

## **Prüfplan GERAC (= German Acupuncture Trials)**

# **Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen:**

## **Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie**

**Version vom 16.1.2004**

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

Autoren des Prüfplans:

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

## Verantwortliche Personen

### Leiter der klinischen Prüfung und Mitglied der Studienleitung

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

### weitere Mitglieder der Studienleitung (Principal investigators)

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

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

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

## **Biometrie**

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

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

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

## **Monitoring**

Name Verbund von Koordinierungszentren für Klinische Studien

**Meldung schwerwiegender und unerwarteter unerwünschter Ereignisse an:**

Abteilung für Biometrie, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik

Projektmanagement GERAC-Studie

Ruprecht-Karls-Universität

Im Neuenheimer Feld 305

D-69120 Heidelberg

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

**Für die Screening-Meldung der Patienten kontaktieren Sie bitte:**

Screening-Zentrale Bochum

Verantwortlich: Prof. Dr. J. Trampisch

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

**Die Randomisation wird durchgeführt von:**

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

Verantwortlich: Prof. Dr. J. Trampisch

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

**Die Telefoninterviews werden durchgeführt von:**

Erfassungszentrale für die Zielkriterien (EZZK)

Verantwortlich: Prof. Dr. med. C. Maier

BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik

Abteilung für Schmerztherapie

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

D-44789 Bochum

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

christoph.maier@ruhr-uni-bochum.de

**Bei Fragen zum Studienablauf kontaktieren Sie bitte:**

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

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

# 1. Inhaltsverzeichnis

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

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

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

## **2. Zusammenfassung**

### **1. Titel**

Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen

### **2. Zielsetzung**

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

### **3. Design**

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

Auftraggeber

### **4. Auftraggeber**

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

### **5. Population / Indikation**

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

### **6. Fallzahl**

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

### **7. Behandlung**

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

### **8. Hauptzielkriterium**

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

### **9. Sicherheitsuntersuchung**

Die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen werden als Sicherheitsparameter verwendet.

## **10. Statistische Methoden**

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

## **11. Behandlungsdauer und Zeitablauf**

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

### 3. Studienablauf für einen Patienten

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

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

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

## 4. Abkürzungen

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

## 5. Einleitung

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

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

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

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

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

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

Regionale Studienzentralen für die vier Indikationen:

1. Spannungskopfschmerz:

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

2. Migräne:

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

3. LWS-Beschwerden:

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

4. Gonarthrose:

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

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

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

## 5.1. Gonarthrose

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

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

### **5.1.1. Pathophysiologie**

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

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

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

### **5.1.2. Therapie**

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

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

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

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

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

## **5.2. Akupunktur**

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

### **5.2.1. Stand der Forschung**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **5.2.2. Akupunktur bei Gonarthrose**

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Zielsetzung der Studie

Ziel der Studie ist die Beurteilung

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

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

- sowie ein Vergleich der Sicherheit der drei Behandlungsschemata.

### 6.1. Hauptziele der Studie

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

Folgende Globalhypothese wird geprüft:

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

### 6.2. Nebenziele der Studie

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

## 7. Studiendesign

### 7.1. Hauptzielkriterium

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

#### **Erläuterungen zum WOMAC-Score (Zustandserfassung)**

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

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

### 7.2. Nebenzielkriterien

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

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

### **Erläuterungen zum SF12 Erhebungsinstrument**

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

### **Erläuterungen zum GPA (individuelle Befindlichkeitserfassung)**

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

Die Frage an den Patienten lautet:

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

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

### 7.3. Studiendesign

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

### 7.4. Organisationsstruktur

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

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

Organisationseinheiten für diese Studie:

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

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

## 7.5. Auswahl der Prüfzentren

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

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

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

## 7.6. Behandlungsarten

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

## 7.7. Verblindung und Randomisation

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

## 7.8. Behandlungsdauer

Die Behandlungen sind in Abschnitt 9 detailliert dargestellt.

