

S. Joos^{1, 3}, B. Brinkhaus^{1, 4}, C. Maluche¹, N. Maupai¹, R. Kohnen², E. Hahn¹, D. Schuppan¹

Akupunktur und Moxibustion als ergänzende Therapie bei M. Crohn

Zusammenfassung

Einleitung: Im Rahmen von Behandlungsansätzen mit Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) findet Akupunktur zunehmend Anwendung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen. In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten, einfach-blinden Studie wird die Wirksamkeit von Akupunktur als zusätzliche Behandlung bei Patienten mit M. Crohn untersucht.

Methodik: 51 Patienten mit leicht bis mäßig aktivem Morbus Crohn wurden über 4 Wochen zusätzlich zu ihrer medikamentösen Therapie mit Akupunktur behandelt (10 Sitzungen). 27 Patienten erhielten eine semi-standardisierte Behandlung gemäß den Regeln der TCM (TCM-Gruppe), 24 Patienten erhiel-

ten eine oberflächliche Akupunktur an Nicht-Akupunkturpunkten (Kontrollgruppe). Als Hauptzielparameter diente die Veränderung der Krankheitsaktivität, erhoben mittels eines etablierten Fragebogens, dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Als Nebenzielparame-ter wurden Lebensqualität, subjektive Befindlichkeit und Entzündungsmarker im Blut (saures α_1 -Glykoprotein, C-reaktives Protein) untersucht. Alle Patienten wurden über 12 Wochen nachbeobachtet.

Ergebnisse: In der TCM Gruppe fiel der CDAI nach 4-wöchiger Akupunkturbehandlung deutlich von 250 (\pm 51) auf 163 (\pm 56), in der Kontrollgruppe von 220 (\pm 42) auf 181 (\pm 46) Punkte ab (TCM- vs. Kontrollgruppe: $p = 0,003$). In beiden Gruppen waren diese Veränderun-

gen mit Verbesserungen der subjektiven Befindlichkeit sowie der Lebensqualität assoziiert. In der TCM-Gruppe fiel außerdem das saure α_1 -Glykoprotein signifikant ab ($p = 0,046$).

Schlussfolgerung: Die Crohn-Patienten profitieren hinsichtlich fast aller untersuchten Parameter von einer zusätzlich zur medikamentösen Therapie durchgeführten Akupunktur. Die nachgewiesene signifikante Überlegenheit der TCM-Akupunktur weist dabei auf eine spezifische Wirkung der Akupunktur hin.

Schlüsselwörter

Morbus Crohn, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Akupunktur, TCM, Komplementärmedizin

Acupuncture and moxibustion as complementary therapy in Crohn's disease

Abstract

Background: Acupuncture has traditionally been used in the treatment of inflammatory bowel disease in China and is increasingly applied in Western countries. The aim of the study was to investigate the efficacy of acupuncture in the treatment of active Crohn's disease.

Methods: Prospective, randomized, controlled, single-blind clinical trial. Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was used after treatment as main outcome measure, changes in quality of life and general well-being, serum markers of inflammation (α_1 -acid glycoprotein, C-reactive protein) as secondary

outcome measures. 51 patients with mild to moderately active Crohn's disease were treated in a single center for complementary medicine by three trained acupuncturists and randomly assigned to receive either traditional acupuncture (TCM group, $n = 27$) or control treatment at non-acupuncture points (control group, $n = 24$). Patients were treated in 10 sessions over a period of 4 weeks and followed up for 12 weeks.

Results: In the TCM group CDAI decreased from 250 (\pm 51) to 163 (\pm 56) points as compared with a mean decrease from 220 (\pm 42) to 181 (\pm 46) points in the control group (TCM vs. control group: $p = 0.003$). In both

groups these changes were associated with improvements in general well-being and quality of life. α_1 -acid glycoprotein concentration fell significantly only in the TCM group ($p = 0.046$).

Conclusions: Apart from a marked placebo-effect traditional acupuncture offers an additional therapeutic benefit in patients with mild to moderately active Crohn's disease.

Keywords

acupuncture, complementary medicine, Crohn's disease, Crohn's disease activity index, inflammatory bowel disease, Traditional Chinese Medicine

1 Medizinische Klinik I, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

2 IMEREM, Institute for Medical Research Management & Biometrics, Nürnberg

3 Sektion Allgemeinmedizin & Versorgungsforschung, Universität Heidelberg, Heidelberg

4 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité, Berlin

Einleitung

In der westlichen Welt besteht eine zunehmende Nachfrage nach komplementärmedizinischen Therapien, insbesondere von Patienten mit chronischen Erkrankungen [5, 8]. Mehrere epidemiologische Studien unterstreichen diesen Trend auch für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die unter anderem an einer Behandlung mit Akupunktur/TCM interessiert sind [12, 19]. In chinesischen Lehrbüchern wird ein Syndrom namens "feucht heißer Durchfall" mit ähnlichen Beschwerden, unter denen auch Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden, beschrieben [11, 22]. Zu einem Behandlungsansatz dieser Beschwerden existieren einige Beobachtungsstudien, die auf positive Effekte der Akupunktur hindeuten [3, 6, 23]. Allerdings gab es bisher keine den wissenschaftlichen Kriterien genügende Studie zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Vor diesem Hintergrund planten wir eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur bei Patienten mit aktivem M. Crohn. Als Zielparame- ter diente die Krankheitsaktivität, gemessen anhand eines standardisierten Indexes (= CDAI). Als Nebenzielparame- ter wurden die Lebensqualität, die subjektive Befindlichkeit und aus- gesuchte Blutparameter erfasst.

Methoden

Die Studie fand von Oktober 1998 bis September 1999 in der Medizi- nischen Klinik I der Universi- tät Erlangen, Bereich Komplementär- medizin statt. Die örtliche Ethik- kommission prüfte und genehmig-

te das Studienprotokoll. Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchge- führt. Alle Patienten mussten vor Teilnahme ihr schriftliches Einver- ständnis abgeben und hatten die Möglichkeit jederzeit von der Studie zurückzutreten.

