

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

DISSERTATION

Selbstangewandte Akupressur bei Frauen mit Dysmenorrhö
Eine randomisierte pragmatische Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sanna Staudt

geb. von Eisenhart-Rothe

aus Herrenberg

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung/Abstract.....	5
2. Einführung.....	8
2.1 Dysmenorrhö.....	8
2.2 Akupressur und Akupunktur	11
2.3 Selbstbehandlung.....	14
2.4 Der Einsatz von Smartphone Anwendungen im medizinischen Bereich	15
3. Fragestellung und Zielsetzung	17
4. Methodik.....	18
4.1 Studiendesign.....	18
4.2 Frauen.....	19
4.2.1 Rekrutierung	19
4.2.2 Setting.....	20
4.2.3 Studien- /Therapieabbrüche	21
4.3 Intervention.....	22
4.4 Hypothesen	25
4.5 Zielparameter	26
4.5.1 Primärer Zielparameter	26
4.5.2 Sekundäre Zielparameter	27
4.5.3 Untersuchungen und Messinstrumente	28
4.5.4 Datenmanagement	31
4.6 Fallzahlschätzung.....	31
4.7 Randomisierung	31
4.8 Statistische Analyse	32
5. Ergebnisse	34
5.1 Frauen.....	34

5.1.1	Rekrutierung	34
5.1.2	Studien-/Therapieabbrüche	34
5.1.3	Baseline-Daten	36
5.2	Primärer Zielparameter.....	40
5.3	Sekundäre Zielparameter	41
5.3.1	Stärkste Schmerzintensität	41
5.3.2	Schmerzdauer.....	43
5.3.3	Responder-Rate.....	44
5.3.4	Fehltage.....	46
5.3.5	Medikamenteneinnahme.....	46
5.3.6	Körperselbstwirksamkeit (BEE).....	48
5.3.7	Veränderung der Dysmenorrhö.....	48
5.3.8	Therapiezufriedenheit	49
5.3.9	Therapieadhärenz.....	49
5.3.10	Unerwünschte Therapiewirkungen	51
5.4	Sensitivitätsanalyse	52
6.	Diskussion.....	53
7.	Abbildungsverzeichnis.....	64
8.	Tabellenverzeichnis.....	65
9.	Literaturverzeichnis	66
10.	Anhang.....	71
11.	Eidesstattliche Versicherung	75
12.	Lebenslauf.....	76
13.	Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

adj.	adjustiert
AKUD	Akupressur bei Dysmenorrhö (vorliegende Studie)
AL-TENS	Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of Variance (univariater Varianzanalyse)
App	Application (Anwendungssoftware)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEE	Body Efficacy Expectation (Körperselbstwirksamkeit)
BMI	Body-Mass-Index
CAM	Complementary and alternative medicine
CSV	Comma separated Value
FAS	Full analysis Set
FCS	fully conditional specification
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LI4	Dickdarm 4
LR3	Leber 3
MW	Mittelwert
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	nichtsteroidale Antiphlogistika
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SAS	Statistical Analysis Systems
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
SP6	Milz 6
TENS	transcutaneous electrical nerve stimulation
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung/Abstract

1.1 Deutsch

Hintergrund

Primäre Dysmenorrhö ist ein weit verbreitetes Beschwerdebild, wofür selbstangewandte Akupressur eine wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode sein könnte. Ziel dieser pragmatischen randomisierten Studie war es, zu untersuchen, ob zusätzliche selbstangewandte Akupressur die Schmerzen bei Probandinnen mit primärer Dysmenorrhö effektiver reduzieren kann als alleinige Normalversorgung.

Methodik

Frauen zwischen 18 und 34 Jahren mit primärer Dysmenorrhö (stärkste Schmerzintensität ≥ 6 auf der numerischen Rating-Skala (NRS; 0-10)) wurden in einer 1:1 Ratio in eine Akupressur-Gruppe (Akupressur bei sechs Regelzyklen) oder eine Kontrollgruppe (keine zusätzliche Intervention) randomisiert.

Als primärer Zielparameter wurde die durchschnittliche Schmerzintensität an den schmerzhaften Tagen auf der NRS beim dritten Regelzyklus nach Studienbeginn erhoben.

Alle Frauen erhielten eine App zur Datenerfassung. Für die Interventionsgruppe wurde in der App die Akupressur freigeschaltet und sie wurden angewiesen, an den fünf Tagen vor Regelbeginn sowie an allen schmerzhaften Tagen täglich drei Akupressurpunkte (SP6, LE3, LI4) beidseitig je eine Minute lang zu massieren. In der Kontrollgruppe wurde diese Funktion erst am Ende der Studie freigeschaltet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 221 Probandinnen in die Studie eingeschlossen, 111 in die Interventions- und 110 in die Kontrollgruppe.

Für den primären Zielparameter konnte eine signifikant höhere Schmerzreduktion in der Akupressurgruppe gezeigt werden (mittlere Differenz: -0.6 [KI: -1.2;-0.1], $p=0.0259$). Der Vergleich nach sechs Monaten zeigte eine noch deutlichere und klinisch relevante Schmerzreduktion (mittlere Differenz: -1.4 [KI: -2.0;-0.8], $p<.0001$).

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Schlussfolgerung

Selbstangewandte und durch eine App unterstützte Akupressur scheint eine sichere Methode zur Behandlung von primärer Dysmenorrhö zu sein und Schmerzen effektiver

als alleinige Normalversorgung zu lindern. Die vorliegende Studie zeigt erstmals eine Wirksamkeit von selbstangewandter Akupressur bei Dysmenorrhö unter Bedingungen, die den realen Lebensumständen entsprechen.

Um eine Aussage zur spezifischen Wirksamkeit der Akupressur zu treffen, müssen Placebo-kontrollierte, verblindete Untersuchungen herangezogen werden.

1.2 English

Background

Primary dysmenorrhea is a common complaint for which self-care acupressure might be a successful and safe treatment.

The aim of our pragmatic randomized study was to investigate, whether additional self-care acupressure is more effective in reducing the mean pain intensity in women with primary dysmenorrhea than usual care alone.

Methods

Women from 18 to 34 years with primary dysmenorrhea (strongest pain intensity ≥ 6 on the numeric rating scale (NRS; 0-10)) were randomized at a ratio of 1:1 for either acupressure (acupressure throughout six menstrual cycles) or control group (no additional treatment).

As primary outcome we measured the mean pain intensity of days with menstrual pain on NRS during the third menstruation after therapy start.

All women received an app for data collection. In the intervention group the acupressure function was activated and they were advised to massage three acupressure points (SP6, LE3, LI4) on both sides on the five days before menstruation and on every painful day, each for one minute.

In the control group this function was only activated at the end of the study.

Results

In total, 221 women were included, 111 in the invention group and 110 in the control group.

For the primary outcome, a significant higher pain reduction in the acupressure group (mean difference: -0.6 [CI: -1.2;-0.1], $p=0.0259$) could be shown. The comparison after six months demonstrated an even higher and clinically relevant pain reduction (mean difference: -1.4 [CI: -2.0;-0.8], $p<.0001$).

No serious adverse events were reported.

Conclusion

Self-care acupressure supported by an app seems to be a safe method to treat primary dysmenorrhea and to relieve pain more effectively than usual care alone. For the first time, the effectiveness of acupressure for dysmenorrhea under real world conditions has been demonstrated.

To determine the efficacy of acupressure, placebo-controlled, blinded trials would be needed.

2. Einführung

2.1 Dysmenorrhö

2.1.1 Relevanz

Dysmenorrhö ist eine der häufigsten gynäkologischen Beschwerden junger Frauen, worunter je nach Studie 16,8 - 81% der weiblichen Bevölkerung regelmäßig leiden [1]. Frauen erfahren durch Dysmenorrhö physische und psychische Beeinträchtigungen im sozialen und beruflichen Bereich. Das Familienleben, Freundschaften, schulische/berufliche Leistungen, Freizeitaktivitäten und körperliche Aktivität werden negativ beeinflusst [2]. Fehltag durch Dysmenorrhö verursachen jährlich einen erheblichen volkswirtschaftliche Schaden [3].

2.1.2 Definition und Symptomatik

Dysmenorrhö bedeutet schmerzhafte Menstruation; grundsätzlich wird zwischen primärer und sekundärer Dysmenorrhö unterschieden. Bei der primären Dysmenorrhö liegt die Symptomatik seit der Menarche und ohne organische Pathologie vor. Sekundäre Dysmenorrhö ist definiert durch eine krankhafte Veränderung im Unterbauch ausgelöst durch Endometriose, Entzündungen, Tumoren, Zervixstenosen und andere obstruktive Malformationen des Genitaltrakts [4, 5].

Symptomatisch äußert sich Dysmenorrhö durch starke Unterbauchschmerzen während der Menstruation. Diese können krampfartigen, ziehenden Charakter haben und zum Teil kolik- beziehungsweise wehenartig sein. Die Beschwerden beginnen einige Stunden vor oder mit Blutungsbeginn [6] und treten in der Regel nur bei ovulatorischen Zyklen auf [5]. Die Schmerzen halten üblicherweise 8 bis 72 Stunden an und sind häufig von anderen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen und Muskelkrämpfen begleitet [7, 8].

2.1.3 Prävalenz und Folgen

Die in Studien angegebenen Prävalenzen für Dysmenorrhö unterscheiden sich stark, je nach verwendeter Definition. Teilweise sind primäre und sekundäre Dysmenorrhö unter dem Begriff „Dysmenorrhö“ zusammengefasst.

Vor allem unter jüngeren Frauen (in der zweiten und dritten Lebensdekade) scheint primäre Dysmenorrhö eines der häufigsten gesundheitlichen Probleme zu sein [9]. Nach einem Cochrane Review über 10 Studien (944 Frauen) lag die Prävalenz der primären Dysmenorrhö bei Frauen, die jünger als 25 Jahren waren, bei 43 - 90% [10]. In zwei weiteren Studien aus Schweden (n=596) und Italien (n=356) litten laut Selbstauskunft 72% beziehungsweise 85% der befragten Frauen an Dysmenorrhö [11, 12]. In der italienischen Studie wurde weitere Diagnostik durchgeführt und bei 97% der Frauen eine primäre Dysmenorrhö bestätigt [12].

In einer repräsentativen Querschnittsstudie von 1611 von Dysmenorrhö Betroffenen im Bundesstaat Kalifornien gaben 14% an, dass sie regelmäßig aufgrund von krampfartigen Schmerzen während der Periode von der Schule fernblieben [7]. Insgesamt ist primäre Dysmenorrhö bei Frauen die Hauptursache für regelmäßige kurzfristige Fehlzeiten in der Schule [13] und führt durch Abwesenheit am Arbeitsplatz von 1-2 Tagen pro Monat zu beträchtlichen ökonomischen Einbußen [14, 15].

2.1.4 Ätiologie und Ursachen

Jüngeres Alter (unter 30), niedriger Body-Mass-Index (BMI < 20), lange Regelzyklen und lange, starke und auch unregelmäßige Regelblutung sind laut einem systematischen Review mit einem höheren Risiko für primäre Dysmenorrhö korreliert, während für die Einnahme oraler Kontrazeptiva, körperliche Aktivität und einen stabilen Beziehungsstatus ein protektiver Effekt auf primäre Dysmenorrhö beschrieben wurde [16].

Der genaue Pathomechanismus der primären Dysmenorrhö ist nicht geklärt, es bestehen mehrere Hypothesen.

Im Moment wird folgende Hypothese als Erklärung diskutiert: Progesteron hemmt die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen und induziert andererseits die Synthese

von Prostazyklin (6-keto-PGP_{1α}), welches wesentlich zur Relaxation des Myometriums beiträgt. Die Ausschüttung von Progesteron nimmt vor Beginn der Menstruation ab. Die dadurch verstärkte Bildung von Prostaglandinen steigert die Kontraktilität des Myometriums während die darauf folgende Entzündungsreaktion systemische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Kopfschmerzen verursachen kann [17, 18].

Die Fallzahl der Studien, die die Prostaglandinkonzentration im Menstruationsblut gemessen haben und von Frauen mit und ohne primäre Dysmenorrhö verglichen haben [19, 20], sind jedoch klein, so dass die Evidenz als schwach zu bezeichnen ist.

Es bestehen weitere Hypothesen, deren Evidenz jedoch als noch geringer einzuschätzen ist.

2.1.5 Diagnostik und Therapie

Bei krampfartigen Unterbauchschmerzen während der Menstruation insbesondere bei jungen Frauen unter 25 Jahren, wird zunächst von einer primären Dysmenorrhö ausgegangen. Eine Untersuchung des Unterleibs ist laut einem Leitlinien-Konsensus nur bei Patientinnen indiziert, die nicht auf die konventionelle Therapie ansprechen oder wenn eine organische Pathologie vermutet wird [21]. Die Diagnose der primären Dysmenorrhö ist definiert als Ausschluss der sekundären Dysmenorrhö, die eine organische Pathologie voraussetzt.

Basierend auf zwei systematischen Reviews ist das Mittel der Wahl zur Therapie primärer Dysmenorrhö mit höchster Evidenz die Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR), wie etwa Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Naproxen [22, 23]. Bezüglich der Schmerzlinderung sind NSAR gegenüber Placebo überlegen [24]. Der Gebrauch von NSAR ist mit Nebenwirkungen verbunden, wie Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen [22-25]. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus der NSAR ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese, die, wie oben beschrieben, in der Pathogenese der primären Dysmenorrhö möglicherweise eine Rolle spielt [22].

Orale Kontrazeptiva sind bei gleichzeitigem Verhütungswunsch ebenfalls eine geeignete Methode zur Linderung der Dysmenorrhö, vor allem wenn NSAR unwirksam sind,

kontraindiziert oder starke Nebenwirkungen verursachen [26]. Einige Studien konnten eine Überlegenheit oraler Kontrazeptiva gegenüber Placebo beweisen [23, 27, 28]. In über 70% der Fälle besserten sich die Beschwerden, die Regel wurde weitgehend schmerzfrei [18]. Die Gabe oraler Kontrazeptiva gilt als secondline Therapieempfehlung [21, 29]. Dennoch stellte ein Cochrane Review über 10 Studien von 2009 nur geringe Evidenz für deren Wirksamkeit bei Dysmenorrhö fest, da die meisten Studien aufgrund methodischer Mängel ausgeschlossen wurden [30]. Die Wirkung wird ebenfalls auf eine Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Gestagene zurückgeführt [18].

Weitere Therapieoptionen können in Betracht gezogen werden. Systematische Reviews zeigten, dass Entspannungsübungen [31] oder transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) [32, 33] die Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö lindern können. Aufgrund geringer Fallzahlen ist die Aussagekraft der Studien jedoch limitiert.

2.2 Akupressur und Akupunktur

2.2.1 Definition der Akupressur und allgemeine Einführung

Akupressur (lat: acus „Nadel“ und premere „drücken“) bezeichnet in der traditionellen chinesischen Medizin eine Therapie, bei der bestimmte Punkte durch Druckmassage stimuliert werden, wobei normalerweise der Zeigefinger und/oder der Daumen benutzt wird [34]. Dies unterscheidet im Wesentlichen die verwandte Akupunktur, bei der dieselben definierten Punkte durch Einbringen einer Nadel in die Haut behandelt werden.

Akupressur beruht auf den Vorstellungen und Konzepten der Chinesischen Medizin und wird schon seit der Antike in China zur Selbsthilfe bei leichten und mittelschweren Krankheiten angewandt [35]. In der Behandlung wird versucht, ein Gleichgewicht des Qi, welches in der Chinesischen Medizin Voraussetzung für Gesundheit ist, durch Stimulation der entsprechenden Punkte zu erreichen [36].

2.2.2 Wirkprinzip und Technik der Akupressur

Die Theorie der Chinesischen Medizin geht davon aus, dass über die Zugehörigkeit der stimulierten Punkte zu einer bestimmten Leitbahn unterschiedliche Körpersysteme und damit Gesundheit und Krankheit beeinflusst werden [37].

Für die schmerzlindernde Wirkung durch Akupunktur werden drei Mechanismen angenommen [38]:

1. Über A- δ - und C-Fasern wird die Stimulation ins Rückenmark weitergeleitet, wo Enkephalin und Dynorphin freigesetzt werden, welche die aufsteigende Schmerzweiterleitung blockieren [39].
2. Akupunktur aktiviert über genannte Afferenzen Strukturen im Hirnstamm von wo aus die Schmerzwahrnehmung über absteigende Bahnen moduliert wird [40].
3. Über die weitergeleitete Stimulation des Hypothalamus und konsekutiv der Hypophyse wird körpereigenes Endorphin vermehrt ausgeschüttet, welches physiologischerweise Schmerz lindert [41].

2.2.3 Anwendung von Akupressur und Akupunktur

Die selbstangewandte Akupressur wird bei denselben Indikationen, für die auch Akupunktur geeignet ist, eingesetzt. Die Theorie ist für beide Behandlungsverfahren identisch; nach der Chinesischen Medizin lassen sich alle funktionellen, reversiblen Erkrankungen mit Akupressur oder Akupunktur behandeln. Dabei wird die Massage vor allem bei sensiblen Patienten, älteren Menschen und Kindern empfohlen [42]. Ein großer Vorteil von Akupressur ist, dass diese im Gegensatz zu Akupunktur in Eigenanwendung zu Hause durchgeführt werden kann.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt in ihren Leitlinien Akupressur zur Behandlung von Schmerzen bei Kindern [43] und gegen Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen [44, 45] anzuwenden. Die World Health Organization (WHO) benennt insbesondere Schlafstörungen, Schwangerschaftsübelkeit und Schmerzbehandlung als Indikationen für eine Akupressurbehandlung [46].

Laut einer für Deutschland repräsentativen Umfrage von 2008 unter 345 Ärzten wenden 38,5% der Privatärzte und 26,7% der Kassenärzte, die eine Akupunktur-Ausbildung haben, Akupressur „manchmal“ an [37]. Laut einer systematischen Übersicht bundesweiter Erhebungen nutzten im Jahr 2014 6-9% der Deutschen Akupunktur, während 40-62% Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) in Anspruch nahmen [47]. Somit sind Akupunktur und Akupressur eher unterrepräsentierte Bereiche der CAM.

Anwendung von Akupressur und Akupunktur bei Schmerzen

Eine Meta-Analyse mit fast 18.000 Patienten konnte 2012 bei verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen (Rücken- und Nackenschmerzen, chronischen Kopfschmerz und Arthrose) einen spezifischen Effekt von Akupunktur sowie eine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen [48].

Diese Evidenz stützt sich auf folgende frühere Untersuchungen. Für chronische Lumbalgie konnte 2008 ein systematischer Review aus 23 randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) eine Überlegenheit von Akupunktur gegenüber keiner Behandlung feststellen [49]. Für chronischen Kopfschmerz wurde 2001 ein Cochrane-Review mit 26 RCTs durchgeführt, der eine Evidenz für die Wirksamkeit von Akupunktur belegen konnte [50]. Für Arthrose konnten mehrere RCTs eine Linderung der Beschwerden durch Akupunktur zeigen und das in stärkerem Maße als Sham-Akupunktur [51-53]. Sham-Akupunktur beziehungsweise Sham-Akupressur bedeutet oberflächliches Punktieren beziehungsweise massieren von Hautstellen, die in keiner bekannten Akupunkturlehre definiert sind [54].