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

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

Die Nachbeobachtungszeit dauert bis zur 26. Woche nach Behandlungsbeginn.

## 8. Auswahl der Patienten

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

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

### 8.1. Fallzahl

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

### 8.2. Einschlusskriterien

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

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

**Anmerkungen zu den Einschlusskriterien:**

**Tabelle 2:** ACR-Kriterien

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

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

**Tabelle 3:** Kellgren und Lawrence Score

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

### 8.3. Ausschlusskriterien

Erkrankungen:

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

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

#### Behandlungen:

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

#### Sonstiges:

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

## 8.4. Individuelle Abbruchkriterien

Patienten können aus folgendem Grund aus der Studie ausscheiden.

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

Die Behandlung eines Patienten kann aus folgenden Gründen abgebrochen werden

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

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

## 9. Behandlung der Patienten

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

### 9.1. Beschreibung der Verum-Akupunktur

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

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

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

#### 9.1.1. Punktauswahl

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

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

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

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

#### **Lokalpunkte:**

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

#### **Fernpunkte:**

- Die Verwendung von Fernpunkten ist nicht obligat.

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

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

### 9.1.2. Durchführung

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

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

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

Ablauf der Akupunkturtherapie:

- Patient in Rückenlage liegend
- Aufsuchen der Akupunkturpunkte entsprechend der beschriebenen Punktauswahl anhand der anatomischen Beschreibung (Wühr 1988) und durch Palpation schmerzhafter Punkte (Ahshi-Punkte)
- Anzahl der Nadeln je behandeltem Knie ergibt sich aus der Beschreibung der Punktauswahl folgendermaßen:
  - Minimal Anzahl an Nadeln:  $7 = 7 \text{ (lokal)} + 0 \text{ (Ahshi)} + 0 \text{ (Fernpunkte)}$ , nur in Ausnahmefällen und mit Begründung weniger als 7
  - Maximal Anzahl an Nadeln:  $15 = 7 \text{ (lokal)} + 4 \text{ (Ahshi)} + 4 \text{ (2 Fernpunkte beidseitig)}$
- Behandlung nach Hautdesinfektion mit sterilisierten Einmal-Stahlnadeln, 30 x 0,3 mm oder 40 x 0,24 mm. Der Prüfarzt muss bei allen Patienten den gleichen Nadeltyp (Firma, Durchmesser, Länge) verwenden. Als Standard-Nadel wird 30 x 0,3 mm vorgeschlagen.
- Stichtiefe: 0,5 – 3,5 cm entsprechend der Lokalisation der Punkte (Wühr 1988).
- Nach dem Einstechen muss in der Verumgruppe versucht werden, ein DEQI auszulösen, anschließend manuelle Stimulation der Nadel, die noch zweimal während der Liegedauer wiederholt werden sollte.
- Liegedauer und Belassen der Nadeln: 20-30 Minuten

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

### **9.1.3. Kommunikation mit den Patienten**

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

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

### **9.1.4. Krankengymnastik**

Alle Patienten erhalten zusätzlich sechs mal Krankengymnastik.

## **9.2. Beschreibung der Sham-Akupunktur**

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

### **9.2.1. Punktauswahl**

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

- Ein Punkt zwischen Gallenblasen- und Magenmeridian an der hinteren Kante der Fibula 2 cun oberhalb des Malleolus lateralis, Stichrichtung zum Knie hin.
- Jeweils ein Punkt 2 cun und 6 cun oberhalb des Malleolus medialis auf der Mitte der Tibiavorderfläche intracutan ohne Periostkontakt, Stichrichtung zum Knie hin.
- Ein Punkt in der Mitte des Oberschenkels auf der Verbindungslinie von Patellamitte zu spina iliaca anterior superior, Stichrichtung zur Hüfte hin.

- Ein Punkt auf der höchsten Stelle des angespannten Musculus biceps brachii.

### **9.2.2. Durchführung**

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

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

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

### **9.2.3. Kommunikation mit den Patienten**

Siehe Abschnitt 9.1.3.