Patienten

Die Patientenrekrutierung erfolgte über Zeitungsartikel in lokalen Zeitungen und durch Zusammen- arbeit mit niedergelassenen Allge- mein- und Fachärzten der Region. Die Diagnose musste durch eine Endoskopie/Biopsie, die nicht älter als 2 Jahre sein durfte, gesichert sein. Eingeschlossen wurden Pa- tienten mit einem leicht bis mäßig aktiven M. Crohn, definiert durch einen CDAI-Punktwert von 150–300 bei Studienbeginn [1]. Weitere Einschlusskriterien waren: eine minimale Krankheitsdauer von einem bzw. eine maximale Krank- heitsdauer von 20 Jahren. Als me- dikamentöse Begleittherapie waren Aminosalicylate und/oder Cortison (≤ 15 mg/d) erlaubt. Die Hauptausschlusskriterien waren eine The- rapie mit Immunsuppressiva (bis 3 Monate vor Studienbe- ginn) und/oder eine Cortisondosis > 15 mg/d. Die Patienten durften die Dosierung ihrer Medikamente während der Akupunkturbehand- lung sowie 4 Wochen im Vorfeld nicht verändern. Im Falle einer Exazerbation der Erkrankung in dieser Zeitspanne, die eine Verän- derung der Medikamentendosie- rung erforderlich machte, wurden die Patienten aus der Studie ausge- schlossen.

Studiendesign

Die Studie war als prospektive, ran- domisierte, einfach-blinde Studie für den Vergleich zweier Behand- lungsgruppen geplant. Auf der Basis der Ergebnisse vorliegender Medikamentenstudien wurde als

Hauptzielparameter die Verände- rung des klinischen Aktivitätsinde- xes **CDAI** (= **C**rohn's **D**isease **A**ctivity **I**ndex) nach 4-wöchiger Akupunk- turbehandlung im Vergleich zum Ausgangswert gewählt. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten, die nach Behandlungsende in Remission bzw. "near-remission" waren, berechnet. Remission ist in der Literatur definiert als CDAI < 150 . Ein CDAI-Wert zwischen > 150 und ≤ 160 wird als "near-remis- sion" bezeichnet [7, 17].

Mithilfe des in Studien etablierten CDAI's wird bei Crohn-Patienten das Aktivitätsstadium der Krankheit er- mittelt. Der standardisierte Index umfasst subjektive Parameter wie Bauchschmerzen, Allgemeinbefin- den und Stuhlanzahl sowie objek- tive Parameter (z. B. Hämatokrit und Gewicht). Des Weiteren gehen das Auftreten extraintestinaler Manifestationen sowie tastbarer Resistenzen im Abdomen und die Einnahme von Antidiarrhoika mit in die Berechnung ein [1].

Als Nebenzielparame- ter dienten Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit, gemessen mittels Visueller Analogskala (= **VAS**; 0 = sehr gut, ... 10 = sehr schlecht) so- wie Veränderungen der Lebensqua- lität, ermittelt anhand eines für Crohn/Colitis-Patienten validierten Lebensqualitätsfragebogens (= **In- flammatory Bowel Disease Ques- tionnaire**; = **IBDQ**) [9].

Vor und nach Abschluss der Be- handlung wurden darüber hinaus die Serumkonzentrationen des C- reaktiven Proteins (CRP) sowie des sauren α_1 -Glykoproteins bestimmt. Beide Parameter reflektieren die aktuelle Entzündungsaktivität der Erkrankung, wobei das saure α_1 - Glykoprotein spezifisch für ent- zündliche Darmerkrankungen ist. Während des ersten Patientenkon- taktes wurden die Patienten über das Konzept von Akupunktur als Behandlungsmethode innerhalb

der TCM sowie über die Tatsache, dass innerhalb der Studie zwei verschiedene Arten der Akupunktur miteinander verglichen werden, informiert. Bei allen Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen und die ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme abgaben, wurde eine chinesische Diagnose erhoben. Diese umfasste entsprechend den Kriterien der TCM eine umfassende Anamnese, Zungen- und Pulsdiagnose. Vor der ersten Akupunktur, nach Abschluss der Behandlung und am Ende der Nachbeobachtungsperiode wurden der CDAI, die Lebensqualität und die subjektive Befindlichkeit erneut erhoben sowie den Patienten Blut abgenommen.

Die chinesische Diagnostik, alle Untersuchungen sowie die Akupunkturbehandlungen wurden von einer Ärztin (S. J.) sowie 2 Doktorandinnen (N. M. und C. M.) durchgeführt. Die chinesische Diagnostik vor Akupunkturbeginn wurde parallel von Fr. Dr. Tang-Keller, einer chinesischen Ärztin mit langjähriger Erfahrung in Akupunktur, durchgeführt. Vor Beginn der Behandlung wurden die Ergebnisse der chinesischen Diagnostik für jeden einzelnen Patienten unter den Behandlern sowie mit Fr. Dr. Tang-Keller besprochen und jedem Patienten eine chinesische Diagnose mit entsprechender Punktekom-

bination (Tabelle 1) zugeordnet. Bei Unstimmigkeiten bzw. Unklarheiten wurde der entsprechende Patient nochmals detailliert nachuntersucht. Aufgrund organisatorischer Probleme war es nicht möglich, dass die Erhebung der Zielparame-ter durch unabhängige Untersucher durchgeführt wurde. Allerdings war sichergestellt, dass die Abschlussuntersuchungen nicht vom Behandler selbst vorgenommen wurden.

Akupunktur

Alle Patienten erhielten 10 Akupunkturbehandlungen à 30 Minuten in einem Zeitraum von 4 Wochen (Wochen 1–2: 6 Behandlungen; Wochen 3–4: 4 Behandlungen). Vor Beginn der Studie wurde eine vergleichbare Nadelungstechnik unter den 3 Behandlerinnen eingeübt. In beiden Gruppen wurden Seirin soft needles (Seirin GmbH, Germany), Größe 8, 0.30 × 30 mm verwendet.

