-Daten Telefoninterview**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Sonstige Schmerzen</b>				
- nein	128 ( 39.3%)	149 ( 40.8%)	131 ( 41.5%)	408 ( 40.5%)
- ja	198 ( 60.7%)	216 ( 59.2%)	185 ( 58.5%)	599 ( 59.5%)
<b>Arztbesuche in letzten 3 Monaten</b>				
- N	318	359	309	986
- Mean +/- SD	3.1 +/-3.2	3.3 +/-4.5	3.0 +/-3.3	3.1 +/-3.7
- p5, p25, p75, p95	0.0, 1.0, 4.0, 10.0	0.0, 1.0, 3.0, 10.0	0.0, 1.0, 4.0, 8.0	0.0, 1.0, 4.0, 10.0
- Median	2.0	2.0	2.0	2.0
- Min, Max	0.0, 24.0	0.0, 42.0	0.0, 36.0	0.0, 42.0

**Tabelle 9-18: Population FAS: Studienende**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Reguläres Studienende</b>				
- nein	32 ( 9.8%)	27 ( 7.4%)	29 ( 9.3%)	88 ( 8.8%)
- ja	293 ( 90.2%)	337 ( 92.6%)	284 ( 90.7%)	914 ( 91.2%)
- missing	1	1	3	5
<b>Einverständnis</b>				
- nein	322 ( 99.1%)	363 ( 99.7%)	307 ( 98.1%)	992 ( 99.0%)
- ja	3 ( 0.9%)	1 ( 0.3%)	6 ( 1.9%)	10 ( 1.0%)
- missing	1	1	3	5
<b>Einschlusskriterien</b>				
- nein	323 ( 99.4%)	364 ( 100.0%)	313 ( 100.0%)	1000 ( 99.8%)
- ja	2 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.2%)
- missing	1	1	3	5
<b>Ausschlusskriterien</b>				
- nein	322 ( 99.1%)	364 ( 100.0%)	313 ( 100.0%)	999 ( 99.7%)
- ja	3 ( 0.9%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.3%)
- missing	1	1	3	5
<b>Nicht mehr erschienen</b>				
- nein	305 ( 93.8%)	344 ( 94.5%)	303 ( 96.8%)	952 ( 95.0%)
- ja	20 ( 6.2%)	20 ( 5.5%)	10 ( 3.2%)	50 ( 5.0%)
- missing	1	1	3	5
<b>Mangelnde Wirksamkeit</b>				
- nein	324 ( 99.7%)	360 ( 98.9%)	303 ( 96.8%)	987 ( 98.5%)
- ja	1 ( 0.3%)	4 ( 1.1%)	10 ( 3.2%)	15 ( 1.5%)
- missing	1	1	3	5
<b>UE</b>				
- nein	323 ( 99.4%)	363 ( 99.7%)	310 ( 99.0%)	996 ( 99.4%)
- ja	2 ( 0.6%)	1 ( 0.3%)	3 ( 1.0%)	6 ( 0.6%)
- missing	1	1	3	5
<b>SUE</b>				
- nein	322 ( 99.1%)	363 ( 99.7%)	310 ( 99.0%)	995 ( 99.3%)
- ja	3 ( 0.9%)	1 ( 0.3%)	3 ( 1.0%)	7 ( 0.7%)
- missing	1	1	3	5
<b>Tod</b>				
- nein	324 ( 99.7%)	364 ( 100.0%)	313 ( 100.0%)	1001 ( 99.9%)
- ja	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- missing	1	1	3	5
<b>Andere</b>				
- nein	323 ( 99.4%)	364 ( 100.0%)	311 ( 99.4%)	998 ( 99.6%)
- ja	2 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.6%)	4 ( 0.4%)
- missing	1	1	3	5

**Tabelle 9-19: Population FAS: Therapiecompliance und Krankengymnastik**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Anzahl Therapiesitzungen</b>				
- N	326	365	316	1007
- Mean +/- SD	12.5 +/-2.7	12.5 +/-2.6	8.4 +/-4.4	11.2 +/-3.8
- p5, p25, p75, p95	10.0, 10.0, 15.0, 15.0	10.0, 10.0, 15.0, 15.0	1.0, 5.0, 10.0, 15.0	3.0, 10.0, 15.0, 15.0
- Median	15.0	15.0	10.0	10.0
- Min, Max	2.0, 16.0	3.0, 15.0	1.0, 17.0	1.0, 17.0
<b>Anzahl Krankengymnastik (lt. Interview)</b>				
- N	124	141	197	462 (=45.9%)
- Mean +/- SD	8.7 +/-6.2	8.8 +/-7.7	11.0 +/-6.8	9.7 +/-7.0
- p5, p25, p75, p95	3.0, 6.0, 10.0, 18.0	5.0, 6.0, 8.0, 20.0	5.0, 6.0, 12.0, 25.0	5.0, 6.0, 12.0, 24.0
- Median	6.0	6.0	10.0	6.0
- Min, Max	1.0, 36.0	2.0, 70.0	1.0, 40.0	1.0, 70.0
<b>Anzahl Krankengymnastik (lt. Interview)</b>				
- 1	2 ( 1.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.0%)	4 ( 0.9%)
- 2	3 ( 2.4%)	2 ( 1.4%)	1 ( 0.5%)	6 ( 1.3%)
- 3	3 ( 2.4%)	3 ( 2.1%)	1 ( 0.5%)	7 ( 1.5%)
- 4	2 ( 1.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.0%)	4 ( 0.9%)
- 5	6 ( 4.8%)	7 ( 5.0%)	6 ( 3.0%)	19 ( 4.1%)
- 6	62 ( 50.0%)	90 ( 63.8%)	70 ( 35.5%)	222 ( 48.1%)
- 7	2 ( 1.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.0%)	4 ( 0.9%)
- 8	4 ( 3.2%)	4 ( 2.8%)	6 ( 3.0%)	14 ( 3.0%)
- 9	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.0%)	2 ( 0.4%)
- 10	11 ( 8.9%)	4 ( 2.8%)	29 ( 14.7%)	44 ( 9.5%)
- 11	2 ( 1.6%)	0 ( 0.0%)	7 ( 3.6%)	9 ( 1.9%)
- 12	11 ( 8.9%)	15 ( 10.6%)	21 ( 10.7%)	47 ( 10.2%)
- 13	3 ( 2.4%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	4 ( 0.9%)
- 14	0 ( 0.0%)	1 ( 0.7%)	5 ( 2.5%)	6 ( 1.3%)
- 15	1 ( 0.8%)	1 ( 0.7%)	6 ( 3.0%)	8 ( 1.7%)
- 16	2 ( 1.6%)	2 ( 1.4%)	5 ( 2.5%)	9 ( 1.9%)
- 17	1 ( 0.8%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.0%)	3 ( 0.6%)
- 18	3 ( 2.4%)	3 ( 2.1%)	4 ( 2.0%)	10 ( 2.2%)
- 19	0 ( 0.0%)	1 ( 0.7%)	1 ( 0.5%)	2 ( 0.4%)
- 20	0 ( 0.0%)	1 ( 0.7%)	8 ( 4.1%)	9 ( 1.9%)
- 21	1 ( 0.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- 22	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	1 ( 0.2%)
- 24	1 ( 0.8%)	4 ( 2.8%)	5 ( 2.5%)	10 ( 2.2%)
- 25	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	1 ( 0.2%)
- 27	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	1 ( 0.2%)
- 30	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	4 ( 2.0%)	4 ( 0.9%)
- 32	1 ( 0.8%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	2 ( 0.4%)
- 35	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	1 ( 0.2%)
- 36	3 ( 2.4%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	4 ( 0.9%)
- 38	0 ( 0.0%)	1 ( 0.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- 40	0 ( 0.0%)	1 ( 0.7%)	1 ( 0.5%)	2 ( 0.4%)
- 70	0 ( 0.0%)	1 ( 0.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- missing	202	224	119	545
<b>Anzahl Krankengymnastik (lt. CRF)</b>				
- N	192	220	273	685 (=68.0%)
- Mean +/- SD	6.9 +/-2.2	6.8 +/-2.6	9.4 +/-4.5	7.8 +/-3.6
- p5, p25, p75, p95	6.0, 6.0, 6.0, 12.0	6.0, 6.0, 6.0, 12.0	6.0, 6.0, 12.0, 18.0	6.0, 6.0, 10.0, 15.0
- Median	6.0	6.0	8.0	6.0
- Min, Max	5.0, 18.0	1.0, 24.0	5.0, 34.0	1.0, 34.0

Gerac-GA

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Anzahl Krankengymnastik (lt. CRF)				
- 1	0 ( 0.0%)	2 ( 0.9%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.3%)
- 2	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 5	2 ( 1.0%)	3 ( 1.4%)	2 ( 0.7%)	7 ( 1.0%)
- 6	161 ( 83.9%)	184 ( 83.6%)	134 ( 49.1%)	479 ( 69.9%)
- 8	1 ( 0.5%)	3 ( 1.4%)	8 ( 2.9%)	12 ( 1.8%)
- 9	1 ( 0.5%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 10	8 ( 4.2%)	6 ( 2.7%)	33 ( 12.1%)	47 ( 6.9%)
- 11	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	23 ( 8.4%)	23 ( 3.4%)
- 12	14 ( 7.3%)	15 ( 6.8%)	35 ( 12.8%)	64 ( 9.3%)
- 13	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)	1 ( 0.1%)
- 14	1 ( 0.5%)	0 ( 0.0%)	4 ( 1.5%)	5 ( 0.7%)
- 15	3 ( 1.6%)	1 ( 0.5%)	15 ( 5.5%)	19 ( 2.8%)
- 16	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	4 ( 1.5%)	5 ( 0.7%)
- 18	1 ( 0.5%)	3 ( 1.4%)	5 ( 1.8%)	9 ( 1.3%)
- 20	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	5 ( 1.8%)	5 ( 0.7%)
- 24	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 30	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.7%)	2 ( 0.3%)
- 32	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)	1 ( 0.1%)
- 34	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)	1 ( 0.1%)
- missing	134	144	42	320

Tabelle 9-20: Population FAS: Durchführung der Akupunkturtherapie

	TCM N=326	Sham N=365	Total N=691
<b>Anzahl Therapiesitzungen</b>			
- 2	2 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.3%)
- 3	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.3%)
- 4	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.3%)
- 5	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
- 6	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 7	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 8	1 ( 0.3%)	7 ( 1.9%)	8 ( 1.2%)
- 9	4 ( 1.2%)	2 ( 0.5%)	6 ( 0.9%)
- 10	314 ( 96.3%)	353 ( 96.7%)	667 ( 96.5%)
- 11	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
<b>Anzahl Verlängerungssitzungen</b>			
- 1	4 ( 2.2%)	2 ( 1.0%)	6 ( 1.6%)
- 2	0 ( 0.0%)	1 ( 0.5%)	1 ( 0.3%)
- 3	4 ( 2.2%)	3 ( 1.5%)	7 ( 1.9%)
- 4	3 ( 1.7%)	5 ( 2.6%)	8 ( 2.1%)
- 5	166 ( 93.3%)	185 ( 94.4%)	351 ( 93.9%)
- 6	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)
- missing	148	169	317
<b>Gesamtanzahl</b>			
- 2	2 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.3%)
- 3	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.3%)
- 4	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.3%)
- 5	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
- 6	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 7	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 8	1 ( 0.3%)	7 ( 1.9%)	8 ( 1.2%)
- 9	4 ( 1.2%)	2 ( 0.5%)	6 ( 0.9%)
- 10	136 ( 41.7%)	157 ( 43.0%)	293 ( 42.4%)
- 11	5 ( 1.5%)	2 ( 0.5%)	7 ( 1.0%)
- 12	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
- 13	4 ( 1.2%)	3 ( 0.8%)	7 ( 1.0%)
- 14	3 ( 0.9%)	5 ( 1.4%)	8 ( 1.2%)
- 15	166 ( 50.9%)	185 ( 50.7%)	351 ( 50.8%)
- 16	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
<b>Anzahl Sitzungen eingehalten</b>			
- nein	11 ( 3.4%)	12 ( 3.3%)	23 ( 3.3%)
- ja	315 ( 96.6%)	353 ( 96.7%)	668 ( 96.7%)
<b>Akupunkturschema eingehalten</b>			
- nein	35 ( 10.7%)	38 ( 10.4%)	73 ( 10.6%)
- ja	291 ( 89.3%)	327 ( 89.6%)	618 ( 89.4%)

**Tabelle 9-21: Population FAS: Durchführung der Verlängerung**

	<b>TCM N=326</b>	<b>Sham N=365</b>	<b>Standard N=316</b>	<b>Total N=1007</b>
<b>Verlängerung gewährt</b>				
- nein	130 ( 39.9%)	162 ( 44.4%)	195 ( 61.7%)	487 ( 48.4%)
- ja	196 ( 60.1%)	203 ( 55.6%)	121 ( 38.3%)	520 ( 51.6%)
<b>Verlängerung durchgeführt</b>				
- nein	148 ( 45.4%)	169 ( 46.3%)	212 ( 67.1%)	529 ( 52.5%)
- ja	178 ( 54.6%)	196 ( 53.7%)	104 ( 32.9%)	478 ( 47.5%)
<b>Anzahl durchgeführter Verlängerungen</b>				
- 0	148 ( 45.4%)	169 ( 46.3%)	212 ( 67.1%)	529 ( 52.5%)
- 1	4 ( 1.2%)	2 ( 0.5%)	20 ( 6.3%)	26 ( 2.6%)
- 2	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	13 ( 4.1%)	14 ( 1.4%)
- 3	4 ( 1.2%)	3 ( 0.8%)	5 ( 1.6%)	12 ( 1.2%)
- 4	3 ( 0.9%)	5 ( 1.4%)	1 ( 0.3%)	9 ( 0.9%)
- 5	166 ( 50.9%)	185 ( 50.7%)	64 ( 20.3%)	415 ( 41.2%)
- 6	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
- 7	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)

**Tabelle 9-22: Population FAS: Im Studienverlauf durchgeführte Anwendungen**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Akupunktur/-pressur				
- nein	320 ( 98.2%)	359 ( 98.4%)	283 ( 89.6%)	962 ( 95.5%)
- ja	6 ( 1.8%)	6 ( 1.6%)	33 ( 10.4%)	45 ( 4.5%)
Moxa/Schröpfen				
- nein	325 ( 99.7%)	365 (100.0%)	316 (100.0%)	1006 ( 99.9%)
- ja	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
Krankengymnastik				
- nein	202 ( 62.0%)	224 ( 61.4%)	119 ( 37.7%)	545 ( 54.1%)
- ja	124 ( 38.0%)	141 ( 38.6%)	197 ( 62.3%)	462 ( 45.9%)
Spritzen				
- nein	323 ( 99.1%)	360 ( 98.6%)	313 ( 99.1%)	996 ( 98.9%)
- ja	3 ( 0.9%)	5 ( 1.4%)	3 ( 0.9%)	11 ( 1.1%)
Strom/Elektro				
- nein	313 ( 96.0%)	356 ( 97.5%)	284 ( 89.9%)	953 ( 94.6%)
- ja	13 ( 4.0%)	9 ( 2.5%)	32 ( 10.1%)	54 ( 5.4%)
Wellen				
- nein	325 ( 99.7%)	364 ( 99.7%)	310 ( 98.1%)	999 ( 99.2%)
- ja	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	6 ( 1.9%)	8 ( 0.8%)
Sonstige (Therapieversagen)				
- nein	311 ( 95.4%)	359 ( 98.4%)	298 ( 94.3%)	968 ( 96.1%)
- ja	15 ( 4.6%)	6 ( 1.6%)	18 ( 5.7%)	39 ( 3.9%)
Sonstige Anwendungen				
- nein	290 ( 89.0%)	342 ( 93.7%)	266 ( 84.2%)	898 ( 89.2%)
- ja	36 ( 11.0%)	23 ( 6.3%)	50 ( 15.8%)	109 ( 10.8%)
gem. Protokoll nicht zugelassen				
- nein	316 ( 96.9%)	354 ( 97.0%)	282 ( 89.2%)	952 ( 94.5%)
- ja	10 ( 3.1%)	11 ( 3.0%)	34 ( 10.8%)	55 ( 5.5%)
Anwendungen die zum Therapieversagen führen				
- nein	288 ( 88.3%)	339 ( 92.9%)	237 ( 75.0%)	864 ( 85.8%)
- ja	38 ( 11.7%)	26 ( 7.1%)	79 ( 25.0%)	143 ( 14.2%)

**Tabelle 9-23: Population FAS: Patienten mit mindestens einer Anwendung nach Darreichungsform**

	<b>TCM N=326</b>	<b>Sham N=365</b>	<b>Standard N=316</b>	<b>Total N=1007</b>
Vor der Studie (4 Wochen)	(N=326)	(N=365)	(N=316)	(N=1007)
- mind. 1x Gel/Salbe	88 ( 27.0%)	96 ( 26.3%)	71 ( 22.5%)	255 ( 25.3%)
- mind. 1x orale Medi.	150 ( 46.0%)	151 ( 41.4%)	133 ( 42.1%)	434 ( 43.1%)
- mind. 1x i.v.	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.6%)	2 ( 0.2%)
Anfangszeitraum (2 Wochen)	(N=324)	(N=359)	(N=309)	(N=992)
- mind. 1x Gel/Salbe	26 ( 8.0%)	28 ( 7.8%)	40 ( 12.9%)	94 ( 9.5%)
- mind. 1x orale Medi.	81 ( 25.0%)	87 ( 24.2%)	132 ( 42.7%)	300 ( 30.2%)
- mind. 1x i.v.	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
Mittlerer Zeitraum (21 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x Gel/Salbe	52 ( 16.6%)	67 ( 19.0%)	66 ( 21.8%)	185 ( 19.1%)
- mind. 1x orale Medi.	135 ( 43.1%)	134 ( 38.0%)	180 ( 59.4%)	449 ( 46.3%)
- mind. 1x i.v.	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
Abschlusszeitraum (3 Wochen)	(N=319)	(N=360)	(N=307)	(N=986)
- mind. 1x Gel/Salbe	38 ( 11.9%)	35 ( 9.7%)	43 ( 14.0%)	116 ( 11.8%)
- mind. 1x orale Medi.	63 ( 19.7%)	80 ( 22.2%)	117 ( 38.1%)	260 ( 26.4%)
- mind. 1x i.v.	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.1%)
Gesamtzeitraum (26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x Gel/Salbe	68 ( 21.7%)	78 ( 22.1%)	83 ( 27.4%)	229 ( 23.6%)
- mind. 1x orale Medi.	151 ( 48.2%)	151 ( 42.8%)	199 ( 65.7%)	501 ( 51.7%)
- mind. 1x i.v.	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.2%)

es wurden nur primäre Schmerzmittel einbezogen (gegen gonarthrosebedingte Schmerzen)

es wurden nur Patienten berücksichtigt, von denen das Interview des entsprechenden Zeitraums vorlag

Anfangszeitraum: 1.-2. Woche, mittlerer Zeitraum: 3.-23. Woche, Abschlusszeitraum: 24.-26. Woche, Gesamtzeitraum: 1.-26. Woche



**Tabelle 9-24: Population FAS: Patienten mit mindestens einer Anwendung (Diclofenac/Rofecoxib)**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Vor der Studie (4 Wochen)	(N=326)	(N=365)	(N=316)	(N=1007)
- mind. 1x Diclofenac	95 (29.1%)	96 (26.3%)	92 (29.1%)	283 (28.1%)
- mind. 1x Rofecoxib	14 (4.3%)	7 (1.9%)	9 (2.8%)	30 (3.0%)
- mind. 1x Ibuprofen	19 (5.8%)	19 (5.2%)	20 (6.3%)	58 (5.8%)
- mind. 1x D oder R	107 (32.8%)	103 (28.2%)	100 (31.6%)	310 (30.8%)
- mind. 1x D, R oder I	120 (36.8%)	120 (32.9%)	112 (35.4%)	352 (35.0%)
- mind. 1x andere NSAR	32 (9.8%)	39 (10.7%)	32 (10.1%)	103 (10.2%)
- mind. 1x irgendein NSAR	146 (44.8%)	149 (40.8%)	133 (42.1%)	428 (42.5%)
Anfangszeitraum (2 Wochen)	(N=324)	(N=359)	(N=309)	(N=992)
- mind. 1x Diclofenac	54 (16.7%)	55 (15.3%)	89 (28.8%)	198 (20.0%)
- mind. 1x Rofecoxib	11 (3.4%)	12 (3.3%)	27 (8.7%)	50 (5.0%)
- mind. 1x Ibuprofen	6 (1.9%)	9 (2.5%)	10 (3.2%)	25 (2.5%)
- mind. 1x D oder R	65 (20.1%)	66 (18.4%)	114 (36.9%)	245 (24.7%)
- mind. 1x D, R oder I	69 (21.3%)	74 (20.6%)	122 (39.5%)	265 (26.7%)
- mind. 1x andere NSAR	12 (3.7%)	16 (4.5%)	13 (4.2%)	41 (4.1%)
- mind. 1x irgendein NSAR	78 (24.1%)	85 (23.7%)	132 (42.7%)	295 (29.7%)
Mittlerer Zeitraum (21 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x Diclofenac	81 (25.9%)	85 (24.1%)	116 (38.3%)	282 (29.1%)
- mind. 1x Rofecoxib	18 (5.8%)	17 (4.8%)	48 (15.8%)	83 (8.6%)
- mind. 1x Ibuprofen	15 (4.8%)	21 (5.9%)	24 (7.9%)	60 (6.2%)
- mind. 1x D oder R	96 (30.7%)	98 (27.8%)	150 (49.5%)	344 (35.5%)
- mind. 1x D, R oder I	107 (34.2%)	115 (32.6%)	160 (52.8%)	382 (39.4%)
- mind. 1x andere NSAR	40 (12.8%)	43 (12.2%)	51 (16.8%)	134 (13.8%)
- mind. 1x irgendein NSAR	133 (42.5%)	132 (37.4%)	179 (59.1%)	444 (45.8%)
Abschlusszeitraum (3 Wochen)	(N=319)	(N=360)	(N=307)	(N=986)
- mind. 1x Diclofenac	39 (12.2%)	47 (13.1%)	63 (20.5%)	149 (15.1%)
- mind. 1x Rofecoxib	8 (2.5%)	9 (2.5%)	21 (6.8%)	38 (3.9%)
- mind. 1x Ibuprofen	7 (2.2%)	9 (2.5%)	11 (3.6%)	27 (2.7%)
- mind. 1x D oder R	46 (14.4%)	55 (15.3%)	83 (27.0%)	184 (18.7%)
- mind. 1x D, R oder I	52 (16.3%)	63 (17.5%)	94 (30.6%)	209 (21.2%)
- mind. 1x andere NSAR	12 (3.8%)	25 (6.9%)	27 (8.8%)	64 (6.5%)
- mind. 1x irgendein NSAR	61 (19.1%)	80 (22.2%)	114 (37.1%)	255 (25.9%)
Gesamtzeitraum (26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x Diclofenac	97 (31.0%)	99 (28.0%)	134 (44.2%)	330 (34.1%)
- mind. 1x Rofecoxib	18 (5.8%)	19 (5.4%)	55 (18.2%)	92 (9.5%)
- mind. 1x Ibuprofen	18 (5.8%)	24 (6.8%)	27 (8.9%)	69 (7.1%)
- mind. 1x D oder R	112 (35.8%)	113 (32.0%)	171 (56.4%)	396 (40.9%)
- mind. 1x D, R oder I	123 (39.3%)	131 (37.1%)	180 (59.4%)	434 (44.8%)
- mind. 1x andere NSAR	44 (14.1%)	51 (14.4%)	55 (18.2%)	150 (15.5%)
- mind. 1x irgendein NSAR	149 (47.6%)	149 (42.2%)	198 (65.3%)	496 (51.2%)

D = Diclofenac, R = Rofecoxib, I = Ibuprofen

es wurden nur primäre Schmerzmittel einbezogen (gegen gonarthrosebedingte Schmerzen)

Gels/Salben/Cremes etc. wurden hier nicht berücksichtigt (nur orale oder rektale Einnahme von Schmerzmitteln)

es wurden nur Patienten berücksichtigt, von denen das Interview des entsprechenden Zeitraums vorlag

Anfangszeitraum: 1.-2. Woche, mittlerer Zeitraum: 3.-23. Woche, Abschlusszeitraum: 24.-26. Woche, Gesamtzeitraum: 1.-26. Woche

**Tabelle 9-25: Population FAS: Patienten mit mindestens einer Anwendung (Nonopioide/Opioide)**

	<b>TCM N=326</b>	<b>Sham N=365</b>	<b>Standard N=316</b>	<b>Total N=1007</b>
Vor der Studie (4 Wochen)	(N=326)	(N=365)	(N=316)	(N=1007)
- mind. 1x Analgetika (1)	150 ( 46.0%)	151 ( 41.4%)	133 ( 42.1%)	434 ( 43.1%)
- mind. 1x Non-Opioide (11)	146 ( 44.8%)	149 ( 40.8%)	133 ( 42.1%)	428 ( 42.5%)
- mind. 1x Opioide (12)	5 ( 1.5%)	4 ( 1.1%)	2 ( 0.6%)	11 ( 1.1%)
Anfangszeitraum (2 Wochen)	(N=324)	(N=359)	(N=309)	(N=992)
- mind. 1x Analgetika (1)	81 ( 25.0%)	87 ( 24.2%)	132 ( 42.7%)	300 ( 30.2%)
- mind. 1x Non-Opioide (11)	78 ( 24.1%)	85 ( 23.7%)	132 ( 42.7%)	295 ( 29.7%)
- mind. 1x Opioide (12)	4 ( 1.2%)	2 ( 0.6%)	1 ( 0.3%)	7 ( 0.7%)
Mittlerer Zeitraum (21 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x Analgetika (1)	135 ( 43.1%)	134 ( 38.0%)	180 ( 59.4%)	449 ( 46.3%)
- mind. 1x Non-Opioide (11)	133 ( 42.5%)	132 ( 37.4%)	179 ( 59.1%)	444 ( 45.8%)
- mind. 1x Opioide (12)	6 ( 1.9%)	7 ( 2.0%)	8 ( 2.6%)	21 ( 2.2%)
Abschlusszeitraum (3 Wochen)	(N=319)	(N=360)	(N=307)	(N=986)
- mind. 1x Analgetika (1)	63 ( 19.7%)	80 ( 22.2%)	117 ( 38.1%)	260 ( 26.4%)
- mind. 1x Non-Opioide (11)	61 ( 19.1%)	80 ( 22.2%)	114 ( 37.1%)	255 ( 25.9%)
- mind. 1x Opioide (12)	4 ( 1.3%)	1 ( 0.3%)	5 ( 1.6%)	10 ( 1.0%)
Gesamtzeitraum (26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x Analgetika (1)	151 ( 48.2%)	151 ( 42.8%)	199 ( 65.7%)	501 ( 51.7%)
- mind. 1x Non-Opioide (11)	149 ( 47.6%)	149 ( 42.2%)	198 ( 65.3%)	496 ( 51.2%)
- mind. 1x Opioide (12)	6 ( 1.9%)	7 ( 2.0%)	9 ( 3.0%)	22 ( 2.3%)

es wurden nur primäre Schmerzmittel einbezogen (gegen gonarthrosebedingte Schmerzen)

Gels/Salben/Cremes etc. wurden hier nicht berücksichtigt (nur orale oder rektale Einnahme von Schmerzmitteln)

Anfangszeitraum: 1.-2. Woche, mittlerer Zeitraum: 3.-23. Woche, Abschlusszeitraum: 24.-26. Woche, Gesamtzeitraum: 1.-26. Woche

Analgetika werden in Non-Opioide oder Opioide klassifiziert.