### **9.2.4. Krankengymnastik**

Alle Patienten erhalten zusätzlich sechs mal Krankengymnastik.

## **9.3. Beschreibung der Standardtherapie**

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

### **9.3.1. Kommunikation mit den Patienten**

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

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

### **9.3.2. Krankengymnastik**

Alle Patienten erhalten zusätzlich sechs mal Krankengymnastik.

## 9.4. Vorhergehende und begleitende Krankheiten

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

## 9.5. Begleitende Behandlungen

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

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

Alle Patienten dürfen erhalten:

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

Für alle Akupunktur-Patienten gilt:

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

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

## 9.6. Protokollverletzungen und Therapieversager

### Definition von Protokollverletzungen

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

### Definition von Therapieversager

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

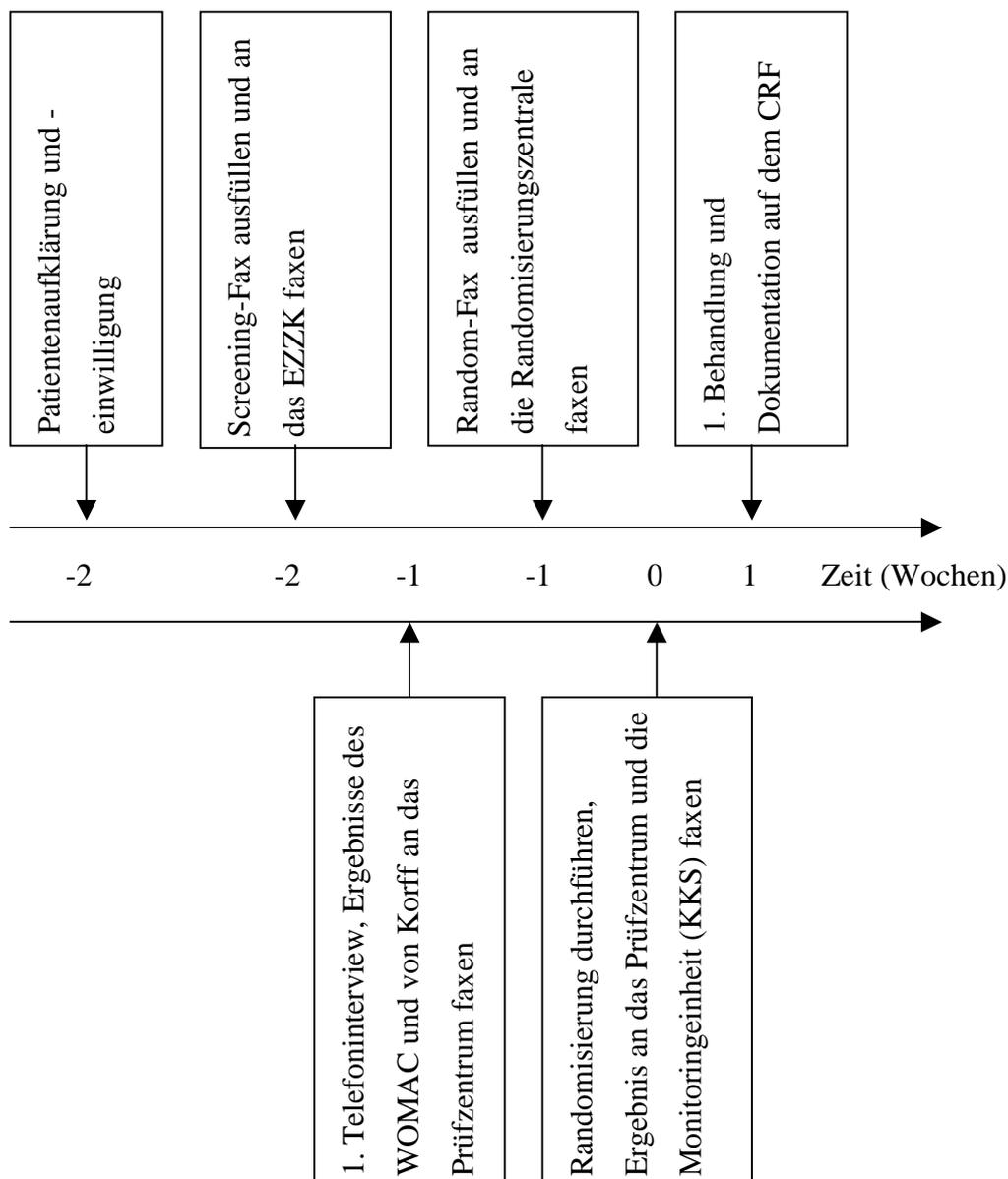
- ein Therapieerfolg gemäß 7.1 ist nicht gegeben
- Therapiewechsel (unabhängig vom Grund)
- Nichtvorliegen der Zielkriterien aus der 26. Woche (drop out) (siehe 12.5)
- Anwendung explizit ausgeschlossener Behandlungen (siehe 9.5) zur Therapie von gonarthrosebedingten Beschwerden
- Verwendung von Notfallmedikation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

