

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Comparative Effectiveness Research zur Chinesischen Medizin

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Blödt  
aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 08.12.2017

---

## **Inhaltsverzeichnis Zusammenfassung**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Abstrakt/Abstract</b>	<b>5</b>
<b>1 Einführung: Comparative Effectiveness Research</b>	<b>7</b>
1.1 Einbeziehung von Stakeholdern in die Planung einer randomisierten pragmatischen Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur (AKUD) im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung bei Frauen mit Regelschmerzen	8
1.2 Die Gründe von Frauen an einer klinischen Studie zu Regelschmerzen teilzunehmen – eine qualitative Studie	8
1.3 Qigong versus Rückenübungen bei Erwachsenen mit chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule – eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie	9
<b>2 Zielstellungen</b>	<b>9</b>
<b>3 Methodik</b>	<b>10</b>
3.1 Publikation 1: Einbeziehung von Stakeholdern in die Planung einer randomisierten pragmatischen Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur (AKUD) im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung bei Frauen mit Regelschmerzen	10
3.2 Publikation 2: Die Gründe von Frauen an einer klinischen Studie zu Regelschmerzen teilzunehmen – eine qualitative Studie	11
3.3 Publikation 3: Qigong versus Rückenübungen bei Erwachsenen mit chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule – eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie	11
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>13</b>
4.1 Publikation 1: Einbeziehung von Stakeholdern in die Planung einer randomisierten pragmatischen Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur (AKUD) im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung bei Frauen mit Regelschmerzen	13
4.2 Publikation 2: Die Gründe von Frauen an einer klinischen Studie zu Regelschmerzen teilzunehmen – eine qualitative Studie	15
4.3 Publikation 3: Qigong versus Rückenübungen bei Erwachsenen mit chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule – eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie	16
<b>5 Diskussion</b>	<b>19</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>22</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>26</b>
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</b>	<b>27</b>

---

## Originalpublikationen

28

Blödt S, Schützler L, Huang W, Pach D, Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kirschbaum B, Kuhlmann K, Lao L, Liang F, Mietzner A, Mittring N, Müller S, Paul A, Pimpao-Niederle C, Roll S, Wu H, Zhu J, Witt CM: Effectiveness of additional self-care acupressure for women with menstrual pain compared to usual care alone: using stakeholder engagement to design a pragmatic randomized trial and study protocol. *Trials* 2013,14:99. 28

Blödt S, Witt CM, Holmberg C: Title: Women's reasons to participate in a clinical trial for menstrual pain – a qualitative study. *BMJ open* 2016;6(12):e012592. 37

Blödt S\*, Pach D\*, Kaster T, Lüttke R, Icke K, Reissbauer A, Witt CM: Qigong versus exercise therapy for chronic low back pain in adults - A randomized controlled non-inferiority trial. *Eur J Pain* 2015;19(1):123-31. \*geteilte Erstautorenschaft 46

## Lebenslauf

56

## Publikationsliste

57

## Danksagung

58

### **Abkürzungsverzeichnis**

AKUD	Akupressur bei Dysmenorrhoe
CER	Comparative Effectiveness Research
IOM	Institute of Medicine
KI	Konfidenzintervall
KM	Komplementäre und alternative Medizin
KSE	Körperselbstwirksamkeitserwartung
LBP	Low Back Pain
LWS	Lendenwirbelsäule
MW	Mittelwert
NRS	Numerische Rating Skala
PRECIS	Pragmatic Explanatory Continuum Indicator
RCT	Randomised Controlled Trial
RMD	Roland-Morris Disability
SD	Standard Abweichung
SF-36	Short-Form 36
VAS	Visuelle Analog Skala

Aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen sind als geschlechtsneutral zu verstehen.

### **Abstrakt/Abstract**

**Hintergrund/Zielstellung:** Comparative Effectiveness Research (CER) beschreibt ein Forschungsfeld mit dem Ziel, Ergebnisse zu generieren, die alltagsrelevant sind. Die Arbeit hat drei primäre Ziele: (1) Entwicklung und Durchführung eines Stakeholderprozesses im Rahmen einer pragmatischen randomisierten Studie zu Akupressur bei Regelschmerzen (AKUD-Studie), (2) qualitative Untersuchung zu Teilnahmegründen von Frauen an der AKUD-Studie und welche Rolle eine Aufwandsentschädigung bei der Entscheidungsfindung spielt, (3) Evaluation der Effektivität von Qigong im Vergleich zu Rückenübungen bei chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule (LWS). **Methodik:** (1) Quantitative und qualitative Methoden wurden angewandt, um Stakeholder bei der Planung der Studie einzubeziehen. Basierend auf den Ergebnissen eines Surveys und einer Fokusgruppendifkussion mit betroffenen Frauen wurde von einem Stakeholder Advisory Board das Studiendesign festgelegt. (2) Mit 25 der 220 Teilnehmerinnen der AKUD Studie wurden semistrukturierte Interviews durchgeführt, 10 davon gehörten in die Gruppe, die bereits bei der Rekrutierung von der Aufwandsentschädigung wussten. Die Kriterien für die Stichprobenwahl waren Zeitpunkt der Rekrutierung und Gruppenzuordnung. (3) 127 Patienten mit chronischen Schmerzen der LWS wurden in eine randomisierte Studie eingeschlossen und erhielten über 12 Wochen entweder Qigong (64 Patienten) oder Rückenübungen (63 Patienten). Es wurde eine Nichtunterlegenheitshypothese getestet. Der primäre Ergebnisparameter war die mittlere Schmerzintensität der letzten 7 Tage auf einer Visuellen Analog Skala (VAS, 0-100 mm, 0 = kein Schmerz, 100 = maximal vorstellbarer Schmerz, Nichtunterlegenheitsmarke = 5 mm) nach 3 Monaten. **Ergebnisse:** (1) Der Stakeholderprozess führte zum Design einer 2-armigen Studie mit Frauen im Alter von 18-25 Jahren und einer App als Interventions- und Datenerfassungsinstrument. (2) Die Frauen waren mit den Behandlungsoptionen für Regelschmerzen nicht zufrieden und die AKUD-App bot mit Akupressur eine für sie interessante Alternative. Darüberhinaus wollten AKUD-Teilnehmerinnen die therapeutische Bandbreite der medizinischen Versorgung für andere Frauen erweitern. Die Aufwandsentschädigung spielte für die Studienteilnahme eine untergeordnete Rolle. (3) Patienten in beiden Gruppen hatten eine Verbesserung der mittleren Schmerzintensität (Qigong: 34,8 mm [95% Konfidenzintervall (KI): 29,5;40,2]; Rückenübungen: 33,1 mm [95% KI: 27,7;38,4]). Die Differenz zwischen den Gruppen betrug -1,8 mm (95% KI -9,4 mm; 5,8 mm;  $p = 0,204$ , Nichtunterlegenheit nicht gezeigt).

**Diskussion:** (1) Der Stakeholderprozess hatte einen relevanten Einfluss auf das Studiendesign. Medizinische Behandlungsmöglichkeiten zu erweitern, spielten eine Rolle im Entscheidungsprozess, während finanzielle Anreize eine untergeordnete Bedeutung hatten. (2)

Die Publikation der Studienergebnisse von AKUD stehen aus, um die Relevanz von Akupressur bei Regelschmerzen beurteilen zu können. (3) Die Nichtunterlegenheit von Qigong im Vergleich zu Rückenübungen konnte nicht nachgewiesen werden ( $p$ -Wert: 0,204).