In der TCM finden sich 5 Syndrome, die Bezug zu dem Beschwerdebild der chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen aufweisen [11, 22]: Milz-Qi-Leere, Nieren-Yang-Leere, Leber-Qi-Stagnation, Feuchte Kälte und Feuchte Hitze. Da die meisten Patienten mit chronischen Durchfällen Zeichen einer Milz-Qi-Leere (= Basissyndrom) aufweisen, waren bei allen Patienten der TCM-Gruppe

einige der behandelten Punkte identisch (= Basispunkte) (Tabelle 1). Weiterhin fanden sich entsprechend der chinesischen Diagnostik zu Beginn der Studie bei 18 Patienten zusätzlich Zeichen einer Leber-Qi-Stagnation bzw. bei 22 Patienten zusätzlich Zeichen einer Nieren-Yang-Leere. 8 Patienten wiesen Zeichen des Syndroms Feuchte Hitze auf, während keiner der Patienten Zeichen von Feuchter Kälte bot. Zusätzlich zu den Basispunkten wurden entsprechend der chinesischen Diagnose weitere Akupunkturpunkte genadelt bzw. mit Moxatherapie behandelt (Tabelle 1). Im Falle anderweitiger Beschwerden (z. B. Schlafprobleme, akute Bauchschmerzen etc.) wurden in den einzelnen Sitzungen weitere Punkte individuell hinzugenommen.

Alle Patienten wurden zunächst in sitzender Position am Rücken genadelt. Nach ca. 10 Minuten wurden die Nadeln am Rücken entfernt und die restlichen Punkte in Rückenlage für ca. 20 Minuten genadelt. Die Nadeln wurden zwischen 0,5 und 3 cm tief eingestochen und solange manipuliert, bis der Patient ein dumpfes, drückendes oder elektrisierendes Schmerzgefühl (De Qi) angab. Entsprechende Nadelmanipulationen erfolgten nochmals nach 10 Minuten und bei Entfernen der Nadeln.

Zusätzlich wurden entsprechend der chinesischen Diagnose Patienten der TCM-Gruppe mit Moxa behandelt (n = 21). 2–3 ca. 1 cm lange Stücke einer handelsüblichen Moxazigarre wurden in einem kleinen Holzkästchen (ca. 10 × 15 × 20 cm), welches auf dem Bauch der Patienten positioniert wurde, abgebrannt.

Alle Patienten wurden nach der fünften Akupunkturbehandlung nochmals entsprechend der chinesischen Diagnosekriterien untersucht und im Falle relevanter Ver-

TABELLE 1 Chinesische Syndrome und Akupunkturpunkte [11, 22]	
Basissyndrom:	Basispunkte:
Milz-Qi-Leere	BI 20, KG 12, Ma 36 Ma 25 abwechselnd mit Mi 15
ohne kombiniertes Syndrom	+ KG 6, BI 21, Mi 6, Moxa
Kombinierte Syndrome	Zusätzliche Punkte
+ Nieren-Yang-Leere	+ KG 6, BI 23, LG 20, LG 4, Moxa
+ Leber-Qi-Stagnation	+ Le 3, BI 18, Gb 34, Moxa nur bei Patienten mit Kältezeichen
+ Feuchte Hitze	+ Di 11, Mi 10, Ma 44

Blase (Bl), Dickdarm (Di), Magen (Ma), Milz (Mi), Leber (Le), Gallenblase (Gb), Konzeptionsgefäß (KG), Lenkergefäß (LG)

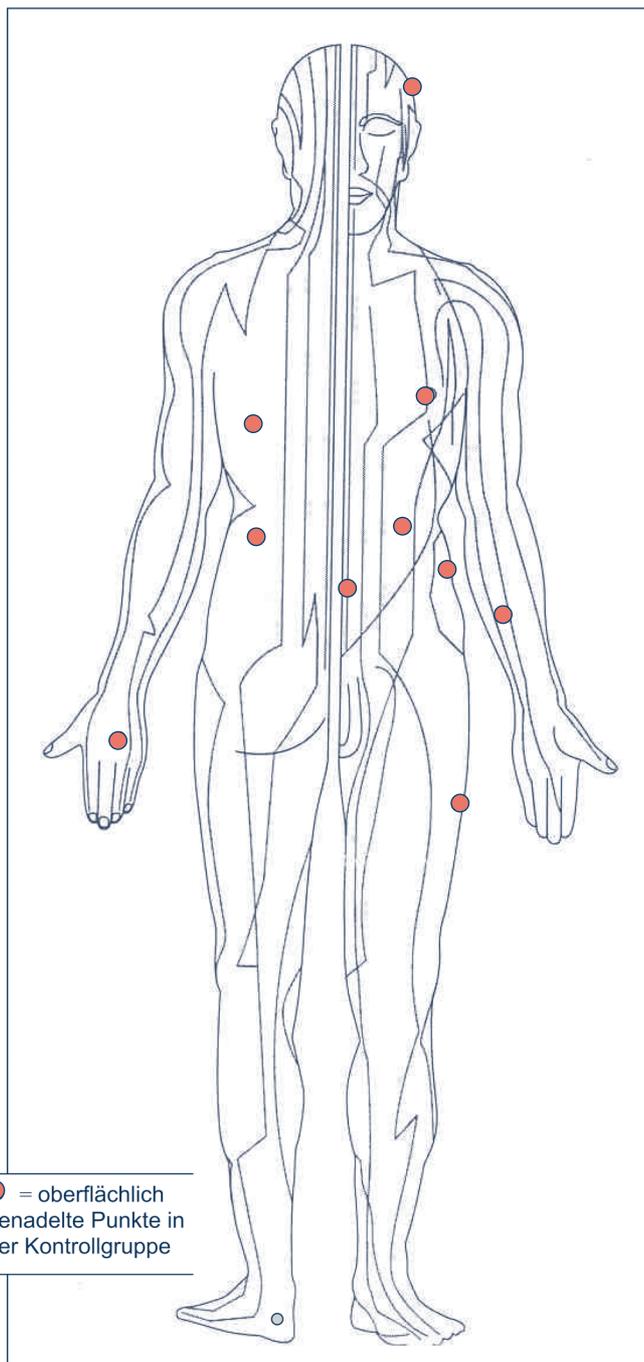


Abb. 1: Punkteschema der Kontrollgruppe

änderungen das Punkteschema angepasst.