Anwendung von Akupunktur/Akupressur im gynäkologischen Bereich, insbesondere bei Dysmenorrhö

In der Gynäkologie und Geburtshilfe wird Akupunktur bereits häufig verwendet. In einer Befragung aller Abteilungen für Gynäkologie und Geburtshilfe Hessens, stellte sich 2013 heraus, dass ein Großteil (66,5%) CAM anwendet, Akupunktur darunter am häufigsten und insbesondere bei klimakterischen und prämenstruellen Beschwerden [55]. Nach einer für Deutschland repräsentativen bundesweiten Umfrage von 2007 unter 376 Abteilungen für Geburtshilfe ist in 97,3% der befragten Abteilungen Akupunktur verfügbar und damit die am häufigsten eingesetzte komplementärmedizinische Heilmethode [56].

Laut WHO ist primäre Dysmenorrhö eine der Hauptindikationen für Akupunktur, die durch Akupressur ergänzt werden kann [46]. Die Studienlage bleibt jedoch unklar. Eine Übersicht über 24 Reviews zu Akupunktur bei Dysmenorrhö und anderen Krankheitsbildern konnte aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse der Reviews und methodischer Mängel der Ausgangsstudien keine definitive Aussage über die Wirksamkeit von Akupressur bei Dysmenorrhö treffen [57]. In einem systematischen Review von vier RCTs, die alle die Wirksamkeit von Akupressur bei Dysmenorrhö untersuchten, scheinen die Daten für eine Schmerzlinderung bei Behandlung mit Akupressur zu sprechen, auch im Vergleich zu Sham-Akupressur. Allerdings wiesen alle Studien methodische Mängel auf, wie etwa eine mangelnde Beschreibung der Randomisierung [58]. Ein Cochrane-Review von 2016 mit 42 RCTs (davon 32 mit Akupunktur- und 10 mit Akupressur-Intervention) zeigte, dass eine Akupunkturbehandlung gemessen an der Schmerzintensität und den zusätzlichen Menstruationsbeschwerden einer Behandlung mit NSAR überlegen ist [59]. Allerdings konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Akupunktur und Sham-Akupunktur festgestellt werden. Es lässt sich also eine mögliche Wirksamkeit der Akupunktur und auch Akupressur vermuten. Um dahingehend mehr Sicherheit zu erhalten sind jedoch weitere RCTs mit gutem Studiendesign nötig.

2.3 Selbstbehandlung

2.3.1 Definition

Unter dem Begriff Selbstbehandlung wird die Eigenbehandlung mit Arzneimitteln sowie auch mit anderen Heilmitteln, durch manuelle Therapie oder selbstständige körperliche Betätigung zusammengefasst.

Bei chronischen Erkrankungen können Therapien, die in Selbstanwendung durchgeführt werden, die Zahl der Arztbesuche verringern und die Lebensqualität verbessern [60]. Die Selbstwirksamkeit des Patienten wird dadurch unterstützt, dass ihm eigenständiges Einflussnehmen auf seine Gesundheit ermöglicht wird. Dies konnte 2014 in einem Review über 19 Studien zu Selbstmanagement bei metabolischem Syndrom gezeigt werden [61]. So kann Selbstbehandlung zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität führen [60, 61].

2.3.2 Selbstbehandlung durch Akupressur

Akupressur ist ein typisches Verfahren zur Selbstbehandlung in der Chinesischen Medizin. Ein amerikanischer Review (n=146 RCTs) zu selbst angewandten Therapien bei chronischen Schmerzen von 2014 [62] zeigte eine Symptomlinderung durch selbstangewandte Akupressur bei chronischen Kopfschmerzen [63] und bei chronischen Lendenwirbelsäulenschmerzen [64, 65].

Ein systematischer Review von 10 koreanischen, japanischen und chinesischen RCTs kam 2015 zum Ergebnis, dass selbstangewandte Akupressur Symptome der folgenden Erkrankungen reduzieren kann [66]: allergische Erkrankungen [67, 68], Übelkeit und Erbrechen unter Krebstherapie [69], Atemwegserkrankungen [70, 71] und Dysmenorrhö [72, 73]. Als Fazit konnten alle RCTs eine signifikante Verbesserung der Symptome in der Akupressurgruppe verzeichnen, das allgemeine Evidenzniveau für selbstangewandte Akupressur lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, da die Studien einige Mängel aufweisen.

Die Datenlage bezüglich selbstangewandter Akupressur bei Dysmenorrhö ist sehr gering. In fünf Studien wurde die Wirksamkeit selbstangewandter Akupressur bei Dysmenorrhö untersucht [72-76]. Drei der Studien hatten zwischen 40 und 69 Frauen eingeschlossen, während zwei weitere mit 194 und 216 Frauen deutlich größer angelegt waren. Alle Studien wiesen eine signifikante Schmerzminderung nach, der Beobachtungszeitraum variierte von zwei bis vier Regelzyklen.

2.4 Der Einsatz von Smartphone Anwendungen im medizinischen Bereich

Smartphones werden in Europa und auf der ganzen Welt immer beliebter [77]. Damit hat ein Großteil der Bevölkerung jederzeit Zugang zum Internet oder ist zumindest fähig, Smartphone-applications (Apps) im Alltag zu nutzen. Dies eröffnet Möglichkeiten für medizinische Interventionen [78].

Es gibt Apps, die Menschen unterstützen, ihr Verhalten zu verändern, zum Beispiel eine gesündere Lebensweise anzunehmen, die medizinische Daten sammeln oder solche, die mithilfe eines Sensors selbst medizinische Daten sammeln (beispielsweise die Atemfrequenz) [78]. In verschiedenen Studien wird bereits die Wirksamkeit von Apps auf die Veränderung des Gesundheitsverhaltens untersucht, wie unter anderem

Gewichtsreduktion, Tabakkonsum und körperliche Aktivität [79-83]. Zwei dieser Studien sind bereits abgeschlossen und zeigten Erfolge. Beispielsweise war die glykämische Kontrolle bei Patienten mit einer zusätzlichen App-basierten Diabetes-Selbstmanagement Intervention signifikant besser [80]. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte die durch die Erinnerungsfunktion erhöhte Adhärenz sein [84].

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Möglichkeit Patientendaten in klinischen Studien per App zu sammeln. Die Reliabilität und Validität für die Überwachung körperlicher Aktivität [85] sowie das Erfassen psychotischer Symptome [86] wurde in klinischen Studien bereits bestätigt. Insgesamt gibt es nur wenige Studien zu diesem Thema zur Symptomkontrolle bei Dysmenorrhö per App-gestützter Akupressur bislang gar keine Studie.

3. Fragestellung und Zielsetzung

Dysmenorrhö ist ein häufiges Krankheitsbild in unserer Gesellschaft, das sowohl enorme Beeinträchtigungen für die Betroffenen als auch volkswirtschaftliche Auswirkungen mit sich bringt. Akupressur als Therapieform von Schmerzerkrankungen findet in westlichen Ländern immer breiteren Zuspruch. Bisher fehlen für die endgültige Beurteilung der Wirksamkeit jedoch Studien mit ausreichend großer Teilnehmerzahl und gutem Studiendesign. Nur wenige Studien haben bereits die Behandlung von Dysmenorrhö mit Akupressur untersucht, die jedoch methodische Mängel aufzeigten. Dies zeigt die klare Notwendigkeit weiterer Forschung zu diesem Thema.

In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob Frauen im Alter von 18-34 Jahren mit Dysmenorrhö durch selbstangewandte Akupressur zusätzlich zur Normalversorgung im Vergleich zur alleinigen Normalversorgung eine Linderung der durchschnittlichen Schmerzintensität gemessen anhand der NRS erfahren. Als primärer Zielparameter wurden die durchschnittliche Schmerzintensität während der schmerzhaften Tage der dritten Regel nach Studienbeginn anhand der Numeric Rating Scale (NRS) festgelegt.

Es wurden ebenso die Erwartungshaltung, die Selbstwirksamkeit, Zufriedenheit mit der Therapie und die Selbsteinschätzung der Schmerz-Veränderung untersucht. Um darüber hinaus ein möglichst breites Spektrum an Einflussfaktoren zu identifizieren, wurden zusätzlich folgende Variablen mit einbezogen: Verwendung hormoneller Verhütungsmittel, Einnahme von Schmerzmedikamenten, Anwendung anderer Therapieformen, das Auftreten von Nebenwirkungen sowie von unerwünschten Ereignissen.

Sollte sich selbstangewandte Akupressur als eine sinnvolle Therapie oder Therapiergänzung bei Dysmenorrhö herausstellen, wäre dies eine einfache Möglichkeit die Beschwerden von vielen betroffenen Frauen zu lindern.

4. Methodik

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, pragmatische Studie [87] zur Wirksamkeit von App-basierter selbstangewandter Akupressur bei Frauen mit Dysmenorrhö.

Dieses Studiendesign ist das Resultat eines Stakeholder-Engagements [88]. Das bedeutet, dass ausgewählte Personen aktiv um deren Wissen und Erfahrung bezüglich dieses Themas gebeten werden um ein möglichst breites Verständnis zu erlangen.

Eine Gruppe erhielt eine Einführung in selbstangewandte Akupressur an definierten Akupressurpunkten während die Frauen der anderen Gruppe angewiesen wurden, ihre jeweilige gewohnte Therapieform beizubehalten. Die Datenerhebung erfolgte während der ersten, zweiten, dritten und sechsten Regel nach Studienbeginn mittels einer zu diesem Zweck ermittelten App. Die Baselinebefragung vor der Randomisierung wurde mittels eines Papierfragebogens ausgeführt. Somit war die Studienteilnahme mit einem relativ geringen Aufwand verbunden.

Das Studiendesign ist in Blödt et al Trials 2013 beschrieben [88].

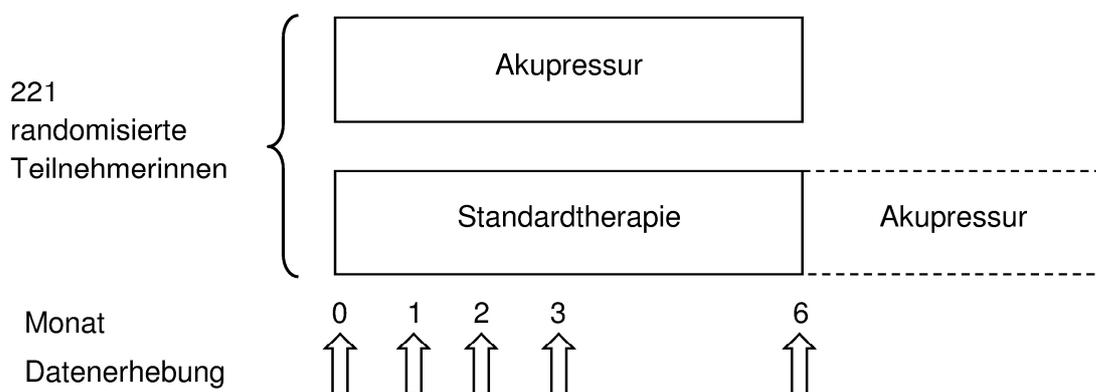


Abbildung 1: Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki, in Übereinstimmung mit den Standards zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Vor Studienbeginn wurde ein Votum der

Ethikkommission mit der Antragsnummer EA1/027/12 der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt. Die Studie wurde bei clinicaltrials.gov unter NCT01582724 registriert.

4.2 Frauen

4.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der 221 Frauen erfolgte über Aushänge auf allen großen Hochschulcampi Berlins, über Facebook und studentische E-mail-Verteiler. Zusätzlich wurde vom 16.01.2013 bis zum 30.05.2013 Werbung in verschiedenen U-Bahn-Linien Berlins geschaltet. Interessierten Frauen wurden telefonisch vorab wichtige Ein- und Ausschlusskriterien sowie organisatorische Details mitgeteilt und bei weiterem Interesse ein Termin vereinbart.

Da die Rekrutierung langsam verlaufen war, hob man am 23.5.2013 bei einem Rekrutierungsstand von 36 Frauen die Altersgrenze von 25 auf 34 Jahre an. Außerdem wurde eine Aufwandsentschädigung von 30€ eingeführt, die bei vollständiger Studienteilnahme ausgezahlt wurde. Die Frauen, die vor dieser Änderung eingeschlossen worden waren, wurden über die Aufwandsentschädigung informiert und erhielten diese ebenfalls.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Frauen im Alter von 18-34 Jahren• Frauen mit Dysmenorrhö, definiert als selbst-berichteter, krampfartiger Schmerz während jeder Regel• keine gynäkologische Erkrankung in der Vorgeschichte, die Ursache für die Dysmenorrhö sein könnte• Frauen mit einer Zyklusdauer zwischen 3 und 6 Wochen, die in den vorherigen 6 Wochen ihre Regel gehabt hatten• Frauen mit moderater oder starker Schmerintensität definiert als ein Wert ≥ 6 auf der NRS für die stärkste Schmerzintensität während der letzten Regel• Vorliegen der schriftlichen Einwilligung in die Studie nach ausführlicher Aufklärung und Aushändigung einer Probandeninformation• die Frauen müssen fähig sein, den Baseline-Fragebogen in Papierform und die elektronischen Fragebögen und Tagebücher per App auszufüllen
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• anderweitig durchgeführte oder für die nächsten 8 Monate geplante Akupressur, Akupunktur, Shiatsu und/oder Tuina• bekannte oder für die nächsten 8 Monate geplante Schwangerschaft

4.2.2 Setting

Die Frauen wurden zu einem individuellen Termin zum Studieneinschluss eingeladen. Nach der Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme und der Erhebung der Baseline-Daten wurden die Frauen entweder in die Interventions- oder die Kontrollstudie randomisiert. Das Ergebnis der Randomisierung wurde den Frauen mündlich mitgeteilt und sie erhielten einen ihrer Gruppe entsprechenden Zugangscode zur App. Nach einmaliger Code-Eingabe wurde die App AKUD (Akupressur bei Dysmenorrhö) mit den entsprechenden Gruppenfunktionen auf den Smartphones der Frauen freigeschaltet. Im Anschluss erfolgte für die Frauen beider Gruppen eine kurze Erklärung zur App-Nutzung.

Die Frauen der Interventionsgruppe erhielten Zugang zum Akupressur-Teil der App sowie eine Einführung in die selbstangewandte Akupressur (siehe 4.3.1).

Die Datenerhebung erfolgte von diesem Zeitpunkt an grundsätzlich per App. Somit waren die Fragebögen wie auch die Akupressur-Übungen für die Frauen immer verfügbar.

4.2.3 Studien- /Therapieabbrüche

Abbrüche wurden in „Therapieabbrüche“ und „Studienabbrüche“ eingeteilt. Als Therapieabbrüche wurden Abbrüche von Frauen definiert, die ab diesem Zeitpunkt keine selbstangewandte Akupressur mehr durchführten, aber bereit waren, weiterhin Fragebögen und Tagebücher auszufüllen. Studienabbrüche wurden definiert als Abbrüche von Frauen, welche die Studie abbrachen und jegliche weitere Teilnahme an der Studie ablehnten.

Um fehlende Daten zu reduzieren, wurden alle Mitarbeiter der Studie dazu angehalten, die Anzahl der lost to follow-up Frauen möglichst gering zu halten und möglichst viele Informationen von diesen Frauen zu erhalten. Im Falle eines Abbruchs einer Frau versuchte die Doktorandin auf verschiedenen Wegen, weitere Daten zu erhalten und dokumentierte diese Versuche.

Wenn Frauen ein Ausschlusskriterium erfüllten oder ein Einschlusskriterium nicht erfüllten, mussten diese aus der Studie ausgeschlossen werden; dies musste während der Einschlussuntersuchung stattfinden. Zusätzlich mussten Frauen die Studienteilnahme vorzeitig beenden, wenn einer der folgenden Gründe erfüllt wurde:

- durch ein Fortsetzen der Studie beeinträchtigt Wohlergehen der Frau
- Zurückziehen der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme
- Mangelnde Compliance
- ein Ereignis, welches einen Studienausschluss zur Folge hat, etwa Schwangerschaft

Folgende Kriterien zum Abbruch der gesamten Studie waren definiert worden:

- Sicherheitsgründe im Allgemeinen
- Eine Drop-out-Rate von über 50% der Frauen nach Studieneinschluss

Es wurde kein Ersatz für randomisierte Frauen gesucht, welche die Studie abbrachen oder ausgeschlossen wurden.

4.3 Intervention

4.3.1 Akupressurgruppe

Die Doktorandin zeigte den Frauen der Akupressurgruppe beim Studieneinschluss, wie sie die Akupressur an den drei vorgesehenen Punkten durchführen sollten. Sie führten die Akupressur dann einmal unter dieser Beaufsichtigung durch und wurden gegebenenfalls korrigiert. Die Doktorandin selbst hatte vor Studienbeginn eine Schulung von einer erfahrenen Akupunkteurin erhalten.

Die Intervention beinhaltete folgende Punkte:

SP6 (Mi 6) siehe Abbildung 3

LI4 (Di 4) siehe Abbildung 4

LR3 (Le 3) siehe Abbildung 2

Diese drei Punkte sollten beidseitig eine Minute lang massiert werden, an den fünf Tagen vor Regelbeginn jeweils zweimal täglich und an den schmerzhaften Tagen der Regel bis zu fünfmal am Tag. Videos zur Akupressur der drei Punkte befanden sich auf der App und konnten jederzeit abgerufen werden.

Diese Einführung war durch die Doktorandin anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt worden.