**Background/Aim:** CER aims to generate results which are applicable in regular medical care. The thesis has three primary aims: (1) Development and implementation of a stakeholder process within a randomized pragmatic trial on acupressure for menstrual pain (AKUD-study), (2) a qualitative assessment of the reasons for participation in the AKUD-study and of the influence of financial compensation on the decision-making process, (3) Evaluation of the effectiveness of Qigong compared to exercise therapy in patients with chronic lower back pain (LBP). **Methods:** (1) Mixed-methods were used to engage stakeholders in the design of the study. Based on the results of a survey and focus group discussion with affected women a stakeholder advisory group designed the study. (2) Semistructured interviews were conducted with 25 out of 220 participants of AKUD. Of those, 10 women knew about the financial compensation at the time of recruitment. Sampling was purposeful. Selection criteria included time of recruitment and group allocation. (3) 127 patients with chronic LBP were randomized and received either Qigong (64 patients) or exercise therapy (63 patients) over 12 weeks. A non-inferiority hypothesis was tested. The primary outcome was the mean pain intensity in the last 7 days (VAS, 0-100 mm, 0 = no pain, 100 = worst imaginable pain, non-inferiority margin = 5 mm) at 3 months. **Results:** (1) Engagement of stakeholders resulted in a two-armed AKUD study that included women 18-25 years of age and used a smartphone app as an intervention and data-collecting tool. (2) The women were dissatisfied with the treatment options for menstrual pain and the AKUD-app offered with acupressure a non-pharmacological alternative. A further reason to participate in the AKUD-study was the desire to add a new therapy to medical care. The financial compensation was a subsidiary reason for study participation in the women's narratives. (3) Mean pain intensity of LBP decreased in both groups after 3 months (Qigong 34.8 mm; 95% Confidence interval (CI): [29.5;40.2]; exercise: 33.1 mm [95% CI: 27.7;38.4]). Difference between groups was -1.8 mm (95 % CI: [-9.4;5.8]). Non-inferiority failed to show statistical significance ( $p=0.204$ ). **Discussion:** (1) The stakeholder process had a relevant influence on the study design. The addition of medical options to care played an important role in the decision-making, whereas financial incentives played a minor role. (2) The study results of AKUD need to be published to evaluate the relevance of acupressure for menstrual pain. (3) Non-Inferiority of Qigong compared to exercise therapy could not be proven ( $p=0.204$ ).

## 1 Einführung: Comparative Effectiveness Research

*“Between measurements based on RCTs and benefit . . . in the community there is a gulf which has been much under-estimated.”* A. Cochrane, 1971

Der Begriff Comparative Effectiveness Research (CER) beschreibt ein neues Forschungsfeld mit einer langen intellektuellen Tradition (1). Das Institute of Medicine (IOM) in den USA definiert CER als *“The generation and synthesis of evidence that compares the benefits and harms of alternative methods to prevent, diagnose, treat, and monitor a clinical condition or to improve the delivery of care. The purpose of CER is to assist consumers, clinicians, purchasers, and policy makers to make informed decisions that will improve health care at both the individual and population levels”* (2). Zudem nennt das IOM für CER charakteristische Eigenschaften wie: CER informiert unmittelbare klinische oder versorgungsrelevante Entscheidungen. CER vergleicht mindestens zwei alternative Therapien, jede davon mit dem Potenzial „best practice“ zu sein. CER untersucht Endpunkte, die für Patienten relevant sind, die Studiensituation entspricht möglichst dem Setting, in dem die Interventionen im Versorgungsalltag eingesetzt werden sollen (2, 3) Insbesondere häufig vorkommende und kostenintensive Gesundheitsprobleme und chronische Krankheiten sollen im Rahmen von CER untersucht werden (4). Von einem methodischen Standpunkt aus können Interventionsstudien pragmatisch oder kontrolliert designt werden (5). Ein pragmatisches Design zielt im Gegensatz zur klassischen randomisiert kontrollierten Studie (RCT) mehr auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Routineversorgung ab (6). Um eine Studie bei der Planung in einem Kontinuum zwischen pragmatisch und kontrolliert einzuordnen, wurde von Thorpe et al. mit dem Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS) ein graphisch darstellbares Tool entwickelt, das 10 Kriterien beinhaltet (7). Im Rahmen von CER sollten qualitative Daten erhoben und mixed-methods Designs eingesetzt werden, um Einblicke in die konzeptionellen Faktoren zu erhalten, die selten über das klassische klinische Design erfasst werden (1) und damit die Relevanz der Ergebnisse erhöhen.

Viele Patienten nutzen komplementäre und alternative Medizin (KM) bei chronischen Erkrankungen (8). Von den KM Therapien ist die Akupunktur als Teil der Chinesischen Medizin mittlerweile im deutschen Gesundheitswesen integriert. Es liegen Ergebnisse zur spezifischen Wirksamkeit (efficacy) und zur Wirksamkeit in der Routineversorgung (effectiveness) vor (9-12). Seit 2007 ist Akupunktur für die Behandlung von Schmerzen in der LWS und bei Gonarthrose von den Kassen anerkannt und die Kosten werden in einem gewissen Umfang von

diesen übernommen (13). Darüber hinaus wurden methodische Standards zur Planung von CER-Studien zur Akupunktur entwickelt (14).

Qigong ist eine meditative Bewegungstherapie der Chinesischen Medizin und erfreut sich in Deutschland zunehmender Beliebtheit (15).

### ***1.1 Einbeziehung von Stakeholdern in die Planung einer randomisierten pragmatischen Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur (AKUD) im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung bei Frauen mit Regelschmerzen***

Da das Ziel von CER ist, Evidenz für den Endverbraucher zu generieren, ist es wichtig, Stakeholder in alle Phasen der Forschung, vor allem jedoch in die Planung von Studien einzubeziehen (14, 16). Stakeholder sind jene Individuen, Organisationen, Gemeinschaften, die ein direktes Interesse am Prozess oder am Ergebnis der Forschung zu einem spezifischen Thema haben, also Patienten, Krankenkassen, Organisationen, Ärzte und Therapeuten. Die Einbeziehung von Stakeholdern ist definiert als aktiver und iterativer Prozess, bei dem vom Wissen, der Erfahrung und von den Werten jener Individuen partizipiert wird, die ausgewählt wurden, weil sie Interessen zum speziellen Forschungsthema mit dem Ziel vertreten, im gegenseitigen Verständnis Forschung transparent, relevant und effektiv zu gestalten (17). In Deutschland ist die Einbeziehung von Stakeholdern als Teil der CER neu und noch nicht in die Forschungspolitik eingeführt (18).

Die Planung der randomisierten pragmatischen Studie AKUD (**A**kupressur bei primärer **D**ysmenorrhoe) zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur bei Regelschmerzen im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung sollte unter Einbeziehung von Stakeholdern erfolgen.

### ***1.2 Die Gründe von Frauen an einer klinischen Studie zu Regelschmerzen teilzunehmen – eine qualitative Studie***

Die erfolgreiche Durchführung und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse hängt auch in pragmatischen randomisierten Studien von der erfolgreichen Rekrutierung eines möglichst repräsentativen Studiensamples ab (19). Eine erfolgreiche Rekrutierung ist von einem guten Studienmanagement, der Art der Intervention und ob die Studientherapie außerhalb der Studie mit Kosten verbunden ist, abhängig. Deshalb sind neben der Kommunikationsstrategie auch die Studiencharakteristika für die Rekrutierung von Bedeutung (20). Finanzielle Aufwandsentschädigungen können die Rekrutierung unterstützen, sind jedoch ethisch umstritten (21). Um zu verstehen, wie und warum Interventionen im alltäglichen Setting funktionieren und um den Entscheidungsträgern Einblicke in die unmittelbaren Folgen ihrer Entscheidungen zu



geben, sind Narrative von Studienteilnehmern hilfreich, so dass CER Studien von qualitativer Forschung komplettiert werden sollten (1, 22). In der randomisierten pragmatischen Studie AKUD, die die Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur bei Regelschmerzen untersuchte, lief die Rekrutierung zu Beginn schleppend, so dass acht Monate nach Studienbeginn eine Aufwandsentschädigung von 30€ eingeführt wurde. Aufgrund dieser Situation bot die Studie AKUD ein ideales Setting, um die Frage zu beantworten, inwieweit eine Aufwandsentschädigung die Entscheidung an einer pragmatischen Studie teilzunehmen beeinflusst und welche anderen Faktoren bei dieser Entscheidung eine Rolle spielen.

### ***1.3 Qigong versus Rückenübungen bei Erwachsenen mit chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule – eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie***

Mit einer Punktprävalenz von 8% für Männer und 14% für Frauen sind Schmerzen der Lendenwirbelsäule (LWS) in Deutschland die führende Ursache für eine Einschränkung der Gesundheit (23), was jährliche Gesundheitsausgaben von 50 Millionen Euro für Behandlung und Frühberentung zur Folge hat (24). Bei den meisten Patienten verschwindet der Schmerz innerhalb von drei Monaten, aber bei ca. 5-10% aller Patienten nehmen die LWS-Schmerzen einen chronischen Verlauf (25). Nationale und internationale Guidelines empfehlen multimodale Behandlungskonzepte, die Physiotherapie, Verhaltenstherapie und Bewegungstherapie beinhalten (26-28). Während Rückenübungen und Bewegung bei der Behandlung von Kreuzschmerzen empfohlen werden (28), wird Qigong in der Normalversorgung zur Prävention und Behandlung von verschiedenen Schmerzkonditionen angewandt, wurde jedoch nur in wenigen Studien auf seine Wirksamkeit hin untersucht (29, 30).