In der Kontrollgruppe wurde eine sogenannte "minimal acupuncture" [20] durchgeführt, d. h. die Nadeln wurden an Nicht-Akupunkturpunkten sehr oberflächlich (ca. 1–2 mm) ohne Manipulation eingestochen. Im Vorfeld der Studie wurden 9 Nicht-Akupunkturpunkte

festgelegt und ihre Position exakt anatomisch beschrieben (Abb. 1). Sie sollten sich nicht in der Nähe wichtiger diagnosespezifischer Akupunkturpunkte oder häufig vorkommender Triggerpunkte befinden. Alle Kontrollpatienten wurden an 7 dieser symmetrisch ausgewählten Punkte behandelt und nach der 5. Akupunktursitzung vergleichbar zur TCM-Gruppe zwischenuntersucht. In der zweiten Hälfte der Behandlungsphase wurden bei allen Kontrollpatienten zwei Punkte gegen zwei andere der vorher festgelegten Nicht-Akupunkturpunkte ausgetauscht. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine Moxabehandlung.

Statistik

Da die Literatur keine Voraussage der zu erwartenden Effektgröße

zwischen den beiden Behandlungsarmen zuließ, wurde in Anlehnung an die Klassifikation von Cohen [4] zur Berechnung der Patientenzahl von einem "starken" Effekt (Effektgröße von $\delta/\sigma = 0,8$) in Bezug auf Veränderungen des CDAI ausgegangen. Mit $\alpha = 0,05$ (two-sided) und $1-\beta = 0,8$ errechnete sich eine erforderliche Patientenzahl von $n = 26$ Patienten pro

Behandlungsarm. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zentral durch das Institute for Medical Research Management & Biometrics (IMEREM) in Nürnberg randomisiert und der TCM- bzw. Kontrollgruppe zugeordnet. Bei der Randomisierung wurden Patientenalter, Erkrankungsdauer, Ausgangs-CDAI-Wert, Begleitmedikation und Behandler als Stratifikierungskriterien berücksichtigt [13].

Alle Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) bzw. Häufigkeiten angegeben. Da bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch keine Abschlusswerte (= post-baseline-Werte) erhoben wurden, wurden in die Berechnung der Ergebnisse nur Patienten eingeschlossen, für die ein Abschlusswert vorlag (= per-protocol-Auswertung). Eine zusätzliche Auswertung für alle Patienten, die die Behandlung begonnen haben (= Intention to Treat-Auswertung), ist in der Originalpublikation vorgenommen worden [10]. Remissionsraten in den beiden Gruppen wurden mittels Fisher's exact-Test verglichen. Die Veränderungen von CDAI, IBDQ, VAS sowie der Serumparameter zwischen den beiden Gruppen wurden mittels Kovarianzanalyse verglichen. Aufgrund etwas unterschiedlicher Mittelwerte der Ausgangs-CDAI-Werte wurden diese als Kovariate bei der Analyse miteingeschlossen. Zur Analyse der Veränderungen innerhalb der beiden Gruppen diente der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Akupunkturwirkung herauszufiltern, wurden für Geschlecht, Erkrankungsdauer, Begleitmedikation, CDAI-Ausgangswert sowie Behandler innerhalb der beiden Behandlungsarme Subgruppen gebildet und diese getrennt auf Signifikanzen untersucht.

Ergebnisse

Patienten

Bei 78 Patienten, die telefonisch oder schriftlich ihr Interesse an der Studie bekundeten, wurde telefonisch eine Überprüfung der Einschlusskriterien vorgenommen. 24 dieser 78 Patienten verletzten aus verschiedenen Gründen die Einschlusskriterien der Studie. Die restlichen 54 wurden zu einem Vorgespräch eingeladen und konnten alle in die Studie eingeschlossen werden. Sie wurden randomisiert der TCM-Gruppe (n = 27) bzw. der Kontrollgruppe (n = 27) zugeordnet. 3 bereits randomisierte Patienten (alle Kontrollgruppe) mussten aus unterschiedlichen Gründen im Zeitraum zwischen Randomisierung und erster Akupunkturbehandlung (ca. 4 Wochen) ausgeschlossen werden. (Eine Patientin litt unter einem akuten Lymphödem, eine weitere Patientin hatte beim zweiten Besuch nur noch einen Ausgangs-CDAI < 150 und der dritte Patient erschien mehrmals nicht zum vereinbarten Termin.) Somit begannen nur 51 Patienten die Akupunkturbehandlung (Abb. 2). 3 Kontrollpatienten mussten während der zweiten Hälfte der Behandlungsphase die Studie aufgrund einer Exazerbation ihrer Erkrankung, die eine Cortisondosis > 15mg/d erforderte, abbrechen. Zwei weitere Patienten (1 TCM, 1 Kontrolle) erkrankten an einer starken Bronchitis und mussten die Behandlung abbrechen. 7 Patienten wurden während der Nachbeobachtungsphase aus der Studie ausgeschlossen: 6 Patienten (4 TCM, 2 Kontrolle) aufgrund einer gesteigerten Cortisondosis von > 15 mg/d und ein TCM-Patient aufgrund einer elektiven Darmoperation.

Die 51 Patienten zeigten hinsichtlich ihrer Basisdaten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