Tabelle 9-26: Population FAS: Oraler Diclofenac- oder Rofecoxib-Verbrauch

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Vor der Studie (4 Wochen)	(N=326)	(N=365)	(N=316)	(N=1007)
- mind. 1x D oder R	107 ( 32.8%)	103 ( 28.2%)	100 ( 31.6%)	310 ( 30.8%)
- Tage/Woche*	3.2	3.2	3.1	3.2
- Dosis/Woche*§	2.1	1.8	1.8	1.9
- weder D noch R	219 ( 67.2%)	262 ( 71.8%)	216 ( 68.4%)	697 ( 69.2%)
Anfangszeitraum (2 Wochen)	(N=324)	(N=359)	(N=309)	(N=992)
- mind. 1x D oder R	65 ( 20.1%)	66 ( 18.4%)	114 ( 36.9%)	245 ( 24.7%)
- Tage/Woche*	4.2	4.4	4.5	4.4
- Dosis/Woche*§	2.8	3.0	3.0	3.0
- weder D noch R	259 ( 79.9%)	293 ( 81.6%)	195 ( 63.1%)	747 ( 75.3%)
Mittlerer Zeitraum (21 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x D oder R	96 ( 30.7%)	98 ( 27.8%)	150 ( 49.5%)	344 ( 35.5%)
- Tage/Woche*	1.4	1.6	2.1	1.8
- Dosis/Woche*§	0.9	1.1	1.3	1.1
- weder D noch R	217 ( 69.3%)	255 ( 72.2%)	153 ( 50.5%)	625 ( 64.5%)
Abschlusszeitraum (3 Wochen)	(N=319)	(N=360)	(N=307)	(N=986)
- mind. 1x D oder R	46 ( 14.4%)	55 ( 15.3%)	83 ( 27.0%)	184 ( 18.7%)
- Tage/Woche*	3.1	4.2	4.1	3.9
- Dosis/Woche*§	1.9	2.5	2.7	2.4
- weder D noch R	273 ( 85.6%)	305 ( 84.7%)	224 ( 73.0%)	802 ( 81.3%)
Gesamtzeitraum (26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- mind. 1x D oder R	112 ( 35.8%)	113 ( 32.0%)	171 ( 56.4%)	396 ( 40.9%)
- Tage/Woche*	1.3	1.6	1.9	1.6
- Dosis/Woche*§	0.8	1.0	1.2	1.0
- weder D noch R	201 ( 64.2%)	240 ( 68.0%)	132 ( 43.6%)	573 ( 59.1%)

D=Diclofenac, R=Rofecoxib

\* Mittelwert von den Pat., die Diclofenac oder Rofecoxib eingenommen haben

§ Einheit der Dosis pro Woche = 150mg Diclofenac oral oder 25mg Rofecoxib oral.

es wurden nur Patienten berücksichtigt, von denen das Interview des entsprechenden Zeitraums vorlag

Anfangszeitraum: 1.-2. Woche, mittlerer Zeitraum: 3.-23. Woche, Abschlusszeitraum: 24.-26. Woche, Gesamtzeitraum: 1.-26. Woche

Tabelle 9-27: Population FAS: Anzahl Patienten mit Dosisüberschreitung

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Vor der Studie(4 Wochen)	(N=326)	(N=365)	(N=316)	(N=1007)
- Diclofenac	5 ( 1.5%)	2 ( 0.5%)	3 ( 0.9%)	10 ( 1.0%)
- Rofecoxib	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	2 ( 0.2%)
- Ibuprofen	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
- D oder R	6 ( 1.8%)	2 ( 0.5%)	4 ( 1.3%)	12 ( 1.2%)
- D, R oder I	6 ( 1.8%)	2 ( 0.5%)	4 ( 1.3%)	12 ( 1.2%)
Anfangszeitraum(2 Wochen)	(N=324)	(N=359)	(N=309)	(N=992)
- Diclofenac	1 ( 0.3%)	2 ( 0.6%)	4 ( 1.3%)	7 ( 0.7%)
- Rofecoxib	1 ( 0.3%)	3 ( 0.8%)	3 ( 1.0%)	7 ( 0.7%)
- Ibuprofen	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.3%)	1 ( 0.1%)
- D oder R	2 ( 0.6%)	5 ( 1.4%)	7 ( 2.3%)	14 ( 1.4%)
- D, R oder I	2 ( 0.6%)	5 ( 1.4%)	8 ( 2.6%)	15 ( 1.5%)
Mittlerer Zeitraum(21 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- Diclofenac	5 ( 1.6%)	4 ( 1.1%)	6 ( 2.0%)	15 ( 1.5%)
- Rofecoxib	5 ( 1.6%)	4 ( 1.1%)	9 ( 3.0%)	18 ( 1.9%)
- Ibuprofen	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.7%)	3 ( 0.3%)
- D oder R	10 ( 3.2%)	7 ( 2.0%)	15 ( 5.0%)	32 ( 3.3%)
- D, R oder I	11 ( 3.5%)	7 ( 2.0%)	16 ( 5.3%)	34 ( 3.5%)
Abschlusszeitraum(3 Wochen)	(N=319)	(N=360)	(N=307)	(N=986)
- Diclofenac	1 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)	4 ( 1.3%)	6 ( 0.6%)
- Rofecoxib	1 ( 0.3%)	3 ( 0.8%)	4 ( 1.3%)	8 ( 0.8%)
- Ibuprofen	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
- D oder R	2 ( 0.6%)	4 ( 1.1%)	8 ( 2.6%)	14 ( 1.4%)
- D, R oder I	2 ( 0.6%)	4 ( 1.1%)	8 ( 2.6%)	14 ( 1.4%)
Gesamtzeitraum(26 Wochen)	(N=313)	(N=353)	(N=303)	(N=969)
- Diclofenac	6 ( 1.9%)	4 ( 1.1%)	10 ( 3.3%)	20 ( 2.1%)
- Rofecoxib	5 ( 1.6%)	5 ( 1.4%)	10 ( 3.3%)	20 ( 2.1%)
- Ibuprofen	1 ( 0.3%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.7%)	3 ( 0.3%)
- D oder R	11 ( 3.5%)	8 ( 2.3%)	20 ( 6.6%)	39 ( 4.0%)
- D, R oder I	12 ( 3.8%)	8 ( 2.3%)	21 ( 6.9%)	41 ( 4.2%)

D = Diclofenac, R = Rofecoxib

Maximale Tagesdosis von Diclofenac: 150mg, Refecoxib: 25 mg, Ibuprofen: 1800mg

es wurden nur primäre Schmerzmittel einbezogen (gegen gonarthrosebedingte Schmerzen)

es wurden nur Patienten berücksichtigt, von denen das Interview des entsprechenden Zeitraums vorlag

Anfangszeitraum: 1.-2. Woche, mittlerer Zeitraum: 3.-23. Woche, Abschlusszeitraum: 24.-26. Woche, Gesamtzeitraum: 1.-26. Woche

**Tabelle 9-28: Population FAS: Arbeitsunfähigkeit bei Baseline- und Abschluss-Interview**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Baseline Arbeitsverhältnis</b>				
- nein	245 ( 75.2%)	273 ( 74.8%)	224 ( 70.9%)	742 ( 73.7%)
- ja	81 ( 24.8%)	92 ( 25.2%)	92 ( 29.1%)	265 ( 26.3%)
<b>Anzahl Tage Arbeitsunfähigkeit</b>				
- N	72	81	73	226
- Mean +/- SD	6.3 +/-15.3	3.6 +/-9.5	3.9 +/-11.7	4.5 +/-12.3
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 24.0	0.0, 0.0, 0.0, 17.0	0.0, 0.0, 0.0, 26.0
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 50.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0
<b>Abschluss Arbeitsverhältnis</b>				
- nein	241 ( 75.8%)	278 ( 77.2%)	224 ( 73.0%)	743 ( 75.4%)
- ja	77 ( 24.2%)	82 ( 22.8%)	83 ( 27.0%)	242 ( 24.6%)
- missing	8	5	9	22
<b>Anzahl Tage Arbeitsunfähigkeit</b>				
- N	62	74	74	210
- Mean +/- SD	5.6 +/-18.4	1.7 +/-7.5	2.9 +/-8.6	3.3 +/-12.1
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 14.0	0.0, 0.0, 0.0, 25.0	0.0, 0.0, 0.0, 21.0
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 45.0	0.0, 49.0	0.0, 90.0

Tabelle 9-29: Population FAS: Rentenstatus bei Baseline- und Abschluss-Interview

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
<b>Baseline Rente</b>				
- keine Rente	125 ( 38.3%)	126 ( 34.5%)	125 ( 39.7%)	376 ( 37.4%)
- Rentenantrag gestellt	3 ( 0.9%)	9 ( 2.5%)	4 ( 1.3%)	16 ( 1.6%)
- Rente auf Zeit	6 ( 1.8%)	5 ( 1.4%)	4 ( 1.3%)	15 ( 1.5%)
- endgültige Rente	192 ( 58.9%)	225 ( 61.6%)	182 ( 57.8%)	599 ( 59.5%)
- missing	0	0	1	1
<b>Rente seit [Monate]</b>				
- N	197	228	187	612
- Mean +/- SD	107.6 +/-79.8	111.3 +/-103.6	108.8 +/-77.7	109.4 +/-88.7
- p5, p25, p75, p95	10.0, 48.0, 146.0, 276.0	14.0, 49.0, 147.5, 249.0	9.0, 47.0, 160.0, 243.0	12.0, 48.5, 149.0, 249.0
- Median	92.0	93.5	98.0	94.5
- Min, Max	-1.0, 432.0	1.0, 1239.0	0.0, 476.0	-1.0, 1239.0
<b>Abschluss Rente</b>				
- keine Rente	111 ( 34.9%)	114 ( 31.7%)	118 ( 38.4%)	343 ( 34.8%)
- Rentenantrag gestellt	14 ( 4.4%)	7 ( 1.9%)	6 ( 2.0%)	27 ( 2.7%)
- Rente auf Zeit	12 ( 3.8%)	5 ( 1.4%)	5 ( 1.6%)	22 ( 2.2%)
- endgültige Rente	181 ( 56.9%)	234 ( 65.0%)	178 ( 58.0%)	593 ( 60.2%)
- missing	8	5	9	22
<b>Rente seit [Monate]</b>				
- N	192	237	181	610
- Mean +/- SD	119.0 +/-86.1	111.7 +/-79.8	109.4 +/-77.7	113.3 +/-81.2
- p5, p25, p75, p95	15.0, 53.0, 164.0, 285.0	6.0, 54.0, 153.0, 280.0	11.0, 49.0, 148.0, 247.0	10.0, 53.0, 155.0, 262.0
- Median	105.0	100.0	99.0	100.5
- Min, Max	1.0, 443.0	0.0, 467.0	-3.0, 525.0	-3.0, 525.0

Tabelle 9-30: Population FAS: Responderanalyse

	Therapieversager N=726	Therapieerfolg N=281	Total N=1007
<b>Geschlecht</b>			
- männlich	233 ( 32.1%)	81 ( 28.8%)	314 ( 31.2%)
- weiblich	493 ( 67.9%)	200 ( 71.2%)	693 ( 68.8%)
<b>Alter [Jahre]</b>			
- N	726	281	1007
- Mean +/- SD	62.7 +/-10.2	63.1 +/-9.7	62.8 +/-10.1
- p5, p25, p75, p95	45.0, 55.0, 70.0, 78.0	44.0, 57.0, 69.0, 77.0	45.0, 56.0, 70.0, 78.0
- Median	64.0	65.0	64.0
- Min, Max	23.0, 87.0	21.0, 89.0	21.0, 89.0
<b>BMI</b>			
- N	722	278	1000
- Mean +/- SD	29.7 +/-5.0	29.3 +/-4.7	29.6 +/-4.9
- p5, p25, p75, p95	22.8, 26.3, 32.0, 39.0	22.7, 26.2, 31.6, 37.9	22.8, 26.2, 32.0, 38.7
- Median	29.3	28.5	29.0
- Min, Max	20.1, 55.3	20.5, 46.9	20.1, 55.3
<b>Beide Knie</b>			
- nein	463 ( 64.8%)	210 ( 75.8%)	673 ( 67.9%)
- ja	251 ( 35.2%)	67 ( 24.2%)	318 ( 32.1%)
- missing	12	4	16
<b>Schmerzdauer [Mon.]</b>			
- N	720	281	1001
- Mean +/- SD	67.1 +/-71.5	60.3 +/-69.7	65.2 +/-71.0
- p5, p25, p75, p95	8.0, 19.0, 96.0, 228.0	7.0, 14.0, 84.0, 216.0	7.0, 18.0, 96.0, 216.0
- Median	39.0	36.0	36.0
- Min, Max	1.0, 660.0	1.0, 480.0	1.0, 660.0
<b>Kellgren</b>			
- 2	432 ( 60.3%)	198 ( 70.7%)	630 ( 63.3%)
- 3	284 ( 39.7%)	82 ( 29.3%)	366 ( 36.7%)
- missing	10	1	11
<b>Baseline WOMAC Score</b>			
- N	725	281	1006
- Mean +/- SD	5.5 +/-1.5	5.6 +/-1.5	5.5 +/-1.5
- p5, p25, p75, p95	3.3, 4.3, 6.6, 8.3	3.3, 4.4, 6.6, 8.2	3.3, 4.3, 6.6, 8.3
- Median	5.4	5.4	5.4
- Min, Max	3.0, 10.0	3.0, 9.7	3.0, 10.0
<b>Therapiegruppe</b>			
- TCM	213 ( 29.3%)	113 ( 40.2%)	326 ( 32.4%)
- Sham	229 ( 31.5%)	136 ( 48.4%)	365 ( 36.2%)
- Standard	284 ( 39.1%)	32 ( 11.4%)	316 ( 31.4%)
<b>Min. 1 AU-Tag</b>			
- nein	155 ( 76.7%)	59 ( 79.7%)	214 ( 77.5%)
- ja	47 ( 23.3%)	15 ( 20.3%)	62 ( 22.5%)
- missing	524	207	731
<b>Krankengymnastik (lt. Interview)</b>			
- N	363	99	462
- Mean +/- SD	10.0 +/-7.5	8.4 +/-4.9	9.7 +/-7.0
- p5, p25, p75, p95	4.0, 6.0, 12.0, 24.0	5.0, 6.0, 10.0, 20.0	5.0, 6.0, 12.0, 24.0
- Median	6.0	6.0	6.0
- Min, Max	1.0, 70.0	2.0, 27.0	1.0, 70.0

Tabelle 9-31: Population FAS: WOMAC nach 3 und 6 Monaten

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Erfolg WOMAC 3 Monate					
- nein	158 ( 48.5%)	186 ( 51.0%)	231 ( 73.1%)	575 ( 57.1%)	<.001
- ja	168 ( 51.5%)	179 ( 49.0%)	85 ( 26.9%)	432 ( 42.9%)	
Erfolg WOMAC 6 Monate					
- nein	153 ( 46.9%)	179 ( 49.0%)	224 ( 70.9%)	556 ( 55.2%)	<.001
- ja	173 ( 53.1%)	186 ( 51.0%)	92 ( 29.1%)	451 ( 44.8%)	
WOMAC nach 3 Monaten					
- N	314	358	309	981	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	3.7 +/-2.1	4.6 +/-2.2	3.9 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.7, 7.2	0.6, 2.2, 5.0, 7.6	1.2, 3.1, 6.1, 8.1	0.6, 2.3, 5.3, 7.7	
- Median	3.3	3.2	4.7	3.7	
- Min, Max	0.0, 9.2	0.0, 9.7	0.0, 10.0	0.0, 10.0	
WOMAC nach 6 Monaten					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	3.3 +/-2.0	3.6 +/-2.2	4.4 +/-2.2	3.7 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.6, 7.0	0.4, 1.7, 5.0, 8.0	0.8, 2.7, 6.0, 7.9	0.4, 2.1, 5.2, 7.6	
- Median	3.2	3.3	4.5	3.6	
- Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.9	0.0, 9.6	0.0, 9.9	

stets: wenn missing dann failure



Tabelle 9-32: Population FAS: WOMAC Subskalen

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>WOMAC nach 3 Monaten</b>					
WOMAC-Score					
- N	314	358	309	981	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	3.7 +/-2.1	4.6 +/-2.2	3.9 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.7, 7.2	0.6, 2.2, 5.0, 7.6	1.2, 3.1, 6.1, 8.1	0.6, 2.3, 5.3, 7.7	.
- Median	3.3	3.2	4.7	3.7	.
- Min, Max	0.0, 9.2	0.0, 9.7	0.0, 10.0	0.0, 10.0	.
Schmerz					
- N	315	358	309	982	<.001
- Mean +/- SD	3.1 +/-2.0	3.4 +/-2.2	4.4 +/-2.3	3.6 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.6, 4.2, 6.8	0.4, 1.8, 4.8, 7.4	0.6, 2.6, 6.0, 8.2	0.4, 2.0, 5.0, 7.6	.
- Median	3.0	2.9	4.2	3.4	.
- Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	.
Steifigkeit					
- N	315	358	309	982	<.001
- Mean +/- SD	3.6 +/-2.4	3.9 +/-2.3	4.8 +/-2.5	4.1 +/-2.4	.
- p5, p25, p75, p95	0.0, 2.0, 5.0, 8.0	0.0, 2.5, 5.0, 8.5	0.0, 3.0, 6.5, 9.0	0.0, 2.5, 6.0, 8.5	.
- Median	3.5	3.5	5.0	4.0	.
- Min, Max	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	.
Funktionalität					
- N	314	358	309	981	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	3.8 +/-2.2	4.8 +/-2.2	4.0 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	0.3, 1.9, 4.8, 7.2	0.6, 2.1, 5.2, 7.6	1.0, 3.2, 6.3, 8.4	0.6, 2.2, 5.5, 7.8	.
- Median	3.2	3.4	4.9	3.8	.
- Min, Max	0.0, 9.5	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	.
<b>WOMAC nach 6 Monaten</b>					
WOMAC-Score					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	3.3 +/-2.0	3.6 +/-2.2	4.4 +/-2.2	3.7 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.6, 7.0	0.4, 1.7, 5.0, 8.0	0.8, 2.7, 6.0, 7.9	0.4, 2.1, 5.2, 7.6	.
- Median	3.2	3.3	4.5	3.6	.
- Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.9	0.0, 9.6	0.0, 9.9	.
Schmerz					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	3.0 +/-2.0	3.3 +/-2.2	4.1 +/-2.2	3.4 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	0.0, 1.4, 4.0, 7.0	0.0, 1.6, 4.6, 7.5	0.6, 2.4, 5.6, 7.8	0.2, 1.8, 5.0, 7.4	.
- Median	3.0	3.0	4.0	3.2	.
- Min, Max	0.0, 8.4	0.0, 9.6	0.0, 10.0	0.0, 10.0	.
Steifigkeit					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	3.5 +/-2.2	3.7 +/-2.4	4.6 +/-2.5	3.9 +/-2.4	.
- p5, p25, p75, p95	0.0, 2.0, 5.0, 7.5	0.0, 2.0, 5.5, 8.3	0.0, 3.0, 6.5, 9.0	0.0, 2.0, 6.0, 8.0	.
- Median	3.0	3.5	4.5	3.5	.
- Min, Max	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0	.
Funktionalität					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.1	3.7 +/-2.3	4.5 +/-2.3	3.9 +/-2.3	.
- p5, p25, p75, p95	0.0, 1.9, 4.7, 7.2	0.5, 1.8, 5.2, 8.0	0.6, 2.9, 6.2, 8.2	0.4, 2.1, 5.4, 7.9	.
- Median	3.2	3.5	4.7	3.7	.
- Min, Max	0.0, 8.9	0.0, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0	.

Tabelle 9-33: Population FAS: WOMAC Differenzen, 3 und 6 Monate zu Baseline

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>3 Mon.-Baseline WOMAC</b>					
WOMAC-Score					
- N	314	358	308	980	<.001
- Mean +/- SD	-2.1 +/-2.0	-1.9 +/-2.2	-0.9 +/-1.9	-1.6 +/-2.1	.
- p5, p25, p75, p95	-5.9, -3.4, -0.6, 1.1	-5.6, -3.2, -0.4, 1.3	-4.0, -2.1, 0.4, 2.0	-5.5, -2.9, -0.2, 1.6	.
- Median	-2.1	-1.8	-0.7	-1.6	.
- Min, Max	-7.2, 4.0	-8.7, 5.0	-7.2, 4.7	-8.7, 5.0	.
Schmerz					
- N	315	358	308	981	<.001
- Mean +/- SD	-2.2 +/-2.1	-1.9 +/-2.3	-0.8 +/-2.1	-1.7 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	-6.0, -3.4, -0.8, 1.4	-6.0, -3.4, -0.4, 1.6	-4.6, -2.0, 0.4, 2.4	-5.4, -3.0, 0.0, 2.0	.
- Median	-2.2	-1.8	-0.6	-1.6	.
- Min, Max	-7.8, 3.2	-8.0, 4.6	-8.2, 5.0	-8.2, 5.0	.
Steifigkeit					
- N	315	358	308	981	<.001
- Mean +/- SD	-2.1 +/-2.5	-1.9 +/-2.5	-1.0 +/-2.5	-1.6 +/-2.6	.
- p5, p25, p75, p95	-6.5, -3.5, -0.5, 2.0	-6.5, -3.5, 0.0, 1.5	-5.0, -2.5, 0.5, 3.0	-6.0, -3.5, 0.0, 2.0	.
- Median	-2.0	-1.5	-1.0	-1.5	.
- Min, Max	-10.0, 6.0	-9.5, 6.0	-9.5, 8.0	-10.0, 8.0	.
Funktionalität					
- N	314	358	308	980	<.001
- Mean +/- SD	-2.1 +/-2.1	-1.9 +/-2.2	-0.9 +/-1.9	-1.6 +/-2.1	.
- p5, p25, p75, p95	-5.8, -3.4, -0.6, 1.1	-5.8, -3.2, -0.4, 1.5	-4.5, -2.1, 0.4, 1.9	-5.4, -2.9, -0.1, 1.6	.
- Median	-2.1	-1.8	-0.7	-1.5	.
- Min, Max	-8.1, 3.8	-8.6, 4.5	-7.3, 4.4	-8.6, 4.5	.
<b>6 Mon.-Baseline WOMAC</b>					
WOMAC-Score					
- N	318	360	306	984	<.001
- Mean +/- SD	-2.2 +/-2.1	-2.0 +/-2.2	-1.1 +/-2.1	-1.8 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	-6.0, -3.6, -0.8, 1.0	-6.0, -3.4, -0.3, 1.6	-4.8, -2.2, 0.3, 1.8	-5.8, -3.2, -0.2, 1.5	.
- Median	-2.2	-2.1	-0.8	-1.7	.
- Min, Max	-7.2, 3.7	-7.9, 4.5	-7.7, 5.6	-7.9, 5.6	.
Schmerz					
- N	318	360	306	984	<.001
- Mean +/- SD	-2.2 +/-2.1	-2.0 +/-2.3	-1.1 +/-2.2	-1.8 +/-2.3	.
- p5, p25, p75, p95	-5.8, -3.5, -0.6, 1.0	-6.1, -3.6, -0.4, 1.6	-5.2, -2.4, 0.4, 2.0	-5.6, -3.4, -0.2, 1.8	.
- Median	-2.2	-2.0	-0.6	-1.8	.
- Min, Max	-8.0, 3.4	-7.6, 4.8	-8.2, 6.0	-8.2, 6.0	.
Steifigkeit					
- N	318	360	306	984	<.001
- Mean +/- SD	-2.2 +/-2.5	-2.0 +/-2.7	-1.1 +/-2.7	-1.8 +/-2.6	.
- p5, p25, p75, p95	-6.5, -4.0, -0.5, 1.5	-6.5, -3.5, 0.0, 2.3	-6.0, -2.5, 0.5, 2.5	-6.5, -3.5, 0.0, 2.0	.
- Median	-2.0	-2.0	-1.0	-1.5	.
- Min, Max	-10.0, 6.0	-10.0, 5.0	-10.0, 8.0	-10.0, 8.0	.
Funktionalität					
- N	318	360	306	984	<.001
- Mean +/- SD	-2.1 +/-2.2	-1.9 +/-2.3	-1.1 +/-2.1	-1.7 +/-2.2	.
- p5, p25, p75, p95	-6.1, -3.4, -0.7, 1.1	-6.2, -3.3, -0.4, 1.7	-4.9, -2.4, 0.4, 1.7	-5.7, -3.1, 0.0, 1.5	.
- Median	-2.2	-1.9	-0.8	-1.7	.
- Min, Max	-8.2, 3.8	-8.3, 4.3	-7.7, 3.7	-8.3, 4.3	.