## **2 Zielstellungen**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einzelne Therapien der Chinesischen Medizin im Rahmen der CER zu evaluieren oder wichtige Beiträge zum Design oder der Durchführung der Studien zu leisten. Dazu wurden folgende Aspekte untersucht:

- (1) Unter der Anwendung von Mixed-Methods sollen Stakeholder in die Planung einer pragmatischen randomisierten Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur bei Regelschmerzen (AKUD) im Vergleich zur alleinigen Normalversorgung einbezogen und die daraus resultierenden Veränderungen im Studiendesign dargestellt werden (Publikation 1).
- (2) In einer qualitativen Studie soll untersucht werden, warum Frauen an der pragmatischen Studie zu Akupressur bei Regelschmerzen (AKUD) teilnehmen und inwieweit eine Aufwandsentschädigung die Entscheidungsfindung beeinflusst (Publikation 2).

(3) In einer randomisierten kontrollierten Studie soll untersucht werden, ob Qigong in der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen der LWS Rückenübungen in der Schmerzreduktion nicht unterlegen ist (Publikation 3).

### **3 Methodik**

Die drei Studien der vorliegenden Arbeit wurden am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin nach den gültigen Qualitätsstandards durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Charité genehmigt. Alle Studienteilnehmer gaben ihre mündliche und schriftliche Einwilligung.

#### ***3.1 Publikation 1: Einbeziehung von Stakeholdern in die Planung einer randomisierten pragmatischen Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur (AKUD) im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung bei Frauen mit Regelschmerzen***

Es wurden unterschiedliche Methoden (Survey, Fokusgruppendifkussion, Expertenkonsensus Stakeholder Advisory Group) angewandt, um Stakeholder in die Planung der AKUD-Studie einzubeziehen. Im November 2011 wurden in Berlin an einer Berufsschule ein Survey und eine Fokusgruppe mit Frauen im Alter von 16-25 Jahren, die unter Regelschmerzen litten, durchgeführt. Die anwesenden Frauen wurden über Zweck und Freiwilligkeit der Studie informiert. Sie erhielten einen pseudonymisierten Fragebogen mit 30 Fragen zu Art und Umgang mit den Beschwerden, den verbundenen Einschränkungen und ihrer Einstellung zu potentiellen Therapieoptionen wie Akupressur und Entspannungsübungen. Zudem gab es Fragen zum Besitz eines Smartphones und der Bereitschaft, dieses im Rahmen der Studie für Datenerhebung und Intervention zu verwenden. Die ausgefüllten Fragebögen wurden deskriptiv mit SPSS ausgewertet. Die Fokusgruppendifkussion wurde von einer Moderatorin und der Studienkoordinatorin anhand eines semistrukturierten Interviewleitfadens durchgeführt. Eine Woche zuvor wurden 76 anwesende Frauen über die Fokusgruppendifkussion informiert. Die Diskussion wurde aufgezeichnet, im Anschluss transkribiert und analysiert (31). Im Rahmen eines Delphi Konsensus Prozess mit internationalen Experten (USA, Deutschland und China) wurde die Akupunkturintervention für die geplante Studie festgelegt. Eine Stakeholder Advisory Group wurde etabliert, um die Ergebnisse des Surveys und der Fokusgruppe zu diskutieren und das Studiendesign festzulegen.

### ***3.2 Publikation 2: Die Gründe von Frauen an einer klinischen Studie zu Regelschmerzen teilzunehmen – eine qualitative Studie***

Die semistrukturierten Interviews dieser Studie wurden mit Frauen, die die AKUD Studie beendet hatten, durchgeführt. Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen für die qualitative Studie erfolgte von September 2013 bis Januar 2015. Die für die Interviews ausgewählten Frauen erhielten eine Einladung zu einem persönlichen- oder zu einem Telefoninterview. Die Kriterien für die Auswahl der Interviewteilnehmerinnen war der Zeitpunkt der Rekrutierung (Incentive ja/nein). Zusätzlich wurde eine numerische Gleichverteilung zwischen Interviewteilnehmerin, die der Interventions- beziehungsweise der Kontrollgruppe zugeteilt wurden, angestrebt. Die Interviews wurden anhand eines semi-strukturierten Interviewleitfadens geführt und umfassten die Themen Menstruation, Gründe für die Studienteilnahme, Entscheidungsfindung und die Meinung zur Bezahlung von Studienteilnehmern. Die Interviews wurden auf Tonträgern aufgenommen und im Anschluss transkribiert. Die Transkripte wurden in das Software Programm MAXQDA (Version 11 für Mac) geladen und eine thematische Analyse durchgeführt (32). Um die Fundierung der Analyse in den Daten zu gewährleisten, wurden die Analyse und die Ergebnisse regelmäßig in einer qualitativen Forschungsgruppe diskutiert.

### ***3.3 Publikation 3: Qigong versus Rückenübungen bei Erwachsenen mit chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule – eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie***

In einer zweiarmigen randomisiert kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von Qigong im Vergleich zu Rückenübungen bei Patienten mit chronischen Schmerzen der LWS (Dauer  $\geq 3$  Monate) untersucht. Es wurde eine Nichtunterlegenheitshypothese getestet. Die Interventionsdauer betrug 3 Monate mit einem Follow-up Zeitraum von 9 Monaten (insgesamt 12 Monate Studiendauer, Messzeitpunkte 3, 6 und 12 Monate nach Therapiestart). Alle Teilnehmer erhielten einmal pro Woche ein kostenloses und angeleitetes Gruppentraining und ein Manual, so dass sie zu Hause üben konnten. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die unter anderem zwischen 20-65 Jahren alt waren, mindestens seit 3 Monaten, aber nicht länger als 5 Jahre, unter Schmerzen der LWS litten, Schmerzen mit Dominanz an der LWS hatten und eine mittlere Schmerzintensität in den letzten 7 Tagen von  $\geq 40$  mm auf der Visuellen Analogskala (VAS, 0-100 mm, 0 = kein Schmerz, 100 = schlimmste vorstellbare Schmerz) hatten. Die Patienten wurden bei Erfüllung aller Ein- und keiner Ausschlusskriterien in einer verdeckten Zuordnung im Verhältnis von 1:1 unter der Verwendung einer Blockrandomisierung (mit einer festgelegten Blocklänge) einer der Gruppen zugeordnet: 1) Qigong oder 2)

Rückenübungen. Die Randomisierungsliste wurde von einer Statistikerin, die nicht weiter in die Studie involviert war, erstellt. Keine der an der Studie beteiligten Personen konnte diese Liste einsehen, so dass eine Änderung der über die Randomisierungsliste festgelegten Zuordnung ausgeschlossen war. Alle Studienteilnehmer erhielten über den Zeitraum von 12 Wochen entweder einmal wöchentlich Qigong (90 Minuten) oder Rückenübungen (60 Minuten). Das Rückenübungsprogramm wurde vom Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Charité - Universitätsmedizin Berlin, speziell für die Studie zusammengestellt und von Therapeuten ausgeführt. Das Qigong Programm basierte auf Nei Yang Gong - Innen Nährendes Qigong –und wurde im Konsensus Prozess durch die drei an der Studie beteiligten Qigong Lehrer festgelegt. Qigong-Lehrer und Therapeuten waren mit  $\geq 15$  Jahre Erfahrung sehr qualifiziert. Der primäre Zielparameter war die durchschnittliche Schmerzintensität der LWS der letzten 7 Tage (VAS) 3 Monaten nach Therapiestart. Sekundäre Zielparameter beinhalteten unter anderem Einschränkung (Roland Morris Disability [RMD] Fragebogen (33), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short-Form 36 [SF-36] Fragebogen) (34), Körper-Selbstwirksamkeitserwartung (Körper-Selbstwirksamkeitserwartung [KSE] Fragebogen) (35), vermutete unerwünschte Therapiewirkungen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs zwischen einem aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und der Therapie erfolgte durch den Studienarzt. Für die Fallzahlschätzung wurde eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 5 mm auf der VAS angenommen [Standardabweichung (SD) 20 mm]. Mit einer Teilnehmerzahl von 53 Patienten pro Gruppe und einem 2,5% Signifikanzniveau (einseitiger t-Test) würde die Studie eine Power von 80% erreichen. Unter Berücksichtigung einer Drop-out Rate von 10% sollten insgesamt 120 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte mittels einer generalized estimating equations basierend auf einer Kovarianzanalyse unter der Verwendung der PROC GENMOD Prozedur in SAS (9.2). Das Modell beinhaltete Gruppe, Schmerz zu Baseline (VAS, lineare Kovariate) und Erwartungshaltung zu Baseline (lineare Kovariate) sowie Zeitpunkt. Gruppendifferenzen wurden einseitig mit einem Signifikanzniveau von 0.025 getestet, basierend auf der Intention-to-treat Population (Patienten mit Baseline Werten und mindestens einem erfolgten Gruppentermin wurden eingeschlossen). Alle anderen Auswertungen erfolgten explorativ mit ähnlichen Modellen, jedoch 2-seitig.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Publikation 1: Einbeziehung von Stakeholdern in die Planung einer randomisierten pragmatischen Studie zur Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur (AKUD) im Vergleich zu alleiniger Normalversorgung bei Frauen mit Regelschmerzen