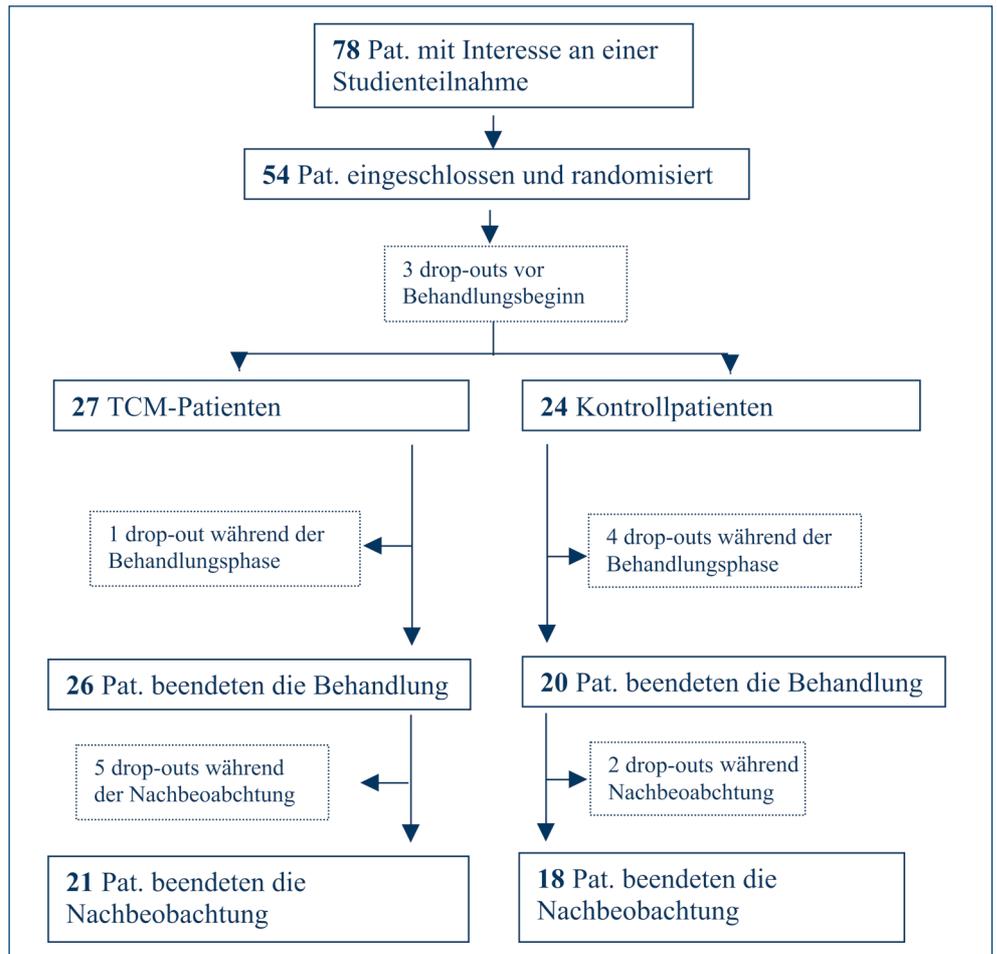


Abb. 2: Patientenanzahl im Studienverlauf

Allerdings wies die Kontrollgruppe bezüglich Erkrankungsdauer und Vor-OP's etwas günstigere Werte auf (Tabelle 2).

Zielparameter

Bei den Patienten, die eine Akupunktur entsprechend TCM-Kriterien erhielten, konnte ein über die 12-wöchige Nachbeobachtungsperiode stabiler Abfall der Krankheitsaktivität beobachtet werden (Tabelle 3). Auch in der Kontrollgruppe fiel der CDAI signifikant ab. Die TCM-Akupunktur erwies sich allerdings beim direkten Gruppenvergleich der Kontrollbehandlung als signifikant überlegen (p = 0,003). Die Effektgrößen lagen direkt nach Abschluss der Behandlung bei 1,08 bzw. für die Nachbeobachtungswerte bei 0,75. Beide Werte deuten auf eine signifikante und klinisch

relevante Wirksamkeit der Behandlung bezüglich des Hauptzielparameters CDAI hin.

11 TCM- bzw. 8 Kontrollpatienten befanden sich nach Behandlungsende in Remission (CDAI < 150). Einen CDAI-Wert zwischen 150 und 160 (= "near remission") wiesen 4 weitere Patienten aus der TCM-Gruppe, aber kein Patient aus der Kontrollgruppe auf. Die Analyse der Remissionsraten erbrachte zwischen den Behandlungsarmen (p = 0,095) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die subjektive Befindlichkeit der Patienten stieg unter TCM-Akupunktur signifikant mehr an als unter Kontrollakupunktur (p = 0,045 für den Gruppenvergleich), wobei diese Veränderung über den

Nachbeobachtungszeitraum nicht stabil blieb (Tabelle 3). Bei der Lebensqualität erreichte die TCM-Akupunktur knapp keine signifikante Überlegenheit ($p = 0,064$), da der IBDQ-Wert im Behandlungszeitraum in beiden Gruppen deutlich anstieg (Tabelle 3). Die Serumkonzentrationen des sauren $\alpha 1$ -Glykoproteins fielen unter TCM-Aku-

punktur signifikant ab ($p = 0,046$) (Tabelle 3). Die Werte des C-reaktiven Proteins veränderten sich nur wenig in beiden Gruppen im Behandlungszeitraum.

Subgruppen-Analyse

In einer Subgruppenanalyse wurde der Frage nachgegangen, ob es mögliche Faktoren (z. B. Ge-

schlecht, Erkrankungsdauer etc.) gab, die die Akupunkturwirkung positiv bzw. negativ beeinflusst haben könnten (Tabelle 4). In der TCM-Gruppe reagierten Männer und Frauen ähnlich gut auf die Akupunktur, während die Männer der Kontrollgruppe überhaupt nicht auf die Behandlung ansprachen. Bezüglich der Erkrankungsdauer

TABELLE 2 Mittelwerte \pm SD für alle randomisierten Patienten, die die Behandlungsphase begonnen haben

	TCM -Gruppe	Kontrollgruppe
Geschlecht – w/m (n)	19 / 8	17 / 7
Alter – Jahre	39,9 \pm 7,7	36,2 \pm 8,8
Gewicht – kg	70 \pm 12,2	64 \pm 9,6
Erkrankungsdauer – Jahre	10,0 \pm 5,3	7,9 \pm 6,0
Vorhergehende Operation (n)	18	9
Vorhergehende Akupunkturbehandlung (n)	4	2
Begleitmedikation (n)	21	14
– Steroide (n)	8	11
– Aminosalicylate (n)	19	12

Soweit nicht anders vermerkt sind die Werte Mittelwerte \pm SD für alle randomisierten Patienten (n = 51).