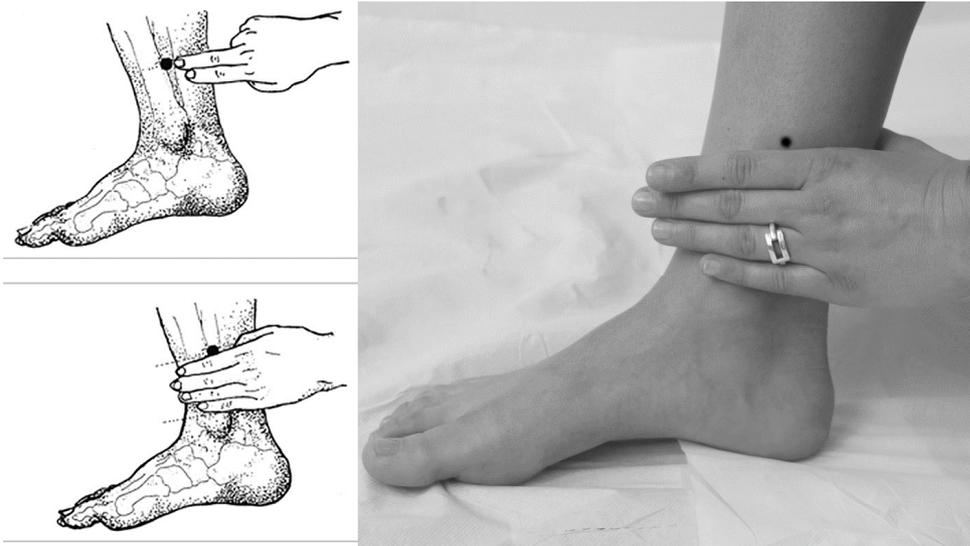


Abbildung 3: SP6 (Mi 6)

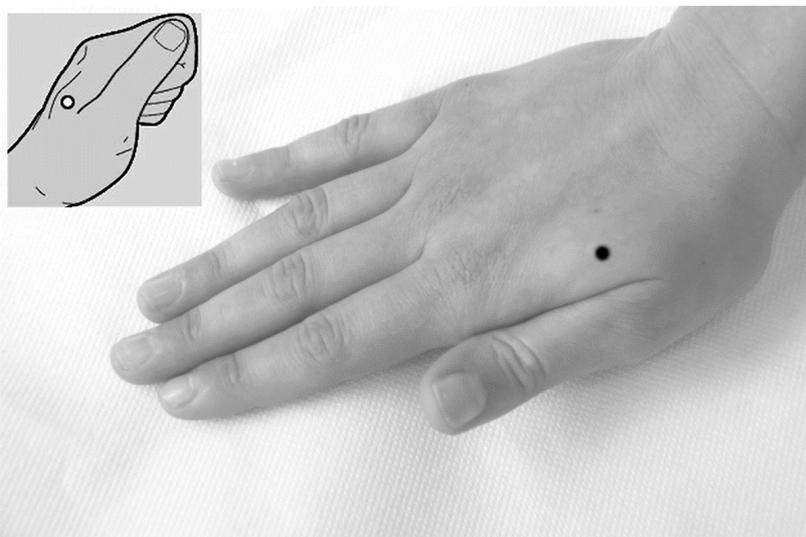


Abbildung 4: LI4 (Di 4)

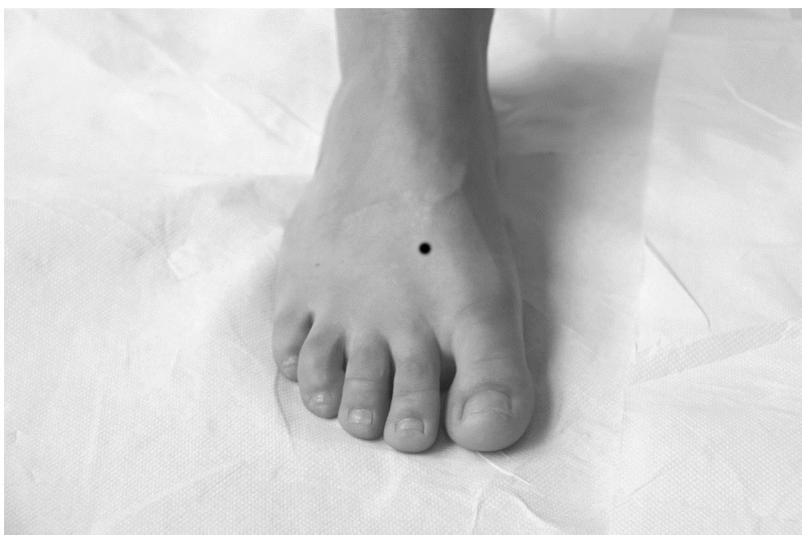


Abbildung 2: LR3 (Le 3)

Zu Hause erhielten die Frauen an Tagen, an denen eine Akupressur-Behandlung vorgesehen war, eine Erinnerung auf ihre App. Während der Akupressur wurden sie durch eine laufende Uhr beim Einhalten der 1-minütigen-Massagedauer unterstützt.

Diese Intervention wurde nicht überprüft und lief daher vermutlich teilweise unterschiedlich ab.

Zusätzlich konnten sie die folgende Anleitung jederzeit per App nachlesen (Tabelle 2):

Tabelle 2: Beschreibung der Akupressur in der App

Technik:

Nehmen Sie eine bequeme Sitzhaltung ein. Der richtige Punkt fühlt sich empfindlicher an als die Nachbarstelle, es kann zum Beispiel sein dass man leichten Schmerz empfindet. Wenn Sie den Punkt gefunden haben, massieren Sie die Stelle mit dem Daumen mit mittlerer Stärke (stark genug, aber nicht so stark, dass Sie sich verletzen) in kleinen Kreisen. Achten Sie darauf, dass Sie kreisförmige Bewegungen machen und nicht hin und her reiben. Während des Massierens sollte man eine Empfindung, die individuell ist, spüren, wie zum Beispiel leichten Schmerz, Prickeln, Überempfindlichkeit oder Schwere.

Methode:

Konzentrieren Sie sich auf die Punkte, wenn Sie diese massieren. Massieren Sie die Punkte nacheinander auf beiden Seiten jeweils 1 Minute lang. Starten Sie die Uhr.

Anwendung:

Beginnen Sie 5 Tage bevor Sie Ihre Regelblutung bekommen. Über eine Erinnerungsfunktion der App erhalten Sie eine Nachricht, wann Sie mit der Akupressur beginnen sollen. Vor Ihrer Regelblutung führen Sie die Akupressur möglichst zweimal täglich durch, an Tagen, an denen Sie das nicht schaffen, führen Sie die Akupressur mindestens einmal täglich durch. Während Ihrer Regelblutung an den schmerzhaften Tagen führen Sie die Akupressur mindestens zweimal täglich durch. Falls Sie möchten, können Sie die Akupressur bis zu 5-mal wiederholen.

4.3.2 Kontrollgruppe

Die Frauen in der Kontrollgruppe konnten während sechs Regelzyklen Normalversorgung anwenden. Aus Motivationsgründen wurde nach dem sechsten Regelzyklus der Akupressur-Teil der App freigeschaltet und die Frauen erhielten auf Wunsch eine Einführung in die selbstangewandte Akupressur. Eine Evaluation der Dysmenorrhö nach dem sechsten Regelzyklus erfolgte nicht.

4.3.3 Auswahl der Punkte zur Therapie der primären Dysmenorrhö

Literatur

Zur Behandlung der primären Dysmenorrhö wurden in der Literatur eine Vielzahl verschiedener Akupunkturpunkte verwendet (siehe Tabelle 19 im Anhang).

Am Häufigsten wurde (zum Teil in Kombination) die Wirksamkeit des Punktes SP6 untersucht. Weitere besonders häufig verwendete Punkte waren LR3, ST36, LI4, BL32 und Konzeptionsgefäß 4.

Experten-Konsensus

Im Rahmen des Stakeholder-Engagements fand vor Beginn der Studie ein Experten-Konsensus mit 9 Akupunkteuren aus China, Deutschland und den USA zur Auswahl der Punkte statt. Nach drei Delphi-Runden wurden die folgenden Punkte unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Praktikabilität ausgewählt: SP6, LI4 und LR3 [88].

4.4 Hypothesen

Für die statistische Überprüfung der **Haupthypothese** galt:

Nullhypothese (H₀): Es gibt keinen Unterschied in der durchschnittlichen Schmerzintensität (primärer Zielparameter) zwischen zusätzlich selbstangewandter Akupressur und alleiniger Normalversorgung ab dem dritten Menstruationszyklus nach Therapiebeginn.

Alternativhypothese (H₁): Es gibt einen Unterschied in der durchschnittlichen Schmerzintensität (primärer Zielparameter) zwischen zusätzlich selbstangewandter Akupressur und alleiniger Normalversorgung ab dem dritten Menstruationszyklus nach Therapiebeginn.

4.5 Zielparameter

4.5.1 Primärer Zielparameter

Als primärer Zielparameter der Studie wurde die durchschnittliche Schmerzintensität an den schmerzhaften Tagen des dritten Regelzyklus nach Therapiebeginn festgelegt. Die Messung der Schmerzintensität erfolgte durch Selbstauskunft der Frauen mithilfe einer Numerischen Rating-Skala (NRS, 0= kein Schmerz, 10= maximal vorstellbarer Schmerz). Die Frauen wurden darüber informiert, dass sie bei nicht vorhandenen Schmerzen „0“ angeben sollten.

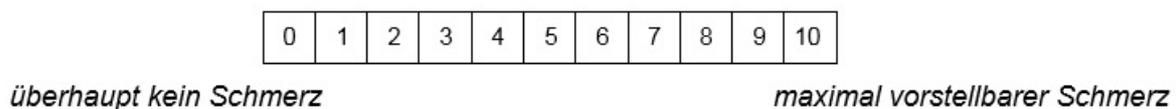


Abbildung 5: NRS

4.5.2 Sekundäre Zielparameter

Sekundäre Zielparameter waren:

- Stärkste Schmerzintensität während der Regel, gemessen per NRS (0= kein Schmerz, 10= maximal vorstellbarer Schmerz)
- Schmerzdauer, gemessen als die Anzahl schmerzhafter Regeltage
- Responder-Rate, definiert als eine Minderung der mittleren Schmerzintensität an den schmerzhaften Regeltage um 50% im Vergleich zur Baseline-Erhebung, gemessen per NRS
- Fehlzeiten, gemessen als Arbeits- oder Schultage mit Abwesenheit beziehungsweise Unfähigkeit Hausarbeit zu verrichten (vollständig oder zeitweise) aufgrund von Dysmenorrhö
- Nebenwirkungen der Akupressur (nur in der Interventionsgruppe)
- Unerwünschte Ereignisse
- Medikamenteneinnahme aufgrund von Dysmenorrhö
- Selbsteinschätzung zur allgemeinen Veränderung der Dysmenorrhö
- Therapiezufriedenheit und Glaubwürdigkeit der Intervention
- Körperselbstwirksamkeit (BEE), gemessen anhand eines entsprechenden Inventars

4.5.3 Untersuchungen und Messinstrumente

Eine Übersicht über die Zeitpunkte der verschiedenen Datenerhebungen bietet Tabelle 3.

Tabelle 3: Datenerhebung

Zyklus	Baseline	1	2	3	6
Soziodemographische Daten	x				
Mittlere Schmerzintensität der schmerzhaften Tage (NRS)	x	x	x	x	x
Stärkste Schmerzintensität (NRS)	x	x	x	x	x
Schmerzdauer (Tage)	x	x	x	x	x
Fehlzeiten (Tage)	x	x	x	x	x
Einnahme von Medikamenten gegen Dysmenorrhö**	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen		x	x	x	x
Anwendung anderer Therapieformen	x	x	x	x	x
subjektive Änderung der Dysmenorrhö				x	x
Körperselbstwirksamkeit	x	x	x	x	x
Therapiezufriedenheit und Glaubwürdigkeit der Intervention*				x	
Erwartungshaltung	x				
Art der Beschwerden**	x	x	x	x	x
Compliance*;**		x	x	x	x

*Nur in der Interventionsgruppe, **per Tagebuch erhoben

Folgende Messinstrumente wurden verwendet:

Numerische Rating-Skala (NRS)

Der primäre Zielparameter der vorliegenden Studie wurde mithilfe der NRS [90] erhoben. Anhand einer Zahlenfolge von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) sollten die Frauen die Intensität ihrer Schmerzen beurteilen.

Körperselbstwirksamkeitsinventar

Die Körperselbstwirksamkeit wurde durch ein Inventar erhoben, das im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie entwickelt wurde und besteht aus sechs Fragen zur Selbstauskunft [91]. Es erfasst die Überzeugung, ob der eigene Körper in der Lage ist, mit die Gesundheit beeinträchtigenden Faktoren zurecht zu kommen.

Migrationsstatus

Der Migrationsstatus wurde anhand des Mindestindikatorensatzes zur Erfassung des Migrationsstatus erhoben [92].

Sozioökonomische Daten

Zur Erhebung der soziodemographischen Parameter wurden vom durchführenden Institut dafür entwickelte Fragen verwendet.

Schmerzdauer

Die Schmerzdauer wurde als Anzahl der Tage mit Schmerzen aus den Angaben des Tagebuchs gemessen.

Art der Beschwerden

Die Symptome der Dysmenorrhö wurden mithilfe des Tagebuchs erhoben, typische Beschwerden standen zur Auswahl, zusätzlich war ein Freitext möglich.

Fehlzeiten

Fehlzeiten wurden als Tage, an denen die Frauen aufgrund von Dysmenorrhö den ganzen oder Teile des Tages in der Arbeit oder in der Schule fehlten beziehungsweise keine Hausarbeit verrichten konnten, erhoben.

Einnahme von Medikamenten gegen Dysmenorrhö

Die zusätzliche Einnahme von Medikamenten wurde mithilfe des Tagebuchs erhoben.

Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen der Akupressur

Zur Erfassung der Therapiesicherheit wurde die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (alle Frauen) und das Auftreten von Nebenwirkungen (nur Interventionsgruppe) erhoben. In jedem Fragebogen wurde explizit danach gefragt; zusätzlich sollten Frauen mit Nebenwirkungen auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (sehr stark) ihre Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen angeben und ob sie weiterhin Akupressur durchführen würden.

Anwendung anderer Therapieformen

Die Teilnehmerinnen wurden in jedem Fragebogen nach zusätzlich angewandten Therapieformen und deren Häufigkeit gefragt.

Generelle Veränderung der Dysmenorrhö

Erhoben nach dem 3. und dem 6. Zyklus anhand von fünf Abstufungen als persönliche Einschätzung der Frauen. Ein Wert von 3 entsprach keiner Veränderung, geringere Werte einer Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn.

Glaubwürdigkeit der Intervention

Gemessen in der Interventionsgruppe nach dem 3. Zyklus; auf einer Skala von 0 bis 6 sollten die Frauen in vier Fragen angeben wie zufrieden sie mit der Akupressur waren und wie sinnvoll diese ihnen erschien. „0“ entsprach einer Ablehnung, „6“ vollständiger Befürwortung.

Erwartungshaltung

Mit einer Frage nach der Wirksamkeit von Akupressur bei Dysmenorrhö im Allgemeinen (sehr wirksam/wirksam/wenig wirksam/unwirksam) und der Frage nach dem Einfluss der Akupressur auf die eigenen Dysmenorrhö (Heilung/deutliche Besserung/leichte Besserung/keine Besserung) wurde die Erwartungshaltung der Frauen eingeschätzt.

Compliance

Gemessen als Anwendung der Akupressur anhand eines selbst geführten Tagebuchs der Frauen (siehe Tabelle 15).

4.5.4 Datenmanagement

In einer schriftlichen Einwilligungserklärung stimmten die Frauen zu, dass persönliche Daten zu Studienzwecken dokumentiert, aufbewahrt und verarbeitet werden dürfen. Die CSV-Datei (Comma separated Value-Datei) wurde auf einer externen Festplatte gespeichert und für 10 Jahre sicher verwahrt. Die persönlichen Daten der Frauen werden nach Studienende gelöscht, spätestens aber im Dezember 2022. Die Studie wurde entsprechend der Standard Operation Procedures (SOPs) und des Qualitätsmanagementprotokolls des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie durchgeführt.

4.6 Fallzahlschätzung

Die Studie war darauf ausgelegt, einen klinisch relevanten Unterschied (1,5 Punkte Differenz) der mittleren Schmerzintensität zu messen [93]. Es wurde ein Mittelwert auf der NRS von 5,5 in der Kontrollgruppe und von 4,0 in der Interventionsgruppe mit einer Standardabweichung von 3 Punkten angenommen. Aufgrund der großen Heterogenität der Gruppe wurde von einer hohen Varianz ausgegangen. Um mit einem zweiseitigen t-Test mit einer Power von 90% bei einer mittleren Differenz von 1,5 Punkten bezüglich des primären Endpunkts (NRS) ein Signifikanzniveau von 0,05 nachweisen zu können, benötigte man insgesamt 172 Personen (86 pro Gruppe). Aufgrund des Normalversorgungssettings wurde eine Drop-out-Rate von 20% erwartet. Um diese auszugleichen, sollten 220 Frauen (110 pro Gruppe) eingeschlossen werden. Die Berechnung der Fallzahl wurde mit nQuery Advisor 6.02 durchgeführt.

4.7 Randomisierung

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Frauen in die Studie aufgenommen und danach direkt vor Ort in eine der zwei Gruppen randomisiert. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte mittels einfacher Randomisierung; das Verhältnis Akupressur : Kontrollgruppe betrug 1 : 1 (110 : 110 Frauen waren geplant).

Die Randomisierungsliste war von einer Statistikerin des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie in SAS (Statistical Analysis Systems) erstellt worden (Version 9.2, SAS Inc., Cary NC, USA). Sie wurde in einer gesicherten Access 2007 Datenbank so eingebunden, dass bei der Zuteilung einer einzelnen Frau kein Zugriff auf die gesamte Liste bestand. Die Randomisierung erfolgte als Block, die Blocklänge war nur dem Statistiker bekannt. Der Randomisierungsprozess fand im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie statt. Um eine zufällige Gruppenzuteilung zu gewährleisten, erhielt das Studienpersonal erst bei Eingabe der Teilnehmerdaten in die Datenbank die Information der Gruppenzuteilung, diese war nicht änderbar oder löschtbar.

4.8 Statistische Analyse

4.8.1 Deskriptive Analyse

Die Baseline-Daten wurden deskriptiv analysiert. Die Angaben wurden in Form von Mittelwerten, Median und Standardabweichungen für kontinuierliche Daten und in Form von Häufigkeiten und Prozenten für kategorielle Daten dargestellt. Die Vergleichbarkeit der Baseline-Daten der beiden Gruppen wurde mit univariater Varianzanalyse (ANOVA) oder mit dem χ^2 -test untersucht.

4.8.2 Analyse der Wirksamkeit

Die Analyse wurde anhand der Intention-to-treat Population (ITT) durchgeführt. Das heißt, alle Frauen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie Protokollverletzungen begangen hatten oder nicht.

Die primäre Auswertung des primären Zielparameters (durchschnittliche Schmerzintensität an den schmerzhaften Tagen auf der numerischen Rating Skala beim 3. Regelzyklus) erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem festen Faktor „Gruppe“ und der Adjustierungskovariablen Baseline-NRS-Wert. Die statistische Analyse wurde mit dem full analysis set (FAS, alle vorhandenen Daten ohne fehlende Werte zu ersetzen) und einem beidseitigem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Alle weiteren Analysen des primären Endpunkts (Per-protocol-Population, Ersetzung fehlender Werte, Adjustierung für weitere mögliche Confounder) sowie die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgten rein explorativ.

Sekundäre Endpunkte wurden ebenso wie die primäre Auswertung mit dem FAS analysiert, dabei wurde ANCOVA, logistische Regression oder Poisson Regression verwendet, je nach Verteilung der Daten und deren Skalierung. Wenn möglich wurde nach den entsprechenden Baselinewerten adjustiert.

4.8.3 Sensitivitätsanalyse

Eine weitere Analyse des primären Zielparameter wurde durchgeführt, wobei die fehlenden Daten durch multiple Imputation mithilfe des Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren und der fully conditional specification ersetzt wurden. Alle Variablen der primären und sekundären Zielparameter sowie das Alter wurden in dieses Modell einbezogen.

Folgende Subgruppen wurden in Betracht gezogen und für den primären Zielparameter explorativ untersucht: Migrationshintergrund, Altersgruppen, Einnahme hormoneller Kontrazeptiva.

4.8.4 Analyse der Sicherheit

Alle Sicherheitsvariablen (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Reaktionen mit Kausalzusammenhang) wurden tabellarisch aufgelistet (insgesamt und nach Gruppen sortiert).

4.8.5 Analyse der Therapieadhärenz

Für die Analyse der Therapieadhärenz wurden neue Variablen erstellt. Diese sind im Anhang unter Tabelle 15 erläutert.

5. Ergebnisse

5.1 Frauen

5.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Frauen erfolgte vom 26.11.2012 bis zum 1.8.2014. In diesem Zeitraum durchliefen 446 Interessentinnen ein telefonisches Informationsgespräch von denen 221 aufgeklärt und in die Studie aufgenommen werden konnten. Mittels Randomisierung wurden 111 Frauen in die Akupressur-Gruppe und 110 Frauen in die Kontrollgruppe eingeteilt, siehe Abbildung 6. Die erforderliche Fallzahl von 220 Frauen konnte somit erreicht werden.