An dem Survey nahmen von 124 anwesenden Frauen 98 teil (Mittleres Alter: 19,0±2,7; Gründe für Nicht-Teilnahme: 11 Frauen hatten keine Regelschmerzen, 12 kein Interesse, 3 nicht das entsprechende Alter). Die wichtigsten Ergebnisse des Surveys sind in Tabelle 1 dargestellt.

An der Fokusgruppe nahmen sieben Frauen (Mittleres Alter: 21,0 ± 2,7 Jahren) teil. Obwohl minderjährige Frauen ab 16 Jahren teilnehmen konnten, scheiterte die Teilnahme daran, dass die elterliche Einwilligung von den jungen Frauen nicht eingeholt wurde.

**Tabelle 1:** Antworten der Teilnehmerinnen (n=98) des Surveys

	Frauen (%)
Regelschmerzen während <u>jeder</u> Menstruation	66,0
Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Menstruation	46,9
≥ 2 Fehltage in der Schule pro Jahr	20,4
Einnahme von Medikamenten während der Menstruation	24,5 (96% davon Schmerztabletten)
Von diesen hatten den Wunsch die Medikamente zu reduzieren	79,2
Stärkster Schmerz ≥ 6 auf der NRS	70 (MW 8,4; SD 2,7)
Schmerz auf der NRS, MW (SD)	6,9 (2,7)
Können sich vorstellen Akupressur anzuwenden, um den Schmerz zu reduzieren	45,8

NRS: Numerische Rating Skala; MW: Mittelwert

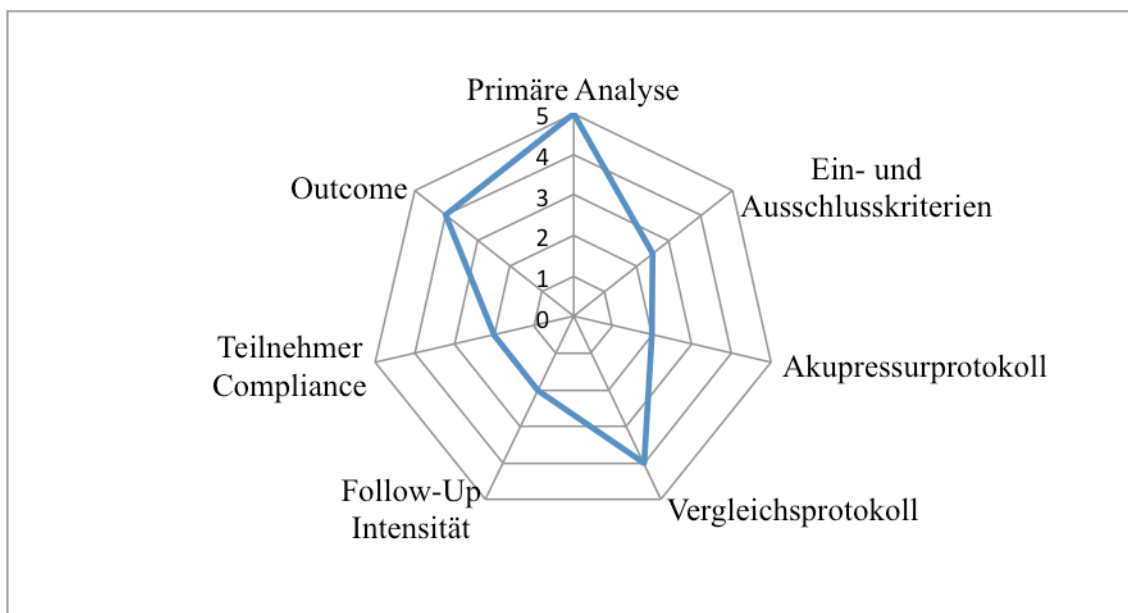
Die Frauen gaben neben Unterleibsschmerzen, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Übelkeit auch Stimmungsschwankungen wie Wut und Gereiztheit an. Sie berichteten über soziale Einschränkungen im Alltag und notwendige Krankschreibungen. Auffällig war der schambesetzte Umgang einiger Frauen mit ihrer Menstruation und eine Vermeidungshaltung, das Thema gegenüber ihren Eltern anzusprechen. Die Frauen hatten wenig bis kein Interesse daran, Entspannungsübungen anzuwenden. Ungeduld wurde als häufigster Grund genannt. Im Gegensatz zu Entspannungsübungen konnten die Frauen sich vorstellen, Akupressur an den schmerzhaften Tagen der Menstruation anzuwenden, jedoch nicht präventiv. Die Idee eine Smartphone-App zur Datenerhebung und zur Anleitung für die Akupressur einzusetzen, wurde von den Fokusgruppenteilnehmerinnen begrüßt. Die Stakeholder-Advisory Group setzte sich aus

einer jungen Frau mit Regelschmerzen (Alter 16 Jahre), einer Gynäkologin, einer Lehrerin und mehreren Experten zur Akupunktur und Mind-Body Medizin zusammen. In drei Meetings und den Abstimmungen per E-Mail wurde das finale Design für die Studie AKUD festgelegt. Die Veränderungen sind in Tabelle 2 dargestellt. In 3 Delphi Runden wurde die Akupressur unter Berücksichtigung des Wunsches der Frauen nach einer möglichst einfachen und schnellen Durchführung festgelegt: Milz 6, Leber 3, Dickdarm 4. Anwendung: 5 Tage vor Beginn der Menstruation täglich ein- bis zweimal und während der schmerzhaften Tage 2-5 mal; eine Minute pro Punkt und Seite.

**Tabelle 2:** Veränderungen des Studiendesigns von AKUD als Ergebnis des Stakeholderprozesses

	Zu Beginn	Final
Design	3-armig	2-armig
Intervention	Akupressur Entspannungsübungen	Akupressur
Intervention Akupressur	Nicht geklärt	Einfach und schnell
Einschlusskriterium: Alter	16-25 Jahre	18-25 Jahre
Einsatz eines Smartphones	Nicht geklärt	Ja
Datenerhebung per App	Nicht geklärt	Möglichst kurze Fragebögen

In Abbildung 1 ist die Einordnung des finalen Studiendesigns in das PRECIS Kontinuum gezeigt.



**Abbildung 1:** Einordnung der Studie AKUD in das PRECIS Kontinuum (äußerer Kreis bedeutet Kriterium ist mehr auf der pragmatischen Seite, innerer Kreis Kriterium ist mehr auf der kontrollierten Seite)

#### 4.2 *Publikation 2: Die Gründe von Frauen an einer klinischen Studie zu Regelschmerzen teilzunehmen – eine qualitative Studie*

Durch eine zielgerichtete Stichprobenselektion wurden 25 Frauen von den 220 AKUD Teilnehmerinnen für ein qualitatives Interview ausgewählt (Dauer 10-50 Minuten, Mittelwert 27 Minuten), von denen 15 mit dem Wissen um eine Aufwandentschädigung (ohne Incentive Gruppe) und 10 ohne dieses Wissen in AKUD rekrutiert wurden. Die Baseline Charakteristika der Interviewteilnehmerinnen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Analyse der Interviews zeigte, dass es wichtig ist, die Situation der Frauen vor Studienteilnahme zu kennen, um die Gründe ihrer Teilnahme an AKUD zu verstehen. Die monatlich wiederkehrenden Regelschmerzen beeinträchtigen das Leben aller interviewten Frauen.