TABELLE 3 Veränderungen der Haupt- und Nebenzielparameter unter Akupunktur

	Werte vor Akupunktur	Differenz zwischen "vor AKP" und "nach AKP"	§ p - Wert	Differenz zwischen "vor AKP" und "Nachbeobachtung"	§ p - Wert
<i>CDAI</i>					
TCM -Gruppe	250 \pm 51	-87 \pm 43**	0,003	-73 \pm 61**	0,059
Kontrollgruppe	220 \pm 47	-39 \pm 46**		-24 \pm 72	
<i>IBDQ</i>					
TCM-Gruppe	137 \pm 18	+41 \pm 19**	ns	+31 \pm 14**	ns
Kontrollgruppe	150 \pm 17	+30 \pm 22 **		+29 \pm 28**	
<i>VAS</i>					
TCM-Gruppe	4,9 \pm 1,8	-2,7 \pm 2,0**	0,045	-2,3 \pm 1,7*	ns
Kontrollgruppe	4,0 \pm 1,9	-1,1 \pm 1,8**		-1,3 \pm 2,0*	
<i>α_1-GP (mg/dl)</i>					
TCM-Gruppe	132,4 \pm 42,0	-7,7 \pm 19,5*	ns	–	–
Kontrollgruppe	116,7 \pm 36,1	-3,8 \pm 20,5		–	–

Alle Werte sind Mittelwerte \pm SD für n = 46 Patienten.

§ p-Werte für den Vergleich zwischen TCM- und Kontrollgruppe; ns = nicht signifikant

* $p < 0.05$ und ** $p < 0.001$ für den Vergleich innerhalb der Gruppen

zeigten sich in der TCM-Gruppe die stärksten Effekte bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer bis zu 5 Jahren. Patienten mit einer höheren Krankheitsaktivität (CDAI > 250) reagierten besser auf die TCM-Akupunktur als Patienten mit einem niedrigeren CDAI zu Beginn der Behandlung. Darüber hinaus wurde untersucht, ob eine der drei Behandlerinnen signifikant bessere bzw. schlechtere Ergebnisse erzielte. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlerinnen fanden sich hierbei nicht, allerdings zeigte sich hinsichtlich der behandelnden Ärztin mit langjähriger Akupunkturerfahrung (S. J.) eine Tendenz zu besseren CDAI-Werten in beiden Gruppen (Tabelle 4).

Untersuchungen hinsichtlich Moxibustion als möglichen Einflussfak-

tor erbrachten keine signifikanten Unterschiede (CDAI -Differenz der TCM-Patienten "mit Moxa" (n = 21) und "ohne Moxa" (n = 5): -84 ± 43 vs. -97 ± 46).

Angemerkt werden muss, dass die Patientenzahl in manchen Subgruppen sehr niedrig ist und somit bei einigen Fragestellungen keine zuverlässigen Schlussfolgerungen möglich sind. Außerdem entstand durch den Ausfall mehrerer Kontrollpatienten, die bereits randomisiert waren, aber nicht in die Auswertung miteingeschlossen wurden, da sie die Akupunkturbehandlung nicht begonnen hatten, eine ungleiche Verteilung in den Gruppen. Dies zeigt sich besonders bei den CDAI-Ausgangswerten, da nur 4 Patienten zu Beginn der Behandlung in der Kontrollgruppe einen CDAI-Ausgangswert > 250 be-

saßen im Vergleich zu 14 Patienten in der TCM-Gruppe (Tabelle 4).

Unerwünschte Wirkungen

Im Verlauf der Studie konnten keine ernsthaften unerwünschten Wirkungen der Akupunktur beobachtet werden. 2 Kontrollpatienten gaben leichte Kopfschmerzen jeweils am Ende einer Akupunktursitzung an. Ein Patient aus der TCM-Gruppe mit bekannter Nephrolithiasis berichtete über kolikartige Schmerzen in der Flankengegend einige Stunden nach einer Akupunktursitzung. 2 Patienten (1x TCM-Gruppe, 1x Kontrollgruppe) wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie während der Behandlungsphase an einer schweren Bronchitis erkrankten und nicht mehr zu den Aku-

TABELLE 4 Veränderungen der Krankheitsaktivität (CDAI) innerhalb von Subgruppen

SUBGRUPPEN (n TCM Patienten/n Kontrollpatienten)	TCM - Gruppe	Kontrollgruppe	§ p- Wert
<i>Geschlecht</i>			
weiblich (18/15)	-81 ± 39	-52 ± 44	0.049
männlich (8/5)	-99 ± 52	-1 ± 32	0.003
<i>Erkrankungsdauer (Jahre)</i>			
1-5 (6/9)	-110 ± 29	-20 ± 45	<0.001
6-10 (7/5)	-82 ± 43	-36 ± 47	ns
11-15 (9/3)	-84 ± 52	-90 ± 39	ns
16-20 (4/3)	- 67 ± 39	-50 ± 22	ns
<i>Steroid-Begleitmedikation</i>			
Ja (8/8)	-77 ± 41	-24 ± 45	0.028
Nein (18/12)	-91 ± 44	-49 ± 46	0.019
<i>CDAI - Ausgangswert</i>			
< 250 (12/16)	-75 ± 43	-48 ± 44	ns
> 250 (14/4)	-97 ± 42	-3 ± 43	0.001
<i>Behandler</i>			
Therapeut 1 (SJ) (7/8)	-107 ± 42	-51 ± 49	0.036
Therapeut 2 (NM) (9/5)	-77 ± 44	-33 ± 61	0.151
Therapeut 3 (CM) (10/7)	-82 ± 42	-29 ± 35	0.016

Alle Werte sind Mittelwerte ± SD für n = 46 Patienten.

§ p-Werte für den Vergleich zwischen TCM- und Kontrollgruppe; ns = nicht signifikant

punkturterminen erscheinen konnten. Ein Zusammenhang mit der Akupunktur in all den genannten Fällen erscheint unwahrscheinlich.

Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste randomisierte, kontrollierte Akupunkturstudie bei Patienten mit Morbus Crohn. Die beobachteten Ergebnisse deuten auf eine Wirksamkeit von Akupunktur zur Beeinflussung der Beschwerden bei Crohn-Patienten hin. Die gemäß den Regeln der TCM behandelte Gruppe profitierte hierbei signifikant mehr als die Patienten der Kontrollgruppe, die eine oberflächliche Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten erhielten. Die Veränderungen der Krankheitsaktivität unter Akupunktur sind sowohl klinisch als auch statistisch relevant und erweisen sich auch während der 12-wöchigen Nachbeobachtungsperiode als stabil. Der Rückgang der Krankheitsaktivität am Ende der Akupunkturbehandlung war verbunden mit einer signifikant verbesserten subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität. Bezüglich der subjektiven Befindlichkeit zeigte sich die TCM-Akupunktur der Kontrollbehandlung wiederum als signifikant überlegen, wohingegen bei der Lebensqualität der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden nicht so deutlich zu Tage trat. Hinsichtlich des für chronisch entzündliche Darmerkrankungen spezifischen Entzündungsparameters,

saures α_1 -Glykoprotein, zeigte sich zwar keine Signifikanz im Gruppenvergleich, allerdings fielen die Serumspiegel nach Akupunktur in der TCM-Gruppe signifikant und damit deutlicher ab als in der Kontrollgruppe.

Eine Subgruppenanalyse ergab, dass die gemäß TCM durchgeführte Akupunktur unabhängig von Geschlecht und Steroid-Begleitmedikation wirksam war. Positive Abhängigkeiten fanden sich für eine kürzere Erkrankungsdauer (< 5 Jahre) und eine höhere Krankheitsaktivität (CDAI > 250) zu Beginn der Behandlung, was die spezifische Wirksamkeit der Akupunktur unterstreicht. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung deuten insgesamt auf eine Stabilität der Akupunkturwirkung hin. Allerdings braucht es für die Frage der Langzeitwirkung weitere Studien mit längerem Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraum. Ein Schwachpunkt der hier vorgestellten Studie ist die teilweise Erhebung der Zielparame-ter durch die Behandler selbst, was sich aus organisatorischen Gründen nicht verhindern ließ. Hier sollte in zukünftigen Studien eine klare Trennung eingehalten werden.

Bei dem hier vorliegenden Studiendesign wurde eine Akupunktur gemäß den Prinzipien der TCM auf ihre Wirksamkeit untersucht. Hierzu gehört auch die Verwendung von Moxa, da Akupunktur und Moxibustion seit jeher als "eine gemeinsame Therapie" gelten. Das Wort "Akupunktur" leitet sich von einer inkompletten Übersetzung des chinesischen Wortes Zhen-Jiu

ab, welches korrekt übersetzt "stechen und brennen" bedeutet. Während die Akupunktur die mechanische Stimulation an bestimmten Körperpunkten darstellt, repräsentiert die Moxibustion eine zusätzliche thermische Stimulation. Hierzu wurde gewöhnlich *Artemisia vulgaris* (japanisches Wort = moxa) benutzt, da dieses sehr gleichmäßig abbrennt. Ließe man die Moxibustion unter Studienbedingungen weg, würden die erzielten Ergebnisse nicht die der traditionellen und auch heutzutage praktizierten Form der Akupunkturbehandlung widerspiegeln. Allerdings kann durch die Verwendung von Moxa möglicherweise ein zusätzlicher Placeboeffekt auftreten, der aufgrund unseres Studiendesigns nur den Patienten in der TCM-Gruppe zugute gekommen wäre. Solch ein Effekt ist in Studien allerdings nur schwer untersuchbar, da Kontrollen für eine thermische Stimulation wie im vorliegenden Fall für Wärme schwer denkbar sind. Da die statistische Auswertung unserer TCM-Patienten mit und ohne Moxibustion keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zielparame-ter erbrachte bei allerdings sehr kleinen Subgruppengrößen, scheint die Moxabehandlung bzw. ein möglicherweise damit verbundener Placeboeffekt zumindest in der vorliegenden Studie keine tragende Rolle für den Behandlungserfolg gespielt zu haben.

Generell stellt sich bei klinischen Akupunkturstudien das Problem der passenden Kontrolle, da keine

Kontrollbehandlung zugleich physiologisch inert und glaubwürdig genug für die Patienten ist [21]. Auch die "Placebonadel" [16], die die Haut zwar nicht durchdringt, aber dennoch eine physiologische Reaktion hervorzurufen vermag – ähnlich wie bei einer leichten Akupressur –, kann dieses Problem nicht vollständig lösen. Somit muss bei der Interpretation von Akupunkturstudien immer die verwendete Kontrollbehandlung mitberücksichtigt werden. Im Falle der vorliegenden Studie muss davon ausgegangen werden, dass die oberflächliche Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten spezifische, evtl. sogar therapeutische Effekte erzielt haben könnte [20].

Außerdem ist bekannt, dass z. B. Faktoren wie die Häufigkeit und Dauer des Arzt-Patienten-Kontaktes sowie der manuelle Kontakt während einer Behandlung die Ausprägung des Placeboeffektes mitbestimmen [2]. Aus der Literatur weiß man, dass Placeboeffekte häufiger und ausgeprägter sind, wenn der Behandlungserfolg/-misserfolg in Form eines subjektiven Parameters erfasst wird [2]. Frühere Studien bei Crohn-Patienten haben gezeigt, dass die Lebensqualität, insbesondere ihre emotionalen und sozialen Aspekte, eher durch psychologische, krankheitsunabhängige Faktoren als durch Veränderungen der Krankheitsaktivität beeinflusst wird [18]. Diese unspezifischen therapeutischen Faktoren könnten die deutlichen Verbesserungen der Kontrollpatienten hinsichtlich der Zielparame-ter, die durch Selbsteinschätzung erhoben werden (z. B. VAS, IBDQ), erklären, während ihre Labormarker weitgehend unverändert blieben.