Tabelle 9-34: Population FAS: WOMAC nach 3 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>Erfolg WOMAC 3 Monate:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- nein	158 ( 48.5%)	186 ( 51.0%)	344 ( 49.8%)	0.513
- ja	168 ( 51.5%)	179 ( 49.0%)	347 ( 50.2%)	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	186 ( 51.0%)	231 ( 73.1%)	417 ( 61.2%)	<.001
- ja	179 ( 49.0%)	85 ( 26.9%)	264 ( 38.8%)	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	158 ( 48.5%)	231 ( 73.1%)	389 ( 60.6%)	<.001
- ja	168 ( 51.5%)	85 ( 26.9%)	253 ( 39.4%)	
<b>WOMAC nach 3 Monaten:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	314	358	672	0.132
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	3.7 +/-2.1	3.5 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.7, 7.2	0.6, 2.2, 5.0, 7.6	0.4, 2.1, 4.9, 7.5	
- Median	3.3	3.2	3.2	
- Min, Max	0.0, 9.2	0.0, 9.7	0.0, 9.7	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	358	309	667	<.001
- Mean +/- SD	3.7 +/-2.1	4.6 +/-2.2	4.1 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.6, 2.2, 5.0, 7.6	1.2, 3.1, 6.1, 8.1	0.7, 2.4, 5.7, 7.9	
- Median	3.2	4.7	4.0	
- Min, Max	0.0, 9.7	0.0, 10.0	0.0, 10.0	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	314	309	623	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	4.6 +/-2.2	4.0 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.7, 7.2	1.2, 3.1, 6.1, 8.1	0.5, 2.3, 5.5, 7.7	
- Median	3.3	4.7	4.0	
- Min, Max	0.0, 9.2	0.0, 10.0	0.0, 10.0	

Tabelle 9-35: Population FAS: WOMAC nach 6 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>Erfolg WOMAC 6 Monate:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- nein	153 ( 46.9%)	179 ( 49.0%)	332 ( 48.0%)	0.580
- ja	173 ( 53.1%)	186 ( 51.0%)	359 ( 52.0%)	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	179 ( 49.0%)	224 ( 70.9%)	403 ( 59.2%)	<.001
- ja	186 ( 51.0%)	92 ( 29.1%)	278 ( 40.8%)	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	153 ( 46.9%)	224 ( 70.9%)	377 ( 58.7%)	<.001
- ja	173 ( 53.1%)	92 ( 29.1%)	265 ( 41.3%)	
<b>WOMAC nach 6 Monaten:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	318	360	678	0.184
- Mean +/- SD	3.3 +/-2.0	3.6 +/-2.2	3.4 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.6, 7.0	0.4, 1.7, 5.0, 8.0	0.3, 1.8, 4.8, 7.4	
- Median	3.2	3.3	3.2	
- Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.9	0.0, 9.9	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	360	307	667	<.001
- Mean +/- SD	3.6 +/-2.2	4.4 +/-2.2	4.0 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.4, 1.7, 5.0, 8.0	0.8, 2.7, 6.0, 7.9	0.6, 2.2, 5.6, 8.0	
- Median	3.3	4.5	3.8	
- Min, Max	0.0, 9.9	0.0, 9.6	0.0, 9.9	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	318	307	625	<.001
- Mean +/- SD	3.3 +/-2.0	4.4 +/-2.2	3.8 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.8, 4.6, 7.0	0.8, 2.7, 6.0, 7.9	0.4, 2.2, 5.3, 7.6	
- Median	3.2	4.5	3.7	
- Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.6	0.0, 9.6	

**Tabelle 9-36: Population PP: WOMAC nach 3 und 6 Monaten**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
Erfolg WOMAC 3 Monate					
- nein	87 ( 43.5%)	102 ( 45.7%)	133 ( 70.7%)	322 ( 52.7%)	<.001
- ja	113 ( 56.5%)	121 ( 54.3%)	55 ( 29.3%)	289 ( 47.3%)	
Erfolg WOMAC 6 Monate					
- nein	80 ( 40.0%)	97 ( 43.5%)	133 ( 70.7%)	310 ( 50.7%)	<.001
- ja	120 ( 60.0%)	126 ( 56.5%)	55 ( 29.3%)	301 ( 49.3%)	
WOMAC nach 3 Monaten					
- N	195	222	187	604	<.001
- Mean +/- SD	3.2 +/-1.9	3.4 +/-2.0	4.5 +/-2.1	3.7 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.7, 4.4, 6.9	0.6, 2.1, 4.8, 7.1	1.3, 3.0, 6.0, 7.7	0.6, 2.1, 5.0, 7.3	
- Median	3.0	3.0	4.5	3.5	
- Min, Max	0.0, 8.7	0.0, 9.2	0.0, 10.0	0.0, 10.0	
WOMAC nach 6 Monaten					
- N	200	223	188	611	<.001
- Mean +/- SD	3.1 +/-1.9	3.3 +/-2.1	4.4 +/-2.0	3.6 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.3, 1.6, 4.2, 7.0	0.4, 1.7, 4.7, 7.4	1.1, 2.7, 5.9, 7.7	0.4, 2.0, 5.0, 7.4	
- Median	3.1	2.9	4.5	3.4	
- Min, Max	0.0, 8.0	0.0, 9.1	0.0, 9.5	0.0, 9.5	

Tabelle 9-37: Population PP: WOMAC nach 3 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>Erfolg WOMAC 3 Monate:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- nein	87 ( 43.5%)	102 ( 45.7%)	189 ( 44.7%)	0.644
- ja	113 ( 56.5%)	121 ( 54.3%)	234 ( 55.3%)	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	102 ( 45.7%)	133 ( 70.7%)	235 ( 57.2%)	<.001
- ja	121 ( 54.3%)	55 ( 29.3%)	176 ( 42.8%)	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	87 ( 43.5%)	133 ( 70.7%)	220 ( 56.7%)	<.001
- ja	113 ( 56.5%)	55 ( 29.3%)	168 ( 43.3%)	
<b>WOMAC nach 3 Monaten:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	195	222	417	0.251
- Mean +/- SD	3.2 +/-1.9	3.4 +/-2.0	3.3 +/-2.0	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.7, 4.4, 6.9	0.6, 2.1, 4.8, 7.1	0.4, 1.9, 4.6, 7.1	
- Median	3.0	3.0	3.0	
- Min, Max	0.0, 8.7	0.0, 9.2	0.0, 9.2	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	222	187	409	<.001
- Mean +/- SD	3.4 +/-2.0	4.5 +/-2.1	3.9 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.6, 2.1, 4.8, 7.1	1.3, 3.0, 6.0, 7.7	0.8, 2.3, 5.4, 7.5	
- Median	3.0	4.5	3.8	
- Min, Max	0.0, 9.2	0.0, 10.0	0.0, 10.0	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	195	187	382	<.001
- Mean +/- SD	3.2 +/-1.9	4.5 +/-2.1	3.8 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.2, 1.7, 4.4, 6.9	1.3, 3.0, 6.0, 7.7	0.6, 2.2, 5.2, 7.5	
- Median	3.0	4.5	3.7	
- Min, Max	0.0, 8.7	0.0, 10.0	0.0, 10.0	

Tabelle 9-38: Population PP: WOMAC nach 6 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>Erfolg WOMAC 6 Monate:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- nein	80 ( 40.0%)	97 ( 43.5%)	177 ( 41.8%)	0.467
- ja	120 ( 60.0%)	126 ( 56.5%)	246 ( 58.2%)	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	97 ( 43.5%)	133 ( 70.7%)	230 ( 56.0%)	<.001
- ja	126 ( 56.5%)	55 ( 29.3%)	181 ( 44.0%)	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- nein	80 ( 40.0%)	133 ( 70.7%)	213 ( 54.9%)	<.001
- ja	120 ( 60.0%)	55 ( 29.3%)	175 ( 45.1%)	
<b>WOMAC nach 6 Monaten:</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	200	223	423	0.490
- Mean +/- SD	3.1 +/-1.9	3.3 +/-2.1	3.2 +/-2.0	
- p5, p25, p75, p95	0.3, 1.6, 4.2, 7.0	0.4, 1.7, 4.7, 7.4	0.3, 1.7, 4.5, 7.1	
- Median	3.1	2.9	3.0	
- Min, Max	0.0, 8.0	0.0, 9.1	0.0, 9.1	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	223	188	411	<.001
- Mean +/- SD	3.3 +/-2.1	4.4 +/-2.0	3.8 +/-2.2	
- p5, p25, p75, p95	0.4, 1.7, 4.7, 7.4	1.1, 2.7, 5.9, 7.7	0.7, 2.1, 5.5, 7.6	
- Median	2.9	4.5	3.7	
- Min, Max	0.0, 9.1	0.0, 9.5	0.0, 9.5	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	200	188	388	<.001
- Mean +/- SD	3.1 +/-1.9	4.4 +/-2.0	3.7 +/-2.1	
- p5, p25, p75, p95	0.3, 1.6, 4.2, 7.0	1.1, 2.7, 5.9, 7.7	0.5, 2.1, 5.1, 7.4	
- Median	3.1	4.5	3.6	
- Min, Max	0.0, 8.0	0.0, 9.5	0.0, 9.5	

Tabelle 9-39: Population FAS: Erfolg nach Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Erfolg GPA					
6 Wochen					
- nein	86 ( 26.7%)	121 ( 33.8%)	162 ( 52.8%)	369 ( 37.4%)	<.001
- ja	236 ( 73.3%)	237 ( 66.2%)	145 ( 47.2%)	618 ( 62.6%)	
- missing	4	7	9	20	
3 Monate					
- nein	94 ( 29.9%)	129 ( 36.1%)	164 ( 53.4%)	387 ( 39.6%)	<.001
- ja	220 ( 70.1%)	228 ( 63.9%)	143 ( 46.6%)	591 ( 60.4%)	
- missing	12	8	9	29	
6 Monate					
- nein	86 ( 27.0%)	135 ( 37.5%)	162 ( 52.9%)	383 ( 38.9%)	<.001
- ja	233 ( 73.0%)	225 ( 62.5%)	144 ( 47.1%)	602 ( 61.1%)	
- missing	7	5	10	22	

1-3 = Erfolg, 4-6 = Misserfolg

Tabelle 9-40: Population FAS: Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten

	1	2	3	4	5	6	Total
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- TCM	22	105	109	53	17	16	322
- Sham	28	87	122	56	42	23	358
- Standard	8	49	88	61	56	45	307
- Total	58	241	319	170	115	84	987
<b>GPA 3 Monate</b>							
- TCM	28	101	91	52	26	16	314
- Sham	23	101	104	54	41	34	357
- Standard	7	44	92	68	56	40	307
- Total	58	246	287	174	123	90	978
<b>GPA 6 Monate</b>							
- TCM	29	99	105	51	23	12	319
- Sham	24	108	93	58	39	38	360
- Standard	13	39	92	69	61	32	306
- Total	66	246	290	178	123	82	985



Tabelle 9-41: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit

	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	17	25	12	0	2	1	57
- 2	28	119	58	17	10	5	237
- 3	6	69	141	55	26	15	312
- 4	1	19	52	58	27	12	169
- 5	1	7	13	26	36	27	110
- 6	3	4	9	15	21	29	81
- Total	56	243	285	171	122	89	966
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	25	26	1	2	1	2	57
- 2	24	133	62	19	4	2	244
- 3	11	63	141	51	13	7	286
- 4	2	10	56	58	35	13	174
- 5	1	6	17	34	44	20	122
- 6	1	5	9	14	23	36	88
- Total	64	243	286	178	120	80	971
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	14	25	12	4	2	0	57
- 2	33	103	70	17	11	5	239
- 3	12	74	120	65	26	16	313
- 4	2	30	52	45	28	13	170
- 5	3	7	18	31	30	22	111
- 6	1	4	15	12	24	24	80
- Total	65	243	287	174	121	80	970

Tabelle 9-42: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der TCM-Gruppe

TCM	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	11	6	4	0	1	0	22
- 2	13	51	24	9	3	2	102
- 3	2	29	40	20	8	5	104
- 4	1	11	16	15	7	3	53
- 5	0	2	3	4	2	3	14
- 6	1	1	4	3	5	2	16
- Total	28	100	91	51	26	15	311
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	13	13	0	1	1	0	28
- 2	11	58	26	5	1	0	101
- 3	4	18	47	16	5	1	91
- 4	1	4	22	17	5	3	52
- 5	0	1	5	7	9	4	26
- 6	0	2	2	5	2	4	15
- Total	29	96	102	51	23	12	313
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	7	12	1	1	1	0	22
- 2	16	43	33	7	3	1	103
- 3	3	26	48	20	7	3	107
- 4	2	14	14	14	5	4	53
- 5	1	2	4	3	4	1	15
- 6	0	2	3	4	3	3	15
- Total	29	99	103	49	23	12	315

Tabelle 9-43: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Sham-Gruppe

Sham	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	6	16	4	0	0	1	27
- 2	11	48	18	4	4	1	86
- 3	3	28	58	20	6	5	120
- 4	0	4	18	19	8	7	56
- 5	1	2	4	9	15	10	41
- 6	1	1	1	2	7	10	22
- Total	22	99	103	54	40	34	352
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	8	11	1	0	0	2	22
- 2	10	55	24	9	2	0	100
- 3	3	34	50	14	1	2	104
- 4	1	4	11	22	10	6	54
- 5	0	2	3	10	16	10	41
- 6	0	2	3	3	9	17	34
- Total	22	108	92	58	38	37	355
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	5	11	7	3	1	0	27
- 2	12	41	21	6	4	3	87
- 3	6	40	38	21	10	6	121
- 4	0	9	19	13	8	7	56
- 5	0	4	5	13	9	10	41
- 6	0	1	2	2	6	11	22
- Total	23	106	92	58	38	37	354

Tabelle 9-44: Population FAS: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Standard-Gruppe

Standard	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	0	3	4	0	1	0	8
- 2	4	20	16	4	3	2	49
- 3	1	12	43	15	12	5	88
- 4	0	4	18	24	12	2	60
- 5	0	3	6	13	19	14	55
- 6	1	2	4	10	9	17	43
- Total	6	44	91	66	56	40	303
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	4	2	0	1	0	0	7
- 2	3	20	12	5	1	2	43
- 3	4	11	44	21	7	4	91
- 4	0	2	23	19	20	4	68
- 5	1	3	9	17	19	6	55
- 6	1	1	4	6	12	15	39
- Total	13	39	92	69	59	31	303
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	2	2	4	0	0	0	8
- 2	5	19	16	4	4	1	49
- 3	3	8	34	24	9	7	85
- 4	0	7	19	18	15	2	61
- 5	2	1	9	15	17	11	55
- 6	1	1	10	6	15	10	43
- Total	13	38	92	67	60	31	301

**Tabelle 9-45: Population PP: Erfolg nach Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
<b>Erfolg GPA 6 Wochen</b>					
- nein	51 ( 25.8%)	63 ( 28.6%)	100 ( 53.8%)	214 ( 35.4%)	<.001
- ja	147 ( 74.2%)	157 ( 71.4%)	86 ( 46.2%)	390 ( 64.6%)	
- missing	2	3	2	7	
<b>3 Monate</b>					
- nein	58 ( 29.7%)	71 ( 32.0%)	98 ( 52.4%)	227 ( 37.6%)	<.001
- ja	137 ( 70.3%)	151 ( 68.0%)	89 ( 47.6%)	377 ( 62.4%)	
- missing	5	1	1	7	
<b>6 Monate</b>					
- nein	48 ( 24.0%)	70 ( 31.4%)	102 ( 54.5%)	220 ( 36.1%)	<.001
- ja	152 ( 76.0%)	153 ( 68.6%)	85 ( 45.5%)	390 ( 63.9%)	
- missing	0	0	1	1	

1-3 = Erfolg, 4-6 = Misserfolg

**Tabelle 9-46: Population PP: Global Patient Assessment nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten**

	1	2	3	4	5	6	Total
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- TCM	13	66	68	39	6	6	198
- Sham	17	63	77	33	23	7	220
- Standard	5	29	52	45	33	22	186
- Total	35	158	197	117	62	35	604
<b>GPA 3 Monate</b>							
- TCM	19	65	53	36	17	5	195
- Sham	18	65	68	34	22	15	222
- Standard	3	24	62	46	29	23	187
- Total	40	154	183	116	68	43	604
<b>GPA 6 Monate</b>							
- TCM	22	65	65	25	16	7	200
- Sham	16	79	58	35	23	12	223
- Standard	6	22	57	47	41	14	187
- Total	44	166	180	107	80	33	610

Tabelle 9-47: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit

	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	11	15	7	0	0	1	34
- 2	22	81	33	12	6	3	157
- 3	4	39	93	38	12	8	194
- 4	0	12	39	39	21	6	117
- 5	0	6	5	16	19	16	62
- 6	2	1	4	9	9	9	34
- Total	39	154	181	114	67	43	598
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	19	18	1	0	1	1	40
- 2	15	89	42	6	2	0	154
- 3	7	45	82	36	9	4	183
- 4	2	5	39	37	27	6	116
- 5	0	3	7	22	29	7	68
- 6	0	4	6	6	11	15	42
- Total	43	164	177	107	79	33	603
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	7	18	8	0	2	0	35
- 2	24	66	44	12	8	4	158
- 3	8	53	73	40	17	6	197
- 4	2	22	37	29	21	6	117
- 5	2	3	8	19	20	10	62
- 6	1	3	8	5	11	6	34
- Total	44	165	178	105	79	32	603

Tabelle 9-48: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der TCM-Gruppe

TCM	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	7	4	2	0	0	0	13
- 2	10	35	10	7	2	1	65
- 3	1	17	27	12	6	2	65
- 4	0	7	11	13	6	2	39
- 5	0	1	2	2	1	0	6
- 6	1	1	1	1	2	0	6
- Total	19	65	53	35	17	5	194
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	10	8	0	0	1	0	19
- 2	9	37	17	2	0	0	65
- 3	2	13	27	8	3	0	53
- 4	1	3	15	11	4	2	36
- 5	0	1	2	4	8	2	17
- 6	0	1	1	0	0	3	5
- Total	22	63	62	25	16	7	195
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	3	9	0	0	1	0	13
- 2	13	26	19	5	2	1	66
- 3	3	18	31	9	5	2	68
- 4	2	10	11	8	5	3	39
- 5	1	0	2	1	2	0	6
- 6	0	2	1	1	1	1	6
- Total	22	65	64	24	16	7	198

Tabelle 9-49: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Sham-Gruppe

Sham	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	4	9	2	0	0	1	16
- 2	10	35	12	3	2	1	63
- 3	3	18	38	13	2	3	77
- 4	0	1	13	11	6	2	33
- 5	0	2	1	6	8	6	23
- 6	0	0	1	1	3	2	7
- Total	17	65	67	34	21	15	219
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	7	9	1	0	0	1	18
- 2	5	41	16	2	1	0	65
- 3	2	25	28	11	1	1	68
- 4	1	1	9	13	8	2	34
- 5	0	1	2	7	9	3	22
- 6	0	2	2	2	4	5	15
- Total	15	79	58	35	23	12	222
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	2	9	5	0	1	0	17
- 2	10	31	13	4	3	2	63
- 3	4	29	22	14	6	2	77
- 4	0	6	13	7	5	2	33
- 5	0	3	2	9	5	4	23
- 6	0	0	2	1	3	1	7
- Total	16	78	57	35	23	11	220



Tabelle 9-50: Population PP: Veränderung im Global Patient Assessment über die Zeit in der Standard-Gruppe

Standard	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	0	2	3	0	0	0	5
- 2	2	11	11	2	2	1	29
- 3	0	4	28	13	4	3	52
- 4	0	4	15	15	9	2	45
- 5	0	3	2	8	10	10	33
- 6	1	0	2	7	4	7	21
- Total	3	24	61	45	29	23	185
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 3 Monate</b>							
- 1	2	1	0	0	0	0	3
- 2	1	11	9	2	1	0	24
- 3	3	7	27	17	5	3	62
- 4	0	1	15	13	15	2	46
- 5	0	1	3	11	12	2	29
- 6	0	1	3	4	7	7	22
- Total	6	22	57	47	40	14	186
<b>6 Monate</b>							
<b>GPA 6 Wochen</b>							
- 1	2	0	3	0	0	0	5
- 2	1	9	12	3	3	1	29
- 3	1	6	20	17	6	2	52
- 4	0	6	13	14	11	1	45
- 5	1	0	4	9	13	6	33
- 6	1	1	5	3	7	4	21
- Total	6	22	57	46	40	14	185

Tabelle 9-51: Population FAS: SF-12 Summenskalen nach 3 und 6 Monaten

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
SF-12 nach 3 Monaten				
Körperliche Summenskala				
- N	313	358	307	978
- Mean +/- SD	36.5 +/-9.1	35.5 +/-9.0	32.8 +/-8.6	34.9 +/-9.0
- p5, p25, p75, p95	22.9, 29.5, 43.6, 53.1	21.0, 28.8, 41.9, 51.5	19.8, 26.6, 38.9, 47.6	20.6, 28.2, 41.5, 51.3
- Median	35.1	34.6	31.6	34.2
- Min, Max	14.6, 58.1	14.5, 58.2	13.8, 56.6	13.8, 58.2
Psychische Summenskala				
- N	313	358	307	978
- Mean +/- SD	50.5 +/-11.3	51.5 +/-10.2	50.7 +/-11.4	51.0 +/-10.9
- p5, p25, p75, p95	31.9, 41.0, 59.8, 65.5	32.6, 43.7, 59.4, 64.2	29.4, 42.0, 59.6, 65.5	31.8, 42.1, 59.6, 65.0
- Median	53.3	54.1	53.2	53.6
- Min, Max	17.9, 71.1	27.5, 72.3	19.1, 70.6	17.9, 72.3
SF-12 nach 6 Monaten				
Körperliche Summenskala				
- N	315	357	305	977
- Mean +/- SD	37.1 +/-9.4	36.2 +/-9.7	33.3 +/-9.4	35.6 +/-9.6
- p5, p25, p75, p95	21.9, 30.0, 44.0, 53.2	21.4, 28.6, 43.9, 52.4	20.2, 26.3, 40.8, 51.5	21.1, 28.3, 43.1, 52.6
- Median	36.4	35.9	31.7	34.9
- Min, Max	15.1, 57.0	14.4, 62.5	13.4, 56.9	13.4, 62.5
Psychische Summenskala				
- N	315	357	305	977
- Mean +/- SD	50.1 +/-11.7	51.6 +/-11.0	51.3 +/-11.4	51.1 +/-11.4
- p5, p25, p75, p95	30.7, 39.8, 60.0, 65.0	30.5, 42.7, 60.6, 65.2	31.3, 41.9, 60.8, 65.4	30.7, 41.7, 60.6, 65.2
- Median	53.2	54.5	53.6	54.0
- Min, Max	15.9, 68.9	19.1, 72.0	24.4, 72.0	15.9, 72.0

Tabelle 9-52: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 6 Monate - Baseline

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Körperliche Summenskala:					
6 Mon.-Baseline					
- N	311	357	299	967	<.001
- Mean +/- SD	7.0 +/-9.8	5.7 +/-10.0	3.1 +/-8.8	5.3 +/-9.7	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, 0.1, 13.7, 24.4	-9.6, -1.1, 11.9, 24.0	-10.1, -2.6, 8.5, 19.1	-8.9, -1.3, 11.1, 23.5	
- Median	5.9	4.9	2.2	4.4	
- Min, Max	-20.5, 32.0	-19.0, 33.6	-19.2, 34.6	-20.5, 34.6	
Psychische Summenskala:					
6 Mon.-Baseline					
- N	311	357	299	967	0.320
- Mean +/- SD	1.3 +/-11.3	3.0 +/-11.9	1.4 +/-11.1	2.0 +/-11.5	
- p5, p25, p75, p95	-18.3, -5.3, 8.4, 21.6	-15.7, -4.5, 10.4, 26.2	-17.2, -4.2, 7.2, 21.0	-16.1, -4.7, 8.2, 22.6	
- Median	0.6	1.2	1.3	1.1	
- Min, Max	-31.4, 32.5	-28.5, 35.7	-40.2, 36.1	-40.2, 36.1	

Tabelle 9-53: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 6 Monate – Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>Körperliche Summenskala:</b>				.
<b>6 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	311	357	668	0.113
- Mean +/- SD	7.0 +/-9.8	5.7 +/-10.0	6.3 +/-9.9	.
- p5, p25, p75, p95	-7.0, 0.1, 13.7, 24.4	-9.6, -1.1, 11.9, 24.0	-8.6, -0.5, 12.8, 24.3	.
- Median	5.9	4.9	5.5	.
- Min, Max	-20.5, 32.0	-19.0, 33.6	-20.5, 33.6	.
				.
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	.
- N	357	299	656	<.001
- Mean +/- SD	5.7 +/-10.0	3.1 +/-8.8	4.5 +/-9.5	.
- p5, p25, p75, p95	-9.6, -1.1, 11.9, 24.0	-10.1, -2.6, 8.5, 19.1	-9.7, -1.8, 10.2, 23.0	.
- Median	4.9	2.2	3.6	.
- Min, Max	-19.0, 33.6	-19.2, 34.6	-19.2, 34.6	.
				.
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	.
- N	311	299	610	<.001
- Mean +/- SD	7.0 +/-9.8	3.1 +/-8.8	5.1 +/-9.5	.
- p5, p25, p75, p95	-7.0, 0.1, 13.7, 24.4	-10.1, -2.6, 8.5, 19.1	-8.8, -1.3, 10.6, 22.7	.
- Median	5.9	2.2	3.9	.
- Min, Max	-20.5, 32.0	-19.2, 34.6	-20.5, 34.6	.
				.
<b>Psychische Summenskala:</b>				.
<b>6 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	311	357	668	0.142
- Mean +/- SD	1.3 +/-11.3	3.0 +/-11.9	2.2 +/-11.7	.
- p5, p25, p75, p95	-18.3, -5.3, 8.4, 21.6	-15.7, -4.5, 10.4, 26.2	-16.1, -4.8, 9.1, 22.9	.
- Median	0.6	1.2	1.0	.
- Min, Max	-31.4, 32.5	-28.5, 35.7	-31.4, 35.7	.
				.
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	.
- N	357	299	656	0.357
- Mean +/- SD	3.0 +/-11.9	1.4 +/-11.1	2.3 +/-11.6	.
- p5, p25, p75, p95	-15.7, -4.5, 10.4, 26.2	-17.2, -4.2, 7.2, 21.0	-16.1, -4.3, 8.2, 23.0	.
- Median	1.2	1.3	1.2	.
- Min, Max	-28.5, 35.7	-40.2, 36.1	-40.2, 36.1	.
				.
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	.
- N	311	299	610	0.560
- Mean +/- SD	1.3 +/-11.3	1.4 +/-11.1	1.4 +/-11.2	.
- p5, p25, p75, p95	-18.3, -5.3, 8.4, 21.6	-17.2, -4.2, 7.2, 21.0	-17.2, -4.7, 7.6, 21.0	.
- Median	0.6	1.3	0.9	.
- Min, Max	-31.4, 32.5	-40.2, 36.1	-40.2, 36.1	.
				.