5.1.2 Studien-/Therapieabbrüche

Insgesamt schieden 12 Frauen vorzeitig aus der Studie aus (Drop-outs). Dies geschah aus verschiedenen Gründen, siehe Abbildung 6. Diese Datensätze wurden in die ITT-Analyse mit eingeschlossen.

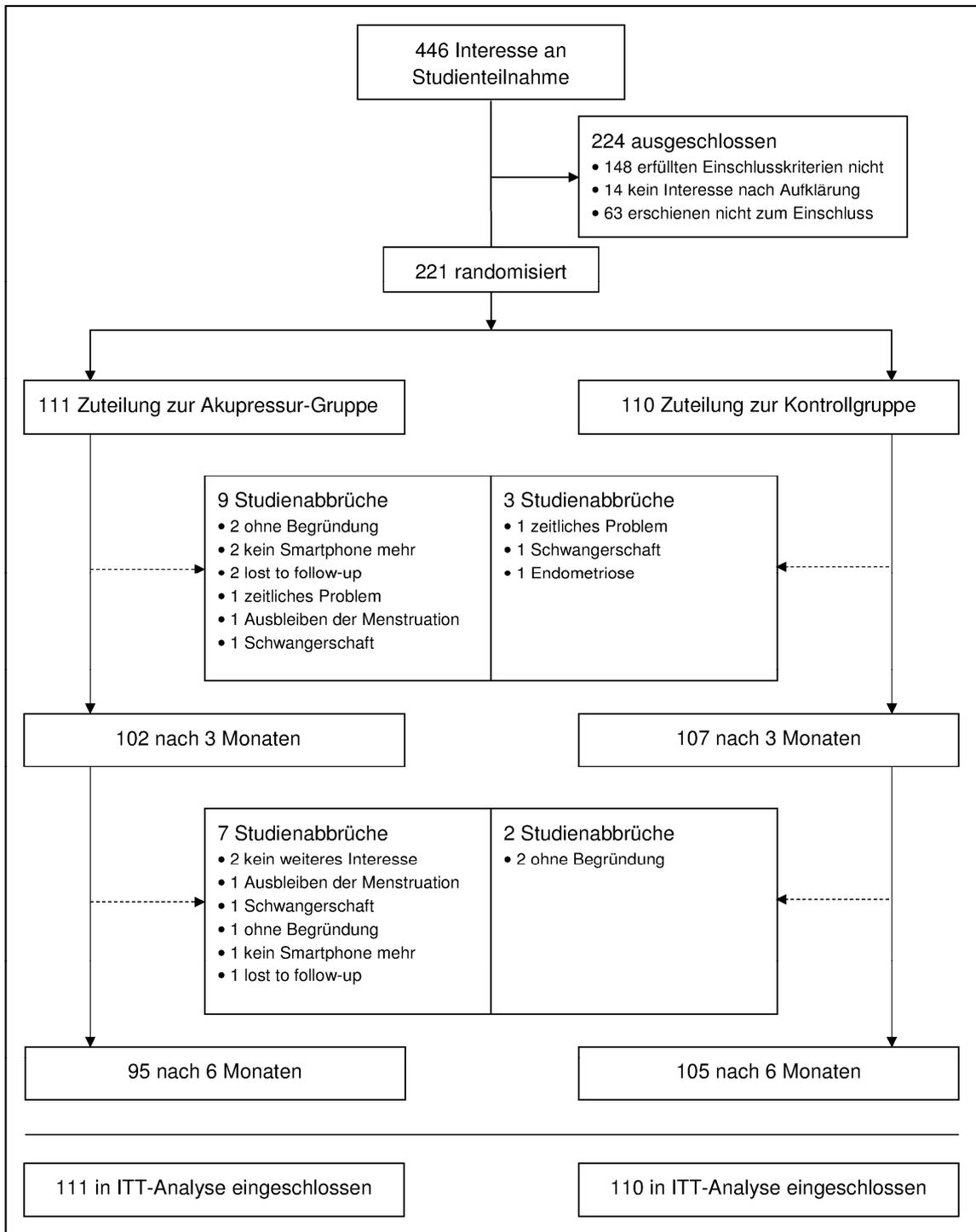


Abbildung 6: Übersicht der Studieneinschlüsse und -abbrüche

5.1.3 Baseline-Daten

Soziodemographische Daten

Die wichtigsten soziodemographischen Daten der Frauen sind in Tabelle 4 dargestellt. Es nahmen 111 Frauen in der Interventionsgruppe und 110 in der Kontrollgruppe teil. Das Durchschnittsalter betrug 24 Jahre (Standardabweichung (SD) $\pm 3,6$ Jahre). Die Mehrzahl gab als höchsten Schulabschluss Abitur (89,6%) an, 83,3% lebten in einem Mehrpersonenhaushalt und 71,8% in einer festen Partnerschaft, wobei die Frauen der Akupressurgruppe signifikant häufiger eine feste Partnerschaft angaben. 16,7% der Frauen hatten einen Migrationshintergrund. Der Großteil der Frauen erwartete eine deutliche Besserung (47,5%) oder eine leichte Besserung (47,5%) von der Akupressur, 83,2% schätzten die Akupressur als wirksam ein. 9,0% der Frauen waren vor Studienbeginn jemals schwanger gewesen.

Tabelle 4: Soziodemographische Baselinecharakteristika

	Akupressur (n=111)		Kontrolle (n=110)	
	n (%) oder MW±SD)	Median	n (%) oder MW±SD)	Median
Alter (Jahre)	24,4±3,3	24,0	23,7±3,9	23,0
BMI (kg/m²)	22,0±3,8	21,3	21,8±3,1	20,9
Haushaltsgröße				
Einpersonenhaushalt	15,3		18,2	
Mehrpersonenhaushalt	84,7		81,8	
Frauen mit Partner/in	78,4		65,1	
Höchster Schulabschluss				
Hauptschulabschluss	0,9		0	
10.Klasse	8,1		5,5	
Abitur	88,3		90,9	
Sonstiger Abschluss	1,8		1,8	
Schule beendet ohne Abschluss	0		0,9	
Noch kein Abschluss	0,9		0,9	
Migrationshintergrund	18,0		15,5	

Parameter der Dysmenorrhö

Die Baseline-Parameter der Dysmenorrhö sowie in Anspruch genommene Therapien der Frauen und die Erwartungshaltung sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Frauen hatten eine durchschnittliche Zykluslänge von 28,7 Tagen (SD \pm 2,6) und eine durchschnittliche Menstruationsdauer von 5,3 Tagen (SD \pm 1,2). „Üblicherweise“ hatten 84,2% der Frauen Bauchkrämpfe während der Menstruation, 81,4% Schmerzen im Unterbauch, 64,3% Rückenschmerzen, 32,6% Kopfschmerzen, 29,4% Übelkeit/Erbrechen und 32,1% andere Beschwerden. Die Frauen der Akupressurgruppe hatten mit 87,4% jedoch signifikant häufiger Schmerzen im Unterbauch als die Frauen der Kontrollgruppe mit 75,5%. 29,9% der Frauen verwendete hormonelle Verhütungsmittel, wobei dies in der Kontrollgruppe signifikant häufiger der Fall war. Während der vorhergegangenen Menstruation hatten die Frauen eine durchschnittliche Schmerzintensität von 6,2 auf der NRS (SD \pm 1,6) und die stärkste Schmerzintensität bei 7,5 (SD \pm 1,1). 80,5% der Frauen hatten in der vorigen Regel Medikamente aufgrund der Dysmenorrhö eingenommen, den größten Teil (92,2%) machten Schmerzmittel aus. Die meisten Frauen (59,7%) gaben an, in den drei Monaten vor Studienbeginn keine weiteren Therapien wegen der Dysmenorrhö angewendet zu haben. Von jenen Frauen, die Therapien angewendet haben, wurde am häufigsten Fitness/Gymnastik (14,9%) und Joggen/Laufen (14,5%) genannt.

Tabelle 5: Baselinecharakteristika (Parameter der Dysmenorrhö, Therapien, Erwartungshaltung)

	Akupressur (n=111)		Kontrolle (n=110)	
	n (%) oder MW \pm SD)	Median	n (%) oder MW \pm SD)	Median
Zykluslänge (Tage)	28,7 \pm 2,7	28,0	28,7 \pm 2,5	28,0
Dauer der Menstruation (Tage)	5,4 \pm 1,4	5,0	5,2 \pm 1,0	5,0
Art der Beschwerden				
Bauchkrämpfe	88,4		80,0	
Schmerzen im Unterbauch	87,4		75,5	
Rückenschmerzen	63,1		65,5	
Kopfschmerzen	35,1		30,0	
Übelkeit/Erbrechen	31,5		27,3	

	Akupressur (n=111)		Kontrolle (n=110)	
	n (%) oder MW±SD)	Median	n (%) oder MW±SD)	Median
andere Beschwerden	27,9		36,4	
hormonelle Verhütung	23,4		36,4	
durchschnittliche Schmerzen* (NRS)	6,3±1,6	6,0	6,1±1,6	6,0
stärkste Schmerzen* (NRS)	7,6±1,1	8,0	7,5±1,1	7,5
Dysmenorrhö* (Tage)	2,6±1,2		2,7±1,1	
Arbeitsunfähigkeit wg Dysmenorrhö* (Tage)	0,6±0,7		0,5±0,7	
Medikamenteneinnahme*	80,2		80,8	
Schmerzmittel	92,1		92,2	
krampflindernde Mittel	23,0		21,1	
pflanzliche	8,0		6,7	
sonstige	2,3		4,4	
Schwangerschaft in der Vergangenheit	9,9		8,2	
Selbstwirksamkeit	2,8±0,5	2,8	2,8±0,5	2,8
Erwartung von der Akupressur				
Heilung	0,9		0,9	
deutliche Besserung	45,9		49,1	
leichte Besserung	50,5		44,5	
keine Besserung	0		1,8	
weiß nicht	2,7		3,6	
Einschätzung der Wirksamkeit der Akupressur				
sehr wirksam	3,6		1,8	
wirksam	83,6		82,7	
wenig wirksam	12,7		15,5	

* bezogen auf die letzte Menstruation

5.2 Primärer Zielparameter

5.2.1 Durchschnittliche Schmerzintensität

Entsprechend der Primärhypothese wurde die Akupressurgruppe mit der Kontrollgruppe anhand der NRS verglichen.

Für den primären Zielparameter zeigte der Vergleich der durchschnittlichen Schmerzintensität zwischen Akupressur- und Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied im 3. Menstruationszyklus (Tabelle 6). Die Frauen der Akupressurgruppe hatten durchschnittlich einen um 0,6 niedrigeren NRS-Wert als die Frauen der Kontrollgruppe. Die Nullhypothese (siehe 4.4) kann somit mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.95 verworfen werden. Durch den Alpha-Fehler besteht jedoch eine Irrtumswahrscheinlichkeit, aufgrund des Signifikanzniveaus von $p=95\%$ beträgt dieses 5%. Mit einem Gruppenunterschied von 1,4 verstärkte sich der Effekt der Akupressur zum 6. Menstruationszyklus und war damit klinisch relevant. Nach dem 1. und dem 2. Menstruationszyklus waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen noch nicht signifikant.

Tabelle 6: durchschnittliche Schmerzintensität nach 3 und nach 6 Monaten

durchschnittliche Schmerzintensität auf der NRS	Akupressur adj. MW (95% KI)	Kontrolle adj. MW (95% KI)	p-Wert
3. Zyklus*	4,4 (4.0;4.7)	5,0 (4.6;5.3)	0.0259
6. Zyklus	3,5 (3.1;4.0)	5,0 (4.5;5.4)	<.0001

* primärer Zielparameter

Der Verlauf der durchschnittlichen Schmerzintensität in den beiden Gruppen lässt sich mit Hilfe der nachfolgenden Abbildung 7 nachvollziehen. Interessanterweise findet nach dem ersten Zyklus sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe eine Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität statt, die Kontrollgruppe behält dieses Niveau bei, in der Akupressurgruppe sinkt es weiter ab.

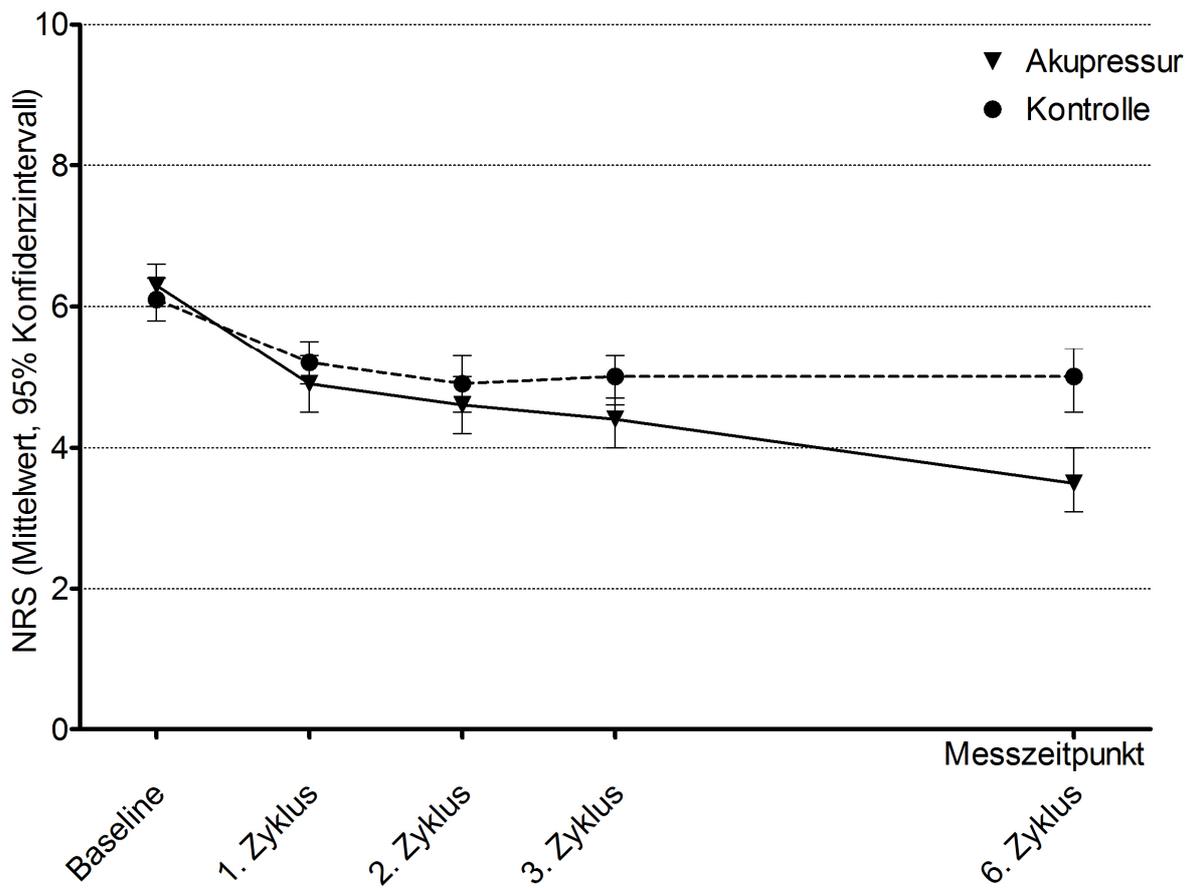


Abbildung 7: durchschnittliche Schmerzintensität bei Baseline und zu den 4 Messzeitpunkten, NRS (adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

5.3 Sekundäre Zielparameter

5.3.1 Stärkste Schmerzintensität

Für die stärkste Schmerzintensität je Zyklus zeigte sich im 3. und im 6. Zyklus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Akupressur- und der Kontrollgruppe (Tabelle 7).

Tabelle 7: Stärkste Schmerzintensität zu den vier Messzeitpunkten

stärkste Schmerzintensität (NRS)	Akupressur adj. MW (95% KI)	Kontrolle adj. MW (95% KI)	p-Wert
1.Zyklus	6,2 (5,9;6,6)	6,4 (6,1;6,8)	0,3830
2.Zyklus	5,8 (5,4;6,2)	6,1 (5,7;6,5)	0,3740
3.Zyklus	5,6 (5,2;6,0)	6,2 (5,8;6,6)	0,0433
6.Zyklus	4,9 (4,4;5,4)	6,3 (5,8;6,8)	<,0001

Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Mittelwerte der stärksten Schmerzintensität in den beiden Gruppen zu den Erhebungszeitpunkten. Analog zu den Ergebnissen der durchschnittlichen Schmerzintensität ist zu sehen, dass es in beiden Gruppen eine Schmerzverbesserung des stärksten Schmerzes nach dem ersten Zyklus gibt. In der Kontrollgruppe ändert sich dieses Niveau nicht mehr im Verlauf der Studie, während es in der Akupressurgruppe weiter absinkt und kontinuierlich bis zum sechsten Zyklus abnimmt.

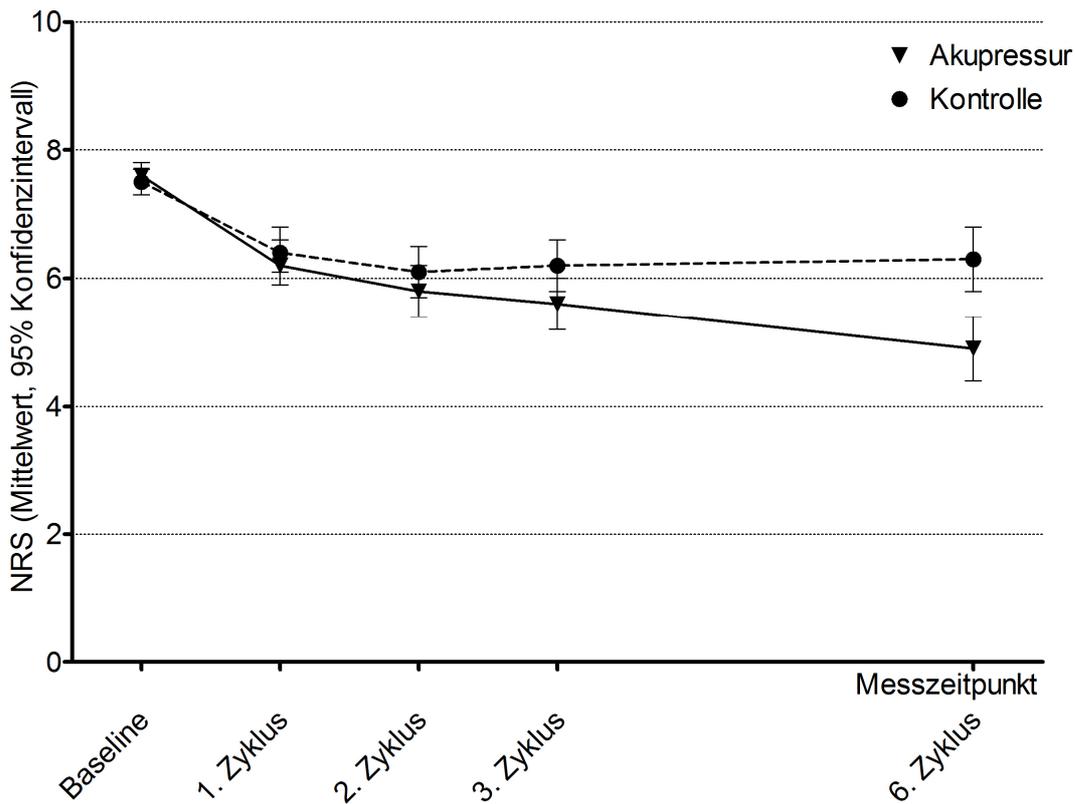


Abbildung 8: stärkste Schmerzintensität bei Baseline und zu den 4 Messzeitpunkten, NRS (adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

5.3.2 Schmerzdauer

Die Schmerzdauer in der Akupressurgruppe nahm im Studienzeitraum im Mittel um 0,8 Tage ab. Dies ist in Tabelle 8 und in Abbildung 9 dargestellt. In der Kontrollgruppe blieb die Schmerzdauer indessen weitgehend konstant. Ab dem 2. Zyklus unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant.