In der vorliegenden Studie konnten keine ernsthaften unerwünschten Wirkungen der Akupunktur beobachtet werden. Eine Krankheitsexazerbation bzw. ein unzurei-

Fazit

Patienten mit M. Crohn im mild bis mäßig akuten Schub profitieren von einer Akupunktur, die zusätzlich zur medikamentösen Therapie durchgeführt wird. Eine Akupunkturbehandlung gemäß TCM zeigt dabei signifikant deutlichere Effekte im Vergleich zu einer oberflächlichen Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten. Dieser therapeutische Effekt wird durch eine zeitgleiche Therapie mit Steroiden nicht geschwächt.

chender Behandlungserfolg war der Hauptgrund für Ausfälle während der Behandlungsperiode in der Kontrollgruppe, aber nicht in der TCM-Gruppe. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass die Akupunktur, insbesondere wenn sie nach den Regeln der TCM durchgeführt wird, eine effiziente Behandlung bei mild bis mäßig aktivem M. Crohn darstellt.

Die Therapie des M. Crohn wird in 10 % der Fälle durch eine fehlende Steroidwirkung (steroidrefraktärer Verlauf) bzw. durch Wiedereinsetzen der Symptomatik bei Reduzierung von Steroiden (steroidabhängiger Verlauf) kompliziert [7, 17]. Eine Dauerbehandlung mit Steroiden kann zahlreiche Nebenwirkungen mit sich bringen kann. Die Kombination mit einer Akupunkturbehandlung könnte möglicherweise eine Reduktion der Steroiddosis oder ein schnelleres Ausschleichen der Steroide erlauben. Obwohl von vielen Akupunkturtherapeuten die Meinung vertreten wird, dass Akupunktur bei gleichzeitiger Steroidgabe nicht wirksam sei, konnten wir in der vorliegenden Studie keine negativen Auswirkungen einer begleitenden Steroidmedikation auf den Akupunkturerfolg feststellen. Demnach könnten auch Crohn-Patienten mit einem steroidabhängigen oder -refrak-

tären Verlauf, bei denen sich die Behandlung oft schwierig gestaltet, von Akupunktur profitieren.

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen Akupunktur als eine risikoarme Komplementärtherapie bei Patienten mit aktivem M. Crohn empfehlen. Die Vorteile der Akupunktur liegen in der geringen Anzahl der unerwünschten Wirkungen, der hohen Akzeptanz bei den Patienten und der relativ niedrigen Kosten im Vergleich zu anderen Therapieansätzen [14, 15]. Ob und inwieweit durch eine zusätzliche Akupunkturbehandlung Cortison bzw. andere Medikamente eingespart werden können, sollte nun in weiteren Studien gezielt untersucht werden.

Danksagung

Diese Studie wurde finanziell unterstützt durch die Deutsche Ärztesellschaft für Akupunktur (DÄGfA e. V.), München, sowie durch die Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung, Hannover, Deutschland. S. Joos wurde im Rahmen der Studie durch ein Postgraduiertenstudium der Universität Erlangen-Nürnberg gefördert. Wir danken SEIRIN International Inc., Fort Lauderdale, USA, für die kostenlose Überlassung der Akupunkturnadeln. Fr. Dr. Tang-Keller danken wir für die fundierte Unterstützung bei der Durchführung der chinesischen Diagnostik. Dem Karger-Verlag danken wir für die Abdruckgenehmigung von Teilen der Originalpublikation. (Joos S, Brinkhaus B, Maluche C et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion*. 2004;69(3):131–9).

Literatur

- Best WR, Bechtel JM, Singleton JW. Rederived Values of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843–6

2. Chaput de Saintonge DM, Herxheimer A. Harnessing placebo effects in health care. *Lancet* 1994;344:995–8
3. Chen Z. Treatment of ulcerative colitis with acupuncture. *J Trad Chin Med* 1995;15:231–3
4. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press; 1988
5. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster et al. Unconventional medicine in the United States. *N Engl J Med* 1993;328:246–52
6. Gendo U. Ulcerative Colitis and Crohn's disease in Traditional Chinese Medicine. *naturamed* 1996;11:32–38
7. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F et al. Oral budenosid as maintenance treatment for Crohn's disease: A placebo-controlled, dose-ranging study. *Gastroenterology* 1996;110:45–51
8. Greenfell A, Patel N, Robinson N. Complementary therapy: general practitioners' referral and patients' use in an urban multi-ethnic area. *Compl Ther Med* 1998;6:127–32
9. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J et al. Quality of Life. A Valid and Reliable Measure of Therapeutic Efficacy in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1994;106:287–96
10. Joos S, Brinkhaus B, Maluche C et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion*. 2004;69(3):131–9
11. Maciocca G. *The practice of Chinese Medicine*. 1st ed. Churchill Livingstone, New York; 1994
12. Rawsthorne P, Shanahan F, Cronin NC et al. An International survey of the use and attitudes regarding Alternative Medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1298–1303
13. Schouten HJA. Adaptive biased urn randomization in small strata when blinding is impossible. *Biometrics* 1995;51:1529–35
14. Slonim AE, Bulone L, Damore MB et al. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1633–7
15. Stack WA, Mann SD, Heath P et al. Randomized controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor- α in Crohn's disease. *Lancet* 1997;349: 512–24
16. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998;352:364–5
17. Summers RW, Switz DM, Sessions J et al. National cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77: 847–69
18. Vallis TM, Turnbull GK. Impact of disease activity on the quality of life of Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol* 1996;10:310–15
19. Verhoef MJ, Scott CM, Hilsden RJ. A multimethod research study on the use of complementary therapies among patients with inflammatory bowel disease. *Altern Ther health Med* 1998; 4:68–71
20. Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J R Soc Med* 1995;88:199–202.
21. Vincent CA, Richardson PH. The evaluation of therapeutic acupuncture: concepts and methods. *Pain* 1986;24: 1–13
22. Xinnong C. *Chinese Acupuncture and Moxibustion*. 2nd ed. Beijing, China: Foreign Languages Press; 1990
23. Zhang X. 23 Cases of chronic nonspecific ulcerative colitis treated by acupuncture and moxibustion. *J Trad Chin Med* 1998;18:188–91



Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefanie Joos
 Fachärztin für Allgemeinmedizin
 Universität Heidelberg
 Medizinische Klinik und Poliklinik
 Sektion Allgemeinmedizin u. Versorgungsforschung
 Voßstraße 2
 D-69115 Heidelberg
 stefanie.joos@med.uni-heidelberg.de