**Tabelle 3:** Baseline Charakteristika der Interviewteilnehmerinnen

	Rekrutierung ohne Incentive n=15		Rekrutierung mit Incentive n=10	
	Intervention n=4	Kontrolle n=11	Intervention n=9	Kontrolle n=1
Alter (MW, SD)	23,3 ± 2,1	22,6 ± 2,0	26,6 ± 2,8	25
≥ Abitur	3	11	9	1
Einnahme von Schmerzmittel oder hormoneller Verhütungsmittel gegen Regelschmerzen	4	9	6	1
Mittlere Schmerzintensität während der letzten Menstruation (NRS; MW, SD)	5,0 ± 2,2	5,3 ± 1,7	5,8 ± 1,6	7,0
Schlimmster Schmerz während letzter Menstruation (NRS; MW, SD)	7,5 ± 1,0	7,0 ± 1,3	6,9 ± 0,9	8,0

Die verfügbaren Therapieoptionen wie Kontrazeptiva und Schmerztabletten entsprachen nicht ihren Vorstellungen, so dass sie offen für eine andere Option zur Linderung ihrer Regelschmerzen waren. Generell standen die interviewten Frauen weder Medikamenten ablehnend gegenüber noch gaben sie der Komplementärmedizin den Vorzug. Sie betrachteten jedoch eine regelmäßige monatliche Einnahme von Schmerztabletten aufgrund der möglichen Nebenwirkungen als kritisch. Von entscheidender Bedeutung war für viele Frauen, dass AKUD eine nicht medikamentöse Studie war. In den Augen vieler Interviewteilnehmerinnen war Akupressur etwas Natürliches, Nebenwirkungsarmes, das keinen Schaden anrichten kann. Dieses Kriterium wurde häufiger als die Wirksamkeit der Akupressur erwähnt. Viele der Interviewteilnehmerinnen begründeten ihre Studienteilnahme mit einem Nutzen für andere

Frauen. Die Interviewteilnehmerinnen gingen davon aus, dass Akupressur in die Regelversorgung integriert wird und von anderen Frauen genutzt werden kann, sobald ihre Wirksamkeit im Rahmen der AKUD-Studie gezeigt wird. Die interviewten Frauen wussten, dass klinische Studien notwendig sind, bevor eine neue Therapie in die Regelversorgung integriert werden kann. Die finanzielle Aufwandsentschädigung war ein zusätzlicher Anreiz an AKUD teilzunehmen, wurde jedoch nicht als ausschlaggebendes Kriterium ihrer Entscheidung genannt.

### ***4.3 Publikation 3: Qigong versus Rückenübungen bei Erwachsenen mit chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule – eine randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie***

Die Studie wurde vom Oktober 2009 bis Februar 2011 durchgeführt. Von 317 interessierten Patienten waren 150 für die Studie geeignet und 128 wurden in 2 Gruppen randomisiert (Qigong/Rückenübungen je 64 Patienten). Ein Patient zog die Einwilligung direkt nach der Randomisierung zurück, so dass 127 Patienten in die ITT eingeschlossen wurden. Die meisten Teilnehmer waren weiblich (80,3%) mit einem mittleren Alter von  $46,7 \pm 10,4$  Jahren und Mittleren Schulabschluss (Tabelle 4).

Patienten in beiden Gruppen hatten eine Verbesserung der mittleren Schmerzintensität nach drei Monaten. Für den primären Zielparameter (VAS) der mittleren Schmerzintensität zwischen Qigong und Rückenübungen konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden: Qigong: 34,8 (95% KI: 29,5-40,2), Rückenübungen 33,1 (95% KI 27,7-38,4).



**Tabelle 4:** Baseline Demographie und klinische Eigenschaften der Studienteilnehmer

	<b>Qigong (n=64)</b>	<b>Rückenübung (n=63)</b>
Alter (Jahre; MW±SD)	45,7 ± 10,0	47,7 ± 10,8
Geschlecht		
Weiblich (%)	90,6	69,8
Männlich (%)	9,4	30,2
> 10 Schuljahre (%)	67,2	55,6
Schmerzdauer LWS (Jahre; MW±SD)	2,7 ± 1,4	3,2 ± 1,5
Schmerzmittel aufgrund LWS Schmerz (%)	37,5	44,4
Arztbesuch aufgrund von LWS Schmerz (%)	73,4	74,6
Sport und Aktivitäten (%)		
Tanzen	3,1	6,3
Fitness	1,6	9,5
Yoga	0,0	0,0
Tai Chi/Qigong	1,6	0,0
Schwimmen	3,1	6,3
Krafttraining	1,6	3,2
andere	20,3	34,9
Durchschnittlicher LWS Schmerz (VAS; MW±SD)	55,6 ± 14,2	52,1 ± 10,5
LWS-Einschränkung (RMD; MW±SD)	6,2 ± 3,4	5,7 ± 3,4
Physische Gesundheit (SF-36; MW±SD)	41,8 ± 8,5	42,6 ± 7,5
Psychische Gesundheit (SF-36; Mittelwert ±SD)	46,3 ± 10,8	49,2 ± 10,1
Körperselbstwirksamkeitserwartung (KSE; MW ±SD)	19,4 ± 3,6	19,3 ± 3,5

Die Nichtunterlegenheit (untere Grenze 5 mm auf der VAS) konnte jedoch nicht gezeigt werden: Gruppendifferenz  $\Delta -1,8$  mm (95% KI:  $-9,4; 5,8$ ), einseitig  $p_{\text{non-inferiority}} = 0,204$ ). Außer für die Schmerzintensität der letzten 7 Tage zu Monat 6 [ $\Delta -7,7$  mm ( $-14,7$  versus  $-0,7$ ),  $p = 0,031$ ] und für die Roland-Morris Beeinträchtigung nach 12 Monaten [ $\Delta -1,2$  ( $-2,3$  versus  $-0,1$ )  $p = 0,031$ ] konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Qigong versus Rückenübung gefunden werden (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Primäre und ausgewählte sekundäre Ergebnisparameter

	<b>3. Monat</b>				
	<b>Qigong</b> MW (95% KI)	<b>Rückenübung</b> MW (95% KI)	<b>Differenz</b> <b>Rückenübung vs.</b> <b>Qigong* (95%</b> <b>KI)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
Durchschnittlicher Schmerz LWS (VAS <sup>§</sup> )	34,8 (29,5;40,2)	33,1 (27,7;38,4)	-1,8 (-9,4;5,8)	0,646	0,204
LWS-Einschränkung (RMD <sup>§</sup> )	4,3 (3,6;5,0)	3,8 (3,1;4,6)	-0,5 (-1,5;0,5)	0,353	
Körperselbstwirksamkeitserwartung (KSE <sup>#</sup> )	19,7 (18,8;20,6)	20,1 (19,5;20,8)	0,5 (-0,6;1,6)	0,413	
SF-36 Lebensqualität <sup>#</sup>					
Körperlicher Schmerz	41,2 (39,4;43,0)	42,2 (40,1;44,3)	1,0 (-1,7;3,8)	0,475	
Physischer Score	44,3 (42,6;46,1)	45,5 (43,8;47,3)	1,2 (-1,3;3,7)	0,346	
Psychischer Score	44,9 (42,3;47,5)	45,7 (43,3;48,1)	0,8 (-2,7;4,4)	0,654	
<b>6. Monat</b>					
Durchschnittlicher Schmerz LWS (VAS <sup>§</sup> )	35,1 (30,0;40,3)	27,4 (22,8;32,1)	-7,7 (-14,7;-0,7)	0,031	0,776
LWS-Einschränkung (RMD <sup>§</sup> )	4,1 (3,3;4,8)	3,1 (2,4;3,8)	-0,9 (-2,0;0,1)	0,076	
Körperselbstwirksamkeitserwartung (KSE <sup>#</sup> )	19,0 (18,2;19,9)	19,5 (18,8;20,2)	0,5 (-0,6;1,6)	0,418	
SF-36 Lebensqualität <sup>#</sup>					
Körperlicher Schmerz	43,0 (41,2;44,8)	44,6 (42,6;46,5)	1,5 (-1,2;4,2)	0,262	
Physischer Score	45,8 (43,9;47,7)	46,6 (44,7;48,4)	0,8 (-1,9;3,4)	0,563	
Psychischer Score	45,4 (42,7;48,1)	46,6 (44,3;49,0)	1,2 (-2,4;4,9)	0,501	
<b>12. Monat</b>					
Durchschnittlicher Schmerz LWS (VAS <sup>§</sup> )	35,9 (29,8;42,1)	28,8 (23,5;34,1)	-7,1 (-15,2;1,0)	0,086	0,695
LWS-Einschränkung (RMD <sup>§</sup> )	4,3 (3,4;5,2)	3,1 (2,5;3,8)	-1,2 (-2,3;-0,1)	0,031	
Körperselbstwirksamkeitserwartung (KSE <sup>#</sup> )	19,0 (18,1;19,8)	18,9 (17,9;19,9)	-0,1 (-1,4;1,3)	0,910	
SF-36 Lebensqualität <sup>#</sup>					
Körperlicher Schmerz	41,4 (39,1;43,7)	43,4 (40,9;45,9)	2,0 (-1,4;5,4)	0,243	
Physischer Score	44,8 (42,5;47,0)	46,5 (44,4;48,7)	1,8 (-1,3;4,9)	0,268	
Psychischer Score	45,0 (41,9;48,2)	45,5 (42,9;48,1)	0,5 (-3,6;4,6)	0,815	