Tabelle 8: Schmerzdauer zu den vier Messzeitpunkten

Schmerzdauer (Tage)	Akupressur adj. MW (95% KI)	Kontrolle adj. MW (95% KI)	p-Wert
1. Zyklus	2,7 (2,4;3,0)	2,8 (2,4;3,1)	0,8285
2. Zyklus	2,3 (2,0;2,6)	3,1 (2,8;3,4)	0,0006
3. Zyklus	2,3 (2,0;2,6)	2,7 (2,4;3,0)	0,0471
6. Zyklus	1,9 (1,6;2,2)	3,1 (2,7;3,4)	<,0001

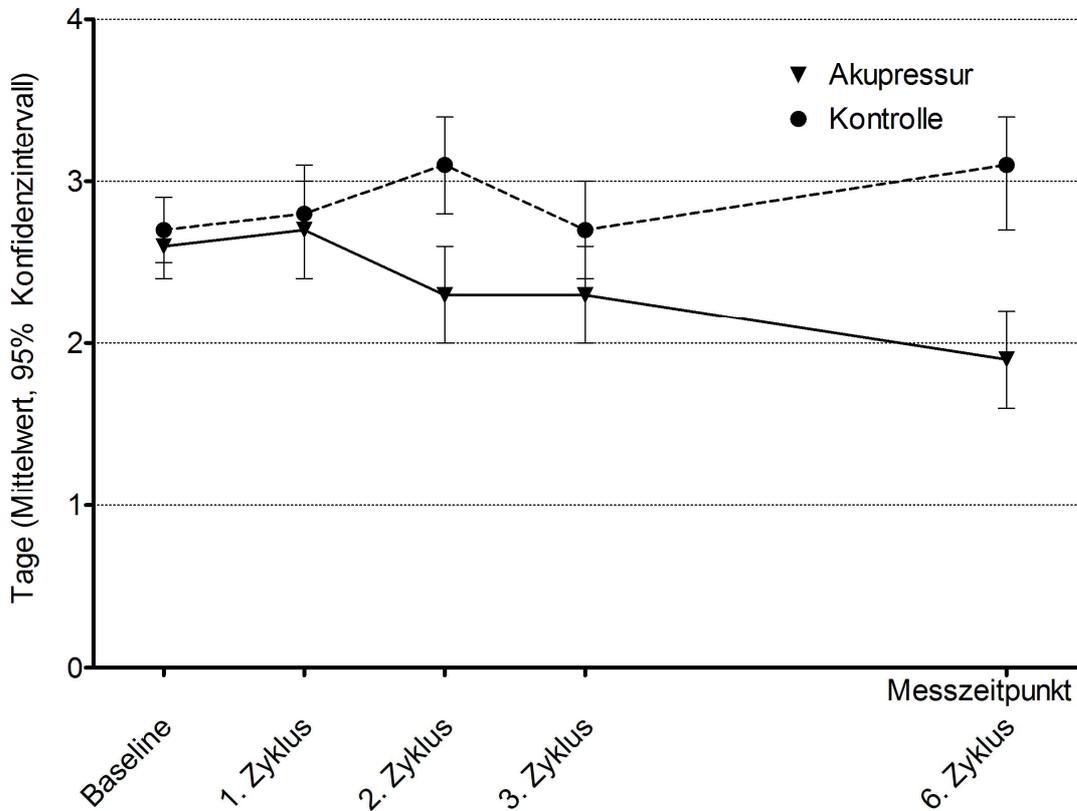


Abbildung 9: Schmerzdauer bei Baseline und zu den 4 Messzeitpunkten, Tage (adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

5.3.3 Responder-Rate

Die Responder-Rate (% der Frauen, die $\geq 50\%$ Schmerzreduktion hatten), dargestellt in Tabelle 9, war nach dem 3. und dem 6. Zyklus in der Akupressurgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Nach dem 6. Zyklus hatte über die Hälfte der Frauen der Akupressurgruppe eine Verringerung der durchschnittlichen Schmerzen um 50%.

Tabelle 9: Responder-Rate zu den vier Messzeitpunkten

Responder-Rate	Akupressur MW (95% KI)	Kontrolle MW (95% KI)	p-Wert
1.Zyklus	0,2 (0,1;0,3)	0,1 (0,0;0,2)	0,0403
2.Zyklus	0,3 (0,2;0,4)	0,2 (0,2;0,3)	0,1094
3.Zyklus	0,4 (0,3;0,5)	0,2 (0,2;0,3)	0,0229
6.Zyklus	0,6 (0,5;0,7)	0,2 (0,2;0,3)	<,0001

Entsprechend der durchschnittlichen Schmerzintensität nimmt die Responder-Rate in der Akupressurgruppe kontinuierlich zu, während sie in der Kontrollgruppe annähernd konstant bleibt, siehe Abbildung 10. Dennoch hatten immerhin 20% der Frauen der Kontrollgruppe eine Verringerung der durchschnittlichen Schmerzen um 50%.

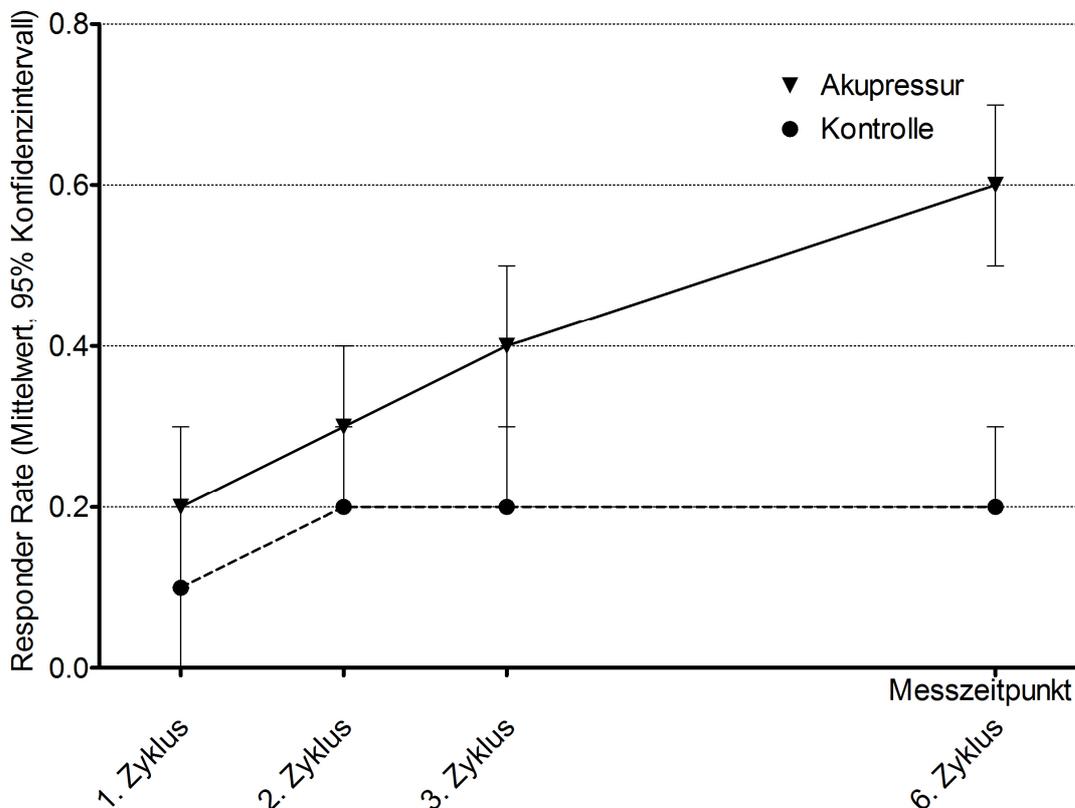


Abbildung 10: Responder Rate zu den 4 Messzeitpunkten (Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

5.3.4 Fehltage

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf die adjustierten Mittelwerte der Fehltage ermittelt werden. Die Summe der Fehltage über alle Regelzyklen betrug in beiden Gruppen im Mittel 1,6 (siehe Anhang Tabelle 16, Abbildung 17).

5.3.5 Medikamenteneinnahme

Die Medikamenteneinnahme wurde nach Anzahl der Tage, an denen schmerzlindernde Medikamente aufgrund der Dysmenorrhö eingenommen wurden, untersucht (Tabelle 10). Hier zeigt sich bereits nach dem 2. Zyklus ein signifikanter Unterschied zwischen der Akupressurgruppe und der Kontrollgruppe. Die Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme nimmt in der Akupressurgruppe kontinuierlich ab, während es in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung gibt (Abbildung 11). Im 6. Zyklus nahmen die Frauen der Kontrollgruppe an fast doppelt so vielen Tagen Medikamente ein, als die Frauen der Akupressurgruppe.

Tabelle 10: Anzahl der Tage, an denen schmerzlindernde Medikamente aufgrund der Dysmenorrhö eingenommen wurden zu den vier Messzeitpunkten

Medikamenteneinnahme (Anzahl der Tage)	Akupressur MW (95% KI)	Kontrolle MW (95% KI)	p-Wert
1.Zyklus	1,2 (1,0;1,4)	1,4 (1,2;1,6)	0,1100
2.Zyklus	1,1 (0,9;1,3)	1,5 (1,3;1,8)	0,0145
3.Zyklus	1,1 (0,9;1,3)	1,5 (1,2;1,7)	0,0205
6.Zyklus	0,9 (0,7;1,0)	1,6 (1,4;1,9)	<,0001

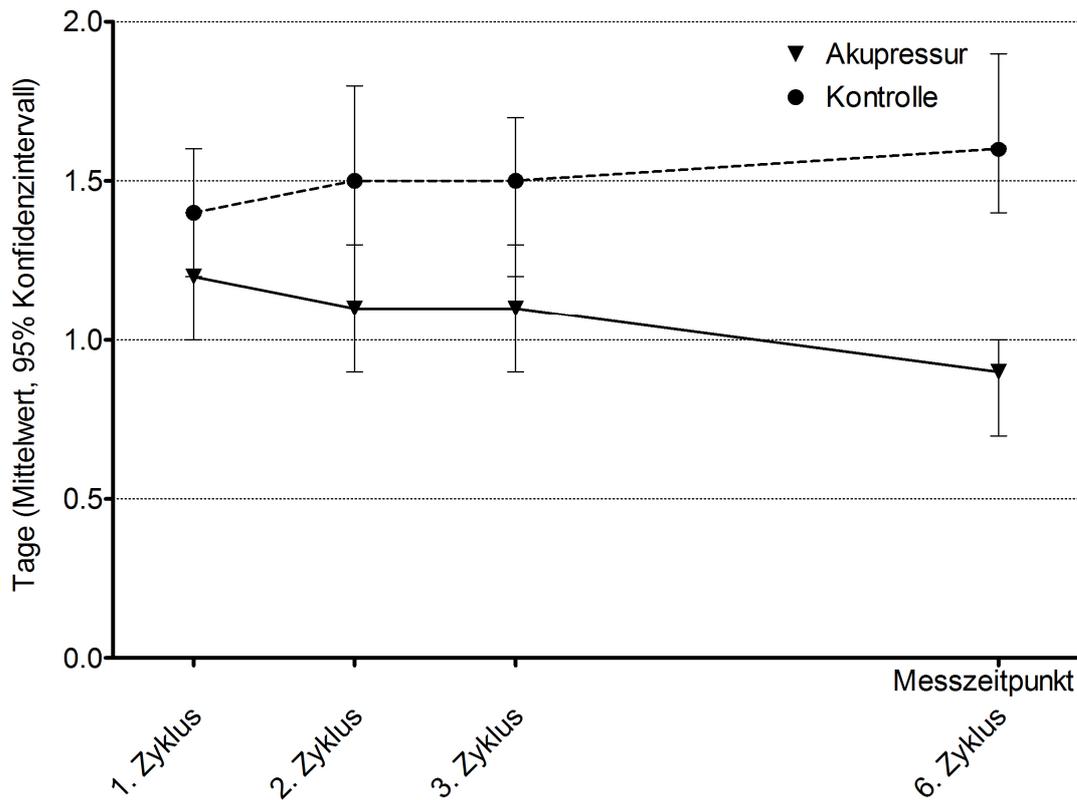


Abbildung 11: Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme zu den 4 Messzeitpunkten (Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

Zusätzlich wurde durch Selbstauskunft erhoben, ob die Frauen während eines Zyklus aufgrund ihrer Dysmenorrhö schmerzlindernde Medikamente einnahmen. Dies ist in Tabelle 11 dargestellt. Zu allen Messzeitpunkten gaben die Frauen der Kontrollgruppe signifikant (Zyklus 2 grenzwertig signifikant) häufiger an, Medikamente einzunehmen. Der Gruppenunterschied wird im Studienverlauf zunehmend grösser (Abbildung 12).

Tabelle 11: Medikamenteneinnahme aufgrund von Dysmenorrhö während eines Zyklus

Medikamente	Akupressur	Kontrolle	p-Wert
Ja/Nein	MW (95% KI)	MW (95% KI)	
1.Zyklus	0,5 (0,4;0,6)	0,7 (0,6;0,8)	0,0039
2.Zyklus	0,6 (0,5;0,7)	0,7 (0,6;0,8)	0,0512
3.Zyklus	0,6 (0,5;0,7)	0,7 (0,6;0,8)	0,0293
6.Zyklus	0,5 (0,4;0,6)	0,8 (0,7;0,8)	<,0001

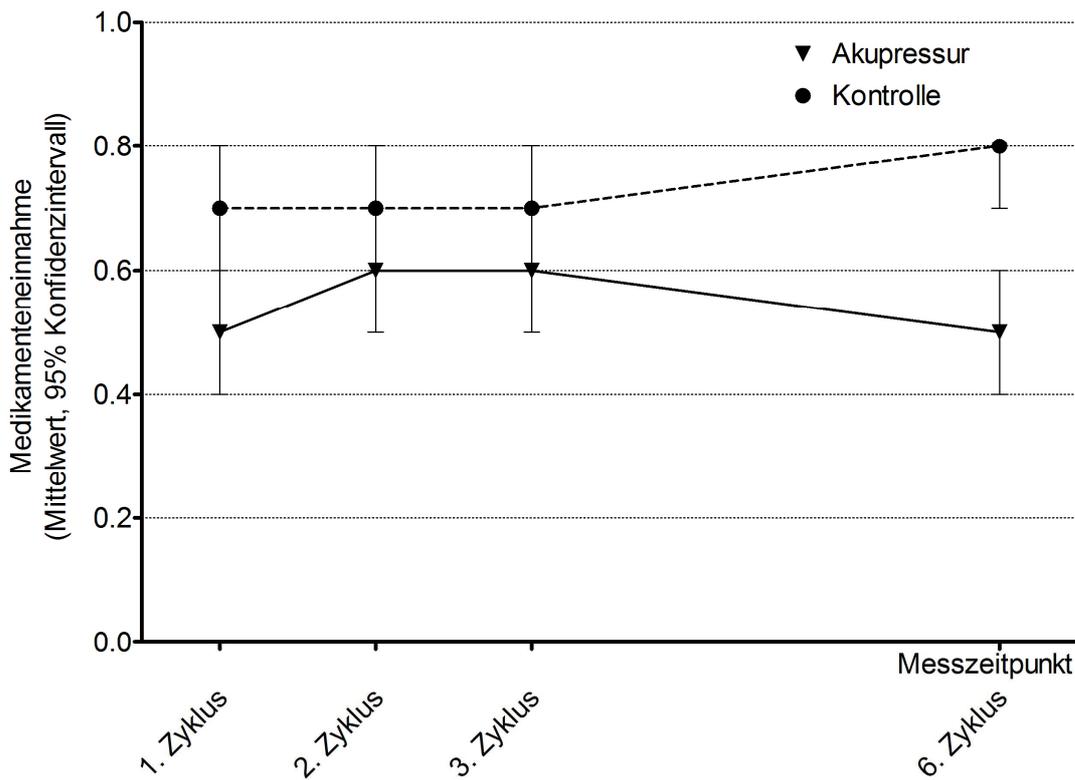


Abbildung 12: Medikamenteneinnahme pro Regelzyklus zu den 4 Messzeitpunkten (Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

5.3.6 Körperselbstwirksamkeit (BEE)

Beide Gruppen verändern sich im Laufe der Studie bezüglich ihres BEE-Scores kaum zu ihrem Baseline-Wert und unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 17, Abbildung 18 im Anhang).

5.3.7 Veränderung der Dysmenorrhö

Die Dysmenorrhö verbesserten sich subjektiv bei allen Frauen mit einer signifikant größeren Verbesserung in der Akupressurgruppe (Tabelle 12). Bei den Frauen der Akupressurgruppe nahm die Dysmenorrhö vom 3. zum 6. Regelzyklus subjektiv weiter ab, während sie bei den Frauen der Kontrollgruppe konstant blieb (Abbildung 16 im Anhang).

Tabelle 12: Veränderung der Dysmenorrhö nach dem 3. und dem 6. Zyklus

Veränderung (Punkte)	Akupressur MW (95% KI)	Kontrolle MW (95% KI)	p-Wert
3.Zyklus	2,1 (1,9;2,2)	2,8 (2,6;2,9)	<,0001
6.Zyklus	1,8 (1,7;2,0)	2,8 (2,7;3,0)	<,0001

5.3.8 Therapiezufriedenheit

Im Mittel wurden alle vier Fragen zur Therapiezufriedenheit und –glaubwürdigkeit mit mehr als dem Indifferenzwert „3“ bewertet, sodass man insgesamt von einer zufriedenstellenden und glaubwürdigen Therapie sprechen kann.