**Tabelle 9-54: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 3 Monate - Baseline**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
Körperliche Summenskala:					
3 Mon-Baseline					
- N	309	358	302	969	<.001
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	4.9 +/-9.4	2.8 +/-7.9	4.7 +/-9.1	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.0, 12.9, 24.6	-10.0, -0.8, 10.9, 21.5	-9.3, -2.8, 8.0, 15.4	-9.0, -1.3, 10.5, 21.3	
- Median	5.4	3.9	2.2	3.8	
- Min, Max	-17.7, 32.0	-19.5, 35.7	-15.4, 26.0	-19.5, 35.7	
Psychische Summenskala:					
3 Mon-Baseline					
- N	309	358	302	969	0.170
- Mean +/- SD	1.8 +/-10.6	2.6 +/-11.0	0.6 +/-10.9	1.7 +/-10.9	
- p5, p25, p75, p95	-15.1, -4.4, 7.1, 21.4	-14.4, -4.0, 9.5, 22.1	-17.0, -4.9, 6.1, 17.5	-15.6, -4.4, 7.6, 20.8	
- Median	0.7	1.5	0.8	0.9	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-31.9, 39.6	-34.1, 31.5	-35.2, 39.6	

Tabelle 9-55: Population FAS: SF-12 Summenskalen, 3 Monate – Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>Körperliche Summenskala:</b>				
<b>3 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	309	358	667	0.064
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	4.9 +/-9.4	5.6 +/-9.5	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.0, 12.9, 24.6	-10.0, -0.8, 10.9, 21.5	-8.9, -0.4, 11.3, 24.0	
- Median	5.4	3.9	4.5	
- Min, Max	-17.7, 32.0	-19.5, 35.7	-19.5, 35.7	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	358	302	660	0.003
- Mean +/- SD	4.9 +/-9.4	2.8 +/-7.9	4.0 +/-8.8	
- p5, p25, p75, p95	-10.0, -0.8, 10.9, 21.5	-9.3, -2.8, 8.0, 15.4	-10.0, -2.2, 10.1, 19.5	
- Median	3.9	2.2	3.3	
- Min, Max	-19.5, 35.7	-15.4, 26.0	-19.5, 35.7	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	309	302	611	<.001
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	2.8 +/-7.9	4.6 +/-9.0	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.0, 12.9, 24.6	-9.3, -2.8, 8.0, 15.4	-8.8, -1.5, 10.2, 20.7	
- Median	5.4	2.2	3.5	
- Min, Max	-17.7, 32.0	-15.4, 26.0	-17.7, 32.0	
<b>Psychische Summenskala:</b>				
<b>3 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	309	358	667	0.317
- Mean +/- SD	1.8 +/-10.6	2.6 +/-11.0	2.2 +/-10.8	
- p5, p25, p75, p95	-15.1, -4.4, 7.1, 21.4	-14.4, -4.0, 9.5, 22.1	-14.6, -4.3, 8.4, 21.4	
- Median	0.7	1.5	1.0	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-31.9, 39.6	-35.2, 39.6	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	358	302	660	0.062
- Mean +/- SD	2.6 +/-11.0	0.6 +/-10.9	1.7 +/-11.0	
- p5, p25, p75, p95	-14.4, -4.0, 9.5, 22.1	-17.0, -4.9, 6.1, 17.5	-16.0, -4.4, 8.1, 20.7	
- Median	1.5	0.8	1.0	
- Min, Max	-31.9, 39.6	-34.1, 31.5	-34.1, 39.6	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	309	302	611	0.379
- Mean +/- SD	1.8 +/-10.6	0.6 +/-10.9	1.2 +/-10.7	
- p5, p25, p75, p95	-15.1, -4.4, 7.1, 21.4	-17.0, -4.9, 6.1, 17.5	-16.4, -4.8, 6.6, 20.2	
- Median	0.7	0.8	0.8	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-34.1, 31.5	-35.2, 35.9	

**Tabelle 9-56: Population PP: SF-12 Summenskalen, 6 Monate - Baseline**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
Körperliche Summenskala:					
6 Mon.-Baseline					
- N	198	222	185	605	<.001
- Mean +/- SD	7.3 +/-10.0	5.9 +/-9.9	2.4 +/-7.8	5.3 +/-9.5	
- p5, p25, p75, p95	-6.9, 0.9, 13.7, 26.7	-9.6, -1.4, 12.8, 23.6	-9.2, -2.2, 7.2, 16.0	-8.6, -1.2, 11.0, 23.1	
- Median	5.7	5.7	1.8	4.1	
- Min, Max	-20.5, 32.0	-18.3, 29.5	-17.9, 27.6	-20.5, 32.0	
Psychische Summenskala:					
6 Mon.-Baseline					
- N	198	222	185	605	0.401
- Mean +/- SD	1.6 +/-11.0	3.3 +/-11.9	1.4 +/-11.0	2.2 +/-11.3	
- p5, p25, p75, p95	-16.1, -4.8, 7.3, 20.7	-15.4, -4.2, 10.9, 26.2	-17.2, -4.4, 7.1, 20.7	-16.1, -4.5, 8.2, 22.8	
- Median	0.9	1.2	1.3	1.2	
- Min, Max	-31.4, 32.5	-25.2, 35.7	-34.1, 36.1	-34.1, 36.1	

Tabelle 9-57: Population PP: SF-12 Summenskalen, 6 Monate – Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>Körperliche Summenskala:</b>				
<b>6 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	198	222	420	0.202
- Mean +/- SD	7.3 +/-10.0	5.9 +/-9.9	6.5 +/-10.0	
- p5, p25, p75, p95	-6.9, 0.9, 13.7, 26.7	-9.6, -1.4, 12.8, 23.6	-8.5, -0.4, 13.1, 24.7	
- Median	5.7	5.7	5.7	
- Min, Max	-20.5, 32.0	-18.3, 29.5	-20.5, 32.0	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	222	185	407	<.001
- Mean +/- SD	5.9 +/-9.9	2.4 +/-7.8	4.3 +/-9.2	
- p5, p25, p75, p95	-9.6, -1.4, 12.8, 23.6	-9.2, -2.2, 7.2, 16.0	-9.5, -1.9, 9.6, 22.1	
- Median	5.7	1.8	3.2	
- Min, Max	-18.3, 29.5	-17.9, 27.6	-18.3, 29.5	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	198	185	383	<.001
- Mean +/- SD	7.3 +/-10.0	2.4 +/-7.8	4.9 +/-9.3	
- p5, p25, p75, p95	-6.9, 0.9, 13.7, 26.7	-9.2, -2.2, 7.2, 16.0	-8.1, -1.1, 10.1, 22.6	
- Median	5.7	1.8	3.5	
- Min, Max	-20.5, 32.0	-17.9, 27.6	-20.5, 32.0	
<b>Psychische Summenskala:</b>				
<b>6 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	198	222	420	0.236
- Mean +/- SD	1.6 +/-11.0	3.3 +/-11.9	2.5 +/-11.5	
- p5, p25, p75, p95	-16.1, -4.8, 7.3, 20.7	-15.4, -4.2, 10.9, 26.2	-15.9, -4.6, 9.1, 24.1	
- Median	0.9	1.2	1.2	
- Min, Max	-31.4, 32.5	-25.2, 35.7	-31.4, 35.7	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	222	185	407	0.263
- Mean +/- SD	3.3 +/-11.9	1.4 +/-11.0	2.4 +/-11.5	
- p5, p25, p75, p95	-15.4, -4.2, 10.9, 26.2	-17.2, -4.4, 7.1, 20.7	-16.1, -4.4, 8.5, 24.0	
- Median	1.2	1.3	1.3	
- Min, Max	-25.2, 35.7	-34.1, 36.1	-34.1, 36.1	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	198	185	383	0.908
- Mean +/- SD	1.6 +/-11.0	1.4 +/-11.0	1.5 +/-11.0	
- p5, p25, p75, p95	-16.1, -4.8, 7.3, 20.7	-17.2, -4.4, 7.1, 20.7	-16.1, -4.7, 7.3, 20.7	
- Median	0.9	1.3	1.2	
- Min, Max	-31.4, 32.5	-34.1, 36.1	-34.1, 36.1	

**Tabelle 9-58: Population PP: SF-12 Summenskalen, 3 Monate - Baseline**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
Körperliche Summenskala:					
3 Mon-Baseline					
- N	195	222	186	603	<.001
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	5.4 +/-9.5	2.4 +/-7.3	4.8 +/-9.1	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.2, 13.3, 25.2	-10.0, -0.1, 10.5, 22.0	-8.8, -3.1, 6.8, 14.8	-8.9, -1.3, 10.2, 21.8	
- Median	4.9	4.5	1.6	3.8	
- Min, Max	-13.7, 32.0	-19.5, 30.6	-14.0, 25.7	-19.5, 32.0	
Psychische Summenskala:					
3 Mon-Baseline					
- N	195	222	186	603	0.536
- Mean +/- SD	1.7 +/-10.8	2.7 +/-10.5	1.2 +/-11.1	1.9 +/-10.8	
- p5, p25, p75, p95	-15.2, -4.1, 7.1, 21.4	-13.5, -3.8, 9.2, 21.0	-17.0, -4.4, 6.5, 22.9	-14.6, -4.0, 7.5, 21.4	
- Median	0.8	1.6	1.2	1.2	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-31.9, 39.6	-34.1, 28.1	-35.2, 39.6	



Tabelle 9-59: Population PP: SF-12 Summenskalen, 3 Monate – Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>Körperliche Summenskala:</b>				
<b>3 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM 195	Sham 222	Total 417	0.451
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	5.4 +/-9.5	5.9 +/-9.5	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.2, 13.3, 25.2	-10.0, -0.1, 10.5, 22.0	-9.5, -0.1, 11.7, 24.7	
- Median	4.9	4.5	4.6	
- Min, Max	-13.7, 32.0	-19.5, 30.6	-19.5, 32.0	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham 222	Standard 186	Total 408	<.001
- Mean +/- SD	5.4 +/-9.5	2.4 +/-7.3	4.0 +/-8.7	
- p5, p25, p75, p95	-10.0, -0.1, 10.5, 22.0	-8.8, -3.1, 6.8, 14.8	-9.5, -1.6, 9.6, 20.0	
- Median	4.5	1.6	3.4	
- Min, Max	-19.5, 30.6	-14.0, 25.7	-19.5, 30.6	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM 195	Standard 186	Total 381	<.001
- Mean +/- SD	6.4 +/-9.6	2.4 +/-7.3	4.5 +/-8.8	
- p5, p25, p75, p95	-7.0, -0.2, 13.3, 25.2	-8.8, -3.1, 6.8, 14.8	-8.2, -1.6, 9.9, 21.8	
- Median	4.9	1.6	3.1	
- Min, Max	-13.7, 32.0	-14.0, 25.7	-14.0, 32.0	
<b>Psychische Summenskala:</b>				
<b>3 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM 195	Sham 222	Total 417	0.418
- Mean +/- SD	1.7 +/-10.8	2.7 +/-10.5	2.3 +/-10.6	
- p5, p25, p75, p95	-15.2, -4.1, 7.1, 21.4	-13.5, -3.8, 9.2, 21.0	-14.4, -4.0, 7.8, 21.4	
- Median	0.8	1.6	1.3	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-31.9, 39.6	-35.2, 39.6	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham 222	Standard 186	Total 408	0.296
- Mean +/- SD	2.7 +/-10.5	1.2 +/-11.1	2.0 +/-10.8	
- p5, p25, p75, p95	-13.5, -3.8, 9.2, 21.0	-17.0, -4.4, 6.5, 22.9	-14.4, -4.0, 7.9, 22.0	
- Median	1.6	1.2	1.3	
- Min, Max	-31.9, 39.6	-34.1, 28.1	-34.1, 39.6	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM 195	Standard 186	Total 381	0.765
- Mean +/- SD	1.7 +/-10.8	1.2 +/-11.1	1.5 +/-10.9	
- p5, p25, p75, p95	-15.2, -4.1, 7.1, 21.4	-17.0, -4.4, 6.5, 22.9	-16.5, -4.3, 6.7, 21.4	
- Median	0.8	1.2	1.1	
- Min, Max	-35.2, 35.9	-34.1, 28.1	-35.2, 35.9	

**Tabelle 9-60: Population FAS: Patienten, die in einem Arbeitsverhältnis stehen**

	nein	ja	Total
<b>Arbeitsverhältnis Base-</b>			
<b>line/6 Monate</b>			
- nein	703	26	729
- ja	40	216	256
- Total	743	242	985

**Tabelle 9-61: Population FAS: Anzahl AU-Tage bei Baseline und nach 6 Monaten, Differenz 6 Monate - Baseline**

	TCM	Sham	Standard	Total	p-value
<b>AU Tage</b>					
<b>Baseline</b>					
- N	58	67	63	188	0.892
- Mean +/- SD	3.8 +/-10.7	2.7 +/-7.2	2.0 +/-5.3	2.8 +/-8.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 17.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 52.0	0.0, 42.0	0.0, 21.0	0.0, 52.0	
<b>AU Tage</b>					
<b>6 Monate</b>					
- N	50	66	69	185	0.478
- Mean +/- SD	5.1 +/-16.4	1.9 +/-7.9	3.1 +/-8.9	3.2 +/-11.2	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 14.0	0.0, 0.0, 0.0, 25.0	0.0, 0.0, 0.0, 21.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 45.0	0.0, 49.0	0.0, 90.0	
<b>AU Tage Differenz:</b>					
<b>6 Mon.-Baseline</b>					
- N	44	59	57	160	0.611
- Mean +/- SD	0.5 +/-13.7	-0.2 +/-7.3	1.5 +/-9.2	0.6 +/-10.0	
- p5, p25, p75, p95	-14.0, 0.0, 0.0, 18.0	-14.0, 0.0, 0.0, 17.0	-14.0, 0.0, 0.0, 25.0	-14.0, 0.0, 0.0, 19.5	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-52.0, 48.0	-16.0, 33.0	-15.0, 39.0	-52.0, 48.0	

Tabelle 9-62: Population FAS: Anzahl AU-Tage bei Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>AU Tage Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	58	67	125	0.869
- Mean +/- SD	3.8 +/-10.7	2.7 +/-7.2	3.2 +/-9.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 18.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 52.0	0.0, 42.0	0.0, 52.0	
<b>Sham vs Standard</b>				
<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>		
- N	67	63	130	0.767
- Mean +/- SD	2.7 +/-7.2	2.0 +/-5.3	2.4 +/-6.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 42.0	0.0, 21.0	0.0, 42.0	
<b>TCM vs Standard</b>				
<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>		
- N	58	63	121	0.632
- Mean +/- SD	3.8 +/-10.7	2.0 +/-5.3	2.9 +/-8.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 15.0	0.0, 0.0, 0.0, 18.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 52.0	0.0, 21.0	0.0, 52.0	

Tabelle 9-63: Population FAS: Anzahl AU-Tage nach 6 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>AU Tage nach 6 Monaten</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	50	66	116	0.370
- Mean +/- SD	5.1 +/-16.4	1.9 +/-7.9	3.3 +/-12.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 14.0	0.0, 0.0, 0.0, 21.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 45.0	0.0, 90.0	
<b>Sham vs Standard</b>				
<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>		
- N	66	69	135	0.237
- Mean +/- SD	1.9 +/-7.9	3.1 +/-8.9	2.5 +/-8.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 14.0	0.0, 0.0, 0.0, 25.0	0.0, 0.0, 0.0, 21.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 45.0	0.0, 49.0	0.0, 49.0	
<b>TCM vs Standard</b>				
<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>		
- N	50	69	119	0.863
- Mean +/- SD	5.1 +/-16.4	3.1 +/-8.9	3.9 +/-12.6	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 0.0, 42.0	0.0, 0.0, 0.0, 25.0	0.0, 0.0, 0.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 49.0	0.0, 90.0	

Tabelle 9-64: Population FAS: Anzahl AU-Tage 6 Monate - Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>AU Tage: 6 Mon-Baseline</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	44	59	103	0.915
- Mean +/- SD	0.5 +/-13.7	-0.2 +/-7.3	0.1 +/-10.5	
- p5, p25, p75, p95	-14.0, 0.0, 0.0, 18.0	-14.0, 0.0, 0.0, 17.0	-14.0, 0.0, 0.0, 17.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-52.0, 48.0	-16.0, 33.0	-52.0, 48.0	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	59	57	116	0.338
- Mean +/- SD	-0.2 +/-7.3	1.5 +/-9.2	0.6 +/-8.3	
- p5, p25, p75, p95	-14.0, 0.0, 0.0, 17.0	-14.0, 0.0, 0.0, 25.0	-14.0, 0.0, 0.0, 21.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-16.0, 33.0	-15.0, 39.0	-16.0, 39.0	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	44	57	101	0.493
- Mean +/- SD	0.5 +/-13.7	1.5 +/-9.2	1.0 +/-11.3	
- p5, p25, p75, p95	-14.0, 0.0, 0.0, 18.0	-14.0, 0.0, 0.0, 25.0	-14.0, 0.0, 0.0, 21.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	-52.0, 48.0	-15.0, 39.0	-52.0, 48.0	

Tabelle 9-65: Population FAS: von Korff Baseline, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>Baseline Korff Schmerzintensität</b>					
- N	326	365	316	1007	0.118
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.5	68.7 +/-14.7	67.4 +/-15.3	67.5 +/-15.1	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 76.7, 90.0	43.3, 60.0, 80.0, 93.3	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	43.3, 56.7, 80.0, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	26.7, 100.0	30.0, 100.0	20.0, 100.0	
- 95% CI Median	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	
<b>Baseline Korff Beeinträchtigungsscore</b>					
- N	324	364	314	1002	0.365
- Mean +/- SD	55.4 +/-19.1	57.1 +/-19.2	56.9 +/-18.2	56.5 +/-18.9	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 90.0	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	
- Median	53.3	56.7	56.7	56.7	
- Min, Max	6.7, 100.0	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[53.3;60.0]	[53.3;60.0]	[53.3;56.7]	
<b>Baseline Anzahl Schmerztage</b>					
- N	290	326	284	900	0.535
- Mean +/- SD	9.3 +/-16.5	10.6 +/-18.8	10.1 +/-17.2	10.0 +/-17.6	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 42.0	0.0, 0.0, 11.0, 48.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	3.0	4.0	4.5	4.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;5.0]	[2.0;5.0]	[3.0;6.0]	[3.0;5.0]	

Tabelle 9-66: Population FAS: von Korff Baseline, Beeinträchtigungspunkte

	0	1	2	3	4	5	6	Total
<b>Baseline Korff Beeinträchtigungspunkte</b>								
- TCM	14	58	66	53	39	29	29	288
- Sham	16	58	77	61	37	44	32	325
- Standard	12	40	68	54	48	32	28	282
- Total	42	156	211	168	124	105	89	895

Tabelle 9-67: Population FAS: von Korff Baseline, Klassifikation

	1	2	3	4	Total
<b>Baseline Korff Klassifikation</b>					
- TCM	32	106	92	58	288
- Sham	23	128	98	76	325
- Standard	29	91	102	60	282
- Total	84	325	292	194	895

Tabelle 9-68: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>3 Monate Korff Schmerzintensität</b>					
- N	314	357	309	980	<.001
- Mean +/- SD	46.2 +/-19.3	49.2 +/-19.2	57.5 +/-19.4	50.8 +/-19.8	
- p5, p25, p75, p95	16.7, 30.0, 60.0, 80.0	20.0, 36.7, 60.0, 86.7	26.7, 43.3, 73.3, 86.7	20.0, 36.7, 63.3, 85.0	
- Median	46.7	50.0	60.0	50.0	
- Min, Max	0.0, 100.0	6.7, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[43.3;46.7]	[46.7;50.0]	[56.7;60.0]	[50.0;53.3]	
<b>3 Monate Korff Beeinträchtigungsscore</b>					
- N	314	358	309	981	<.001
- Mean +/- SD	35.1 +/-21.2	38.6 +/-22.6	47.2 +/-23.4	40.2 +/-23.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 20.0, 50.0, 73.3	6.7, 20.0, 53.3, 80.0	6.7, 30.0, 63.3, 86.7	3.3, 23.3, 56.7, 80.0	
- Median	33.3	33.3	46.7	36.7	
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;36.7]	[33.3;40.0]	[43.3;50.0]	[36.7;40.0]	
<b>3 Monate Anzahl Schmerztage</b>					
- N	269	309	271	849	0.858
- Mean +/- SD	6.0 +/-14.2	7.1 +/-17.2	6.6 +/-14.6	6.6 +/-15.5	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 40.0	0.0, 0.0, 7.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 99.0	0.0, 99.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

Tabelle 9-69: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Beeinträchtigungspunkte

	0	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate Korff Beeinträchtigungspunkte</b>								
- TCM	79	77	40	32	15	15	10	268
- Sham	92	77	53	35	20	15	17	309
- Standard	49	52	63	47	25	18	17	271
- Total	220	206	156	114	60	48	44	848

Tabelle 9-70: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Klassifikation

	0	1	2	3	4	Total
<b>3 Monate Korff Klassifikation</b>						
- TCM	2	127	66	47	25	267
- Sham	0	134	87	55	32	308
- Standard	1	76	87	72	35	271
- Total	3	337	240	174	92	846

Tabelle 9-71: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007	p-value
<b>6 Monate Korff Schmerzintensität</b>					
- N	318	360	307	985	<.001
- Mean +/- SD	40.2 +/-20.9	44.9 +/-22.8	54.5 +/-21.4	46.4 +/-22.5	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 23.3, 53.3, 80.0	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	16.7, 40.0, 70.0, 86.7	10.0, 30.0, 63.3, 83.3	
- Median	40.0	43.3	56.7	46.7	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[36.7;43.3]	[40.0;46.7]	[53.3;60.0]	[43.3;46.7]	
<b>6 Monate Beeinträchtigungsscore</b>					
- N	317	360	305	982	<.001
- Mean +/- SD	33.0 +/-22.2	36.2 +/-24.5	45.2 +/-23.9	38.0 +/-24.1	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 50.0, 70.0	0.0, 16.7, 50.0, 81.7	3.3, 30.0, 60.0, 83.3	0.0, 20.0, 53.3, 80.0	
- Median	30.0	33.3	46.7	36.7	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[30.0;36.7]	[43.3;50.0]	[33.3;40.0]	
<b>6 Monate Anzahl Schmerztage</b>					
- N	281	333	286	900	0.391
- Mean +/- SD	5.1 +/-13.5	5.7 +/-15.9	5.5 +/-13.4	5.5 +/-14.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 4.0, 24.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

Tabelle 9-72: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Beeinträchtigungspunkte

	0	1	2	3	4	5	6	Total
<b>6 Monate Korff</b>								
<b>Beeinträchtigungspunkte</b>								
- TCM	110	62	42	30	13	15	8	280
- Sham	132	75	55	27	15	11	18	333
- Standard	65	60	65	41	21	15	17	284
- Total	307	197	162	98	49	41	43	897

Tabelle 9-73: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Klassifikation

	0	1	2	3	4	Total
<b>6 Monate Korff</b>						
<b>Klassifikation</b>						
- TCM	11	159	44	43	23	280
- Sham	6	179	77	42	29	333
- Standard	5	87	98	62	32	284
- Total	22	425	219	147	84	897

Tabelle 9-74: Population FAS: von Korff Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>Baseline Schmerzintensität</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	326	365	691	0.038
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.5	68.7 +/-14.7	67.5 +/-15.1	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 76.7, 90.0	43.3, 60.0, 80.0, 93.3	43.3, 56.7, 80.0, 93.3	
- Median	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	26.7, 100.0	20.0, 100.0	
- 95% CI Median	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	365	316	681	0.330
- Mean +/- SD	68.7 +/-14.7	67.4 +/-15.3	68.1 +/-15.0	
- p5, p25, p75, p95	43.3, 60.0, 80.0, 93.3	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	43.3, 56.7, 80.0, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	26.7, 100.0	30.0, 100.0	26.7, 100.0	
- 95% CI Median	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	326	316	642	0.303
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.5	67.4 +/-15.3	66.8 +/-15.4	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 76.7, 90.0	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	40.0, 56.7, 76.7, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	30.0, 100.0	20.0, 100.0	
- 95% CI Median	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	

				p-value
<b>Baseline Beeinträchtigungsscore</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	324	364	688	0.222
- Mean +/- SD	55.4 +/-19.1	57.1 +/-19.2	56.3 +/-19.2	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 90.0	26.7, 43.3, 70.0, 90.0	
- Median	53.3	56.7	53.3	
- Min, Max	6.7, 100.0	6.7, 100.0	6.7, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[53.3;60.0]	[53.3;56.7]	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	364	314	678	0.954
- Mean +/- SD	57.1 +/-19.2	56.9 +/-18.2	57.0 +/-18.7	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 43.3, 70.0, 90.0	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	
- Median	56.7	56.7	56.7	
- Min, Max	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
- 95% CI Median	[53.3;60.0]	[53.3;60.0]	[53.3;60.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	324	314	638	0.213
- Mean +/- SD	55.4 +/-19.1	56.9 +/-18.2	56.1 +/-18.7	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 70.0, 86.7	
- Median	53.3	56.7	56.7	
- Min, Max	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[53.3;60.0]	[53.3;56.7]	
<b>Baseline Anzahl Schmerztage</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	290	326	616	0.437
- Mean +/- SD	9.3 +/-16.5	10.6 +/-18.8	10.0 +/-17.7	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 42.0	0.0, 0.0, 11.0, 48.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	3.0	4.0	4.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;5.0]	[2.0;5.0]	[2.0;4.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	326	284	610	0.728
- Mean +/- SD	10.6 +/-18.8	10.1 +/-17.2	10.3 +/-18.1	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 11.0, 48.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	4.0	4.5	4.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[2.0;5.0]	[3.0;6.0]	[3.0;5.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	290	284	574	0.276
- Mean +/- SD	9.3 +/-16.5	10.1 +/-17.2	9.7 +/-16.9	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 42.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	3.0	4.5	4.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;5.0]	[3.0;6.0]	[3.0;5.0]	



Tabelle 9-75: Population FAS: von Korff nach 3 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>3 Monate Schmerzintensität</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	314	357	671	0.072
- Mean +/- SD	46.2 +/-19.3	49.2 +/-19.2	47.8 +/-19.3	
- p5, p25, p75, p95	16.7, 30.0, 60.0, 80.0	20.0, 36.7, 60.0, 86.7	16.7, 33.3, 60.0, 83.3	
- Median	46.7	50.0	46.7	
- Min, Max	0.0, 100.0	6.7, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[43.3;46.7]	[46.7;50.0]	[46.7;50.0]	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	357	309	666	<.001
- Mean +/- SD	49.2 +/-19.2	57.5 +/-19.4	53.0 +/-19.7	
- p5, p25, p75, p95	20.0, 36.7, 60.0, 86.7	26.7, 43.3, 73.3, 86.7	23.3, 40.0, 66.7, 86.7	
- Median	50.0	60.0	53.3	
- Min, Max	6.7, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[46.7;50.0]	[56.7;60.0]	[50.0;56.7]	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	314	309	623	<.001
- Mean +/- SD	46.2 +/-19.3	57.5 +/-19.4	51.8 +/-20.1	
- p5, p25, p75, p95	16.7, 30.0, 60.0, 80.0	26.7, 43.3, 73.3, 86.7	20.0, 36.7, 66.7, 83.3	
- Median	46.7	60.0	53.3	
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[43.3;46.7]	[56.7;60.0]	[50.0;53.3]	
<b>3 Monate Beeinträchtigungsscore</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	314	358	672	0.089
- Mean +/- SD	35.1 +/-21.2	38.6 +/-22.6	37.0 +/-22.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 20.0, 50.0, 73.3	6.7, 20.0, 53.3, 80.0	0.0, 20.0, 50.0, 76.7	
- Median	33.3	33.3	33.3	
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;36.7]	[33.3;40.0]	[33.3;36.7]	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	358	309	667	<.001
- Mean +/- SD	38.6 +/-22.6	47.2 +/-23.4	42.6 +/-23.4	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 20.0, 53.3, 80.0	6.7, 30.0, 63.3, 86.7	6.7, 26.7, 60.0, 80.0	
- Median	33.3	46.7	40.0	
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[33.3;40.0]	[43.3;50.0]	[36.7;43.3]	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	314	309	623	<.001
- Mean +/- SD	35.1 +/-21.2	47.2 +/-23.4	41.1 +/-23.1	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 20.0, 50.0, 73.3	6.7, 30.0, 63.3, 86.7	0.0, 26.7, 56.7, 80.0	
- Median	33.3	46.7	40.0	
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;36.7]	[43.3;50.0]	[36.7;40.0]	

				p-value
<b>3 Monate Anzahl Schmerztage</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	269	309	578	0.894
- Mean +/- SD	6.0 +/-14.2	7.1 +/-17.2	6.6 +/-15.9	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 40.0	0.0, 0.0, 5.0, 36.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	309	271	580	0.668
- Mean +/- SD	7.1 +/-17.2	6.6 +/-14.6	6.9 +/-16.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 40.0	0.0, 0.0, 7.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 38.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 99.0	0.0, 99.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	269	271	540	0.606
- Mean +/- SD	6.0 +/-14.2	6.6 +/-14.6	6.3 +/-14.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 7.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 99.0	0.0, 99.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