\*Nichtunterlegenheit; <sup>§</sup>niedrigere Werte-; <sup>#</sup>höhere Werte lassen auf besseren Zustand schließen

Zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang mit der Therapie wurden in der Rückenübungsgruppe während der Studiendauer festgestellt. Je 10 Teilnehmer in der Rückenübungs- und Qigonggruppe gaben unerwünschte Reaktionen an.

### **5 Diskussion**

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden 3 Ziele verfolgt, um Therapien der Chinesischen Medizin im Rahmen von CER zu evaluieren und Beiträge zum Design oder der Studiendurchführung zu leisten. Es wurde ein Stakeholderprozess im Rahmen einer pragmatischen Studie zu Akupressur bei Regelschmerzen (AKUD) entwickelt und durchgeführt, eine qualitative Untersuchung zu Teilnahmegründen von Frauen der Studie AKUD durchgeführt und die Effektivität von Qigong im Vergleich zu Rückenübungen bei chronischen Schmerzen der LWS evaluiert. Als erstes Ergebnis konnte gezeigt werden, dass Stakeholderprozesse das Studiendesign stark beeinflussen können, was sich mit der Erfahrung aus anderen Studien deckt (36). Es ist davon auszugehen, dass der Stakeholderprozess dazu beigetragen hat, die daraus resultierende Studie besser an die Bedürfnisse der späteren Zielgruppe anzupassen (37) und die Relevanz der Ergebnisse für die Routineversorgung zu erhöhen. Trotz zunehmender Forderungen über die Notwendigkeit, Stakeholder in alle Forschungsphasen einzubeziehen (36) und dem Druck, diesen Prozess bei der Publikation von Forschungsergebnissen zu beschreiben (38), sind bisher nur wenige Studien zu diesem Thema publiziert (39, 40). Die vorliegende Studie ist nach meinem Wissen die erste in Deutschland durchgeführte randomisierte Studie, die einen Stakeholderprozess beschreibt. Die Stärken dieser Studie sind der Mixed-Method Ansatz, die relativ hohe Anzahl von Frauen, die zu ihren Regelschmerzen befragt wurden und die Einbeziehung weiterer und internationaler Stakeholder bei der Festlegung des Designs. Eine Limitation der Studie ist die fehlende Evaluation des Stakeholderprozesses, so dass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob das resultierende Studiendesign tatsächlich mehr den Bedürfnissen der späteren Zielgruppe entspricht – insbesondere, da das Ergebnis von der Auswahl der jeweiligen Stakeholder abhängen mag. Wenig ist bisher über den tatsächlichen Wert der Einbindung von Stakeholdern in die klinische Forschung bekannt. Um die Auswirkungen von Stakeholderprozessen auf den Studienablauf, die Qualität und die Verbreitung von Forschungsergebnissen zu verstehen, ist intensive Forschung notwendig, (37, 41). Jedoch erfordert die Einbeziehung von Stakeholdern in die Forschung finanzielle und personelle Ressourcen. Der in der vorliegenden Studie beschriebene Stakeholderprozess verlief über einen Zeitraum von acht Monaten und erforderte personelle Ressourcen. Bisher werden wenig Forschungsgelder zur Verfügung gestellt, um Stakeholderprozesse durchzuführen. Eine

Evaluation dieser Prozesse, die zusätzliche Ressourcen benötigen würde, erscheint damit kaum umsetzbar. Als weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit liegen die Daten aus einer qualitativen Untersuchung vor, die zeigen, dass Teilnehmerinnen sowohl persönliche als auch gesellschaftliche Notwendigkeiten für eine Studienteilnahme in AKUD sahen. Eine finanzielle Aufwandsentschädigung war zwar eine willkommene Ergänzung der Studienteilnahme, spielte jedoch keine entscheidende Rolle bei der Entscheidungsfindung. Insbesondere Beschwerden wie Regelschmerzen, die als „normal“ gelten (42), gleichzeitig eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität zur Folge haben, machen es schwierig für Betroffene, eine Kategorisierung in krank und gesund vorzunehmen. Diese Ambivalenz (43) mag der Grund sein, warum Self-care Ansätze wie Akupressur eine bessere Option als konventionelle Angebote bei der Behandlung von Regelschmerzen darstellen. Die Vorstellung, mit der Studienteilnahme anderen Frauen helfen zu können, war neben persönlichem Nutzen ein weiterer Teilnahmegrund. Die Frauen wussten, dass die medizinische Praxis auf Studienergebnissen basiert und hatten die Vorstellung, dass positive Studienergebnisse unmittelbar in die medizinische Praxis umgesetzt werden. Dieses Ergebnis zeigt, wie wichtig die Translation von Studienergebnissen in die Praxis ist. Der Erfolg von CER wird neben der Praxisrelevanz der Studien auch davon abhängen.

Die Stärke dieser Studie ist, dass die Rolle einer Aufwandsentschädigung im Entscheidungsprozess fokussiert untersucht werden konnte, durch den Vergleich von Interviews mit Frauen, die mit und ohne Wissen um eine Aufwandsentschädigung rekrutiert wurden. Die Studienergebnisse tragen zur der kontinuierlichen Diskussion bei, ob und in wieweit eine finanzielle Kompensation möglich ist, ohne die freiwillige Einwilligung von Studienteilnehmern zu gefährden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit indizieren, dass die Translation von Studienergebnissen in die klinische Praxis und das Potential neuer Therapien, die bestehende klinische Praxis zu verändern, von zukünftigen Rekrutierungsstrategien adressiert werden sollte. Eine Limitation dieser Studie ist der hohe Bildungsstand des Studiensamples, und dass ein Drittel der Frauen einen medizinischen Hintergrund hatte. Darüber hinaus gab es für Frauen, die mit den angebotenen Therapien zur Behandlung von Regelschmerzen zufrieden waren, wenig Gründe an AKUD teilzunehmen. Der Selektions-Bias spiegelt sich auch in der im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (72% der 18-29 jährigen Frauen) geringeren Anzahl an Frauen (n=7,3%), die Kontrazeptiva einnehmen, wieder (44).

Ein weiterer Beitrag der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der dritten Studie, die zeigten, dass es sowohl in der Qigong- als auch in der Rückenübungsgruppe zu einer bis zu 12 Monaten anhaltenden Schmerzlinderung bei Patienten mit chronischen LWS-Schmerzen kam und dass beide Therapien nebenwirkungsarm waren. Die Nichtunterlegenheit von Qigong im Vergleich zu