Speziell bei Akupunktur-Patienten:

- Ein Verstoß gegen folgende in 9.5 festgelegte Regel wird als Therapieversager gewertet. „Während der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn sind bei Bedarf bis zu 150 mg/die Diclofenac, alternativ Rofecoxib (Vioxx®) 25 mg/die zugelassen. Ab der dritten Woche bis drei Wochen vor Erfassung des Zielkriteriums in der 26. Woche darf maximal eine Gesamtdosis von 1000 mg Diclofenac (Tageshöchstdosis 150 mg/die) oder eine Gesamtdosis von 175 mg Rofecoxib (Vioxx®) (Tageshöchstdosis 25 mg/die) eingenommen werden.“

## 9.7. Zeitlicher Ablauf für einen Patienten

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



### Screening (-2. Woche)

- Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 8.2 und 8.3) prüfen
- Patientenaufklärung durchführen und schriftliche Information dem Patienten aushändigen

- Patienteneinverständniserklärung (siehe Anhang) unterschreiben lassen
- Röntgenbild des Kniegelenkes (der Kniegelenke) (bis zu einem Jahre alt): Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, Osteophyten, Geröllzysten, Entrundung der Femurkondylen
- ggf. Röntgenbild machen/veranlassen (bei vorliegendem Einverständnis zur Studie)
- Screening-Fax zum EZZK faxen, danach im Prüfarztordner ablegen, nicht im CRF
- spezielle TCM-Anamnese und Dokumentation der Syndrom-Diagnose
- Muster-Fragebogen für die Telefon-Interviews dem Patienten aushändigen
- Patiententagebuch dem Patienten mit Instruktionen aushändigen  
Der Patient wird aufgefordert, das Patiententagebuch mit Angaben zu Art, Menge, Dosierung und Zeitpunkt der Begleitmedikation zu führen. Alle Beipackzettel verwendeter Arzneimittel sollen im Patiententagebuch gesammelt werden. Das Tagebuch soll dem Patienten als Gedächtnisstütze dienen.

#### **Erstes Telefoninterview (-1. Woche)**

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

#### **Erster Therapiekontakt (in der 1. Woche)**

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

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

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

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

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

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

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

- Telefoninterview von der EZZK (grundsätzlich: WOMAC, GPA, SF12). Folgende Ausnahmen:
  - In der 7. Woche wird der WOMAC und SF12 nicht erhoben.
  - In der 26. Woche wird einmalig an alle Akupunkturpatienten die Verblindungsfrage gestellt.
  - In der 13. und 26. Woche wird zusätzlich der Von Korff Chronic Pain Score erhoben.

- In der 26. Woche wird zusätzlich die Compliance-Frage gestellt, ob der Patient in den vergangenen drei Wochen Diclofenac oder Rofecoxib (Vioxx®) eingenommen hat.