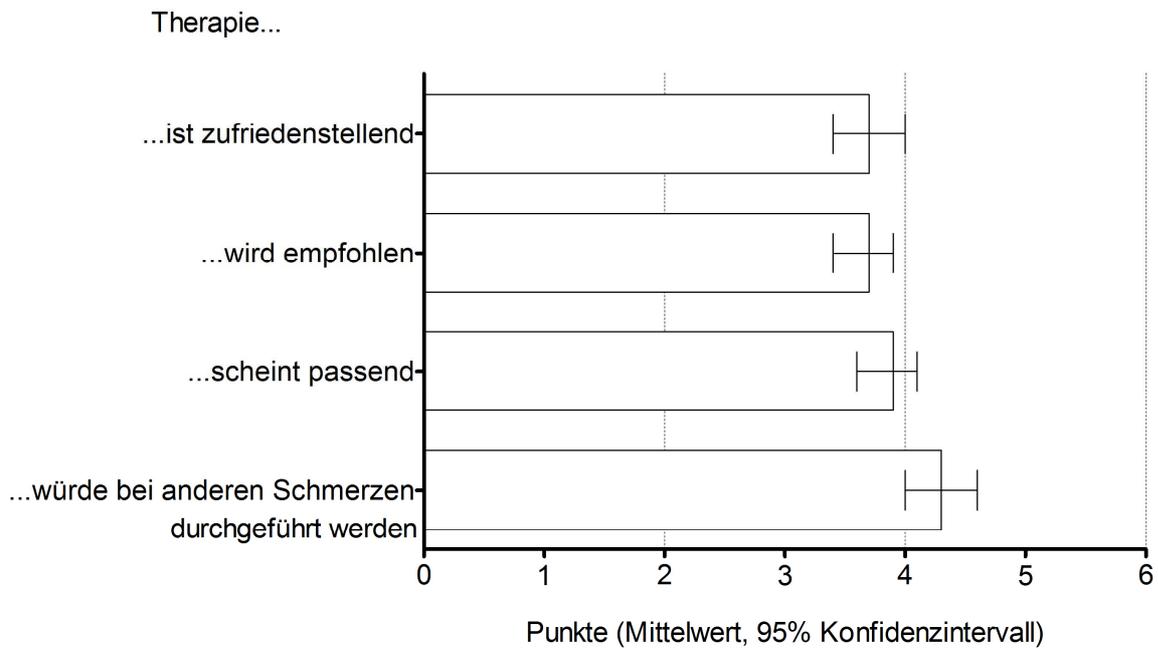


Abbildung 13: Therapiezufriedenheit (Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

5.3.9 Therapieadhärenz

Über alle Regelzyklen hinweg hatten über 90% der Frauen der Akupressurgruppe mindestens einen Tag mit uneingeschränkter Adhärenz pro Regelzyklus. Im Mittel waren die Frauen im Studienzeitraum 5,5 Tage pro Zyklus uneingeschränkt adhären. Sowohl die Anzahl der Übungseinheiten vor Regelbeginn (1. Zyklus 7,3 (MW), 6. Zyklus 6,7

(MW)) als auch jene während der Regel (1. Zyklus 8,4 (MW), 6. Zyklus 6,5 (MW)) nahmen im Laufe der Studie kontinuierlich ab. Die Einheiten dauerten im Mittel sowohl vor als auch während der Regel durchgängig circa 5,5 min.

Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, nahm die ausreichende Therapieadhärenz im Laufe der Studie ab: die ausreichende Adhärenz vor Regelbeginn sank von 93,7% im 1. Zyklus auf 71,2% im 6. Zyklus, die ausreichende Adhärenz während der Regel sank von 95,5% im 1. auf 78,4% im 6. Zyklus.

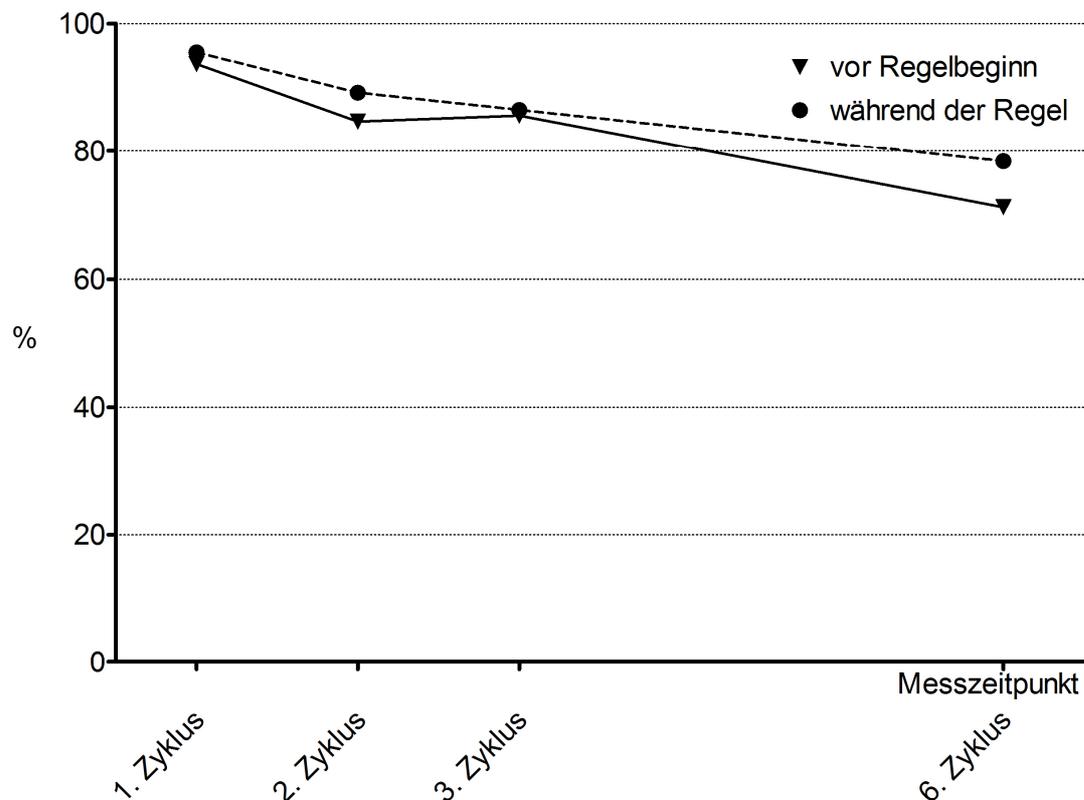


Abbildung 14: Ausreichende Therapieadhärenz zu den 4 Messzeitpunkten in Prozent

Die uneingeschränkte Adhärenz eines gesamten Zyklus nahm im Laufe der Studie ebenfalls ab. Im 1. Zyklus betrug sie noch 91,9% und sank kontinuierlich auf 67,6% im 6. Zyklus.

Die volle Studienadhärenz gelang mit 55,9% mehr als der Hälfte der Frauen. Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.

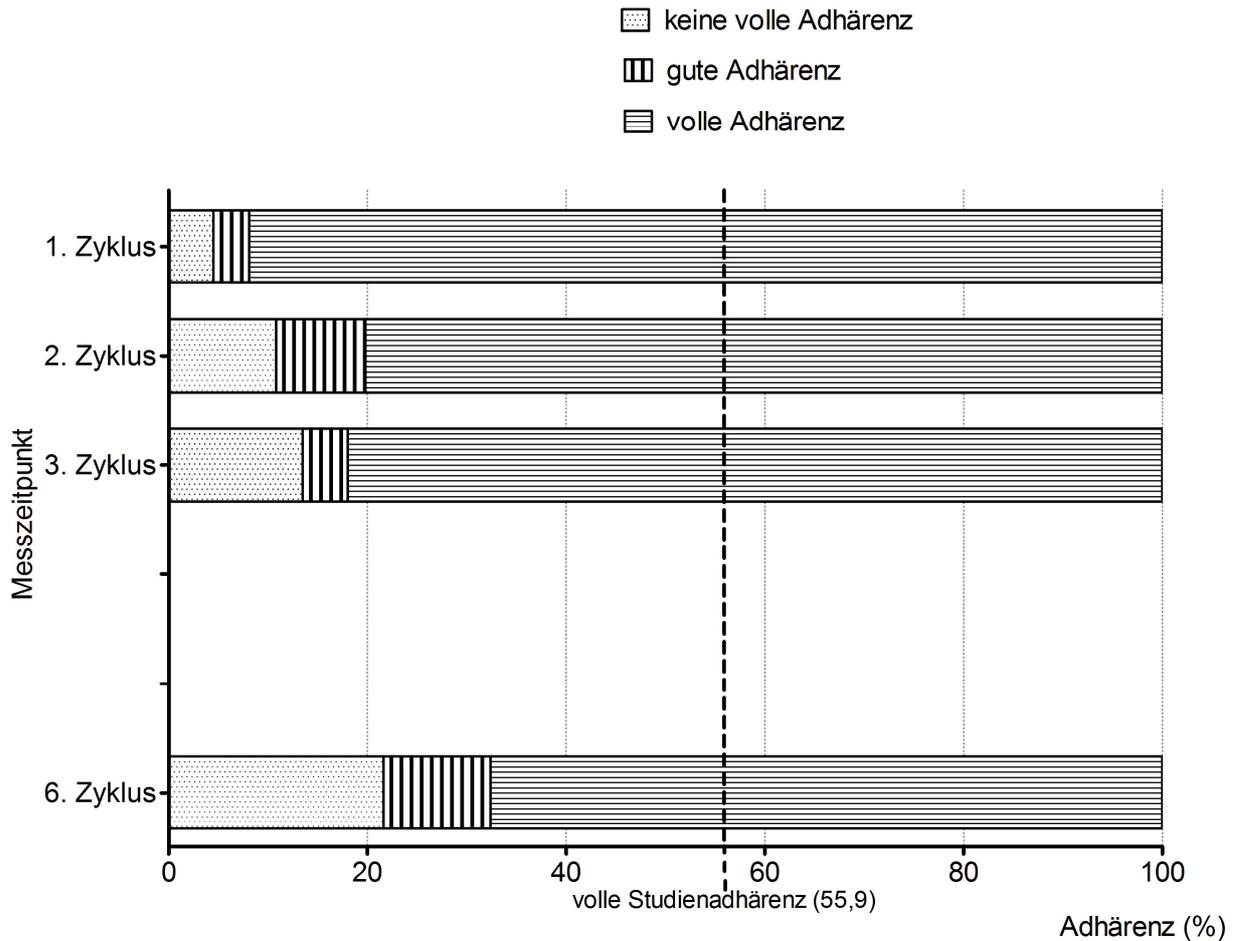


Abbildung 15: Adhärenz des jeweiligen Zyklus zu den 4 Messzeitpunkten in Prozent

5.3.10 Unerwünschte Therapiewirkungen

Pro Zyklus berichteten zwischen 2,0% und 9,3% der Frauen, dass sie unter unerwünschten Therapiewirkungen litten. Der Mittelwert der Beeinträchtigung durch unerwünschte Therapiewirkungen betrug auf einer Skala von 0 bis 10 zu keinem Messzeitpunkt mehr als 5. Nur wenige Frauen waren sich unsicher, ob sie aufgrund der unerwünschten Therapiewirkungen die Therapie fortsetzen wollten; im 1. Zyklus betraf das 10% und im 6. Zyklus 20%. Dies ist in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Unerwünschte Therapiewirkungen; Häufigkeit, Fortsetzung der Therapie und Beeinträchtigung

Unerwünschte Therapiewirkungen (%)	aufgetreten	Fortsetzung der Therapie	Beeinträchtigung (Punkte; MW)
1.Zyklus	9,3	90	2,9
2.Zyklus	4,8	100	3,8
3.Zyklus	2,0	100	4,5
6.Zyklus	5,4	80	3,2

Die am häufigsten (5-mal) genannte unerwünschte Therapiewirkung waren Kreislaufprobleme (wie Schwindel, Übelkeit, Beklemmung, Kopfschmerzen). Blaue Flecken wurden 4-mal berichtet, jeweils 3-mal wurden Zyklusunregelmäßigkeiten, Druckschmerz und Schmerzzunahme beschrieben. Letzteres nur im 1. und 2. Zyklus. Außerdem wurde 2-mal Kribbeln berichtet und 2-mal eine Schmerzlinderung.

3 Frauen der Akupressurgruppe berichteten von einem stationären Krankenhausaufenthalt im Interventionszeitraum:

- 10 Tage aufgrund einer Nasenoperation nach einem Unfall, der Unfall fand vor Studienbeginn statt
- 7 Tage aufgrund einer Operation wegen Hüftkopfnekrose, diese war vor Studienbeginn festgestellt worden
- Eine unbekannte Anzahl an Tagen aufgrund von Schwindel (die Frau war nicht bereit, Auskunft zu geben)

Bei allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde ein Studienzusammenhang ausgeschlossen.

5.4 Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse konnte weder signifikanten Einflussfaktoren auf den primären Zielparameter noch signifikante Unterschiede unter Berücksichtigung der Subgruppen zeigen.

6. Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass selbstangewandte, von einer App unterstützte Akupressur bei Frauen mit Dysmenorrhö zusätzlich zur Normalversorgung die durchschnittliche Schmerzintensität nach drei Regelzyklen signifikant stärker reduziert als alleinige Normalversorgung. Nach sechs Regelzyklen nahm die Schmerzdifferenz zwischen beiden Gruppen weiter zu und ergab einen klinisch relevanten Unterschied. Ebenso konnten die Zielparameter stärkste Schmerzintensität (ab dem dritten Zyklus), Schmerzdauer (ab dem zweiten Regelzyklus) und die Medikamenteneinnahme aufgrund von Dysmenorrhö (ab dem ersten Zyklus) durch selbstangewandte Akupressur signifikant im Vergleich zur alleinigen Normalversorgung verringert werden. Es sind drei schwere, unerwünschte Ereignisse aufgetreten, die aber in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studie standen. Unerwünschte Therapiewirkungen traten selten auf (bei maximal 9,3%) und deren Beeinträchtigung war moderat. Die selbstangewandte Akupressur kann demnach als sichere Methode zur Therapie von Dysmenorrhö empfohlen werden.

6.2 Vergleich mit anderen Studien

Ein systematischer Cochrane Review von 2016 untersuchte die Wirksamkeit von Akupressur und Akupunktur bei Dysmenorrhö [59]. Eingeschlossen wurden 42 RCTs von denen sich 10 auf Akupressur und 32 auf Akupunktur bezogen.

Fünf RCTs, die Akupressur mit Sham-Akupressur verglichen, konnten in der Verumgruppe signifikant bessere Werte feststellen. Die anderen 5 RCTs, die Akupressur entweder mit Medikation oder mit keiner Behandlung verglichen, konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigen.

Durch unvollständige Beschreibung der Methodik und der Zielparameter sind die RCTs allerdings insgesamt von relativ geringer Qualität. Aufgrund dessen, sowie Inkonsistenz der eingeschlossenen Studien kann dieser Review keine Aussage zur Wirksamkeit von Akupressur bei Dysmenorrhö treffen. Die vorliegende Studie kann aufgrund der hohen Qualitätsstandards einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Wirksamkeitsfrage leisten.

Der weitere Vergleich mit anderen Studien kann sich nur auf einzelne Gesichtspunkte beschränken, da sich die Studiendesigns deutlich voneinander unterscheiden.

Studien zur Wirkung von Akupressur von SP6 (Milz 6) auf Dysmenorrhö

2013 wurde in einer Meta-Analyse die Wirksamkeit von Akupunktur und Akupressur von SP6 auf Dysmenorrhö untersucht [94]. Sieben RCTs, davon drei zu Akupunktur und vier zu Akupressur, wurden eingeschlossen. Die Analyse konnte keinen vorteilhaften Effekt der Akupunktur von SP6 gegenüber eines anderen (nicht mit Dysmenorrhö assoziierten) Punktes zeigen, die Akupressur-Intervention an SP6 im Vergleich zu einer Kontrolle ohne Intervention hingegen schon. Durch die deutlich größere Studienpopulation unserer Studie (221 Teilnehmerinnen gegenüber maximal 86 in den Studien der Meta-Analyse) hat sie im Vergleich eine größere statistische Power. Nur zwei der Studien untersuchten überhaupt selbstangewandte Akupressur.

So verglich eine Studie Frauen mit Dysmenorrhö, die zu Regelbeginn Akupressur an SP6 anwandten mit solchen, die zu entsprechenden Zeiten ruhen sollten [72]. Die Teilnehmerinnen erhielten wie in der vorliegenden Studie eine Einführung in die Akupressur mit der Anweisung der darauf folgenden Selbstbehandlung. Auch das Ergebnis war entsprechend, nach drei Monaten konnte eine signifikante Verbesserung in der Interventionsgruppe gezeigt werden. Bezüglich dieses einen Akupressurpunktes lässt sich eine Bestätigung unserer Ergebnisse ableiten. Unsere Studie liefert zusätzlich Daten für den sechsten Zyklus nach Studienbeginn und ist durch adäquate Randomisierung weniger anfällig für Bias.

Studien zur Wirkung von Akupressur von LR3 (Leber 3) auf Dysmenorrhö

Die Studie einer iranischen Arbeitsgruppe verglich 2010 die Wirkung von selbstangewandter Akupressur von LR3 mit einem Placebo-Punkt [73]. Das Studiendesign war mit dem unseren vergleichbar und nach dem vierten Regelzyklus konnte in der Verumgruppe ein signifikant besserer Wert auf der Andersch-and-Milsom-Skala festgestellt werden. Die Erweiterung unserer Studie besteht in der etwas längeren Studiendauer, der Anwendung der besser vergleichbaren NRS und der Innovation, eine App zu nutzen.

Studien zur Wirkung von Akupressur von LI4 (Dickdarm 4) auf Dysmenorrhö

Eine ähnliche Punktkombination wie in der vorliegenden Studie wurde in einem RCT von 2012 verwendet. Der Punkt LI4 wurde zusammen mit SP6 regelunabhängig durch Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (AL-TENS) behandelt [95]. Diese Intervention wurde mit einer Kontrollgruppe, die AL-TENS an nicht-Akupunkturpunkten erhielt, verglichen. Anhand der NRS und eines weiteren Fragebogens wurde eine signifikante Schmerzlinderung der Interventionsgruppe nach 8 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Unsere Studie bringt den Zusatz der Selbstbehandlung und der zyklusbezogenen Intervention. Aufgrund der deutlichen Unterschiede im Studiendesign scheint ein Vergleich mit unserer Studie schwierig.

6.3 Stärken und Limitationen der Studie

Zu den Stärken der vorliegenden Studien zählen eine klare Hypothese, die genaue Erläuterung aller Zielparameter, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Studienabbrüche (Drop-outs), die Randomisierung ohne wesentliche Baseline-Unterschiede. Mit den von der Cochrane Collaboration im „*risk of bias tool*“ verwendeten Kriterien erfüllt die Studie bis auf Verblindung alle methodischen Qualitätsstandards [96]. Zusätzlich können durch die Fallzahlberechnung und die Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse valide Ergebnisse erzielt werden. Eine weitere Stärke besteht in den hohen Follow-up- und Adhärenz-Raten sowie einer geringen Anzahl an Drop-outs. Hinzu kommt der neuartige Ansatz der App-Nutzung, der insbesondere bei jungen Teilnehmerinnen als nutzerfreundlich empfunden wurde [97].

Das Stakeholder-Engagement [88] resultierte in einer hinsichtlich Durchführbarkeit und Wirksamkeit an die Zielgruppe angepasste Intervention und durch den pragmatischen Ansatz der Studie kann von einer guten Übertragbarkeit auf die Normalversorgung ausgegangen werden.

Die größte Limitation dieser Studie ist, dass die Akupressur nicht verblindet war. Gegen eine Verblindung der Frauen und Wissenschaftler sprach in dieser Studie der Umstand, dass der Schwerpunkt der Studie nicht auf der Messung des spezifischen Effekts lag. Es sollte die Wirksamkeit unter realen Lebensumständen untersucht werden, um eine

bessere Übertragbarkeit zu gewährleisten. Das Ziel war, eine Interventionsgruppe mit einer Gruppe ohne Intervention zu vergleichen, daher war keine Verblindung möglich. Die Erwartungshaltung der Frauen bezüglich der Wirkung der Akupressur unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Da den Frauen aber zu jedem Zeitpunkt der Studie bewusst war, in welcher von beiden Gruppen sie sich befanden, kann dieser Umstand die Ergebnisse beeinflusst haben.