Rückenschmerzen konnte jedoch nicht bestätigt werden. Während sich die Schmerzen der Patienten in der Qigonggruppe nach 3 Monaten nicht weiter verbesserten, nahm die Schmerzintensität bei den Patienten in der Rückenübungsgruppe bis zum 6. Monat ab. In der Rückenübungsgruppe war die mittlere Schmerzintensität zum Monat 6 und die Einschränkung zum Monat 12 signifikant besser als in der Qigonggruppe, was indizierte, dass Rückenübungen besser zur Behandlung chronischer LWS-Schmerzen geeignet sind. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit früheren Studienergebnissen überein, die eine signifikante Verbesserung von Nackenschmerzen durch Qigong im Vergleich zu keiner Therapie nach 3 und 6 Monaten zeigen konnte, wobei jedoch eine Nicht-Unterlegenheit von Qigong im Vergleich zu Rückenübungen nicht nachgewiesen werden konnte (45). Die Stärken dieser Studie sind das randomisierte Studiendesign, eine relativ hohe Zahl an Studienteilnehmern, das lange Follow-up und die gute Compliance. Das Nichtunterlegenheitsdesign entspricht einem alltagsnahen comparative effectiveness Ansatz und beantwortet die praxisrelevante Frage „Ist Qigong genauso effektiv wie die etablierten Rückenübungen zur Behandlung von chronischen LWS-Schmerzen?“ Um einem alltagsnahen Setting zu entsprechen, wurde in dieser Studie auf eine anspruchsvolle Diagnostik verzichtet und mit Schmerzintensität, RMD und Lebensqualität patientenrelevante Ergebnisparameter gewählt. Die Zielgruppe war größtenteils weiblich, gebildet und motiviert. Dies entspricht den Charakteristika von KM Nutzern (46), kann jedoch die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten mit Rückenschmerzen einschränken. Im Vergleich zum Studiendesign von AKUD, in der die Anleitung zur Akupressur hauptsächlich über eine App erfolgte und wenig Expertise erforderte, wurden in der Qigong/Rückenübungsstudie die Interventionen von erfahrenen Therapeuten angeleitet, was eher einem kontrollierten, als einem pragmatischen Ansatz entspricht. Anders auch als im realen Alltag konnte die Präferenz der Teilnehmer für Qigong oder Rückenübungen nicht berücksichtigt werden, obwohl dies einen Einfluss auf die Ergebnisparameter haben könnte (47, 48). Die Hauptlimitation dieser Studie ist die fehlende Verblindung der Teilnehmer und Therapeuten, was jedoch bei dieser Art der Intervention schwierig umzusetzen ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Glasgow RE, Steiner JF. Comparative Effectiveness Research to Accelerate Translation: Recommendations for an Emerging Field of Science. In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK eds. *Dissemination and Implementation Research in Health: Translating Science to Practice*. New York: Oxford University Press, 2012:72-93.
2. Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization. *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*. Washington D.C.: The National Academies Press; 2009.
3. Gerhardus A. [Different name, same meaning? Comparative effectiveness research and patient-centered outcomes research in the USA]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw.* 2012;106(7):479-83.
4. Fineberg H. *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research: Foreword*. Washington D.C.: The National Academies Press; 2009.
5. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials.* 2009;10:37.
6. Stuart EA, Bradshaw CP, Leaf PJ. Assessing the generalizability of randomized trial results to target populations. *Prev Sci.* 2015;16(3):475-85.
7. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *CMAJ.* 2009;180(10):E47-57.
8. Metcalfe A, Williams J, McChesney J, Patten SB, Jette N. Use of complementary and alternative medicine by those with a chronic disease and the general population - results of a national population based survey. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:58.
9. Witt CM, Reinhold T, Brinkhaus B, Roll S, Jena S, Willich SN. Acupuncture in patients with dysmenorrhea: a randomized study on clinical effectiveness and cost-effectiveness in usual care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):166-8.
10. Witt CM, Jena S, Selim D, Brinkhaus B, Reinhold T, Wruck K, Liecker B, Linde K, Wegscheider K, Willich SN. Pragmatic randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of acupuncture for chronic low back pain. *Am J Epidemiol.* 2006;164:487-96.
11. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in Patients with Osteoarthritis of the Knee and the Hip. *Arthritis and Rheum.* 2006;54(11):3485-93.
12. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, Hummelsberger J, Walther HU, Melchart D, Willich SN. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a

randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9480):136-43.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geschäftsbericht 2006. Siegburg; 2007.
14. Witt CM, Aickin M, Baca T, Cherkin D, Haan MN, Hammerschlag R, Hao JJ, Kaplan GA, Lao L, McKay T, Pierce B, Riley D, Ritenbaugh C, Thorpe K, Tunis S, Weissberg J, Berman BM. Effectiveness guidance document (EGD) for acupuncture research - a consensus document for conducting trials. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12(1):148.
15. Chu DA. Tai Chi, Qi Gong and Reiki. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004;15(4):773-81.
16. Witt CM, Chesney M, Gliklich R, Green L, Lewith G, Luce B, McCaffrey A, Rafferty Withers S, Sox HC, Tunis S, Berman BM. Building a strategic framework for comparative effectiveness research in complementary and integrative medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012:531096.
17. Deverka PA, Lavalley DC, Desai PJ, Esmail LC, Ramsey SD, Veenstra DL, Tunis SR. Stakeholder participation in comparative effectiveness research: defining a framework for effective engagement. *J Comp Eff Res*. 2012;1(2):181-94.
18. Witt C, Treszl A, Wegscheider K. Comparative Effectiveness Research: Externer Validität auf der Spur. *Dtsch Arztebl*. 2011;108(46):A-2468 / B-074 / C-046.
19. Patterson S, Mairs H, Borschmann R. Successful recruitment to trials: a phased approach to opening gates and building bridges. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:73.
20. Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R, Entwistle V, Garcia J, Roberts I, Grant A, Grant A, STEPS group. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study. The STEPS study. *Health Technol Assess*. 2007;11(48):iii, ix-105.
21. Edwards P, Cooper R, Roberts I, Frost C. Meta-analysis of randomised trials of monetary incentives and response to mailed questionnaires. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(11):987-99.
22. Greene J, Benjamin L, Goodyear L. The Merits of Mixing Methods in Evaluation. *Evaluation*. 2001;7:25-44.
23. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
24. Schneider S, Schmitt H, Zoller S, Schiltenswolf M. Workplace stress, lifestyle and social factors as correlates of back pain: a representative study of the German working population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(4):253-69.

25. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol.* 2009;87(2):81-97.
26. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ.* 2006;332(7555):1430-4.
27. Savigny P, Kuntze S, Watson P, Underwood M, Ritchie G, Cotterell M, Hill D, Browne N, Buchanan E, Coffey P, Dixon P, Drummond C, Flanagan M, Greenough C, Griffiths M, Halliday-Bell J, Hettinga D, Vogel S, D W. *Low Back Pain: Early Management of Persistent Non-specific Low Back Pain.* London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2009.
28. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz – Langfassung.* 2010 updated 6.8.2013; (Accessed December 4, 2016, at <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>.)
29. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. External qigong for pain conditions: a systematic review of randomized clinical trials. *J Pain.* 2007;8(11):827-31.
30. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Internal qigong for pain conditions: a systematic review. *J Pain.* 2009;10(11):1121-7 e14.
31. Mayring P. *Qualitative Inhaltsanalyse.* In Jüttemann G, Hrsg. *Qualitative Forschung in der Psychologie. Grundfragen, Verfahrensweisen, Anwendungsfelder.* Weinheim: Beltz.n 2. Auflage. Heidelberg: Asanger Verlag; 1989:187-211.
32. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology.* 2006;3:2:77-101.
33. Wiesinger GF, Nuhr M, Quittan M, Ebenbichler G, Wolfl G, Fialka-Moser V. Cross-cultural adaptation of the Roland-Morris questionnaire for German-speaking patients with low back pain. *Spine* 1999;24(11):1099-103.
34. Bullinger M, Kirchberger I. *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.* Göttingen: Hogrefe; 1998. 135 p.
35. Schutzler L, Witt CM. Body-Efficacy Expectation: Assessment of Beliefs concerning Bodily Coping Capabilities with a Five-Item Scale. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:152727.
36. Selby JV, Forsythe L, Sox HC. Stakeholder-Driven Comparative Effectiveness Research: An Update From PCORI. *JAMA.* 2015;314(21):2235-6.
37. Forsythe LP, Ellis LE, Edmundson L, Sabharwal R, Rein A, Konopka K, Frank L. Patient and Stakeholder Engagement in the PCORI Pilot Projects: Description and Lessons Learned. *J*



Gen Intern Med. 2016;31(1):13-21.

38. BMJ Publishing Group. BMJ Author guidelines London, UK: BMJ Publishing Group; 2016 (Accessed December 4, 2016, at <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/article-types/research>.)

39. Erwin K, Martin MA, Flippin T, Norell S, Shadlyn A, Yang J, Falco P, Rivera J, Ignoffo S, Kumar R, Margellos-Anast H, McDermott M, McMahan K, Mosnaim G, Nyenhuis SM, Press VG, Ramsay JE, Soyemi K, Thompson TM, Krishnan JA. Engaging stakeholders to design a comparative effectiveness trial in children with uncontrolled asthma. *J Comp Eff Res*. 2016;5(1):17-30.