### **Abschlussuntersuchung, Arztbesuch (26. Woche)**

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

## 10. Beurteilung der Wirksamkeit

### 10.1. Spezifikation der Wirksamkeitsparameter

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

### 10.2. Spezifikation der Hypothesen

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

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

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

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

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

### 10.3. Erhebung der Wirksamkeitsparameter

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

# 11. Beurteilung der Sicherheit

## 11.1. Spezifikation der Sicherheitsparameter

Sicherheitsparameter für die drei Behandlungen sind:

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

## 11.2. Erhebung der Sicherheitsparameter

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

## 11.3. Unerwünschte Ereignisse und Bericht-Prozeduren

### 11.3.1. Definitionen

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

### 11.3.2. Einteilung nach dem Schweregrad

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

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

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

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

### **11.3.3. Einteilung nach dem kausalen Zusammenhang**

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

### **11.3.4. Erfassungszeitraum für UE**

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

### **11.3.5. Maßnahmen bei schwerwiegenden UE**

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

### **11.3.6. Zu erwartende unerwünschte Ereignisse**

Bei der Akupunktur sind folgende unerwünschte Ereignisse zu erwarten:

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

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

Bei der Standardtherapie sind folgende unerwünschte Ereignisse zu erwarten:

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

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

## 12. Statistische Methoden

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

Das Hauptzielkriterium wird zusätzlich auf der Grundlage einer "per-protocol-population" analysiert. In die "per-protocol-population" gehen die Patienten, die gemäß Abschnitt 9.6 als Protokollverletzer gelten, nicht ein. Eine weitere Analyse soll mit Patientendaten durchgeführt werden, die aus "Qualitätszentren" stammen. Kriterien für diese Zentren bezüglich Protokoll-compliance und Datenqualität werden im Analyseplan vor Entblindung beschrieben. Diese Analysen haben keinen confirmatorischen Charakter. Alle Sicherheitsanalysen basieren auf der Gesamtpopulation.

Eine Zwischenauswertung (interim analysis) ist nicht geplant.

### 12.1. Deskription

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

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

### 12.2. Statistische Verfahren

- Alle Tests hinsichtlich des Therapieunterschieds werden auf dem statistischen Niveau von 5% durchgeführt.
- Die jeweilige Testung der Paarvergleiche wird nach dem Abschlusstestprinzip vorgenommen.
- Damit garantiert die Testprozedur den Gesamtfehler erster Art von 5%.
- Im statistischen Modell werden folgende Stratifizierungsvariablen berücksichtigt: Zentrum und Anzahl behandelter Knie.

- Bei sehr niedrigen Rekrutierungszahlen in einzelnen Zentren (weniger als 10 Patienten) werden Patienten zu größeren Einheiten zusammengefasst (mind. 20 Patienten). Hierzu wird ein nearest-neighbourhood-Ansatz verwendet.
- Für den Fall der Notwendigkeit für eine Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit, wird ein Konfidenzintervallverfahren verwendet. Um den "Points to consider on switching between superiority and non-inferiority" (PtC 1999, CPMP/EWP/482/99) gerecht zu werden, wird a priori eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Gruppenunterschied des WOMAC festgelegt. Eine Veränderung von 8 Punkten auf der WOMAC-Skala (0-100) wird als klinische relevant angesehen. Für die Übertragung auf die Odds-Ratio-Skala wurde 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. (Angst F, Aeschlimann A, Stucki G, Arthritis and Rheumatism 2001; 45:384-391) entnommen. Aus dem Bootstrap ergibt sich eine Nichtunterlegenheitsschranke von  $\delta_{\text{clin}}=0.4$ . D.h. die Hypothese lautet  $H_0: \text{OR}(\text{Akupunktur/Standard}) \leq 0.40$ . 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 (McKenna et al., Scand J Rheumatol 2001; 30(1):11-18), kann mit einer Grenze von 8.8 für den Unterschied des WOMAC auf die Wirksamkeit geschlossen werden. Die Übertragung mittels Boostrap auf die OR-Skala liefert  $\delta_p(0)=0.36$ . Im Manuskript von Witte und Victor (2003) wurde im Beispiel Naproxen statt Diclofenac als Kontrollgruppe verwendet, die Prinzipien können aber hier ebenso angewendet werden.