Eine weitere Limitation ist, dass die Diagnose der primären Dysmenorrhö durch Selbstauskunft stattfand. Die Frauen waren mit einem mittleren Alter von 24 Jahren (SD \pm 3,6 Jahre) relativ jung, und damit ist das Auftreten von sekundärer Dysmenorrhö unwahrscheinlich. Auf den Einsatz invasiver Diagnostik zur Objektivierung, wie etwa transvaginaler Sonographie, wurde in der vorliegenden Studie bewusst verzichtet, da aufgrund des pragmatischen Studienansatzes ein Setting gewählt wurde, das möglichst einfach in die Routineversorgung integriert werden kann. Im Rahmen der Einschlussuntersuchung wurde durch einen Fragenkatalog versucht auszuschließen, dass eine sekundäre Dysmenorrhö vorlag. Dies entspricht auch dem üblichen Vorgehen in der medizinischen Praxis.

In der vorliegenden Studie wurden die Akupressur-Punkte entsprechend des üblichen Vorgehens in der Chinesischen Medizin anhand anatomischer Leitstrukturen und der Proportionalmaße aufgesucht [89]. Auf die Detektion der Akupressur-Punkte mittels eines elektronischen Geräts wurde bewusst verzichtet, da in der medizinischen Routine ein solches Gerät nicht verwendet wird und dies dem pragmatischen Studienansatz nicht entsprechen würde.

Als weitere Limitation kann das Fehlen einer Vergleichsintervention angeführt werden.

Mit der NRS wurde ein anerkanntes, valides und reliables Messinstrument zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet [98], das sich aufgrund der weiten Verbreitung sehr gut für den Vergleich mit anderen Studienergebnissen eignet. Dennoch wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass der Einsatz der NRS problematisch sein kann. So ist den Probanden die Bedeutung der Skala nicht immer klar und bedarf zusätzlicher Erklärung [98]. Diesem Umstand konnte bei der Einschlussuntersuchung dadurch Rechnung getragen werden, dass den Frauen die Skala ausführlich vom Studienpersonal erläutert wurde. Bei Missverständnissen konnte die Doktorandin nachhaken, um diese zu

beseitigen. Zu den Folgezeitpunkten füllten die Frauen die Fragbögen jedoch alleine aus, sodass nicht sichergestellt werden konnte, dass die Frauen ausreichend in der Lage waren, ihre Selbstwahrnehmung in Form von Werten auf die NRS zu übertragen. Als Schwierigkeit kam hinzu, dass sie gedanklich einen Mittelwert aus mehreren NRS-Werten bilden mussten. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Frauen die NRS nicht akkurat benutzten. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die Messung von Schmerzverläufen fehleranfällig sein kann, wenn die Patienten nicht mit ihren Werten aus der Vorbefragung konfrontiert werden [98]. Somit besteht die Möglichkeit, dass hierdurch die Einschätzung der Schmerzintensität negativ beeinflusst wurde. Eine persönliche Betreuung auch zu den späteren Erhebungszeitpunkten hätte einen sehr großen zusätzlichen Aufwand bedeutet, auf den verzichtet wurde. Die Verständnisproblematik wird vorwiegend bei der visuellen Analogskala (VAS) beschrieben, die NRS scheint etwas weniger fehleranfällig zu sein [98].

Die in dieser Studie verwendete Skala zur Körperselbstwirksamkeit wurde 2013 mit 1054 Probanden validiert und zeigt vergleichbar gute psychometrische Kennwerte, wie andere fachgebietsspezifische Selbstwirksamkeitsskalen [91]. In der vorliegenden Studie hat sich herausgestellt, dass sich dieser Parameter während aller Erhebungszeitpunkte kaum verändert hat. Die Werte beider Gruppen bewegten sich auf dem Niveau der Validierungsprobanden.

Man hätte erwarten können, dass eine Reduktion der Schmerzen auch die Überzeugung steigert, kritische Gesundheitssituationen aus eigener Kraft besser bewältigen zu können. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein.

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass die allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung möglicherweise nicht gut geeignet ist für den Einsatz bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen [93]. Eventuell gilt dies auch für die Körperselbstwirksamkeit. Es existieren bereits Fragebögen, um speziell die Selbstwirksamkeit bei chronischen Schmerzpatienten zu messen [99], vielleicht könnten damit spezifischere Aussagen getroffen werden.

Die gesamte Datenerhebung erfolgte durch Selbstauskunft. Grundsätzlich erhöht sich dadurch das Risiko für falsche Angaben. Eine sicherere Form der Datenerhebung als die Selbstauskunft war in diesem Fall nicht möglich, da in dieser Studie ausschließlich subjektiv wahrgenommene Daten erhoben wurden. Die verwendeten Fragebögen sind,

wie bereits erläutert, validiert und die jeweiligen Daten nicht objektiv messbar, somit wurde der Weg mit der geringsten Fehleranfälligkeit gewählt. Da die Fragen bewusst einfach gehalten waren, sollte es den Frauen kaum größere Mühe bereitet haben, die Beantwortung wahrheitsgemäß durchzuführen, sodass im Allgemeinen von einer validen Befragung ausgegangen werden kann. Es lässt sich aber nicht ausschließen, dass einzelne Frauen bewusst oder unbewusst nicht zutreffende Antworten gegeben haben.

Eine weitere Quelle für Bias stellt die Tatsache dar, dass Frauen der Kontrollgruppe nicht überprüft wurden, ob sie Akupressurübungen durchführten. Sie hätten diese bei einer bekannten Frau der Interventionsgruppe lernen können. Dieses Risiko sollte durch Einschlusseinzelgespräche minimiert werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass einzelne Frauen der Kontrollgruppe Akupressurübungen durchführten und so die Ergebnisse beeinflussten.

Die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe unterschieden sich bei Baseline nur in wenigen Punkten relevant für das Outcome. Die Frauen der Interventionsgruppe waren häufiger in einer festen Partnerschaft. Dies könnte sich positiv auf den Schmerzverlauf der Interventionsgruppe ausgewirkt haben, da eine feste Partnerschaft protektiv gegen Dysmenorrhö wirkt [16]. Hormonelle Verhütungsmittel wurden bei Baseline häufiger von Frauen der Kontrollgruppe eingenommen. Da hormonelle Verhütungsmittel Dysmenorrhö lindern können [16], würde dies einen positiven Effekt auf den Schmerzverlauf der Kontrollgruppe und somit zu Ungunsten der Intervention erwarten lassen.

Neben der Werbung auf den Hochschulcampi und E-mail-Verteiler wurde durch Werbung in der U-Bahn und über Facebook versucht eine Vielfalt an Frauen anzusprechen und in die Studie einzuschließen. Dennoch war der Anteil der Frauen, die einen Hochschulabschluss hatten oder diesen anstrebten deutlich höher (25,3%) als in der Normstichprobe¹ der gleichen Altersklasse (17,2%) [100]. Dies könnte daran liegen, dass Personen mit höherem Bildungsniveau aktiver für die Verbesserung ihrer Gesundheit einsetzen als andere [101], und sie eine höhere Motivation haben an Studien teilzunehmen. Außerdem sind Akademikerinnen häufiger mit wissenschaftlicher Arbeit konfrontiert und könnten daher möglicherweise ein besseres Verständnis für den Sinn einer Studienteilnahme entwickeln.

¹ Bundesdurchschnitt 2015

Der Anteil der Frauen mit Migrationshintergrund liegt mit 16,7% deutlich niedriger im Vergleich zur Normstichprobe², der bei Frauen zwischen 18 und 34 Jahren bei 25,0% liegt [102]. Dieser Unterschied könnte in höheren Teilnahmebarrieren bei Menschen mit Migrationshintergrund liegen, wie etwa Unwissen, Misstrauen gegenüber der Wissenschaft, generelle Angst vor Behörden und sprachliche Barrieren [103]. Möglicherweise unterscheidet sich die physische und psychische Gesundheit von Menschen mit von Menschen ohne Migrationshintergrund [104]. Die genannten Unterschiede mindern die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung.

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass die Schmerzreduktion am primären Endpunkt (nach 3 Monaten) signifikant ist, bis zum Studienende (nach 6 Monaten) jedoch noch weiter deutlich zunimmt und dann klinisch relevant ist. Da bis zum zweiten Studienzyklus sowohl die Frauen der Interventions- als auch der Kontrollgruppe eine Reduktion der Schmerzen erfuhren, ist eine mögliche Hypothese, dass ein Teil der Schmerzabnahme durch die gezielte Wahrnehmung und Beschreibung der Symptome begründet ist. Dies ist in der Literatur als attention Bias beschrieben [105]. Die Tatsache, dass die Schmerzdifferenz zwischen den beiden Gruppen nach 3 Monaten weiter zunimmt, spricht für die Wirksamkeit der Akupressur. Die reduzierte Medikamenteneinnahme bei den Frauen der Interventionsgruppe im Verlauf der Studie ist in Übereinstimmung mit der Schmerzreduktion. Die Annahme, dass eine Linderung der Symptome der Dysmenorrhö zu signifikant geringeren Fehlzeiten und damit zu geringeren ökonomischen Einbußen führt, konnten wir mit dieser Studie nicht bestätigen. Ein Grund hierfür mögen die sehr niedrigen Fehlzeiten zu Baseline sein.

Die Studienadhärenz der Frauen war überdurchschnittlich gut, im 6. Regelzyklus übten noch 67,6% mit uneingeschränkter Adhärenz, während in diesem Zeitraum üblicherweise 50% der Studienteilnehmer die Übungen abbrechen [106]. Die Adhärenz der Frauen nahm im Studienverlauf stetig ab. Dies lag daran, dass die Häufigkeit der Übungseinheiten abnahm. Eine gewisse Abnahme der Adhärenz über einen längeren Studienzeitraum ist durchaus üblich [107]. Da die Schmerzen jedoch trotz abnehmender Übehäufigkeit gelindert wurden, könnte man in Betracht ziehen, dass bereits eine geringere Übefrequenz ausreicht, um eine signifikante Schmerzreduktion zu erzielen.

² Bundesdurchschnitt 2014

Die Inzidenz unerwünschter Therapiewirkungen (22, davon 22,7% Kreislaufprobleme, 18,2% Hämatome und je 13,6% Zyklusunregelmäßigkeiten, Druckschmerz und Schmerzzunahme) sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (3, Nasenoperation, Operation des Hüftkopfes und Schwindel) war sehr gering. Ein Zusammenhang mit der Studienteilnahme konnte bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen jeweils ausgeschlossen werden konnte. Somit ist auf der Grundlage der vorliegenden Studiendaten selbstangewandte Akupressur bei Dysmenorrhö als sicher anzusehen. Keine Studie des Cochrane Reviews von 2016 gab unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen zu Akupressur bei Dysmenorrhö an [59], sodass die vorliegende Studie einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der Therapiesicherheit leistet.

In der vorliegenden Studie wurden die Punkte SP6, LI4 und LR3 angewendet, diese waren in einem internationalen Expertenkonsensus unter den Gesichtspunkten der Praktikabilität und Wirksamkeit ausgewählt worden. Bisher konnte in keiner Studie die Wirksamkeit selbstangewandter, App-basierter Akupressur von SP6, LI4 und LR3 nachgewiesen werden. In keiner Studie des systematischen Cochrane Reviews von 2016 wurde diese Punktkombination verwendet; in den sechs Studien, die selbstangewandte Akupressur untersuchten, wurde nur in einer mehr als ein Punkt verwendet. Durch Anwendung der oben genannten Punkte konnte eine signifikante Verbesserung der Dysmenorrhö gegenüber der Kontrollgruppe erzielt werden, die nicht nur durch den primären Zielparameter gezeigt, sondern auch zusätzlich durch die Nebenzielparameter unterstützt werden konnte. Somit scheint diese Punktkombination wirksam zu sein. Ob die Akupressur aller drei Punkte notwendig sind, kann mit dieser Studie nicht beantwortet werden.

Aufgrund der Unterstützungsmöglichkeiten der Intervention und der vereinfachten Datenerhebung wurde diese Studie mithilfe einer Smartphone-App durchgeführt. Die ständige Verfügbarkeit der Übungsanleitung sowie der Fragebögen ermöglichte den Frauen maximale Flexibilität. Durch die digitale Datenerhebung konnte auf zeitaufwendige Dateneingabe verzichtet werden. Ein weiterer Vorteil könnte eine mögliche Reduktion des Recall-Bias sein. Eine Smartphone-App kam in keiner Studie des Cochrane Reviews zum Einsatz [59].

6.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Studie war mit dem Protokoll der Kontrolle (Standardversorgung ohne Vergleichsintervention), einem Setting das leicht in die Routineversorgung übertragbar ist und patientenrelevanten Ergebnisparametern als pragmatische Studie angelegt mit dem Ziel eine höhere externe Validität zu erreichen als das in einer klassisch kontrollierten Studie möglich wäre [108].

Ziel einer pragmatischen Ausrichtung ist eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation. Als Nachteil ist zu nennen, dass die Gefahr, dass therapieunabhängige Einflüsse die Ergebnisse verfälschen, größer ist als in einem klassischen Studiendesign [108].

Die Studie schloss Frauen im Alter von 18-34 Jahren ein, im Durchschnitt waren die Frauen 24 Jahre alt. Über Frauen, die jünger als 18 Jahre oder älter als 34 Jahre sind, kann keine Aussage getroffen werden. Die Prävalenz von Dysmenorrhö ist möglicherweise bei den Frauen unter 18 höher [1], der Einschluss dieser Frauen hätte jedoch aufgrund der notwendigen Einwilligung der Erziehungsberechtigten einen organisatorischen Mehraufwand dargestellt.

In der vorliegenden Studie wurde die Akupressur ausschließlich in Selbstanwendung durchgeführt und zeigte nur wenige Nebenwirkungen mit jeweils moderaten Beeinträchtigungen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine Therapie in dieser Form dauerhaft mit geringen Nebenwirkungen angewandt werden kann.

Frauen, die an Dysmenorrhö leiden und mit den bestehenden Therapiemöglichkeiten zufrieden sind, hatten vermutlich wenig Motivation, an der vorliegenden Studie teilzunehmen [97]. Demnach fand diesbezüglich möglicherweise eine Selektion der Teilnehmerinnen statt. Die Möglichkeit der selbstständigen Einflussnahme auf die eigene Gesundheit, wie sie die selbstangewandte Akupressur bietet, kann besonders für diese Frauen attraktiv sein. Aufgrund der geringen Kosten ist die Therapie außerdem besonders gut für Patientinnen mit geringem Budget geeignet.

In der vorliegenden Studie haben 89,6% der Frauen Abitur. Eine Limitation der Übertragbarkeit stellen der hohe Anteil gebildeter Teilnehmerinnen und der geringe Anteil an Teilnehmerinnen mit Migrationshintergrund dar. Daher ist es vorstellbar, dass dieser Unterschied unserer Studienpopulation zur Allgemeinbevölkerung die Übertragbarkeit

der Studienergebnisse limitiert. Insgesamt kann man aber davon ausgehen, dass die positiven Ergebnisse zumindest auf Frauen in weiten Teilen unserer Gesellschaft übertragbar sind.

6.5 Implikationen

Primäre Dysmenorrhö ist aufgrund der hohen Prävalenz und der Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Frauen ein wichtiges Forschungsgebiet. Konservative Behandlungsformen gehen häufig mit Nebenwirkungen einher, aus diesem Grund sollten komplementärmedizinische Verfahren wie Akupressur und Akupunktur in Betracht gezogen werden. Demgegenüber steht nur eine geringe Zahl von qualitativ hochwertigen Studien. Weitere Studien sind nötig, sollten allerdings folgende Aspekte beachten.

So sollten zukünftige Studien Akupressur in der Langzeitanwendung untersuchen (>6 Monaten). Aus unserer Studie bleibt die Frage offen, ob die Reduktion der Schmerzen über 6 Monate hinaus verbessert werden kann. Interessant wäre auch ob die Adhärenz sich über einen längerer Follow-up Zeitraum verändert. Außerdem sollte ein speziellerer Fragebogen verwendet werden, der noch genauer auf die Veränderung der Körperselbstwirksamkeit bei chronischen Schmerzen eingeht.

Die Erfassung der Fehlzeiten sollte auch in künftigen Studien erfolgen, da somit eine Evaluation der ökonomischen Gesichtspunkte möglich ist. Eine präzisere Erfassung über die Stundenzahl der Arbeitsunfähigkeit wäre wünschenswert, sodass bereits geringere Unterschiede messbar wären, als das in unserer Studie möglich war.

Weitere Studien sollten jugendliche Frauen einschließen, da diese möglicherweise besonders betroffen sind und es bisher wenige Studien mit Minderjährigen gibt.

Weiterführende Studien sollten Gruppen unterschiedlicher Therapieintensität vergleichen, um über die Dosis-Wirkungs-Beziehung Auskunft geben zu können. Es besteht die Möglichkeit, dass eine intensivere Therapie als in der vorliegenden Studie bessere Ergebnisse erzielen könnte. Ebenso könnte bereits eine geringere Intensität ausreichen, um den gleichen Effekt zu erzielen

6.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die durchgeführte selbstangewandte Akupressur im Vergleich zur Normalversorgung die durchschnittliche Schmerzintensität der Dysmenorrhö ab dem 3. Regelzyklus signifikant und ab dem 6. Regelzyklus klinisch relevant reduzieren konnte. Weitere Parameter, wie die stärkste Schmerzintensität, Schmerzdauer und die Medikamenteneinnahme, unterstützen diesen Effekt. Eine Verringerung der Fehlzeiten aufgrund der primären Dysmenorrhö konnte nicht statistisch gesichert werden. Mithilfe des pragmatischen Ansatzes war das Ziel der vorliegenden Studie, eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse in die medizinische Praxis zu erreichen. Bezüglich der Gesichtspunkte der primären Analyse, des Protokolls der Kontrolle und der Erhebung der Zielparameter wurde dies erreicht.