Tabelle 9-76: Population FAS: von Korff nach 6 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>6 Monate Schmerzintensität</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	0.013
	318	360	678	
- Mean +/- SD	40.2 +/-20.9	44.9 +/-22.8	42.7 +/-22.0	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 23.3, 53.3, 80.0	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	10.0, 26.7, 56.7, 83.3	
- Median	40.0	43.3	41.7	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 96.7	0.0, 96.7	
- 95% CI Median	[36.7;43.3]	[40.0;46.7]	[40.0;43.3]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	<.001
	360	307	667	
- Mean +/- SD	44.9 +/-22.8	54.5 +/-21.4	49.3 +/-22.6	
- p5, p25, p75, p95	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	16.7, 40.0, 70.0, 86.7	13.3, 33.3, 66.7, 86.7	
- Median	43.3	56.7	50.0	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[40.0;46.7]	[53.3;60.0]	[46.7;53.3]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	<.001
	318	307	625	
- Mean +/- SD	40.2 +/-20.9	54.5 +/-21.4	47.2 +/-22.3	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 23.3, 53.3, 80.0	16.7, 40.0, 70.0, 86.7	10.0, 30.0, 63.3, 83.3	
- Median	40.0	56.7	46.7	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[36.7;43.3]	[53.3;60.0]	[46.7;50.0]	
<b>6 Monate Beeinträchtigungsscore</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	0.184
	317	360	677	
- Mean +/- SD	33.0 +/-22.2	36.2 +/-24.5	34.7 +/-23.5	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 50.0, 70.0	0.0, 16.7, 50.0, 81.7	0.0, 16.7, 50.0, 80.0	
- Median	30.0	33.3	33.3	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[30.0;36.7]	[30.0;36.7]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	<.001
	360	305	665	
- Mean +/- SD	36.2 +/-24.5	45.2 +/-23.9	40.3 +/-24.6	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 50.0, 81.7	3.3, 30.0, 60.0, 83.3	0.0, 23.3, 56.7, 83.3	
- Median	33.3	46.7	40.0	
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;36.7]	[43.3;50.0]	[36.7;40.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	<.001
	317	305	622	
- Mean +/- SD	33.0 +/-22.2	45.2 +/-23.9	39.0 +/-23.8	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 50.0, 70.0	3.3, 30.0, 60.0, 83.3	0.0, 20.0, 56.7, 80.0	
- Median	30.0	46.7	40.0	
- Min, Max	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[43.3;50.0]	[36.7;40.0]	

Gerac-GA

				<b>p-value</b>
<b>6 Monate Anzahl Schmerztage</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	281	333	614	0.947
- Mean +/- SD	5.1 +/-13.5	5.7 +/-15.9	5.4 +/-14.8	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 4.0, 24.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	333	286	619	0.214
- Mean +/- SD	5.7 +/-15.9	5.5 +/-13.4	5.6 +/-14.8	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	281	286	567	0.263
- Mean +/- SD	5.1 +/-13.5	5.5 +/-13.4	5.3 +/-13.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 4.0, 24.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

**Tabelle 9-77: Population PP: von Korff Baseline, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
<b>Baseline Korff Schmerzintensität</b>					
- N	200	223	188	611	0.456
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.8	67.4 +/-14.3	65.4 +/-15.0	66.4 +/-15.0	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	43.3, 56.7, 76.7, 90.0	40.0, 53.3, 76.7, 90.0	40.0, 56.7, 76.7, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	26.7, 100.0	30.0, 100.0	20.0, 100.0	
- 95% CI Median	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	
<b>Baseline Korff Beeinträchtigungsscore</b>					
- N	199	222	188	609	0.994
- Mean +/- SD	54.7 +/-18.2	54.8 +/-19.2	54.6 +/-17.7	54.7 +/-18.4	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 83.3	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 66.7, 83.3	26.7, 40.0, 70.0, 83.3	
- Median	53.3	53.3	53.3	53.3	
- Min, Max	6.7, 100.0	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	[53.3;56.7]	
<b>Baseline Anzahl Schmerztage</b>					
- N	176	198	168	542	0.835
- Mean +/- SD	8.8 +/-15.7	10.2 +/-19.4	8.9 +/-15.5	9.3 +/-17.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	0.0, 0.0, 10.0, 60.0	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	2.0	3.0	4.0	3.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;5.0]	[0.0;4.0]	[0.0;5.0]	[1.0;4.0]	

**Tabelle 9-78: Population PP: von Korff Baseline, Beeinträchtigungspunkte**

	0	1	2	3	4	5	6	Total
<b>Baseline Korff Beeinträchtigungspunkte</b>								
- TCM	8	38	45	25	23	17	19	175
- Sham	11	44	53	27	21	21	20	197
- Standard	7	26	47	34	21	22	11	168
- Total	26	108	145	86	65	60	50	540

**Tabelle 9-79: Population PP: von Korff Baseline, Klassifikation**

	1	2	3	4	Total
<b>Baseline Korff Klassifikation</b>					
- TCM	23	68	48	36	175
- Sham	17	91	48	41	197
- Standard	21	59	55	33	168
- Total	61	218	151	110	540

**Tabelle 9-80: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
<b>3 Monate Korff Schmerzintensität</b>					
- N	195	221	187	603	<.001
- Mean +/- SD	44.8 +/-18.9	46.8 +/-17.7	55.9 +/-19.3	49.0 +/-19.2	
- p5, p25, p75, p95	16.7, 30.0, 56.7, 80.0	20.0, 36.7, 56.7, 80.0	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	20.0, 33.3, 60.0, 83.3	
- Median	43.3	46.7	56.7	46.7	
- Min, Max	0.0, 90.0	10.0, 93.3	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[40.0;46.7]	[43.3;50.0]	[56.7;60.0]	[46.7;50.0]	
<b>3 Monate Korff Beeinträchtigungsscore</b>					
- N	195	222	187	604	<.001
- Mean +/- SD	32.6 +/-20.1	35.1 +/-21.3	44.7 +/-22.9	37.3 +/-22.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 46.7, 73.3	6.7, 20.0, 50.0, 76.7	6.7, 30.0, 63.3, 80.0	3.3, 20.0, 53.3, 76.7	
- Median	30.0	30.0	46.7	33.3	
- Min, Max	0.0, 86.7	0.0, 93.3	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[30.0;33.3]	[40.0;50.0]	[33.3;36.7]	
<b>3 Monate Anzahl Schmerztage</b>					
- N	160	191	165	516	0.501
- Mean +/- SD	6.1 +/-14.8	4.6 +/-12.5	6.4 +/-15.4	5.6 +/-14.2	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 23.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 99.0	0.0, 99.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

**Tabelle 9-81: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Beeinträchtigungspunkte**

	0	1	2	3	4	5	6	Total
<b>3 Monate Korff Beeinträchtigungspunkte</b>								
- TCM	53	45	20	16	8	11	6	159
- Sham	64	51	37	14	11	9	5	191
- Standard	34	31	44	25	14	9	8	165
- Total	151	127	101	55	33	29	19	515

**Tabelle 9-82: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Klassifikation**

	0	1	2	3	4	Total
<b>3 Monate Korff Klassifikation</b>						
- TCM	2	84	31	24	17	158
- Sham	0	94	57	25	14	190
- Standard	1	47	61	39	17	165
- Total	3	225	149	88	48	513

**Tabelle 9-83: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Schmerzintensität, Beeinträchtigungsscore, Anzahl Schmerztage**

	TCM N=200	Sham N=223	Standard N=188	Total N=611	p-value
<b>6 Monate Korff Schmerzintensität</b>					
- N	200	223	188	611	<.001
- Mean +/- SD	38.2 +/-20.5	42.5 +/-22.2	53.9 +/-20.3	44.6 +/-22.0	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 23.3, 50.0, 76.7	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	16.7, 40.0, 68.3, 80.0	10.0, 26.7, 60.0, 80.0	
- Median	36.7	40.0	56.7	43.3	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[33.3;40.0]	[33.3;43.3]	[53.3;60.0]	[40.0;46.7]	
<b>6 Monate Beeinträchtigungsscore</b>					
- N	200	223	186	609	<.001
- Mean +/- SD	31.2 +/-21.9	33.4 +/-24.0	43.4 +/-22.3	35.7 +/-23.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 13.3, 46.7, 71.7	0.0, 13.3, 46.7, 80.0	3.3, 30.0, 60.0, 80.0	0.0, 16.7, 50.0, 76.7	
- Median	30.0	30.0	45.0	33.3	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 100.0	0.0, 90.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[26.7;33.3]	[26.7;33.3]	[40.0;50.0]	[30.0;36.7]	
<b>6 Monate Anzahl Schmerztage</b>					
- N	174	207	178	559	0.418
- Mean +/- SD	4.6 +/-13.3	5.0 +/-14.6	5.3 +/-13.6	4.9 +/-13.9	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 2.0, 24.0	0.0, 0.0, 3.0, 23.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 3.0, 24.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

**Tabelle 9-84: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Beeinträchtigungspunkte**

	0	1	2	3	4	5	6	Total
<b>6 Monate Korff Beeinträchtigungspunkte</b>								
- TCM	76	42	22	13	5	11	5	174
- Sham	93	46	29	17	4	8	10	207
- Standard	40	40	45	22	13	7	9	176
- Total	209	128	96	52	22	26	24	557

**Tabelle 9-85: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Klassifikation**

	0	1	2	3	4	Total
<b>6 Monate Korff Klassifikation</b>						
- TCM	6	111	23	18	16	174
- Sham	4	125	39	21	18	207
- Standard	1	55	69	35	16	176
- Total	11	291	131	74	50	557

Tabelle 9-86: Population PP: von Korff Baseline, Paarvergleiche

				p-value
<b>Baseline Schmerzintensität</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	200	223	423	0.539
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.8	67.4 +/-14.3	66.8 +/-15.0	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	43.3, 56.7, 76.7, 90.0	43.3, 56.7, 76.7, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	26.7, 100.0	20.0, 100.0	
- 95% CI Median	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	[66.7;70.0]	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	223	188	411	0.206
- Mean +/- SD	67.4 +/-14.3	65.4 +/-15.0	66.5 +/-14.6	
- p5, p25, p75, p95	43.3, 56.7, 76.7, 90.0	40.0, 53.3, 76.7, 90.0	43.3, 56.7, 76.7, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	26.7, 100.0	30.0, 100.0	26.7, 100.0	
- 95% CI Median	[66.7;70.0]	[63.3;70.0]	[66.7;70.0]	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	200	188	388	0.549
- Mean +/- SD	66.2 +/-15.8	65.4 +/-15.0	65.8 +/-15.4	
- p5, p25, p75, p95	40.0, 56.7, 80.0, 90.0	40.0, 53.3, 76.7, 90.0	40.0, 53.3, 76.7, 90.0	
- Median	66.7	66.7	66.7	
- Min, Max	20.0, 100.0	30.0, 100.0	20.0, 100.0	
- 95% CI Median	[63.3;70.0]	[63.3;70.0]	[63.3;70.0]	
<b>Baseline Beeinträchtigungsscore</b>				
<b>TCM vs Sham</b>	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	199	222	421	0.963
- Mean +/- SD	54.7 +/-18.2	54.8 +/-19.2	54.7 +/-18.7	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 83.3	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 40.0, 70.0, 83.3	
- Median	53.3	53.3	53.3	
- Min, Max	6.7, 100.0	6.7, 100.0	6.7, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	
<b>Sham vs Standard</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	222	188	410	0.898
- Mean +/- SD	54.8 +/-19.2	54.6 +/-17.7	54.7 +/-18.5	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	26.7, 43.3, 66.7, 83.3	26.7, 40.0, 66.7, 86.7	
- Median	53.3	53.3	53.3	
- Min, Max	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	
<b>TCM vs Standard</b>	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	199	188	387	0.997
- Mean +/- SD	54.7 +/-18.2	54.6 +/-17.7	54.6 +/-17.9	
- p5, p25, p75, p95	26.7, 40.0, 70.0, 83.3	26.7, 43.3, 66.7, 83.3	26.7, 43.3, 66.7, 83.3	
- Median	53.3	53.3	53.3	
- Min, Max	6.7, 100.0	3.3, 100.0	3.3, 100.0	
- 95% CI Median	[50.0;56.7]	[50.0;56.7]	[53.3;56.7]	



				p-value
<b>Baseline Anzahl Schmerztage</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	0.713
	176	198	374	
- Mean +/- SD	8.8 +/-15.7	10.2 +/-19.4	9.6 +/-17.7	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	0.0, 0.0, 10.0, 60.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	2.0	3.0	3.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;5.0]	[0.0;4.0]	[0.0;4.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	0.768
	198	168	366	
- Mean +/- SD	10.2 +/-19.4	8.9 +/-15.5	9.6 +/-17.7	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 60.0	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	0.0, 0.0, 10.0, 45.0	
- Median	3.0	4.0	3.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;4.0]	[0.0;5.0]	[1.0;4.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	0.567
	176	168	344	
- Mean +/- SD	8.8 +/-15.7	8.9 +/-15.5	8.8 +/-15.6	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	0.0, 0.0, 10.0, 40.0	
- Median	2.0	4.0	3.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;5.0]	[0.0;5.0]	[0.0;4.0]	

Tabelle 9-87: Population PP: von Korff nach 3 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>3 Monate Schmerzintensität</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	
	195	221	416	0.229
- Mean +/- SD	44.8 +/-18.9	46.8 +/-17.7	45.9 +/-18.3	
- p5, p25, p75, p95	16.7, 30.0, 56.7, 80.0	20.0, 36.7, 56.7, 80.0	16.7, 33.3, 56.7, 80.0	
- Median	43.3	46.7	43.3	
- Min, Max	0.0, 90.0	10.0, 93.3	0.0, 93.3	
- 95% CI Median	[40.0;46.7]	[43.3;50.0]	[43.3;46.7]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	
	221	187	408	<.001
- Mean +/- SD	46.8 +/-17.7	55.9 +/-19.3	51.0 +/-19.0	
- p5, p25, p75, p95	20.0, 36.7, 56.7, 80.0	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	20.0, 36.7, 63.3, 83.3	
- Median	46.7	56.7	50.0	
- Min, Max	10.0, 93.3	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[43.3;50.0]	[56.7;60.0]	[50.0;53.3]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	
	195	187	382	<.001
- Mean +/- SD	44.8 +/-18.9	55.9 +/-19.3	50.3 +/-19.9	
- p5, p25, p75, p95	16.7, 30.0, 56.7, 80.0	26.7, 40.0, 70.0, 86.7	20.0, 33.3, 63.3, 83.3	
- Median	43.3	56.7	50.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[40.0;46.7]	[56.7;60.0]	[46.7;53.3]	
<b>3 Monate Beeinträchtigungsscore</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	
	195	222	417	0.305
- Mean +/- SD	32.6 +/-20.1	35.1 +/-21.3	33.9 +/-20.8	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 46.7, 73.3	6.7, 20.0, 50.0, 76.7	0.0, 20.0, 46.7, 73.3	
- Median	30.0	30.0	30.0	
- Min, Max	0.0, 86.7	0.0, 93.3	0.0, 93.3	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[30.0;33.3]	[30.0;33.3]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	
	222	187	409	<.001
- Mean +/- SD	35.1 +/-21.3	44.7 +/-22.9	39.5 +/-22.5	
- p5, p25, p75, p95	6.7, 20.0, 50.0, 76.7	6.7, 30.0, 63.3, 80.0	6.7, 23.3, 56.7, 80.0	
- Median	30.0	46.7	36.7	
- Min, Max	0.0, 93.3	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[40.0;50.0]	[33.3;40.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	
	195	187	382	<.001
- Mean +/- SD	32.6 +/-20.1	44.7 +/-22.9	38.5 +/-22.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 16.7, 46.7, 73.3	6.7, 30.0, 63.3, 80.0	3.3, 23.3, 53.3, 76.7	
- Median	30.0	46.7	36.7	
- Min, Max	0.0, 86.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
- 95% CI Median	[30.0;33.3]	[40.0;50.0]	[33.3;40.0]	

				<b>p-value</b>
<b>3 Monate Anzahl Schmerztage</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	160	191	351	0.327
- Mean +/- SD	6.1 +/-14.8	4.6 +/-12.5	5.3 +/-13.6	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 23.0	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 25.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	191	165	356	0.301
- Mean +/- SD	4.6 +/-12.5	6.4 +/-15.4	5.4 +/-14.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 4.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 99.0	0.0, 99.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	160	165	325	0.968
- Mean +/- SD	6.1 +/-14.8	6.4 +/-15.4	6.3 +/-15.1	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 5.0, 23.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 99.0	0.0, 99.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

Tabelle 9-88: Population PP: von Korff nach 6 Monaten, Paarvergleiche

				p-value
<b>6 Monate Schmerzintensität</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	0.063
- Mean +/- SD	200	223	423	
- p5, p25, p75, p95	38.2 +/-20.5	42.5 +/-22.2	40.5 +/-21.5	
- Median	6.7, 23.3, 50.0, 76.7	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	10.0, 26.7, 53.3, 80.0	
- Min, Max	36.7	40.0	36.7	
- 95% CI Median	0.0, 90.0	0.0, 96.7	0.0, 96.7	
	[33.3;40.0]	[33.3;43.3]	[33.3;40.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	<.001
- Mean +/- SD	223	188	411	
- p5, p25, p75, p95	42.5 +/-22.2	53.9 +/-20.3	47.7 +/-22.1	
- Median	10.0, 26.7, 60.0, 86.7	16.7, 40.0, 68.3, 80.0	13.3, 30.0, 63.3, 83.3	
- Min, Max	40.0	56.7	46.7	
- 95% CI Median	0.0, 96.7	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
	[33.3;43.3]	[53.3;60.0]	[46.7;50.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	<.001
- Mean +/- SD	200	188	388	
- p5, p25, p75, p95	38.2 +/-20.5	53.9 +/-20.3	45.8 +/-21.8	
- Median	6.7, 23.3, 50.0, 76.7	16.7, 40.0, 68.3, 80.0	10.0, 30.0, 63.3, 80.0	
- Min, Max	36.7	56.7	46.7	
- 95% CI Median	0.0, 90.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
	[33.3;40.0]	[53.3;60.0]	[43.3;50.0]	
<b>6 Monate Beeinträchtigungsscore</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
- N	TCM	Sham	Total	0.538
- Mean +/- SD	200	223	423	
- p5, p25, p75, p95	31.2 +/-21.9	33.4 +/-24.0	32.4 +/-23.0	
- Median	0.0, 13.3, 46.7, 71.7	0.0, 13.3, 46.7, 80.0	0.0, 13.3, 46.7, 76.7	
- Min, Max	30.0	30.0	30.0	
- 95% CI Median	0.0, 90.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	
	[26.7;33.3]	[26.7;33.3]	[26.7;33.3]	
<b>Sham vs Standard</b>				
- N	Sham	Standard	Total	<.001
- Mean +/- SD	223	186	409	
- p5, p25, p75, p95	33.4 +/-24.0	43.4 +/-22.3	37.9 +/-23.8	
- Median	0.0, 13.3, 46.7, 80.0	3.3, 30.0, 60.0, 80.0	0.0, 20.0, 53.3, 80.0	
- Min, Max	30.0	45.0	36.7	
- 95% CI Median	0.0, 100.0	0.0, 90.0	0.0, 100.0	
	[26.7;33.3]	[40.0;50.0]	[33.3;40.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
- N	TCM	Standard	Total	<.001
- Mean +/- SD	200	186	386	
- p5, p25, p75, p95	31.2 +/-21.9	43.4 +/-22.3	37.1 +/-22.9	
- Median	0.0, 13.3, 46.7, 71.7	3.3, 30.0, 60.0, 80.0	0.0, 20.0, 53.3, 76.7	
- Min, Max	30.0	45.0	36.7	
- 95% CI Median	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
	[26.7;33.3]	[40.0;50.0]	[33.3;40.0]	

				p-value
<b>6 Monate Anzahl Schmerztage</b>				
<b>TCM vs Sham</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Total</b>	
- N	174	207	381	0.558
- Mean +/- SD	4.6 +/-13.3	5.0 +/-14.6	4.8 +/-14.0	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 2.0, 24.0	0.0, 0.0, 3.0, 23.0	0.0, 0.0, 3.0, 23.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>Sham vs Standard</b>				
	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	207	178	385	0.417
- Mean +/- SD	5.0 +/-14.6	5.3 +/-13.6	5.1 +/-14.1	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 3.0, 23.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 4.0, 24.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	
<b>TCM vs Standard</b>				
	<b>TCM</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>	
- N	174	178	352	0.197
- Mean +/- SD	4.6 +/-13.3	5.3 +/-13.6	4.9 +/-13.4	
- p5, p25, p75, p95	0.0, 0.0, 2.0, 24.0	0.0, 0.0, 5.0, 30.0	0.0, 0.0, 3.5, 24.0	
- Median	0.0	0.0	0.0	
- Min, Max	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	
- 95% CI Median	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	[0.0;0.0]	

**Tabelle 9-89: Population FAS: Entblindung der Akupunkturpatienten durch Prüfarzt – Therapiegruppe wie randomisiert**

	TCM N=326	Sham N=365	Total N=691
Entblindung durch Prüfarzt			
- nein	263 ( 83.2%)	302 ( 83.9%)	565 ( 83.6%)
- ja	15 ( 4.7%)	18 ( 5.0%)	33 ( 4.9%)
- weiß nicht	38 ( 12.0%)	40 ( 11.1%)	78 ( 11.5%)
- missing	10	5	15

**Tabelle 9-90: Population FAS: Entblindung der Akupunkturpatienten durch Prüfarzt – Therapiegruppe wie behandelt**

	TCM N=333	Sham N=358	Total N=691
Entblindung durch Prüfarzt			
- nein	269 ( 83.3%)	296 ( 83.9%)	565 ( 83.6%)
- ja	16 ( 5.0%)	17 ( 4.8%)	33 ( 4.9%)
- weiß nicht	38 ( 11.8%)	40 ( 11.3%)	78 ( 11.5%)
- missing	10	5	15

**Tabelle 9-91: Population FAS: Vom Patienten getippte Akupunkturform – Therapiegruppe wie behandelt**

	TCM N=16	Sham N=17	Total N=33
Getippte Akupunkturform			
- unspezifische	1 ( 7.1%)	9 ( 56.3%)	10 ( 33.3%)
- spezifische	9 ( 64.3%)	4 ( 25.0%)	13 ( 43.3%)
- weiß nicht	4 ( 28.6%)	3 ( 18.8%)	7 ( 23.3%)
- missing	2	1	3

nur vom Prüfarzt entblindete Patienten

**Tabelle 9-92: Population FAS: Wie sicher sind Sie in Ihrer Einschätzung – Therapiegruppe wie behandelt**

	TCM N=16	Sham N=17	Total N=33
Wie sicher in Einschätzung			
- sehr sicher	6 ( 42.9%)	7 ( 43.8%)	13 ( 43.3%)
- eher sicher	2 ( 14.3%)	1 ( 6.3%)	3 ( 10.0%)
- mittel	2 ( 14.3%)	2 ( 12.5%)	4 ( 13.3%)
- eher unsicher	0 ( 0.0%)	4 ( 25.0%)	4 ( 13.3%)
- keine Antwort	4 ( 28.6%)	2 ( 12.5%)	6 ( 20.0%)
- missing	2	1	3

nur vom Prüfarzt entblindete Patienten

Tabelle 9-93: Population FAS: Aufgetretene Adverse Events

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Patienten mit mind. 1 UE				
- ja	91 ( 27.9%)	97 ( 26.6%)	97 ( 30.7%)	285 ( 28.3%)
Patienten mit mind. 1 SUE				
- ja	20 ( 6.1%)	9 ( 2.5%)	16 ( 5.1%)	45 ( 4.5%)
Anz. aufgetretener UEs	179	177	159	515
Kausalität				
- not related	151 ( 84.4%)	137 ( 77.4%)	128 ( 80.5%)	416 ( 80.8%)
- related	27 ( 15.1%)	35 ( 19.8%)	26 ( 16.4%)	88 ( 17.1%)
- nicht beurteilbar	1 ( 0.6%)	5 ( 2.8%)	5 ( 3.1%)	11 ( 2.1%)
Intensität				
- leicht	75 ( 42.4%)	85 ( 48.0%)	46 ( 28.9%)	206 ( 40.2%)
- mittel	79 ( 44.6%)	71 ( 40.1%)	87 ( 54.7%)	237 ( 46.2%)
- schwer	23 ( 13.0%)	21 ( 11.9%)	26 ( 16.4%)	70 ( 13.6%)
- missing	2	0	0	2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				
- nein	156 ( 87.2%)	167 ( 94.9%)	141 ( 88.7%)	464 ( 90.3%)
- ja	23 ( 12.8%)	9 ( 5.1%)	18 ( 11.3%)	50 ( 9.7%)
- missing	0	1	0	1

**Tabelle 9-94: Population FAS: Adverse Events (nach Kausalität und Klassifikation SUE)**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Kausalität/SUE				
- R/serious	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 1.9%)	3 ( 0.6%)
- NR/serious	23 ( 12.8%)	8 ( 4.5%)	15 ( 9.4%)	46 ( 8.9%)
- n.b./serious	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- R/non serious	27 ( 15.1%)	35 ( 19.8%)	23 ( 14.5%)	85 ( 16.5%)
- NR/non serious	128 ( 71.5%)	128 ( 72.3%)	113 ( 71.1%)	369 ( 71.7%)
- NR/missing	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- n.b./non serious	1 ( 0.6%)	4 ( 2.3%)	5 ( 3.1%)	10 ( 1.9%)

**Tabelle 9-95: Population FAS: Adverse Events (nach Kausalität und Intensität)**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Kausalität/Intensität				
- R/leicht	17 ( 9.6%)	24 ( 13.6%)	4 ( 2.5%)	45 ( 8.8%)
- NR/leicht	58 ( 32.8%)	59 ( 33.3%)	41 ( 25.8%)	158 ( 30.8%)
- n.b./leicht	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- R/mittel	10 ( 5.6%)	9 ( 5.1%)	18 ( 11.3%)	37 ( 7.2%)
- NR/mittel	68 ( 38.4%)	59 ( 33.3%)	67 ( 42.1%)	194 ( 37.8%)
- n.b./mittel	1 ( 0.6%)	3 ( 1.7%)	2 ( 1.3%)	6 ( 1.2%)
- R/schwer	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	4 ( 2.5%)	6 ( 1.2%)
- NR/schwer	23 ( 13.0%)	19 ( 10.7%)	20 ( 12.6%)	62 ( 12.1%)
- n.b./schwer	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	2 ( 0.4%)
- missing	2	0	0	2