### **Auswertung der Hauptzielgröße:**

Ablauf der Testprozedur:

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

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

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

#### **Auswertung der Nebenzielgrößen und Zusatzauswertungen:**

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

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

### 12.3. Fallzahlplanung

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

Da die konfirmatorische Analyse dieser Studie anstelle des Chi<sup>2</sup>-Testes eine logistische Regression und den Likelihood-Quotienten-Test verwendet, wurde dessen Power unter dem oben

beschriebenen Szenario überprüft. Mittels einer Simulation wurden unter der Alternative 10.000 Samples für die Deviancedifference ( $\Delta$ ) zwischen dem Null-Modell (es besteht kein Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen) und dem Alternativmodell (es bestehen Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen) berechnet. Diese sind nicht-zentral Chi<sup>2</sup>-verteilt mit 2 Freiheitsgraden (DF) und einem Nichtzentralitätsparameter ( $\lambda$ ), der sich aus dem Mittelwert des Samples nach der Formel  $\lambda = (E[\Delta]-DF) / 2$  ergibt (Problem 7-17 in (Lindgren 1976)). Aufbauend auf dem oben beschriebenen Szenario berechnet sich der Nichtzentralitätsparameter als  $\lambda = 6,53$ . Hieraus ergibt sich die Power des Likelihood-Quotienten-Tests als 91% (0,908). Im Falle einer Berücksichtigung möglicher Nuisancevariablen als Kovariblen in der für den Test notwendigen logistischen Regression, ist ein Powergewinn zu erwarten. Die Berücksichtigung von Nuisancevariablen führt zu einer Erhöhung des Nichtzentralitätsparameters der Chi<sup>2</sup>-Verteilung unter der Alternative. Dies ist eine Konsequenz der Ausführungen in Abschnitt 2 in (Self and Mauritsen 1988).

## 12.4. Abbruch der Studie

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

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

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

## 12.5. Behandlung von fehlenden Daten und von drop-outs

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

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

## 13. Monitoring und Auditierung

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

### 13.1. Studien Monitoring

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

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

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

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

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

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

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

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

## **13.2. Audits**

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

## **14. Ethische und rechtliche Aspekte**

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

### **14.1. Patientenaufklärung und Einverständniserklärung**

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

### **14.2. Studienprotokoll Amendments**

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

### **14.3. Voten der IECs zum Studienprotokoll**

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

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

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

#### **14.5. Versicherungen**

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

#### **14.6. Datensicherheit**

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

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

## 15. Dokumentation und Datamanagement

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

Die Eingabe der Daten von den CRFs wird von Mitarbeitern des IMBI durchgeführt. Außerdem wird durch Validierungsprogramme die Vollständigkeit, Zulässigkeit und Plausibilität der Daten überprüft, dabei werden die Queries generiert. Die Prüfzentren sind verpflichtet, die Queries zu klären oder zu erläutern. Das Datamanagement wird gemäß den entsprechenden im IMBI geltenden SOPs durchgeführt.

## **16. Studiendauer und –ablauf**

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

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

## 17. Unterschriften

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

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

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

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

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

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

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

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

## Prüfarzt-Einverständnis

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

---

Name des Prüfarztes

---

Ort, Datum und Unterschrift

---

Praxisstempel (oder Anschrift)

## 18. Literatur

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

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

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

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

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

## 19. Anhang

### Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki

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

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

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

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

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

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

#### Vorwort

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **I. Allgemeine Grundsätze**

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

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

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

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

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

## **III. Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen**

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

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

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

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

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

# Organisationsschema des Modellvorhabens