40. Brach JS, Perera S, Gilmore S, VanSwearingen JM, Brodine D, Wert D, Nadkarni NK, Ricci E. Stakeholder involvement in the design of a patient-centered comparative effectiveness trial of the "On the Move" group exercise program in community-dwelling older adults. *Contemp Clin Trials*. 2016;50:135-42.

41. Esmail L, Moore E, Rein A. Evaluating patient and stakeholder engagement in research: moving from theory to practice. *J Comp Eff Res*. 2015;4(2):133-45.

42. Grace VM, MacBride-Stewart S. 'Women get this': gendered meanings of chronic pelvic pain. *Health (London)*. 2007;11(1):47-67.

43. Burbeck R, Willig C. The personal experience of dysmenorrhoea: an interpretative phenomenological analysis. *J Health Psychol*. 2014;19(10):1334-44.

44. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsverhalten Erwachsener. Köln; 2011.

45. Rendant D, Pach D, Lüdtke R, Reissbauer A, Willich SN, Witt CM. Qigong versus Exercise versus no Therapy for Patients with Chronic Neck Pain – a Randomized Controlled Trial. *Spine* 2011.

46. Kristoffersen AE, Stub T, Salamonsen A, Musial F, Hamberg K. Gender differences in prevalence and associations for use of CAM in a large population study. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:463.(doi):10.1186/472-6882-14-463.

47. Preference Collaborative Review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1864.(doi):10.1136/bmj.a864.

48. King M, Nazareth I, Lampe F, Bower P, Chandler M, Morou M, Sibbald B, Lai R. Impact of participant and physician intervention preferences on randomized trials: a systematic review. *JAMA*. 2005;293(9):1089-99.

**Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Susanne Blödt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Comparative Effectiveness Research zur Chinesischen Medizin* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

**Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Susanne Blödt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Blödt S**, Schützler L, Huang W, Pach D, Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kirschbaum B, Kuhlmann K, Lao L, Liang F, Mietzner A, Mittring N, Müller S, Paul A, Pimpao-Niederle C, Roll S, Wu H, Zhu J, Witt CM: *Effectiveness of additional self-care acupuncture for women with menstrual pain compared to usual care alone: using stakeholder engagement to design a pragmatic randomized trial and study protocol*. *Trials* 2013, 14:99.

**Beitrag im Einzelnen:**

Studienkoordination, Entwicklung des Fragebogens und Interviewleitfaden, Durchführung des Surveys und Fokusgruppe, Koordination der Konsensusprozesse und Stakeholder Advisory Group, Interpretation und quantitative Analyse der Ergebnisse, erste Manuskriptversion, Überarbeitung des Manuskripts

**Blödt S**, Witt CM, Holmberg C: Title: *Women's reasons to participate in a clinical trial for menstrual pain – a qualitative study*. *BMJopen* 2016;6(12):e012592.

**Beitrag im Einzelnen:**

Planung und Design der Studie, Durchführung der Interviews und der Analyse, erste Manuskriptversion, Überarbeitung des Manuskripts

**Blödt S\***, Pach D\*, Kaster T, Lütke R, Icke K, Reissauer A, Witt CM: *Qigong versus exercise therapy for chronic low back pain in adults - A randomized controlled non-inferiority trial*. *Eur J Pain* 2015;19(1):123-31. \*geteilte Erstautorenschaft

**Beitrag im Einzelnen:**

Interpretation der Ergebnisse, erste Manuskriptversion zu Einleitung und Ergebnissen, Überarbeitung des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

\_\_\_\_\_

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

\_\_\_\_\_

## **Originalpublikationen**

Blödt S, Schützler L, Huang W, Pach D, Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kirschbaum B, Kuhlmann K, Lao L, Liang F, Mietzner A, Mittring N, Müller S, Paul A, Pimpao-Niederle C, Roll S, Wu H, Zhu J, Witt CM: Effectiveness of additional self-care acupuncture for women with menstrual pain compared to usual care alone: using stakeholder engagement to design a pragmatic randomized trial and study protocol. *Trials* 2013, 14:99.

<http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-99>



















Blödt S, Witt CM, Holmberg C: Title: Women's reasons to participate in a clinical trial for menstrual pain – a qualitative study. BMJopen 2016;6(12):e012592.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012592>



















Blödt S\*, Pach D\*, Kaster T, Lüdtker R, Icke K, Reissauer A, Witt CM: Qigong versus exercise therapy for chronic low back pain in adults - A randomized controlled non-inferiority trial. Eur J Pain 2015;19(1):123-31. \*geteilte Erstautorenschaft

<http://dx.doi.org/10.1002/ejp.529>





















**Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

**Blödt S**, Witt CM, Holmberg C: Title: *Women's reasons to participate in a clinical trial for menstrual pain – a qualitative study*. BMJopen 2016;6(12):e012592. **Impact Faktor: 2,6**

**Blödt S**, Mittring N, Schützler L, Fischer F, Holmberg C, Horneber M, Stapf A, Witt CM: *A consultation training program for physicians for communication about complementary medicine with breast cancer patients: a prospective, multi-center, cluster-randomized, mixed-method pilot study*. BMC Cancer 2016, Nov 4;16(1):843.

**Blödt S**, Pach D, Roll S, Witt CM: *Effectiveness of app-based relaxation for patients with chronic low back pain (Relaxback) and chronic neck pain (Relaxneck): study protocol for two randomized pragmatic trials*. Trials 2014, 15:490.

**Blödt S\***, Pach D\*, Kaster T, Lüdtke R, Icke K, Reissbauer A, Witt CM: *Qigong versus exercise therapy for chronic low back pain in adults - A randomized controlled non-inferiority trial*. Eur J Pain 2015;19(1):123-31. \*geteilte Erstautorenschaft **Impact Faktor: 2,9**

**Teut M**, Blödt S, Baur R, Betsch F, Elies M, Fruehwald M, Fuesgen I, Kerckhoff A, Kruger E, Schimpf D, Schnabel K, Walach H, Warme B, Warning A, Wilkens J, Witt CM: *Dementia: treating patients and caregivers with complementary and alternative medicine – results of a clinical expert conference using the world cafe method*. Forsch Komplementmed 2013, 20(4):276-280.

**Blödt S**, Kuhlmeier A, Bartholomeyczik S, Behl C, Betsch F, Brinkhaus B, Fruehwald M, Fuesgen I, Jansen S, Koppel C, Krüger K, Macher M, Michalsen A, Rapp MA, Riepe MW, Schimpf D, Teut M, Warme B, Warning A, Wilkens J, Witt CM: *Dementia in Germany: results of an interdisciplinary expert workshop*. Wien Med Wochenschr 2013, 163:536-540.

**Blödt S**, Schützler L, Huang W, Pach D, Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kirschbaum B, Kuhlmann K, Lao L, Liang F, Mietzner A, Mittring N, Müller S, Paul A, Pimpao-Niederle C, Roll S, Wu H, Zhu J, Witt CM: *Effectiveness of additional self-care acupuncture for women with menstrual pain compared to usual care alone: using stakeholder engagement to design a pragmatic randomized trial and study protocol*. Trials 2013, 14:99. **Impact Faktor: 1,9**

**Blödt S**, Holmberg C, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N: *Human Papillomavirus awareness, knowledge and vaccine acceptance: A survey among 18-25 year old male and female vocational school students in Berlin, Germany*. Eur J Public Health 2012, 22:808-813.

Lutz I, **Blödt S**, Kloas W: *Regulation of estrogen receptors in primary cultured hepatocytes of the amphibian *Xenopus laevis* as estrogenic biomarker and its application in environmental monitoring*. Comp. Biochem. Physiol. 2005, 141, 384-392

### **Danksagung**

Ich danke zuallererst Frau Prof. Dr. med. Claudia Witt für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit die Arbeit durchzuführen und für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung. Außerdem bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen für die harmonische Arbeitsatmosphäre, den wissenschaftlichen Austausch und die Bereitschaft für alle auftretenden Probleme eine Lösung zu finden, allen voran Stephanie Roll, Daniel Pach, Iris Bartsch, Beatrice Eden und Katja Icke.

Einen besonderen Dank an Frau PD Dr. Christine Holmberg für ihre Unterstützung und die konstruktive Zusammenarbeit im Rahmen der 2. Studie.

Danke auch an alle Teilnehmer der drei Studien, die Stakeholder, die Direktoren und Lehrer der Berufsschulen von Studie 1, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Danke an Ilka Lutz, Ralf Heinkele, Sabine Müller und an alle meine Freunde und meine Eltern für ihre Unterstützung und Begleitung.