**Tabelle 9-96: Population FAS: Patienten mit Adverse Events (nach Kausalität und Klassifikation SUE)**

	TCM N=326	Sham N=365	Standard N=316	Total N=1007
Kausalität/SUE				
- R/serious	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 ( 3.1%)	3 ( 1.1%)
- NR/serious	20 ( 22.0%)	8 ( 8.2%)	13 ( 13.4%)	41 ( 14.4%)
- n.b./serious	0 ( 0.0%)	1 ( 1.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)
- R/non serious	17 ( 18.7%)	22 ( 22.7%)	15 ( 15.5%)	54 ( 18.9%)
- NR/non serious	54 ( 59.3%)	62 ( 63.9%)	65 ( 67.0%)	181 ( 63.5%)
- NR/missing	0 ( 0.0%)	1 ( 1.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.4%)
- n.b./non serious	0 ( 0.0%)	3 ( 3.1%)	1 ( 1.0%)	4 ( 1.4%)

Pro Patient wurde nur das schwerwiegendste Ereignis berücksichtigt



Tabelle 9-97: Population FAS: Adverse Events nach Häufigkeit SOC

	TCM	Sham	Standard	Total
SOC				
- Musculoskeletal and connective tissue disorders	70 ( 39.1%)	81 ( 45.8%)	78 ( 49.1%)	229 ( 44.5%)
- Vascular disorders	18 ( 10.1%)	20 ( 11.3%)	6 ( 3.8%)	44 ( 8.5%)
- Injury, poisoning and procedural complications	20 ( 11.2%)	11 ( 6.2%)	10 ( 6.3%)	41 ( 8.0%)
- General disorders and administration site condit	13 ( 7.3%)	12 ( 6.8%)	15 ( 9.4%)	40 ( 7.8%)
- Nervous system disorders	12 ( 6.7%)	19 ( 10.7%)	8 ( 5.0%)	39 ( 7.6%)
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 ( 8.4%)	7 ( 4.0%)	10 ( 6.3%)	32 ( 6.2%)
- Gastrointestinal disorders	7 ( 3.9%)	6 ( 3.4%)	16 ( 10.1%)	29 ( 5.6%)
- Skin and subcutaneous tissue disorders	2 ( 1.1%)	4 ( 2.3%)	2 ( 1.3%)	8 ( 1.6%)
- Cardiac disorders	3 ( 1.7%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	6 ( 1.2%)
- Psychiatric disorders	2 ( 1.1%)	3 ( 1.7%)	1 ( 0.6%)	6 ( 1.2%)
- Surgical and medical procedures	2 ( 1.1%)	3 ( 1.7%)	1 ( 0.6%)	6 ( 1.2%)
- Infections and infestations	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	3 ( 1.9%)	5 ( 1.0%)
- Metabolism and nutrition disorders	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	2 ( 1.3%)	5 ( 1.0%)
- Ear and labyrinth disorders	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Renal and urinary disorders	1 ( 0.6%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Reproductive system and breast disorders	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Immune system disorders	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Eye disorders	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Hepatobiliary disorders	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Investigations	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Blood and lymphatic system disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Endocrine disorders	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Social circumstances	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)

Tabelle 9-98: Population FAS: Adverse Events nach Häufigkeit HLGT

	TCM	Sham	Standard	Total
HLGT				
- Joint disorders	38 ( 21.2%)	34 ( 19.2%)	38 ( 23.9%)	110 ( 21.4%)
- Bone disorders (excl congenital and fractures)	13 ( 7.3%)	12 ( 6.8%)	15 ( 9.4%)	40 ( 7.8%)
- General system disorders NEC	12 ( 6.7%)	12 ( 6.8%)	15 ( 9.4%)	39 ( 7.6%)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC	11 ( 6.1%)	17 ( 9.6%)	10 ( 6.3%)	38 ( 7.4%)
- Vascular haemorrhagic disorders	12 ( 6.7%)	18 ( 10.2%)	1 ( 0.6%)	31 ( 6.0%)
- Respiratory tract infections	12 ( 6.7%)	7 ( 4.0%)	6 ( 3.8%)	25 ( 4.9%)
- Injuries NEC	11 ( 6.1%)	6 ( 3.4%)	6 ( 3.8%)	23 ( 4.5%)
- Spinal cord and nerve root disorders	4 ( 2.2%)	9 ( 5.1%)	2 ( 1.3%)	15 ( 2.9%)
- Tendon, ligament and cartilage disorders	3 ( 1.7%)	4 ( 2.3%)	8 ( 5.0%)	15 ( 2.9%)
- Bone and joint injuries	8 ( 4.5%)	2 ( 1.1%)	4 ( 2.5%)	14 ( 2.7%)
- Headaches	4 ( 2.2%)	7 ( 4.0%)	3 ( 1.9%)	14 ( 2.7%)
- Gastrointestinal signs and symptoms	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	7 ( 4.4%)	10 ( 1.9%)
- Muscle disorders	1 ( 0.6%)	8 ( 4.5%)	1 ( 0.6%)	10 ( 1.9%)
- Synovial and bursal disorders	4 ( 2.2%)	3 ( 1.7%)	2 ( 1.3%)	9 ( 1.7%)
- Epidermal and dermal conditions	2 ( 1.1%)	3 ( 1.7%)	2 ( 1.3%)	7 ( 1.4%)
- Neurological disorders NEC	3 ( 1.7%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	6 ( 1.2%)
- Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis	4 ( 2.2%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	5 ( 1.0%)
- Gastrointestinal infections	2 ( 1.1%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	5 ( 1.0%)
- Gastrointestinal inflammatory conditions	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	4 ( 2.5%)	5 ( 1.0%)
- Infections - pathogen class unspecified	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	3 ( 1.9%)	5 ( 1.0%)
- Musculoskeletal and connective tissue deformities (incl intervertebral disc disorders)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	3 ( 1.9%)	5 ( 1.0%)
- Gastrointestinal motility and defaecation conditions	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	2 ( 1.3%)	4 ( 0.8%)
- Procedural and device related injuries and complications NEC	1 ( 0.6%)	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.8%)
- Respiratory disorders NEC	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	4 ( 0.8%)
- Allergic conditions	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Bone and joint therapeutic procedures	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Cardiac arrhythmias	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Coronary artery disorders	1 ( 0.6%)	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.6%)
- Glucose metabolism disorders (incl diabetes mellitus)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	3 ( 0.6%)
- Peripheral neuropathies	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	3 ( 0.6%)
- Vascular inflammations	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	3 ( 0.6%)
- Bladder and bladder neck disorders (excl calculi)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Depressed mood disorders and disturbances	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Embolism and thrombosis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Gallbladder disorders	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Gastrointestinal haemorrhages NEC	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Male reproductive tract infections and inflammations	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Purine and pyrimidine metabolism disorders	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Respiratory tract neoplasms	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Sleep disorders and disturbances	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Vascular hypertensive disorders	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Administration site reactions	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Anaemias nonhaemolytic and marrow depression	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Aural disorders NEC	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Breast disorders	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Cardiac therapeutic procedures	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Cervix disorders (excl infections and inflammations)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Connective tissue disorders (excl congenital)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Dental and gingival conditions	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Diverticular disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Endocrine gland therapeutic procedures	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- External ear disorders (excl congenital)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Family issues	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Genitourinary tract disorders NEC	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Hearing disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Hepatobiliary investigations	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Immunology and allergy investigations	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)

## Gerac-GA

	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>
- Metastases	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Movement disorders (incl Parkinsonism)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders congenital	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Ocular haemorrhages and vascular disorders NEC	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Ocular infections, irritations and inflammations	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Pleural disorders	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Psychiatric and behavioural symptoms NEC	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Renal disorders (excl nephropathies)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Somatoform and factitious disorders	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Thyroid gland disorders	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Vascular therapeutic procedures	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Venous varices	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)

Tabelle 9-99: Population FAS: Adverse Events nach Häufigkeit PT

PT	TCM	Sham	Standard	Total
- Arthralgia	16 ( 8.9%)	15 ( 8.5%)	13 ( 8.2%)	44 ( 8.5%)
- Bone pain	10 ( 5.6%)	10 ( 5.6%)	13 ( 8.2%)	33 ( 6.4%)
- Haematoma	12 ( 6.7%)	18 ( 10.2%)	1 ( 0.6%)	31 ( 6.0%)
- Back pain	8 ( 4.5%)	11 ( 6.2%)	6 ( 3.8%)	25 ( 4.9%)
- Joint lock	9 ( 5.0%)	8 ( 4.5%)	5 ( 3.1%)	22 ( 4.3%)
- Condition aggravated	6 ( 3.4%)	5 ( 2.8%)	10 ( 6.3%)	21 ( 4.1%)
- Localised osteoarthritis	4 ( 2.2%)	5 ( 2.8%)	5 ( 3.1%)	14 ( 2.7%)
- Influenza like illness	5 ( 2.8%)	3 ( 1.7%)	5 ( 3.1%)	13 ( 2.5%)
- Sciatica	2 ( 1.1%)	8 ( 4.5%)	3 ( 1.9%)	13 ( 2.5%)
- Headache	4 ( 2.2%)	5 ( 2.8%)	2 ( 1.3%)	11 ( 2.1%)
- Meniscus lesion	4 ( 2.2%)	2 ( 1.1%)	5 ( 3.1%)	11 ( 2.1%)
- Contusion	3 ( 1.7%)	4 ( 2.3%)	3 ( 1.9%)	10 ( 1.9%)
- Joint effusion	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	8 ( 5.0%)	10 ( 1.9%)
- Nasopharyngitis	6 ( 3.4%)	3 ( 1.7%)	1 ( 0.6%)	10 ( 1.9%)
- Myalgia	1 ( 0.6%)	7 ( 4.0%)	1 ( 0.6%)	9 ( 1.7%)
- Cervical root pain	2 ( 1.1%)	3 ( 1.7%)	1 ( 0.6%)	6 ( 1.2%)
- Fall	4 ( 2.2%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	6 ( 1.2%)
- Bronchitis acute	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	3 ( 1.9%)	5 ( 1.0%)
- Gastroenteritis	2 ( 1.1%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	5 ( 1.0%)
- Groin pain	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	3 ( 1.9%)	5 ( 1.0%)
- Bursitis	1 ( 0.6%)	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.8%)
- Diarrhoea	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	2 ( 1.3%)	4 ( 0.8%)
- Joint sprain	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Neck pain	1 ( 0.6%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Pain in extremity	1 ( 0.6%)	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.8%)
- Periarthritis	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Rotator cuff syndrome	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	4 ( 0.8%)
- Sinobronchitis	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	4 ( 0.8%)
- Vertigo	3 ( 1.7%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	4 ( 0.8%)
- Vomiting	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	3 ( 1.9%)	4 ( 0.8%)
- Abdominal pain upper	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	3 ( 0.6%)
- Epicondylitis	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Gastritis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 1.3%)	3 ( 0.6%)
- Joint swelling	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.6%)
- Migraine	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Pneumonia	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
- Rhinitis	0 ( 0.0%)	3 ( 1.7%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.6%)
- Venous insufficiency	2 ( 1.1%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	3 ( 0.6%)
- Abdominal pain lower	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Angina pectoris	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Bone spur	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Carpal tunnel syndrome	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Cervicobrachial syndrome	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	2 ( 0.4%)
- Cystitis	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Depressed mood	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Diabetes mellitus	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	2 ( 0.4%)
- Dysomnia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Gastroduodenitis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	2 ( 0.4%)
- Gout	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Hypertension	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Hypoaesthesia	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Knee arthroplasty	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Metatarsalgia	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Osteoarthritis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Osteoporosis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Pain	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Pharyngitis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	2 ( 0.4%)
- Phlebitis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Post procedural haemorrhage	0 ( 0.0%)	2 ( 1.1%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)

	TCM	Sham	Standard	Total
- Post procedural pain	1 ( 0.6%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	2 ( 0.4%)
- Tendonitis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 ( 1.3%)	2 ( 0.4%)
- Tenosynovitis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
- Acute sinusitis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Allergy to chemicals	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Angioneurotic oedema	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Application site pain	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Arrhythmia	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Arterial bypass operation	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Arthropod bite	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Atrial fibrillation	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Carcinoembryonic antigen increased	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Cardiac death	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Cardiac operation	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Cervix carcinoma	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Cholecystitis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Cholelithiasis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Chondropathy	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Coccydynia	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Cough	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Deep vein thrombosis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Dermatitis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Dermatitis allergic	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Dermatitis contact	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Diverticulitis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Dyspnoea	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Dystonia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Ear discomfort	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Exanthem	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Excoriation	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- External ear disorder	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Eye haemorrhage	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Eyelid infection	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Facet joint syndrome	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Family stress	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Fatigue	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Fibrocystic breast disease	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Fibromyalgia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Finger crushing	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Flatulence	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Foot fracture	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Foreign body trauma	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Furuncle	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Ganglion	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Gastric haemorrhage	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Gastroenteritis bacterial	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Goitre	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Hip dysplasia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Hyperglycaemia	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Influenza	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Injury	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Iron deficiency anaemia	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Ischaemic stroke	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Joint range of motion decreased	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Localised oedema	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Localised skin reaction	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Lung nodule	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Melaena	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Metastases to lymph nodes	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Muscle rupture	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Muscle strain	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Myocardial infarction	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)

	<b>TCM</b>	<b>Sham</b>	<b>Standard</b>	<b>Total</b>
- Neck, shoulder and arm syndrome	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Nodal osteoarthritis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Oedema peripheral	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Orchitis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Pharyngolaryngeal pain	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Piriformis syndrome	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Plantar fasciitis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Pleural effusion	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Polyarthritis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Prostatitis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Pruritus	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Psychiatric symptom	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Psychosomatic disease	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Radicular pain	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Radius fracture	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Renal insufficiency	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Restless legs syndrome	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Rib fracture	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Skin fissures	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Small cell lung cancer stage unspecified	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Spinal osteoarthritis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Sudden hearing loss	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Synovial disorder	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Synovitis	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Temporal arteritis	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Tendon disorder	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Tenosynovitis stenosaurs	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Thoracic vertebral fracture	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Thrombophlebitis	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Thyroidectomy	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Toe operation	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Toothache	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Transaminases increased	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Transient ischaemic attack	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Traumatic haematoma	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Umbilical hernia	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Urinary tract infection	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Urticaria	1 ( 0.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.2%)
- Varicose vein	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
- Viral upper respiratory tract infection	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)

Gerac-GA

**Tabelle 9-100: Therapiegruppe TCM: Adverse Events nach SOC und PT**

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
Cardiac disorders	Angina pectoris				1 (0.6%)									1	.	.
	Arrhythmia	1 (0.6%)			14643									1	.	.
	Cardiac death	13671						1 (0.6%)						1	.	.
								14787								
Ear and labyrinth disorders	Ear discomfort											1 (0.6%)		1	.	.
	External ear disorder	1 (0.6%)										14991		1	.	.
	Vertigo	1 (0.6%)												1	.	.
		14011														
		14081														
Endocrine disorders	Goitre	1 (0.6%)												1	.	.
		10103														
Eye disorders	Eyelid infection	1 (0.6%)												1	.	.
		14437														
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain lower					1 (0.6%)								.	1	.
	Abdominal pain upper		1 (0.6%)			10981								.	1	.
			13970											.		.
	Gastric haemorrhage					1 (0.6%)								.	1	.
						14413								.		.
	Gastroenteritis	1 (0.6%)												1	.	.
		15033														
	Gastroenteritis bacterial								1 (0.6%)					1	.	.
									15102							
	Toothache				1 (0.6%)									1	.	.
					13509											
	Vomiting				1 (0.6%)									1	.	.
					12105											
General disorders and administration site conditions																

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total			
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	
	Application site pain		1 (0.6%) 14757														. 1 .
	Condition aggravated		1 (0.6%) 14773		2 (1.1%) 12169	1 (0.6%) 11972		2 (1.1%) 12260									4 1 1
	Influenza like illness	3 (1.7%) 11467 11781 14835			2 (1.1%) 10621 14773												5 . .
	Oedema peripheral							1 (0.6%) 10381									1 . .
Hepatobiliary disorders	Cholecystitis				1 (0.6%) 14835												1 . .
Immune system disorders	Angioneurotic oedema				1 (0.6%) 12105												1 . .
	Urticaria	1 (0.6%) 14065															1 . .
Infections and infestations	Gastroenteritis				1 (0.6%) 13975												1 . .
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	2 (1.1%) 13784 13820			1 (0.6%) 13994												3 . .
	Excoriation	1 (0.6%) 11604															1 . .
	Fall	1 (0.6%) 13663			3 (1.7%) 10981 13825 15414												4 . .
	Foot fracture				1 (0.6%) 14333												1 . .
	Foreign body trauma				1 (0.6%) 11206												1 . .
	Joint sprain				1 (0.6%) 14333			1 (0.6%) 14437									2 . .



Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Meniscus lesion				1 (0.6%) 11781	1 (0.6%) 14989		1 (0.6%) 13994					2	1	.	
	Muscle strain	1 (0.6%) 13526											1	.	.	
	Post procedural pain		1 (0.6%) 14991										.	1	.	
	Rib fracture				1 (0.6%) 13975								1	.	.	
	Rotator cuff syndrome							1 (0.6%) 14344					1	.	.	
	Traumatic haematoma				1 (0.6%) 13825								1	.	.	
Metabolism and nutrition disorders																
	Gout				1 (0.6%) 15335								1	.	.	
	Hyperglycaemia					1 (0.6%) 12440							.	1	.	
Musculoskeletal and connective tissue disorders																
	Arthralgia	6 (3.4%) 13649 14011 14413 14969 15021 15414	4 (2.2%) 15001 15001 15001		3 (1.7%) 10444 11604 15386	1 (0.6%) 12052		2 (1.1%) 11972 15434					11	5	.	
	Back pain	1 (0.6%) 14011			5 (2.8%) 13694 14422 15266 15386 15434			2 (1.1%) 15021 15434					8	.	.	
	Bone pain	3 (1.7%) 13670 13671 14011			7 (3.9%) 10855 12421 13694 13781 14011 14081								10	.	.	

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Bone spur	1 (0.6%) 15025			14344									1	.	.
	Bursitis				1 (0.6%) 14017									1	.	.
	Chondropathy				1 (0.6%) 10105									1	.	.
	Coccydynia	1 (0.6%) 11704												1	.	.
	Ganglion							1 (0.6%) 13543						1	.	.
	Groin pain				1 (0.6%) 14376									1	.	.
	Joint effusion				1 (0.6%) 15638									1	.	.
	Joint lock	6 (3.4%) 12261 13507 14007 14015 14085 15025			3 (1.7%) 13526 14081 14989									9	.	.
	Joint swelling	1 (0.6%) 15127				1 (0.6%) 15025								1	1	.
	Localised osteoarthritis	1 (0.6%) 15027						3 (1.7%) 12260 12261 14085						4	.	.
	Meniscus lesion				1 (0.6%) 10105									1	.	.
	Metatarsalgia	1 (0.6%) 15025												1	.	.
	Myalgia	1 (0.6%) 15021												1	.	.
	Neck pain	1 (0.6%) 15021												1	.	.
	Nodal osteoarthritis				1 (0.6%) 15027									1	.	.
	Osteoarthritis				1 (0.6%)									1	.	.

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Pain in extremity		1 (0.6%) 15001		13543									.	1	.
	Periarthritis				2 (1.1%) 14989 15434									2	.	.
	Rotator cuff syndrome	1 (0.6%) 12261												1	.	.
	Spinal osteoarthritis	1 (0.6%) 12147												1	.	.
	Synovial disorder				1 (0.6%) 14347									1	.	.
	Synovitis	1 (0.6%) 14991												1	.	.
	Tenosynovitis	1 (0.6%) 12169												1	.	.
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) Metastases to lymph nodes									1 (0.6%) 13709				1	.	.
	Nervous system disorders															
	Carpal tunnel syndrome				1 (0.6%) 12169									1	.	.
	Cervical root pain	1 (0.6%) 14422			1 (0.6%) 11094									2	.	.
	Headache	3 (1.7%) 13670 14064 14835			1 (0.6%) 14013									4	.	.
	Hypoaesthesia					1 (0.6%) 15005								.	1	.
	Sciatica				2 (1.1%) 12141 14903									2	.	.
	Vertigo				1 (0.6%) 15127	1 (0.6%) 12147								1	1	.
	Psychiatric disorders															
	Psychiatric symptom				1 (0.6%) 14064									1	.	.

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Psychosomatic disease				1 (0.6%) 10855									1	.	.
	Renal and urinary disorders															
	Cystitis				1 (0.6%) 11192									1	.	.
	Reproductive system and breast disorders															
	Orchitis	1 (0.6%) 14577												1	.	.
	Prostatitis				1 (0.6%) 14007									1	.	.
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders															
	Bronchitis acute				2 (1.1%) 12105 14947									2	.	.
	Cough	1 (0.6%) 14434												1	.	.
	Nasopharyngitis	4 (2.2%) 13509 14011 14081 14082			2 (1.1%) 12052 14013									6	.	.
	Pharyngolaryngeal pain	1 (0.6%) 14011												1	.	.
	Pneumonia							1 (0.6%) 11094						1	.	.
	Sinobronchitis	2 (1.1%) 14064 14064			1 (0.6%) 12105									3	.	.
	Small cell lung cancer stage unspecified							1 (0.6%) 13709						1	.	.
	Skin and subcutaneous tissue disorders															
	Dermatitis contact							1 (0.6%) 14707						1	.	.
	Localised skin reaction										1 (0.6%) 14991			1	.	.
	Surgical and medical procedures															

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Arterial bypass operation									1 (0.6%)				1	.	.
	Thyroidectomy				1 (0.6%)					10381				1	.	.
					13975											
Vascular disorders																
	Haematoma	1 (0.6%)	8 (4.5%)		1 (0.6%)	2 (1.1%)								2	10	.
		11604	10311		14017	11415										
			10311			11415										
			13555													
			13832													
			15005													
			15414													
			15414													
			15414													
	Hypertension	1 (0.6%)												1	.	.
		13671														
	Ischaemic stroke									1 (0.6%)				1	.	.
										11093						
	Phlebitis				1 (0.6%)									1	.	.
					13825											
	Transient ischaemic attack									1 (0.6%)				1	.	.
										11964						
	Venous insufficiency	1 (0.6%)			1 (0.6%)									2	.	.
		13670			10103											

## Gerac-GA

Tabelle 9-101: Therapiegruppe Sham: Adverse Events nach SOC und PT

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
Cardiac disorders																
	Angina pectoris				1 (0.6%)									1	.	.
	Myocardial infarction				12146					1 (0.6%)				1	.	.
										13603						
Eye disorders																
	Eye haemorrhage	1 (0.6%)												1	.	.
		12041														
Gastrointestinal disorders																
	Diarrhoea		1 (0.6%)		1 (0.6%)									1	1	.
			13550		13706											
	Gastritis					1 (0.6%)								.	1	.
						12146										
	Gastroenteritis	1 (0.6%)			1 (0.6%)									2	.	.
		14962			14305											
	Umbilical hernia	1 (0.6%)												1	.	.
		13706														
General disorders and administration site conditions																
	Condition aggravated				2 (1.1%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)							2	1	2
					11331	15324	11966									
					14899		13782									
	Fatigue		1 (0.6%)											.	1	.
			15006													
	Influenza like illness	1 (0.6%)			1 (0.6%)					1 (0.6%)				3	.	.
		11400			14578					13823						
	Localised oedema				1 (0.6%)									1	.	.
					15176											
	Pain			1 (0.6%)						1 (0.6%)				1	.	1
				10386						15413						
Hepatobiliary disorders																
	Cholelithiasis				1 (0.6%)									1	.	.
					15143											
Infections and infestations																
	Rhinitis				1 (0.6%)									1	.	.
					10794											
Injury, poisoning and procedural complications																

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Contusion	3 (1.7%) 11938 14319 15111			1 (0.6%) 14971									4	.	.
	Fall	1 (0.6%) 14184												1	.	.
	Finger crushing				1 (0.6%) 14019									1	.	.
	Joint sprain				1 (0.6%) 11938									1	.	.
	Muscle rupture							1 (0.6%) 14075						1	.	.
	Post procedural haemorrhage		2 (1.1%) 14971 14971											.	2	.
	Post procedural pain				1 (0.6%) 12003									.	1	.
Investigations	Transaminases increased	1 (0.6%) 15379												1	.	.
Metabolism and nutrition disorders	Gout				1 (0.6%) 10731									1	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	3 (1.7%) 12093 12319 13511	1 (0.6%) 12003		4 (2.3%) 11891 11891 13511 14012	3 (1.7%) 11703	1 (0.6%) 13735	3 (1.7%) 15320 15382 15413						10	4	1
	Back pain	4 (2.3%) 12392 13511 13606 15020			5 (2.8%) 14432 15020 15061 15173 15413			2 (1.1%) 11099 15320						11	.	.
	Bone pain	4 (2.3%) 12146 13669			5 (2.8%) 13597 13706			1 (0.6%) 14433						10	.	.

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
		13669			13834											
		13673			14966											
	Bone spur	1 (0.6%)			15413									1	.	.
		13597														
	Bursitis	1 (0.6%)			2 (1.1%)									3	.	.
		10357			14182											
					14899											
	Epicondylitis	2 (1.1%)												2	.	.
		12428														
		14990														
	Facet joint syndrome				1 (0.6%)									1	.	.
					14971											
	Fibromyalgia	1 (0.6%)												1	.	.
		14423														
	Groin pain				1 (0.6%)									1	.	.
					10344											
	Hip dysplasia				1 (0.6%)									1	.	.
					14474											
	Joint effusion				1 (0.6%)									1	.	.
					14014											
	Joint lock	3 (1.7%)		1 (0.6%)	4 (2.3%)									7	.	1
		11895		14453	11891											
		14079			14077											
		14990			14077											
					15331											
	Joint range of motion decreased				1 (0.6%)									1	.	.
					14528											
	Joint swelling	1 (0.6%)												1	.	.
		15412														
	Localised osteoarthritis	4 (2.3%)							1 (0.6%)					4	1	.
		10344							15174							
		10731														
		14084														
		14990														
	Meniscus lesion							1 (0.6%)	1 (0.6%)					1	1	.
								11703	13678							
	Myalgia	1 (0.6%)	5 (2.8%)				1 (0.6%)							1	6	.



Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
		15412	11302			12361										
			12361													
			12361													
			12361													
			12361													
	Neck pain					2 (1.1%)								2	.	.
	Neck, shoulder and arm syndrome					1 (0.6%)								1	.	.
						14281										
	Osteoporosis	1 (0.6%)												1	.	.
		13669														
	Pain in extremity	1 (0.6%)				1 (0.6%)			1 (0.6%)					3	.	.
		10386				15004			10853							
	Periarthritis	1 (0.6%)												1	.	.
		13669														
	Sciatica					2 (1.1%)								2	.	.
						11895										
						14182										
Nervous system disorders																
	Cervical root pain	1 (0.6%)				2 (1.1%)								3	.	.
		12428				14528										
						14899										
	Dystonia	1 (0.6%)												1	.	.
		13669														
	Headache	1 (0.6%)				3 (1.7%)			1 (0.6%)					5	.	.
		15020				11703			15020							
						11891										
						14079										
	Migraine					1 (0.6%)			1 (0.6%)					2	.	.
						14456			13823							
	Restless legs syndrome	1 (0.6%)												1	.	.
		14990														
	Sciatica					4 (2.3%)			2 (1.1%)					6	.	.
						10633			11099							
						12146			11301							
						13560										
						13560										

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Vertigo	1 (0.6%) 13977												1	.	.
	Psychiatric disorders															
	Depressed mood	2 (1.1%) 13669 13673												2	.	.
	Dyssomnia	1 (0.6%) 11331												1	.	.
	Renal and urinary disorders															
	Cystitis	1 (0.6%) 12146												1	.	.
	Urinary tract infection	1 (0.6%) 13673												1	.	.
	Reproductive system and breast disorders															
	Fibrocystic breast disease				1 (0.6%) 10794									1	.	.
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders															
	Acute sinusitis	1 (0.6%) 13669												1	.	.
	Nasopharyngitis	1 (0.6%) 13667			1 (0.6%) 13560			1 (0.6%) 14181						3	.	.
	Pneumonia	1 (0.6%) 13668												1	.	.
	Rhinitis	2 (1.1%) 11895 14016												2	.	.
	Skin and subcutaneous tissue disorders															
	Dermatitis	1 (0.6%) 12392												1	.	.
	Exanthem	1 (0.6%) 14018												1	.	.
	Furuncle				1 (0.6%) 14252									1	.	.
	Skin fissures	1 (0.6%) 12392												1	.	.
	Social circumstances															
	Family stress	1 (0.6%)												1	.	.

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
		13706														
Surgical and medical procedures																
	Cardiac operation							1 (0.6%)						1	.	.
								10772								
	Knee arthroplasty							1 (0.6%)						1	.	.
								15176								
	Toe operation				1 (0.6%)									1	.	.
					12142											
Vascular disorders																
	Haematoma	2 (1.1%)	14 (7.9%)			2 (1.1%)								2	16	.
		14019	10731			15004										
		14084	10732			15206										
			10732													
			11569													
			11823													
			11823													
			12392													
			13560													
			13560													
			13700													
			13700													
			14181													
			14423													
			15413													
	Thrombophlebitis	1 (0.6%)												1	.	.
		10646														
	Venous insufficiency				1 (0.6%)									1	.	.
					11301											

Gerac-GA

**Tabelle 9-102: Therapiegruppe Standard: Adverse Events nach SOC und PT**

SOC PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
Blood and lymphatic system disorders Iron deficiency anaemia	1 (0.6%) 10104												1	.	.
Cardiac disorders Atrial fibrillation							1 (0.6%) 12445						1	.	.
Ear and labyrinth disorders Sudden hearing loss							1 (0.6%) 11091						1	.	.
Gastrointestinal disorders Abdominal pain lower				1 (0.6%) 15014									1	.	.
Abdominal pain upper		1 (0.6%) 14596			1 (0.6%) 11416								.	2	.
Diarrhoea		1 (0.6%) 14067			1 (0.6%) 11416								.	2	.
Diverticulitis							1 (0.6%) 15100						1	.	.
Flatulence				1 (0.6%) 11393									1	.	.
Gastritis	1 (0.6%) 15128	1 (0.6%) 14804											1	1	.
Gastroduodenitis		1 (0.6%) 10454			1 (0.6%) 10454								.	2	.
Gastroenteritis				1 (0.6%) 11417									1	.	.
Melaena					1 (0.6%) 13658								.	1	.
Vomiting	3 (1.9%) 15128 15128 15410												3	.	.
General disorders and administration site conditions Condition aggravated				2 (1.3%) 10422 11893	1 (0.6%) 10421		3 (1.9%) 11188 14389 15390	2 (1.3%) 11141 11621	2 (1.3%) 10696 14191				5	3	2

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Influenza like illness	3 (1.9%) 13767 13819 14321			1 (0.6%) 14704			1 (0.6%) 11375						5	.	.
	Immune system disorders Allergy to chemicals				1 (0.6%) 15436									.	1	.
	Infections and infestations Bronchitis acute	1 (0.6%) 13674			1 (0.6%) 11417									2	.	.
	Pharyngitis	1 (0.6%) 13672												1	.	.
	Injury, poisoning and procedural complications Arthropod bite	1 (0.6%) 11393												1	.	.
	Contusion	1 (0.6%) 14951			2 (1.3%) 12042 13746									3	.	.
	Fall				1 (0.6%) 12144									1	.	.
	Injury				1 (0.6%) 11393									1	.	.
	Joint sprain				1 (0.6%) 13887									1	.	.
	Meniscus lesion							1 (0.6%) 12096						1	.	.
	Radius fracture				1 (0.6%) 11416									1	.	.
	Thoracic vertebral fracture	1 (0.6%) 15015												1	.	.
	Investigations Carcinoembryonic antigen increased				1 (0.6%) 13558									1	.	.
	Metabolism and nutrition disorders Diabetes mellitus				1 (0.6%) 13558	1 (0.6%) 14384								1	1	.

Gerac-GA

SOC PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
Musculoskeletal and connective tissue disorders															
Arthralgia				6 (3.8%) 10851 10851 12145 13887 14179 15384	4 (2.5%) 11231 11702 15171 15171		2 (1.3%) 10342 14191	1 (0.6%) 13708					8	5	.
Back pain	2 (1.3%) 13607 15411			3 (1.9%) 10696 15410 15411	1 (0.6%) 15436								5	1	.
Bone pain	2 (1.3%) 10442 15505			9 (5.7%) 12115 12143 12144 13558 13642 13658 13804 14391 14430	1 (0.6%) 15171		1 (0.6%) 13745						12	1	.
Cervicobrachial syndrome	2 (1.3%) 14706 14742												2	.	.
Epicondylitis	1 (0.6%) 11934												1	.	.
Groin pain	1 (0.6%) 15384			2 (1.3%) 15410 15410									3	.	.
Joint effusion	2 (1.3%) 11393 14408			3 (1.9%) 13559 13559 14408	1 (0.6%) 15171 10854 11186	2 (1.3%) 10854							5	1	2
Joint lock	3 (1.9%) 14008 14080 14451		1 (0.6%) 14451	1 (0.6%) 15333									4	.	1

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Localised osteoarthritis				3 (1.9%) 10854 11934 14374	1 (0.6%) 13529		1 (0.6%) 14180						4	1	.
	Meniscus lesion				2 (1.3%) 10342 15390		2 (1.3%) 11531 13767							4	.	.
	Metatarsalgia				1 (0.6%) 14074									1	.	.
	Myalgia				1 (0.6%) 15384									1	.	.
	Neck pain				1 (0.6%) 12145									1	.	.
	Osteoarthritis							1 (0.6%) 14180						1	.	.
	Osteoporosis				1 (0.6%) 10854									1	.	.
	Periarthritis				1 (0.6%) 14021									1	.	.
	Plantar fasciitis				1 (0.6%) 11655									1	.	.
	Polyarthritis							1 (0.6%) 15410						1	.	.
	Rotator cuff syndrome	2 (1.3%) 14451 14706												2	.	.
	Sciatica				3 (1.9%) 10782 11702 15411									3	.	.
	Tendon disorder				1 (0.6%) 13746									1	.	.
	Tendonitis				2 (1.3%) 13767 14440									2	.	.
	Tenosynovitis				1 (0.6%) 14179									1	.	.
	Tenosynovitis stenosans				1 (0.6%) 14641									1	.	.

Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total			
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	
Nervous system disorders																	
	Carpal tunnel syndrome				1 (0.6%)										1	.	.
					14435												
	Cervical root pain				1 (0.6%)										1	.	.
					13857												
	Headache	2 (1.3%)													2	.	.
		15128															
		15410															
	Hypoaesthesia	1 (0.6%)													1	.	.
		14475															
	Migraine	1 (0.6%)													1	.	.
		12145															
	Piriformis syndrome				1 (0.6%)										1	.	.
					12143												
	Radicular pain				1 (0.6%)										1	.	.
					14430												
Psychiatric disorders																	
	Dyssomnia	1 (0.6%)													1	.	.
		15390															
Renal and urinary disorders																	
	Renal insufficiency					1 (0.6%)									.	1	.
						11669											
Reproductive system and breast disorders																	
	Cervix carcinoma								1 (0.6%)						1	.	.
									14609								
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders																	
	Bronchitis acute				1 (0.6%)										1	.	.
					10601												
	Dyspnoea								1 (0.6%)						1	.	.
									11091								
	Influenza				1 (0.6%)										1	.	.
					15387												
	Lung nodule								1 (0.6%)						1	.	.
									12181								
	Nasopharyngitis	1 (0.6%)													1	.	.
		13529															
	Pharyngitis	1 (0.6%)													1	.	.



Gerac-GA

SOC	PT Term	leicht			mittel			schwer			missing			Total		
		NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b	NR	R	n.b
	Pleural effusion	10104 1 (0.6%) 10652												1	.	.
	Pneumonia							1 (0.6%) 14021						1	.	.
	Sinobronchitis	1 (0.6%) 14061												1	.	.
	Viral upper respiratory tract infection	1 (0.6%) 15435												1	.	.
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dermatitis allergic	1 (0.6%) 11702												1	.	.
	Pruritus				1 (0.6%) 13814									1	.	.
Surgical and medical procedures	Knee arthroplasty					1 (0.6%) 15171								.	1	.
Vascular disorders	Deep vein thrombosis	1 (0.6%) 15100												1	.	.
	Haematoma				1 (0.6%) 11091									1	.	.
	Hypertension							1 (0.6%) 14384						.	1	.
	Phlebitis					1 (0.6%) 15411								.	1	.
	Temporal arteritis				1 (0.6%) 10312									1	.	.
	Varicose vein	1 (0.6%) 11894												1	.	.

### 9.3 Abbildungen

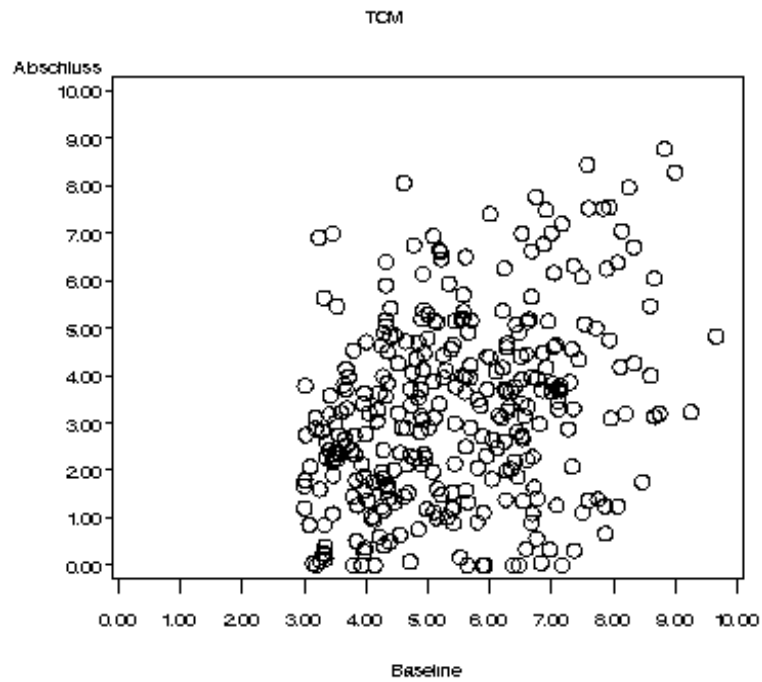


Abbildung 9-1: Scatterplot der WOMAC Werte: Baseline und 6-Monate (TCM, FAS)

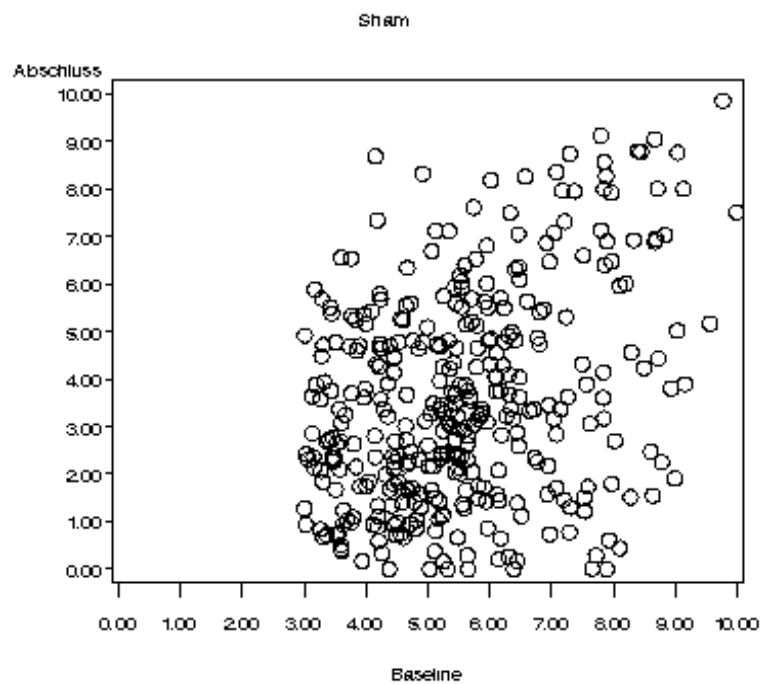


Abbildung 9-2: Scatterplot der WOMAC Werte: Baseline und 6-Monate (Sham, FAS)

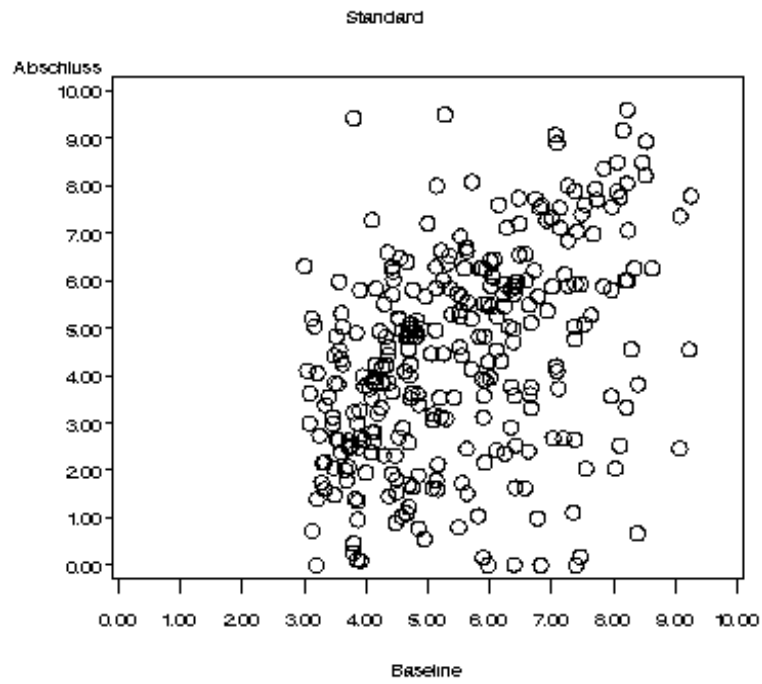


Abbildung 9-3: Scatterplot der WOMAC Werte: Baseline und 6-Monate (Standard, FAS)

#### 9.4 Listen

(alle anderen Listen bis auf die drei folgenden siehe Extradokument)

**Listing 9-1: Unerwünschte Ereignisse von Patienten, die nur gescreent wurden**

Ident.	UE	PT Term	SOC Term	SUE	Inten- sität	Beginn	Ende	Kausalität	Maßnahmen	Maßnahmen bzgl. Studie	Ausgang
12157/-/m	KH-Aufenthalt: diagnostische Arthroskopie re. Knie ohne pathologischem Befund	Arthralgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	leicht	27/12/03	02/01/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	beendet	wiederhergestellt
13675/-/w	Phlebitis	Phlebitis	Vascular disorders	nein	mittel	22/05/03	15/06/03	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
13710/-/m	Meniskuseinriss li. Knie, Pat. wird operiert	Meniscus lesion	Injury, poisoning and procedural complications	nein	.	03/11/03	.	and. Ursache	keine	keine	nicht wiederhergest.
14072/-/w	Lumbago	Back pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	nein	mittel	30/06/03	.	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	noch n. wiederhergest.
14642/-/m	V. a. Innenmeniskuslesion li Kniegelenk	Meniscus lesion	Injury, poisoning and procedural complications	nein	leicht	27/10/03	06/11/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt

**Listing 9-2: Unerwünschte Ereignisse von Patienten, die randomisiert wurden aber nicht in FAS sind**

Ident.	UE	PT Term	SOC Term	SUE	Inten- sität	Beginn	Ende	Kausalität	Maßnahmen	Maßnahmen bzgl. Studie	Ausgang
13695/St/w	Wadenmuskelschmerz durch Ueberlastung/Unterschenkelschmerzen	Myalgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	nein	leicht	11/02/04	01/04/04	and. Ursache	keine	keine	wiederhergestellt
14741/T/w	Tiefe US-Venenthrombose	Deep vein thrombosis	Vascular disorders	nein	leicht	26/01/04	.	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	beendet	noch n. wiederhergest.

**Listing 9-3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Ident.	UE	PT Term	SOC Term	SUE	Inten- sität	Beginn	Ende	Kausalität	Maßnahmen	Maßnahmen bzgl. Studie	Ausgang
10105/T/m	Innenmeniskuslaesion li	Meniscus lesion	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	mittel	10/09/03	03/10/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
	Knorpelschaden li Knie	Chondropathy	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	mittel	10/09/03	03/10/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
10312/St/w	M. Horten (Anteriitis)	Temporal arteritis	Vascular disorders	ja	mittel	nk/11/03	.	and. Ursache	keine	beendet	noch n. wiederhergest.
10381/T/w	AVK-Bypass-OP	Arterial bypass operation	Surgical and medical procedures	ja	schwer	26/09/02	09/10/02	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	noch n. wiederhergest.
	Weichteilschwellung li Bein	Oedema peripheral	General disorders and administration site conditions	ja	schwer	08/11/02	16/11/02	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt

## Gerac-GA

Ident.	UE	PT Term	SOC Term	SUE	Inten- sität	Beginn	Ende	Kausalität	Maßnahmen	Maßnahmen bzgl. Studie	Ausgang
10422/St/w	dtl. Schmerzzunahme	Condition aggravated	General disorders and administration site conditions	ja	mittel	18/11/03	24/11/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	noch n. wiederhergest.
10601/St/w	fiebrhafte Br.	Bronchitis acute	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ja	mittel	18/10/02	23/10/02	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
10652/St/w	Basaler Pleuraerguss (Abbruch der Behandlung wg. Krankenhausbehandlung)	Pleural effusion	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ja	leicht	16/11/03	22/11/03	and. Ursache	keine	beendet	noch n. wiederhergest.
10772/S/m	HERZ-OP	Cardiac operation	Surgical and medical procedures	ja	schwer	04/02/04	.	and. Ursache	keine	beendet	nicht wiederhergest.
10981/T/w	synkopales Ereignis	Fall	Injury, poisoning and procedural complications	ja	mittel	01/08/03	nk/nk/nk	and. Ursache	keine	keine	noch n. wiederhergest.
11091/St/m	Hoersturz	Sudden hearing loss	Ear and labyrinth disorders	ja	schwer	08/04/04	14/04/04	and. Ursache	keine	keine	noch n. wiederhergest.
11093/T/m	Schlaganfall	Ischaemic stroke	Vascular disorders	ja	schwer	22/11/03	27/05/04	and. Ursache	keine	keine	noch n. wiederhergest.
11094/T/m	Lungenentzündung mit Lungenödem	Pneumonia	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ja	schwer	08/01/04	22/03/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
11531/St/w	Innenmeniscuslaesion re	Meniscus lesion	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	schwer	09/09/03	05/11/03	and. Ursache	keine	keine	wiederhergestellt
11669/St/w	dekompensierte chron. Niereninsuff.	Renal insufficiency	Renal and urinary disorders	ja	mittel	01/07/03	12/07/03	moeglich	keine	keine	wiederhergestellt
11703/S/m	OP (ASK am 2.8.) Innenmeniskusproblem (Innenmeniskopathie)	Meniscus lesion	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	schwer	09/07/04	06/08/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
11964/T/m	Hirnstamm-TIA	Transient ischaemic attack	Vascular disorders	ja	schwer	15/01/04	22/01/04	and. Ursache	keine	unterbrochen	wiederhergestellt
11966/S/w	Verschlechterung durch Arthroseschub	Condition aggravated	General disorders and administration site conditions	ja	mittel	27/03/04	25/05/04	n.b.	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
12157/-/m	KH-Aufenthalt: diagnostische Arthroskopie re. Knie ohne pathologischem Befund	Arthralgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	leicht	27/12/03	02/01/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	beendet	wiederhergestellt
12169/T/w	Verschlimmerung des Knieschmerzes	Condition aggravated	General disorders and administration site conditions	ja	mittel	27/02/04	27/07/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
12181/St/w	RUNDHERD LUNGE/operative Nachbehandlung eines aelteren Lungeninfarktes	Lung nodule	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ja	schwer	16/09/03	15/10/03	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
12260/T/w	Knie-TEP-OP	Localised osteoarthritis	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	schwer	24/03/04	08/04/04	and. Ursache	Aend. Bglmed. + and. Beh.	beendet	wiederhergestellt
12261/T/w	Knie-TEP re. OP	Localised osteoarthritis	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	schwer	25/05/04	16/06/04	and. Ursache	Aend. Bglmed. + and. Beh.	keine	wiederhergestellt

## Gerac-GA

Ident.	UE	PT Term	SOC Term	SUE	Inten- sität	Beginn	Ende	Kausalität	Maßnahmen	Maßnahmen bzgl. Studie	Ausgang
12445/St/w	absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern	Atrial fibrillation	Cardiac disorders	ja	schwer	27/10/03	08/11/03	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
13558/St/m	COLON POLYPE, CEA ERHOEHUNG UNKLARE GENESE STAT: 04.02-13.02.04 DIABETES	Carcinoembryonic antigen increased Diabetes mellitus	Investigations Metabolism and nutrition disorders	ja	mittel	04/02/04	13/02/04	and. Ursache	keine	keine	wiederhergestellt
13603/S/w	Herzinfarkt	Myocardial infarction	Cardiac disorders	ja	schwer	08/08/03	.	and. Ursache	keine	unterbrochen	noch n. wiederhergest.
13658/St/w	Teerstuhl	Melaena	Gastrointestinal disorders	ja	mittel	26/09/03	07/10/03	wahrscheinl.	Aenderung Begleitmed.	beendet	wiederhergestellt
13694/T/w	V.a. Herzinfarkt, ausges. (BWS-Syndrom und Ausstrahlung nach links)	Bone pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	mittel	12/02/04	18/02/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
13709/T/m	Kleinzelliges Bronchial-Ca	Small cell lung cancer stage unspecified	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ja	schwer	12/12/03	.	and. Ursache	keine	keine	noch n. wiederhergest.
13834/S/w	HWS-Schmerzen	Bone pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	mittel	02/04/04	09/06/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
14075/S/w	Rotatorenmanschettenruptur re Schulter	Muscle rupture	Injury, poisoning and procedural complications	ja	schwer	02/02/04	07/06/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
14085/T/w	zunehmende Hueftschmerzen	Condition aggravated	General disorders and administration site conditions	ja	schwer	11/02/04	25/05/04	and. Ursache	keine	keine	wiederhergestellt
14180/St/m	Hospitalisierung wg. Arthrosebeschwerden	Localised osteoarthritis	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	schwer	08/09/03	09/09/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
14344/T/m	Rotatorenmanschettenruptur (02.11.-12.11.03 Krankenhaus)	Rotator cuff syndrome	Injury, poisoning and procedural complications	ja	schwer	02/11/03	12/11/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	unterbrochen	wiederhergestellt
14437/T/w	Trauma Knie mit OP (Distorsion, V. a. Seitenbandlaesion, Ausschluss Kreuzbandlaesion)	Joint sprain	Injury, poisoning and procedural complications	ja	schwer	30/01/04	10/02/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
14474/S/w	Ueberweisung wg. Schmerzen Huefte links/Hueftdysplasie li.	Hip dysplasia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	mittel	29/01/04	nk/03/04	and. Ursache	keine	keine	wiederhergestellt
14609/St/w	Adeno-Ca (Uterus, Cervix-Ca)	Cervix carcinoma	Reproductive system and breast disorders	ja	schwer	23/06/04	.	and. Ursache	keine	keine	noch n. wiederhergest.
14707/T/m	Kontaktdermatitis	Dermatitis contact	Skin and subcutaneous tissue disorders	ja	schwer	19/12/03	.	and. Ursache	keine	unterbrochen	noch n. wiederhergest.
14787/T/w	Tod durch Herzinfarkt	Cardiac death	Cardiac disorders	ja	schwer	31/12/03	31/12/03	and. Ursache	keine	keine	Tod
14835/T/w	Cholecystitis	Cholecystitis	Hepatobiliary disorders	ja	mittel	nk/07/04	nk/07/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
14969/T/w	Arthroskopie	Arthralgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	ja	leicht	08/03/04	10/03/04	and. Ursache	Aend. Bglmed. + and. Beh.	keine	wiederhergestellt
15100/St/w	tiefe Beinvenenthrombose li	Deep vein thrombosis	Vascular disorders	ja	leicht	07/04/04	20/04/04	and. Ursache	keine	keine	wiederhergestellt

Gerac-GA

Ident.	UE	PT Term	SOC Term	SUE	Inten- sität	Beginn	Ende	Kausalität	Maßnahmen	Maßnahmen bzgl. Studie	Ausgang
	Diverticulitis colon	Diverticulitis	Gastrointestinal disorders	ja	schwer	26/02/04	19/05/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	beendet	noch n. wiederher- gest.
15102/T/w	bakterieller Darminfekt	Gastroenteritis bacteri- al	Gastrointestinal disorders	ja	schwer	18/02/04	30/03/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	beendet	noch n. wiederher- gest.
15143/S/w	Cholezystolithiasis	Cholelithiasis	Hepatobiliary disorders	ja	mittel	14/11/03	29/11/03	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
15171/St/w	Knie Schmerz mit anschlies- sender Knie-TEP	Knee arthroplasty	Surgical and medical procedures	ja	mittel	18/03/04	03/04/04	sicher	keine	keine	wiederhergestellt
15176/S/w	Endoprothesenimplantation wegen starker Gonarthrose	Knee arthroplasty	Surgical and medical procedures	ja	schwer	18/03/04	05/04/04	and. Ursache	nicht medikam. Behandlung	keine	wiederhergestellt
15390/St/w	verstaerkte Knieschmerzen	Condition aggravated	General disorders and administration site condi- tions	ja	schwer	24/11/03	.	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	noch n. wiederher- gest.
15434/T/w	Lumbage akut	Back pain	Musculoskeletal and con- nective tissue disorders	ja	schwer	23/04/04	15/06/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt
	Akuter Hueftschmerz li	Arthralgia	Musculoskeletal and con- nective tissue disorders	ja	schwer	23/04/04	15/06/04	and. Ursache	Aenderung Begleitmed.	keine	wiederhergestellt

## 9.5 Referenzen

- (1) Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. 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* 1986; 29(8):1039-1049.
- (2) Ammer K, Petschnig R. [Comparison of the effectiveness of acupuncture and physical therapy in ambulatory patients with gonarthrosis]. *Wien Med Wochenschr* 1988; 138(22):566-569.
- (3) Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum* 2001; 45(4):384-391.
- (4) Anonymous. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280(17):1518-1524.
- (5) Bäcker M, Gareus IK, Knoblauch NT, Michalsen A, Dobos GJ. Akupunktur in der Schmerztherapie - Hypothese zu adaptiven Prozessen. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004; 11(6):335-345.
- (6) Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. 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* 1988; 15(12):1833-1840.
- (7) Berman B, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AMK, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 2004; 141(12):901-910.
- (8) Berman BM, Singh BB, Lao L, Langenberg P, Li H, Hadhazy V et al. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(4):346-354.
- (9) Bing Z, Villanueva L, Le Bars D. Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone- reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience* 1990; 37(3):809-818.
- (10) Brinkhaus B. Effektivität der Akupunktur bei Patienten mit Gonarthroseschmerz [abstract]. Jahrestagung der DÄGfA, Bad Nauheim 2004.
- (11) Christensen BV, Iuhl IU, Vilbek H, Bulow HH, Dreijer NC, Rasmussen HF. Acupuncture treatment of severe knee osteoarthritis. A long-term study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36(6):519-525.
- (12) Chung JM. Antinociceptive effects of peripheral nerve stimulation. *Prog Clin Biol Res* 1985; 176:147-161.



- (13) CPMP. Note for guidance on good clinical practice (ICH-E6). EMEA 1997; CPMP/ICH/135/95.
- (14) CPMP. Common technical documents for the registration of pharmaceuticals for human use - Efficacy (ICH-M4E). EMEA 2003; CPMP/ICH/2887/99 Rev 1.
- (15) Das S, Chatterjee TK, Ganguly A, Ghosh JJ. Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia and on antagonising potency of naloxone. *Pain* 1984; 18(2):135-143.
- (16) Egger B, Trampisch HJ, Molsberger A, Scharf HP, Haake M. Gerac – Die ersten Ergebnisse zu den Indikationen chronischer Kreuzschmerz und chronischer Knie-schmerz. Pressekonferenz, Berlin 2004;(Vortrag).
- (17) EMEA. Points to Consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority. EMEA 2000; CPMP/EWP/482/99.
- (18) Endres HG, Lungenhausen M, Kukuk P, Trampisch HJ. Zur Situation der Akupunkturbehandlung in Deutschland - Totalerhebung von Daten zur Behandlung chronisch schmerzkranker Patienten bei niedergelassenen Akupunkturärzten im Rahmen der Deutschen Akupunkturstudien gerac. GMDS-Tagung, Münster 2003;(Vortrag).
- (19) Endres HG, Lungenhausen M, Kukuk P, Trampisch HJ. Akupunktur in Deutschland. Die gerac Kohortenstudie. DÄGFA-Tagung, Bad Nauheim 2004;(Vortrag).
- (20) Endres HG, Molsberger A, Lungenhausen M, Trampisch HJ. Adverse events in acupuncture: A prospective survey of adverse events after acupuncture treatment of 190000 chronic pain patients. SAR Symposium, Boston (MA) 2003;(Poster).
- (21) Endres HG, Molsberger A, Lungenhausen M, Trampisch HJ. An Internal Standard for Verifying the Accuracy of Serious Adverse Event Reporting: The Example of an Acupuncture Study of 190924 Patients. *European Journal of Medical Research* 2005;(in press).
- (22) Endres HG, Zenz M, Schaub C, Molsberger A, Haake M, Streitberger K et al. [German Acupuncture Trials (gerac) address problems of methodology associated with acupuncture studies]. *Der Schmerz* 2004.
- (23) Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. *Pain* 2000; 86(3):217-225.
- (24) Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988; 10:1-28.
- (25) Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000; 133(9):726-737.
- (26) Focks C, Hillenbrand N. Leitfaden der Traditionellen Chinesischen Medizin – Schwerpunkt Akupunktur. 2 ed. München/Jena: Urban & Fischer, 2000.
- (27) Gaw AC, Chang LW, Shaw L-C. Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain. A controlled, double- blind study. *N Engl J Med* 1975; 293(8):375-378.

- (28) Ghia JN, Mao W, Toomey TC, Gregg JM. Acupuncture and chronic pain mechanisms. *Pain* 1976; 2(3):285-299.
- (29) Goldsmith CH, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol* 1993; 20(3):561-565.
- (30) Grifka J. *Die Knieschule*. 6. ed. Reinbeck, 1997.
- (31) Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C, Prinz H, Basler HD, Streitberger K et al. The German multicenter, randomized, partially blinded, prospective trial of acupuncture for chronic low-back pain: a preliminary report on the rationale and design of the trial. *J Altern Complement Med* 2003; 9(5):763-770.
- (32) Haake M, Schade-Brittinger C, Müller HH, Prinz H, Basler HD, Donner-Banzhoff N et al. [Acupuncture in chronic back pain. Background, development and design of the German Acupuncture Trial (gerac-cLBP)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003; 141(1):6-10.
- (33) Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22:193-220.
- (34) He LF. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain* 1987; 31(1):99-121.
- (35) Hempen CH. *Taschenatlas Akupunktur*. 2 ed. Stuttgart/New York: Thieme, 1998.
- (36) Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med* 2002; 136(5):374-383.
- (37) Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Rheum Dis* 1957.
- (38) Kellgren J, Lawrence J. *Atlas of standard radiographic arthritis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.
- (39) Knutson K, Lewold S, Robertsson O, Lidgren L. The Swedish knee arthroplasty register. A nation-wide study of 30,003 knees 1976-1992. *Acta Orthop Scand* 1994; 65(4):375-386.
- (40) Lewit K. The needle effect in the relief of myofascial pain. *Pain* 1979; 6(1):83-90.
- (41) Liu X, Zhu B, Zhang SX. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus. *Pain* 1986; 24(3):383-396.
- (42) Lungenhausen M, Endres HG, Kukuk P, Schaub C, Maier C. Einsatz standardisierter Instrumente im Telefoninterview. DGSS-Tagung, Leipzig 2004;(Poster).
- (43) Lungenhausen M, Endres HG, Kukuk P, Schaub C, Maier C. Risiko falsch positiver Antworten bei telefonischen Datenerhebungen am Beispiel FFbH-R. DGSS-Tagung, Leipzig 2004;(Poster).

- (44) Lungenhausen M, Maier C, Endres HG, Schaub C, Witte S, Zens M. Die Hauptzielgrößen der kontrollierten, randomisierten gerac Studien – Erfahrungen mit Telefoninterviews. DGSS-Tagung, Leipzig 2004;(Vortrag).
- (45) Lungenhausen M, Schaub C, Endres HG, Kukuk P, Maier C. Erfolgsbeurteilung von Akupunktur bei chronischen Schmerzen: Stimmen behandelnder Arzt und Patient in ihrem Urteil überein? DGSS-Tagung, Münster 2003;(Poster).
- (46) Maier C. Methodik und Art der Datenerfassung in den kontrollierten, randomisierten gerac-Studien. Deutscher Orthopädenkongress, Berlin 2004;(Vortrag).
- (47) Mao W, Ghia JN, Scott DS, Duncan GH, Gregg JM. High versus low intensity acupuncture analgesia for treatment of chronic pain: effects on platelet serotonin. *Pain* 1980; 8(3):331-342.
- (48) Mayer DJ, Price DD, Ruffin A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977; 121(2):368-372.
- (49) McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(1):11-18.
- (50) Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications. *Pain* 1977; 3(1):3-23.
- (51) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(699):971-979.
- (52) Milligan JL, Glennie-Smith K, Dowson DI, Harris J. Comparison of acupuncture with physiotherapy in the treatment of osteoarthritis of the knees [abstract]. 15th International Congress of Rheumatology, Paris 2004.
- (53) Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263):1191-1194.
- (54) Molsberger A, Böwing G. Acupuncture for pain in locomotive disorders. Critical analysis of clinical studies with respect to the quality of acupuncture in particular. *Schmerz* 1997; 11:24-29.
- (55) Molsberger A, Böwing G, Jensen K, Lorek M. Acupuncture treatment for the relief of gonarthrosis pain - a controlled clinical trial. *Der Schmerz* 1994; 8:37-42.
- (56) Molsberger A, Böwing G, Streitberger K, Stux G, Trampisch HJ. How verum and sham acupuncture was designed for the german acupuncture studies. SAR-Symposium, San Francisco (CA) 2004;(Vortrag).
- (57) Molsberger A, Endres HG, Skipka G, Haake M, Streitberger K, Schaub C et al. GERAC - German Acupuncture Trials. Start of the so far largest randomized controlled acupuncture RC-trials on 3600 patients testing acupuncture for low back pain, gonarthrosis, tension-type headache and migraine. SAR Symposium, Boston (MA) 2003;(Poster).

- (58) Molsberger A, Bowing G, Haake M, Meier U, Winkler J, Molsberger F. [Acupuncture in diseases of the locomotor system. Status of research and clinical applications]. *Der Orthopäde* 2002; 31(6):536-543.
- (59) Molsberger A, Bowing G, Haake M, Meier U, Winkler J, Molsberger F. [Acupuncture in the treatment of locomotive disorders - status of research and situation regarding clinical application]. *Der Schmerz* 2002; 16(2):121-128.
- (60) Molsberger A, Diener HC, Krämer J, Michaelis J, Schäfer H, Trampisch HJ et al. GERAC-Akupunktur-Studien. Modellvorhaben zur Beurteilung der Wirksamkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99:1819-1824.
- (61) Patel M, Gutzwiller F, Paccaud F, Marazzi A. A meta-analysis of acupuncture for chronic pain. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4):900-906.
- (62) Petrou P, Winkler V, Genti G. Double blind trial to evaluate the effect of acupuncture treatment on knee osteoarthritis. *Scand J Acupunct* 1988; 3:112-115.
- (63) Pomeranz B, Campbell JJ. Weak electric current accelerates motoneuron regeneration in the sciatic nerve of ten-month-old rats. *Brain Res* 1993; 603(2):271-278.
- (64) Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci* 1976; 19(11):1757-1762.
- (65) Pothmann R. Akupunktur - Repetitorium. 3 ed. Stuttgart: Hippokrates, 1997.
- (66) Ravaud P, Dougados M. Radiographic assessment in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(4):786-791.
- (67) Richardson PH, Vincent CA. Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research. *Pain* 1986; 24(1):15-40.
- (68) Richter, Becke. Akupunktur: Tradition - Theorie - Praxis. 3 ed. Berlin/Wiesbaden: Ullstein/Mosby, 1995.
- (69) Riederer P, Tenk H, Werner H, Bischko J, Rett A, Krisper H. Manipulation of neurotransmitters by acupuncture (?) (A preliminary communication). *J Neural Transm* 1975; 37(1):81-94.
- (70) Scharf HP, Witte S, Streitberger K, Mansmann U, Wollermann C, Krämer J et al. Prüfplan GERAC - Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen. *Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg* 2004; 44:1-127.
- (71) Streitberger K, Witte S, Mansmann U, Knauer C, Kramer J, Scharf HP et al. Efficacy and safety of acupuncture for chronic pain caused by gonarthrosis: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial [ISRCTN27450856]. *BMC Complement Altern Med* 2004; 4(1):6.
- (72) Stux G, Birch S. Proposed Standards of Acupuncture Treatment for Clinical Studies. In: Stux G, Hammerschlag R, editors. *Clinical Acupuncture - Scientific Basis*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001: 171-185.

- (73) Stux G, Stiller N, Pomeranz B. Akupunktur - Lehrbuch und Atlas. 5 ed. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1998.
- (74) Sumiya E, 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* 1997; 47(1):121-130.
- (75) Takeda W, Wessel J. Acupuncture for the treatment of pain of osteoarthritic knees. *Arthritis Care Res* 1994; 7(3):118-122.
- (76) Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992; 29(5):617-634.
- (77) Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(11):1191-1199.
- (78) Trampisch HJ. gerac – deutsche Akupunkturstudien. Medica, Düsseldorf 2003;(Vortrag).
- (79) Trampisch HJ. gerac – deutsche Akupunkturstudien. Berlin 2004;(Vortrag).
- (80) Vas J, Mendez C, Perea-Milla E, Vega E, Panadero MD, Leon JM et al. Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329(7476):1216.
- (81) Villanueva L, Le Bars D. Indirect effects of intrathecal morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) in the rat. *Pain* 1986; 26(2):233-243.
- (82) Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992; 50(2):133-149.
- (83) Wall KM, Gross PM. Efferent microvascular responses to electrical stimulation of the area postrema in rats. *Brain Res* 1992; 579(1):50-58.
- (84) Wühr E. Quintessenz der Chinesischen Akupunktur und Moxibustion. Kötzing/Bayerischer Wald: Verlagsgesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin, 1988.

## 9.6 Studienzentren

Folgende 297 Studienzentren waren mit mindestens einem randomisierten Patienten an der gerac Gonarthrosestudie beteiligt (in Klammern ist die Anzahl der randomisierten Patienten angegeben):

Marhaf Abboud, Stadtallendorf (4); Theophil Abel, Stuttgart (3); Akram Abou-Rashed, Bad Oeynhausen (9); Mathilde Ackermann, Reutlingen (7); Mohamed Ahel, Iserlohn (11); Awni Ahmadi, Berlin (1); Serdar Akkan, Köln (1); Soumer Al-Hassani, Jesteburg (1); Maria Albert, Bremerhaven (2); Ahmed Aljan, Lüneburg (1); Huschung Aprin, Burscheid (3); Gerit Arlt, Düsseldorf (2); Martin Bachl, Nürnberg (5); Sabine Bahr-Sarach, Berlin (1); Dieter Bajer,

Zeven (4); Gisela Bausch, Marburg (1); Robert Bednarek, Stuttgart (1); Maria Bensch, Frechen (1); Peter Benten, Oberhausen (3); Ralf Berger, München (1); Marcelo Betancourt Mendieta, Mülheim (5); Sabine Beutner, Berlin (1); Volker Bick, Bochum (1); Michael Bickel, Hirschaid (8); Dietrich Bieringer, Ludwigshafen (5); Günther Bittel, Duisburg (1); Horst Blank, Köln (5); Andreas Bleser, Kamp-Lintfort (2); Bernhard Blimke, Bammmental (24); Rüdiger Bläute, Duisburg (2); Heinrich Bollack, Berlin (2); Ruediger Borchart, Berlin (15); Werner Brandebusemeyer, Georgsmarienhütte (2); Klaus Brodbeck, Böblingen (4); Helmut Brunner, Kaarst (1); Dirk Brunsmann, Wuppertal (6); Michael Busch, Bielefeld (3); Karl Böhm, Delbrück (2); Norbert Büchl, München (1); Ioannis Cosmadakis, Erbach (4); Jan Cossmann, Wuppertal (1); Claus Czirjak, Stolzenau (8); Jihad Dabbagh, Lünen (1); Kheir Eddin Dahhan, Duisburg (2); Jochem Dahmen, Duisburg (8); Jose Davila, Bremen (2); Klaus Dittmar, Berlin (1); Werner Dittrich, Nürnberg (3); Heinz Dohm, Essen (8); Paul Dornhegge, Nottuln (10); Karl Drabek, Bremervörde (2); Rainer-Heinz Drews, Hilden (1); Regina Drzymalla, Monheim (3); Alexander Dusik, Duisburg (7); Kurt Dworschak, Erding (2); Rainer Düll, Dachau (1); Jürgen Eckl, Haßloch (2); Renate Egel, Berlin (1); Fritz Egenolf, Leverkusen (4); Angela Eikemeier, Hannover (2); Petra Eisermann, Berlin (1); Ibrahim El-Asfar, Ludwigsburg (7); Salih Erdur, Hamburg (3); Wolfgang Escher, Oldenburg (1); Ute Fehling, Berlin (1); Ulf Finkewitz, Bremen (5); Eberhard Floetmeyer, Stuttgart (3); Volker Franke, Berlin (9); Mathias Fraunhoffer, Weinheim (2); Susanne Gabriel, Troisdorf (1); Bernd-Olaf Gemkow, Berlin (2); Martin Gepp, Usingen (1); Albert Giesecke, Dietzenbach (2); Udo Goeschel, Worms (6); Rüdiger Goldenstein, Montabaur (10); Karl Goldmann, Oelde (2); Artur Goldschmidt, Büren (4); Andreas Hermann Graeb, Gauting (1); Konrad Gretenkord, Bielefeld (3); Jörn Griesemann, Brake (6); Jan Grundmann, Bremen (5); Wolfgang Gräf, Stuttgart (3); Andre Gutbrod, Weyhe (4); Ingo Göhr, Düsseldorf (5); Klaus Haage, Nürnberg (2); Khaled Habli, Neuss (4); Rolf Hage, Heidelberg (10); Peter Hahn, Gießen (4); Ernst G. Harnacke, Krefeld (1); Rüdiger Hartmann, Osterholz-Scharmbeck (1); Michael Heiduk, Burgdorf (1); Rainer Heller, Paderborn (6); Gero Hengst, Dülmen (2); Hans-Jürgen Herdrich, Pfungstadt (8); Kai Hermanns, Berlin (1); Jürgen Albrecht Herrmann, Nürnberg (3); Johannes Hertes, Langenhagen (1); Alexander Hertwig, Bremen (1); Ghias Hilal, Dortmund (1); Joachim Hillenbrand, Köln (4); Axel Holst, Hamburg (7); Martin Holzapfel, Iffezheim (3); Jie Huang, Hannover (2); Klaus Hubaleck, Krefeld (2); Sybille Hufenbach, Hamburg (5); Wolfgang Hund, Bremen (3); Frank Husmann, Zeven (2); Werner Hübner, Berlin (2); Dieter Immler, Berlin (1); Sabah-Georges Issa, Stuhr (3); Stefan Jacob, Hollfeld (9); Matthias Jahn, Hattingen (1); Anil Jain, Bruchsal (1); Martin R. Jaworski, Hagen (10); Paul-Werner Jung, Bad Kreuznach (1); Reiner Jung, Mannheim (1); Detlef Kaleth, Berlin (1); Osama Kamal, Oerel (5); Michael Kandaouoff, Datteln (3); Ali Ahmet Karabacak, Berlin (6); Alexander Kaspi, München (5); Wulf-Ekkehard Kastl, Diepenau (4); Andreas Kefenbaum, Peine (1); Olaf Kern, Berlin (3); Reinhard Erwin Kern, Fürstenfeldbruck (1); Ulrike Kerner, Neuffen (2); Martina Kersten, Belm (1); Rainer Kivel, Mettmann (5); Torsten Kleefeld, Düsseldorf (4); Peter Klehr, Meckesheim (3); Joachim Klein, Duisburg (1); Konstantin Kornmeßer, Bonn (2); Martin Kosub, Hattingen (2); Gabriele Kowalewski-Küster, Viersen (19); Wolfgang Kowatz, Lüdinghausen (1); Jörg Krome, Herne (6); Hagen Krüger, Laatzen (2); Werner Kuhn, Duisburg (4); Jasenka Kukulja, Lüdenscheid (19); Jacek Kulesza, Duisburg (7); Markus Kulik, Mülheim (1); Doris Kunz, Schwanewede (3); Volker Kurze, Essen (3); Michael Kuschelewski, Mannheim (4); Bernd Kutteneuler, Bonn (6); Frithjof Kutzner, Köln (2); Wie Khiam Kwee, Hannover (2); Manfred Köhler, Gelsenkirchen (1); Johannes Kühn, Forchheim (3); Rolf Küstermann, Nastätten (3); Michael Lang, Tönisvorst (8); Ho-Suk Lee, Berlin (2); Klaus Lehmkuhler, Oldenburg (2); Thomas Leipnitz, München (1); Wolfgang Lemken, Neuss (2); Juergen Lichter, Frankfurt (5); Heinz Udo Linde, Nürnberg (6); Hans-Peter Linden, Unterhaching (2); Martin Linssen, Mülheim (3); Michael Ludwig, Heidelberg (2); Manfred Lutz, Berlin (1); Ludger Mackenschins, Krefeld (5); Rüdiger Mai, Versmold (5); Rawati Mardi, Essen (2);

Peter Mark, Berlin (2); Hellmut Marth, Rheda-Wiedenbrück (2); Mena E. Marth, Rheda-Wiedenbrück (2); Horst-Dieter Mehmel, Krefeld (7); Stephan Melcop, Berlin (1); Christian Melzer, Bamberg (14); Herkumbert Menne, Düsseldorf (4); Jens-Uwe Meyer, Berlin (7); H.-J. Meyer-Teschendorf, Duisburg (2); Brigitte Michelbach, Sandhausen (1); Christoph Mick, Bremen (5); Ileana Mitrenca, Offenbach (2); Bernd Muzzolini, Berlin (3); Beate Mälzer, Berlin (1); Christoph Mülheims, Duisburg (5); Heinz-Joachim Müller, Pforzheim (3); Ofelia Müller, Ronneburg (2); Ralph Müller, Berlin (2); Gabriela Neermann-Klinkert, Frankfurt (1); Klaus-Wolfgang Nippes, Walsrode (5); Ulrich Nüchterlein, Nürnberg (8); Robert Oberfeld, Bochum (2); Frank Oreschko, Hannover (4); Wolfgang Orth, München (1); Rudolf Ott, München (4); Peter Ovelhey, Herne (4); Franz Xaver Penzkofer, Heidelberg (2); Kristin Pfandl, München (6); Michael Pfeiffer, Geseke (4); Irmgard Pfers, Mainz (7); Hannelore Pitule, Ludwigshafen (2); Eleni Poutachidou-Venou, München (3); Diethelm Preun, Marl (5); Heinrich Proba, Lüdenscheid (12); Fawzi Qawasmeh, Wuppertal (1); Peter-M. Raasch, Kassel (6); Michael Rautmann, Mannheim (3); Ralf Rechenbach, Reutlingen (3); Michal Rehor, Gehrden (1); Joachim Reisch, Neumarkt (2); Joerg Reiter, Hamburg (1); Stephan Reng, München (1); Elmar Reschke, Krefeld (3); Martin Riedl, Weißenburg (5); Juergen Riehemann, Osnabrück (2); Thomas Ritterbecks, Köln (2); Gerhard Roggenland, Bochum (7); Sabine Rose, Krefeld (2); Ralf Roser, Berlin (1); Georg Rumin, Offenbach (2); Bashar Sabbagh, Witten (3); Youssef Saleh, Engelskirchen (1); Bertram Schaar, Neumünster (1); Jürgen Schalwig, Erlangen (9); Hans Schechinger, Köln (7); Thomas Scheu, Leinfelden-Echterdingen (4); Siegmund Schierer, Solingen (1); Uwe Schloßmann, Duisburg (6); Edgar Schlüter, Dortmund (18); Manfred Schlüter, Leverkusen (1); Ulrich Schmid, Kornwestheim (1); Claus-Dieter Schmidt, Bad Salzuflen (1); Thomas Schmidt, Mechernich (2); Wolfgang Schmidt, Berlin (3); Fritz Schmutz, Bochum (3); Ralf Schneidereit, Berlin (3); Gudrun Schnellbacher-Daum, Hünfelden-Kirberg (2); Georg Schneppendahl, Mülheim (4); Hans Werner Schreiber, Wesel (1); Volker Schreiblehner, Barsinghausen (1); Christoph Schreiter, Karlsruhe (1); Ralf Schroeder, Berlin (2); Uwe Schroers, Ottobrunn (10); Ulrich Schubert, Mönchengladbach (1); Jürgen Schunder, Berlin (7); Baltram Schweizer, Stuttgart (1); Hans- J. Schädel, Wesseling (2); Gerhard Schöppe, Essen (1); Marcel Sebesta, Fürth (1); Heinz-Günter Sippel, Bochum (6); Lothar Sommerhäuser, Frechen (1); Wilhelm Speer, Bamberg (6); Franz Spiegelsberger, Frankenthal (1); Burkhard Spyth, Duisburg (2); Vivien Maria Stachowiak, Hamburg (1); Henner Stallwitz, Hagen (4); Thomas-Erwin Steffen, Hagen (1); Martin Steinkamp, Wildeshausen (7); Michael Stephan, Höchstadt (7); Renate Steyskal-Lang, Stuttgart (2); Uta Stiegler, Berlin (3); Jovan Stojilkovic, Stuttgart (3); Konrad Streitberger, Heidelberg (2); Wilfried Stöber, Berlin (6); Janusz Swistowski, Hamburg (1); Roland Tenbrock, Düsseldorf (2); Jutta Erika Thanner, Bremen (2); Peter-Anton Thelen, Berlin (9); Hans Thiesen, Bremen (1); Julia Tsalik, Bergisch Gladbach (1); Martin Tschuk, Moers (2); Thomas Turczynsky, Berlin (1); Oliver Christian Ulbrich, Bochum (5); Hans Ulrich, Schenefeld (2); Klaus-W. van Doornick, Bergkamen (2); Adam von Ostrowski, Dortmund (3); Felicitas von Schoenau-Turowski, Duisburg (2); Steffen Voss, Berlin (4); Peter Wagner, Bochum (5); Ulrich Wagner, Ludwigsburg (2); Viktor Wagner, Mülheim (1); Jian Wang, Oberhausen (1); Anton Weber, Stein (3); Ulrich Wehmeier, Lage (4); Farouk Weicho, Dortmund (1); Peter Weih, Mülheim (9); Raymund Werling, Berlin (1); Dieter Wettig, Wiesbaden (1); Horst Wildhagen, Langenhagen (1); Christian Wilhelm, Viersen (4); Hans Wilhelm, Bad Tölz (5); Andreas Wilk, Bochum (5); Georg Wille, Monheim (1); Juergen Wismach, Berlin (2); Klaus-Dieter Wolf, Hagen (3); Soenke Wolters, Bad Oldesloe (2); Reinhard Wuckel, Bremen (6); Tina Zailskas, Hannover (6); Andreas Zemke, Berlin (2); Andreas Ziemens, Diepholz (3); Rainer Ziller, Bad Münster (1); Uwe Zuchold, Berlin (4); Matthias Zufall, Neuwied (6)

Gerac-GA

### **9.7 Analyseplan**

(siehe Extradokument)

### **9.8 Studienprotokoll**

(siehe Extradokument)