Um den spezifischen Effekt der Akupressur untersuchen, sind Studien mit einem Sham-Akupressur-kontrollierten Design notwendig.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	18
Abbildung 2: LR3 (Le 3).....	23
Abbildung 3: SP6 (Mi 6).....	23
Abbildung 4: LI4 (Di 4).....	23
Abbildung 5: NRS	26
Abbildung 6: Studieneinschlüsse und -abbrüche.....	35
Abbildung 7: durchschnittliche Schmerzintensität.....	41
Abbildung 8: stärkste Schmerzintensität.....	43
Abbildung 9: Schmerzdauer	44
Abbildung 10: Responder Rate.....	45
Abbildung 11: Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme	47
Abbildung 12: Medikamenteneinnahme pro Regelzyklus	48
Abbildung 13: Therapiezufriedenheit	49
Abbildung 14: Ausreichende Therapieadhärenz.....	50
Abbildung 15: Adhärenz des jeweiligen Zyklus.....	51
Abbildung 16: subjektive Wahrnehmung der Änderung der Dysmenorrhö	72
Abbildung 17: Fehltage.....	73
Abbildung 18: BEE	74

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
Tabelle 2: Beschreibung der Akupressur in der App	24
Tabelle 3: Datenerhebung	28
Tabelle 4: Soziodemographische Baselinecharakteristika.....	37
Tabelle 5: Baselinecharakteristika	38
Tabelle 6: durchschnittliche Schmerzintensität.....	40
Tabelle 7: Stärkste Schmerzintensität	42
Tabelle 8: Schmerzdauer	43
Tabelle 9: Responder-Rate.....	45
Tabelle 10: Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme.....	46
Tabelle 11: Medikamenteneinnahme pro Regelzyklus	47
Tabelle 12: Veränderung der Dysmenorrhö	49
Tabelle 13: Unerwünschte Therapiewirkungen.....	52
Tabelle 14: Akupunkturpunkte zur Behandlung primärer Dysmenorrhö	71
Tabelle 15: Variablen zur Analyse der Adhärenz.....	71
Tabelle 16: Fehltage.....	72
Tabelle 17: Körperselbstwirksamkeit	73
Tabelle 18: Jeweilige Adhärenz des gesamten Zyklus	74

9. Literaturverzeichnis

1. Latthe P Fau - Latthe, M., et al., *WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity*. (1471-2458 (Electronic)).
2. Iacovides, S., I. Avidon, and F.C. Baker, *What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review*. (1460-2369 (Electronic)).
3. Dawood, M.Y., *Dysmenorrhea*. Clin Obstet Gynecol, 1990. 33(1): p. 168-78.
4. Gätje, R., *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2011: Thieme.
5. Pschyrembel, W., 1901-1987, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 2011: de Gruyter.
6. Kai J. Bühling, W.F., *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe* Vol. 2. Aufl. . 2009: München Elsevier, Urban & Fischer. 36.
7. Klein Jr Fau - Litt, I.F. and I.F. Litt, *Epidemiology of adolescent dysmenorrhea*. (0031-4005 (Print)).
8. Latthe Pm Fau - Champaneria, R., et al., *Dysmenorrhoea. LID - 0813 [pii] Epidemiology of adolescent dysmenorrhea*. (1752-8526 (Electronic)).
9. Robertson, C., *Differential diagnosis of lower abdominal pain in women of childbearing age*. (1088-5471 (Print)).
10. Smith Ca Fau - Zhu, X., et al., *Acupuncture for primary dysmenorrhoea*. (1469-493X (Electronic)).
11. Andersch B Fau - Milsom, I. and I. Milsom, *An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea*. (0002-9378 (Print)).
12. Balbi C Fau - Musone, R., et al., *Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea*. (0301-2115 (Print)).
13. French, L., *Dysmenorrhea*. (0002-838X (Print)).
14. Dawood My Fau - Ramos, J. and J. Ramos, *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized crossover comparison with placebo TENS and ibuprofen*. (0029-7844 (Print)).
15. Burton Wn Fau - Morrison, A., A.I. Morrison A Fau - Wertheimer, and A.I. Wertheimer, *Pharmaceuticals and worker productivity loss: a critical review of the literature*. (1076-2752 (Print)).
16. Latthe P Fau - Mignini, L., et al., *Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review*. (1756-1833 (Electronic)).
17. Harel, Z., *Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management*. (1083-3188 (Print)).
18. Breckwolddt, M.M., Gerhard, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 5. 2008, Stuttgart: Thieme.
19. Chan, W.Y. and J.C. Hill, *Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrhoeic and dysmenorrhoeic subjects*. Prostaglandins, 1978. 15(2): p. 365-75.
20. Rees, M.C., et al., *Prostaglandins in menstrual fluid in menorrhagia and dysmenorrhoea*. Br J Obstet Gynaecol, 1984. 91(7): p. 673-80.
21. Lefebvre, G., et al., *Primary dysmenorrhea consensus guideline*. J Obstet Gynaecol Can, 2005. 27(12): p. 1117-46.
22. French, L., *Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment*. Paediatr Drugs, 2008. 10(1): p. 1-7.
23. Zahradnik, H.P., A. Hanjalic-Beck, and K. Groth, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review*. Contraception, 2010. 81(3): p. 185-96.
24. Marjoribanks, J., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD001751.
25. Zhang, W.Y. and A. Li Wan Po, *Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105(7): p. 780-9.

26. Gagua, T., B. Tkeshelashvili, and D. Gagua, *Primary dysmenorrhoea-leading problem of adolescent gynecology (review)*. Georgian Med News, 2012(207): p. 7-14.
27. Winkler, U.H., H. Ferguson, and J.A. Mulders, *Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol*. Contraception, 2004. 69(6): p. 469-76.
28. Davis, A.R., et al., *Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial*. Obstet Gynecol, 2005. 106(1): p. 97-104.
29. Osayande, A.S. and S. Mehulic, *Diagnosis and initial management of dysmenorrhea*. (1532-0650 (Electronic)).
30. Wong, C.L., et al., *Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD002120.
31. Proctor, M.L., et al., *Behavioural interventions for primary and secondary dysmenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD002248.
32. Proctor, M.L., et al., *Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): p. CD002123.
33. Wang, S.F., J.P. Lee, and H.L. Hwa, *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary dysmenorrhea*. Neuromodulation, 2009. 12(4): p. 302-9.
34. Schmincke, C., *Chinesische Medizin für die westliche Welt*. 2007: Springer-Medizin-Verl.
35. Stux, G., 1948-, *Akupressur und Moxibustion*. 1985: Bergmann.
36. Zhu, H., *Acupoints Initiate the Healing Process*. (1933-6586 (Print)).
37. Rudolph, P.T., *Verständnis und Ausübung der Akupunktur in der ärztlichen Versorgung in Deutschland – eine repräsentative Umfragestudie*, in *Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie*. 2008, Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin: Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.
38. Chernyak, G.V. and D.I. Sessler, *Perioperative acupuncture and related techniques*. (0003-3022 (Print)).
39. Kagitani, F., H. Uchida S Fau - Hotta, and H. Hotta, *Afferent nerve fibers and acupuncture*. (1872-7484 (Electronic)).
40. Gao, P., et al., *Acupuncture: Emerging evidence for its use as an analgesic (Review)*. (1792-0981 (Print)).
41. Liu, J.L., et al., *Effects of repeated electroacupuncture on beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone levels in the hypothalamus and pituitary in rats with chronic pain and ovariectomy*. (1672-0415 (Print)).
42. Meng, A.C.-L., 1945-, *TCM in Prävention und Therapie*. 2011: Maudrich.
43. AWMF. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l.pdf 2010 [cited 2013 20.03.].
44. AWMF. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf 2012 [cited 2013 20.03.].
45. AWMF. *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention__Diagnostik__Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf 2010 [cited 2013 20.03.].
46. Zhang, X. *Acupuncture: review and analysis of controlled clinical trials*. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42414/1/9241545437.pdf> [cited 2013 20.03.].
47. Linde, K., et al., *[The use of complementary and alternative therapies in Germany - a systematic review of nationwide surveys]*. (1661-4127 (Electronic)).

48. Vickers, A.J., et al., *Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis*. (1538-3679 (Electronic)).
49. Yuan, J., et al., *Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review*. (1528-1159 (Electronic)).
50. Melchart, D., et al., *Acupuncture for idiopathic headache*. (1469-493X (Electronic)).
51. Berman, B.M., et al., *Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial*. (1539-3704 (Electronic)).
52. Vas, J., et al., *Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial*. (1756-1833 (Electronic)).
53. Witt, C., et al., *Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial*. (1474-547X (Electronic)).
54. Molsberger A., D.H.-C., Krämer J et al. *GERAC-Akupunktur-Studien: Modellvorhaben zur Beurteilung der Wirksamkeit*. 2002. Dtsch Arztebl 2002; 99: A 1819–1824 [Heft 26].
55. Munstedt, K., et al., *Complementary and alternative medicine (CAM) in obstetrics and gynaecology: a survey of office-based obstetricians and gynaecologists regarding attitudes towards CAM, its provision and cooperation with other CAM providers in the state of Hesse, Germany*. (1432-0711 (Electronic)).
56. Munstedt, K., et al., *Use of complementary and alternative medicine in departments of obstetrics in Germany*. *Forsch Komplementmed*, 2009. 16(2): p. 111-6.
57. Ernst, E., M.S. Lee, and T.Y. Choi, *Acupuncture in obstetrics and gynecology: an overview of systematic reviews*. *Am J Chin Med*, 2011. 39(3): p. 423-31.
58. Cho, S.H. and E.W. Hwang, *Acupressure for primary dysmenorrhoea: a systematic review*. *Complement Ther Med*, 2010. 18(1): p. 49-56.
59. Smith, C.A., et al., *Acupuncture for dysmenorrhoea*. 2016(1469-493X (Electronic)).
60. Gardulf, A. and U. Nicolay, *Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies*. (1528-4050 (Print)).
61. Kuo, C.C., F.-M. Lin Cc Fau - Tsai, and F.M. Tsai, *Effectiveness of empowerment-based self-management interventions on patients with chronic metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis*. (1741-6787 (Electronic)).
62. Crawford, C., T. Lee C Fau - May, and T. May, *Physically oriented therapies for the self-management of chronic pain symptoms*. (1526-4637 (Electronic)).
63. Hsieh, L.L., et al., *Effect of acupressure and trigger points in treating headache: a randomized controlled trial*. (0192-415X (Print)).
64. Hsieh, L.L., et al., *A randomized controlled clinical trial for low back pain treated by acupressure and physical therapy Treatment of low back pain by acupressure and physical therapy: randomised controlled trial*. (0091-7435 (Print)).
65. Hsieh, L.L., et al., *Treatment of low back pain by acupressure and physical therapy: randomised controlled trial*. (1756-1833 (Electronic)).
66. Song, H.J., et al., *Effect of self-acupressure for symptom management: A systematic review*. (1873-6963 (Electronic)).
67. Xue Cc Fau - Zhang, C.S., et al., *Semi-self-administered ear acupressure for persistent allergic rhinitis: a randomised sham-controlled trial*. (1534-4436 (Electronic)).
68. Lee, K.C., et al., *Effectiveness of acupressure on pruritus and lichenification associated with atopic dermatitis: a pilot trial*. (1759-9873 (Electronic)).
69. Dibble, S.L., et al., *Acupressure for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized clinical trial*. (1538-0688 (Electronic)).
70. Maa, S.H., M. Gauthier D Fau - Turner, and M. Turner, *Acupressure as an adjunct to a pulmonary rehabilitation program*. (0883-9212 (Print)).
71. Maa, S.H., et al., *Self-administered acupressure reduces the symptoms that limit daily activities in bronchiectasis patients: pilot study findings*. (0962-1067 (Print)).

72. Wong, C.L., H.M. Lai Ky Fau - Tse, and H.M. Tse, *Effects of SP6 acupressure on pain and menstrual distress in young women with dysmenorrhea*. (1873-6947 (Electronic)).
73. Bazarganipour, F., et al., *A randomized clinical trial of the efficacy of applying a simple acupressure protocol to the Taichong point in relieving dysmenorrhea*. (1879-3479 (Electronic)).
74. Pouresmail, Z. and R. Ibrahimzadeh, *Effects of acupressure and ibuprofen on the severity of primary dysmenorrhea*. (0255-2922 (Print)).
75. Gharloghi, S., et al., *The effects of acupressure on severity of primary dysmenorrhea*. (1177-889X (Electronic)).
76. Chen, H.M. and C.H. Chen, *Effects of acupressure at the Sanyinjiao point on primary dysmenorrhoea*. (0309-2402 (Print)).
77. Mohamud, A.
http://www.comscore.com/ger/Insights/Press_Releases/2012/12/48_Prozent_der_deutschen_Mobilebesitzer_nutzen_Smartphones. 2013 [cited 2013 14.11.].
78. Bastawrous, A. and M.J. Armstrong, *Mobile health use in low- and high-income countries: an overview of the peer-reviewed literature*. (1758-1095 (Electronic)).
79. Glynn Lg Fau - Hayes, P.S., et al., *SMART MOVE - a smartphone-based intervention to promote physical activity in primary care: study protocol for a randomized controlled trial*. (1745-6215 (Electronic)).
80. Kirwan M Fau - Vandelanotte, C., et al., *Diabetes self-management smartphone application for adults with type 1 diabetes: randomized controlled trial*. (1438-8871 (Electronic)).
81. Kristjansdottir Ob Fau - Fors, E.A., et al., *A smartphone-based intervention with diaries and therapist-feedback to reduce catastrophizing and increase functioning in women with chronic widespread pain: randomized controlled trial*. (1438-8871 (Electronic)).
82. Pellegrini Ca Fau - Duncan, J.M., et al., *A smartphone-supported weight loss program: design of the ENGAGED randomized controlled trial*. (1471-2458 (Electronic)).
83. Valdivieso-Lopez E Fau - Flores-Mateo, G., et al., *Efficacy of a mobile application for smoking cessation in young people: study protocol for a clustered, randomized trial*. (1471-2458 (Electronic)).
84. Carter Mc Fau - Burley, V.J., et al., *Adherence to a smartphone application for weight loss compared to website and paper diary: pilot randomized controlled trial*. (1438-8871 (Electronic)).
85. Pfaeffli L Fau - Maddison, R., et al., *Measuring physical activity in a cardiac rehabilitation population using a smartphone-based questionnaire*. (1438-8871 (Electronic)).
86. Palmier-Claus Je Fau - Ainsworth, J., et al., *The feasibility and validity of ambulatory self-report of psychotic symptoms using a smartphone software application*. (1471-244X (Electronic)).
87. Zwarenstein, M., et al., *Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement*. (1756-1833 (Electronic)).
88. Blodt S Fau - Schutzler, L., et al., *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*. (1745-6215 (Electronic)).
89. Steveling, H.-U.H.A., *Praxis-Lehrbuch Akupunktur*. 2010, Stuttgart: Hippokrates.
90. Huskisson E, S.J., *Handbuch psychosozialer Meßinstrumente - ein Kompendium für epidemiologische und klinische Forschung zu chronischer Krankheit*. 1993, Göttingen: Hofgrefe.
91. Schutzler, L. and C.M. Witt, *Body-Efficacy Expectation: Assessment of Beliefs concerning Bodily Coping Capabilities with a Five-Item Scale*. (1741-427X (Print)).
92. Schenk, L., et al., *[A basic set of indicators for mapping migrant status. Recommendations for epidemiological practice]*. (1436-9990 (Print)).
93. Kendrick, D.B. and T.D. Strout, *The minimum clinically significant difference in patient-assigned numeric scores for pain*. (0735-6757 (Print)).
94. Chen, M.N., C.-F. Chien Lw Fau - Liu, and C.F. Liu, *Acupuncture or Acupressure at the Sanyinjiao (SP6) Acupoint for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Meta-Analysis*. (1741-427X (Print)).

95. Wu, L.L., C.F. Su Ch Fau - Liu, and C.F. Liu, *Effects of noninvasive electroacupuncture at Hegu (LI4) and Sanyinjiao (SP6) acupoints on dysmenorrhea: a randomized controlled trial.* (1557-7708 (Electronic)).
96. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, G.S.e. Higgins JPT, Editor., The Cochrane Collaboration, 2011.
97. Susanne Blödt, C.W., Christine Holmberg, *Women's reasons for participation in a clinical trial for menstrual pain: a qualitative study.* BMJ Open 2016;6e012592, 2016.
98. Williamson, A. and B. Hoggart, *Pain: a review of three commonly used pain rating scales.* (0962-1067 (Print)).
99. Nicholas, M.K., *The pain self-efficacy questionnaire: Taking pain into account.* (1090-3801 (Print)).
100. Bundesamt, S. *Bildungsstand der Bevölkerung 2015.* 2015.
101. Andreas Mielck, M.L., Martin Siegel, Katharina Korber *Wirksame Bildungsinvestitionen Folgen unzureichender Bildung für die Gesundheit.* 2012.
102. Bundesamt, S., B.i.-P.-Z. Auskunftsdienst, and Wiesbaden, *Bevölkerung 2014 nach detailliertem Migrationsstatus, Altersjahren und Geschlecht*, S.v. Eisenhart-Rothe, Editor. 2016.
103. Reiss, K., et al., *[Identification and sampling of people with migration background for epidemiological studies in Germany].* (1439-4421 (Electronic)).
104. Walter, U., et al., *[Health and health care of migrants with particular regard to addiction].* (0028-2804 (Print)).
105. Sharpe, L., A. Johnson, and B.F. Dear, *Attention bias modification and its impact on experimental pain outcomes: Comparison of training with words versus faces in pain.* (1532-2149 (Electronic)).
106. Linke, S.E., G.J. Gallo Lc Fau - Norman, and G.J. Norman, *Attrition and adherence rates of sustained vs. intermittent exercise interventions.* (1532-4796 (Electronic)).
107. Zhang, Z., et al., *Adherence reporting in randomized controlled trials.* (1740-7753 (Electronic)).
108. Witt C, T.A., Wegscheider K., *Comparative Effectiveness Research: Externer Validität auf der Spur.* Deutsches Ärzteblatt, 2011;108(46):A2468-2474. , 2011. 46.
109. Yang, H., et al., *Systematic review of clinical trials of acupuncture-related therapies for primary dysmenorrhea.* (1600-0412 (Electronic)).
110. Cho, S.H. and E.W. Hwang, *Acupuncture for primary dysmenorrhoea: a systematic review.* (1471-0528 (Electronic)).
111. Chung, Y.C., M.-L. Chen Hh Fau - Yeh, and M.L. Yeh, *Acupoint stimulation intervention for people with primary dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized trials.* (1873-6963 (Electronic)).

10. Anhang

Tabelle 14: Akupunkturpunkte zur Behandlung primärer Dysmenorrhö

Punkte des Milz-Meridians	SP4, SP6, SP8, SP10
Punkte des Blasen-Meridians	BL18, BL20, BL31, BL32, BL33, BL66
Punkte des Nieren-Meridians	ST25, ST30, ST36
Punkte des Konzeptionsgefäßes	CV2, CV3, CV4, CV6, CV8
Punkte des Perikard-Meridians	PC6
Punkte des Leber-Meridian	LR3
Punkte des Dickdarm-Meridian	LI4
Punkte des Lenkergefäßes	GV20
Punkte des Gallenblasen-Meridians	GB41
Punkte des Dünndarm-Meridians	SI2, SI3

[109-111].

Tabelle 15: Variablen zur Analyse der Adhärenz

Tag mit voller Adhärenz	Tag mit Dysmenorrhö und durchgeführter Akupressur durch oder Tag ohne Dysmenorrhö
Regelzyklus mit ausreichender Adhärenz	die Anzahl der Tage mit voller Adhärenz ist mindestens so groß, wie die Anzahl der schmerzhaften Tage
Prämenstruelle Adhärenz	Frau führte vor der Regel Akupressur durch (egal wie lang und wie häufig)
Regelzyklus mit guter Adhärenz	Regelzyklus mit ausreichender Adhärenz ohne prämenstruelle Adhärenz
Regelzyklus mit uneingeschränkter Adhärenz	Regelzyklus mit ausreichender Adhärenz und prämenstrueller Adhärenz
Regelzyklus mit eingeschränkter Adhärenz	Regelzyklus mit Adhärenz, die nicht die Kriterien der guten Adhärenz erfüllt
Volle Studienadhärenz	Alle Regelzyklen mit voller Adhärenz

Tabelle 16: Fehltage zu den vier Messzeitpunkten

Fehltage (Tage)	Akupressur adj. MW (95% KI)	Kontrolle adj. MW (95% KI)	p-Wert
1.Zyklus	0,3 (0,2;0,4)	0,3 (0,2;0,4)	0,4967
2.Zyklus	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,1;0,3)	0,8539
3.Zyklus	0,3 (0,2;0,4)	0,3 (0,2;0,4)	0,8700
6.Zyklus	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0,2;0,3)	0,2497

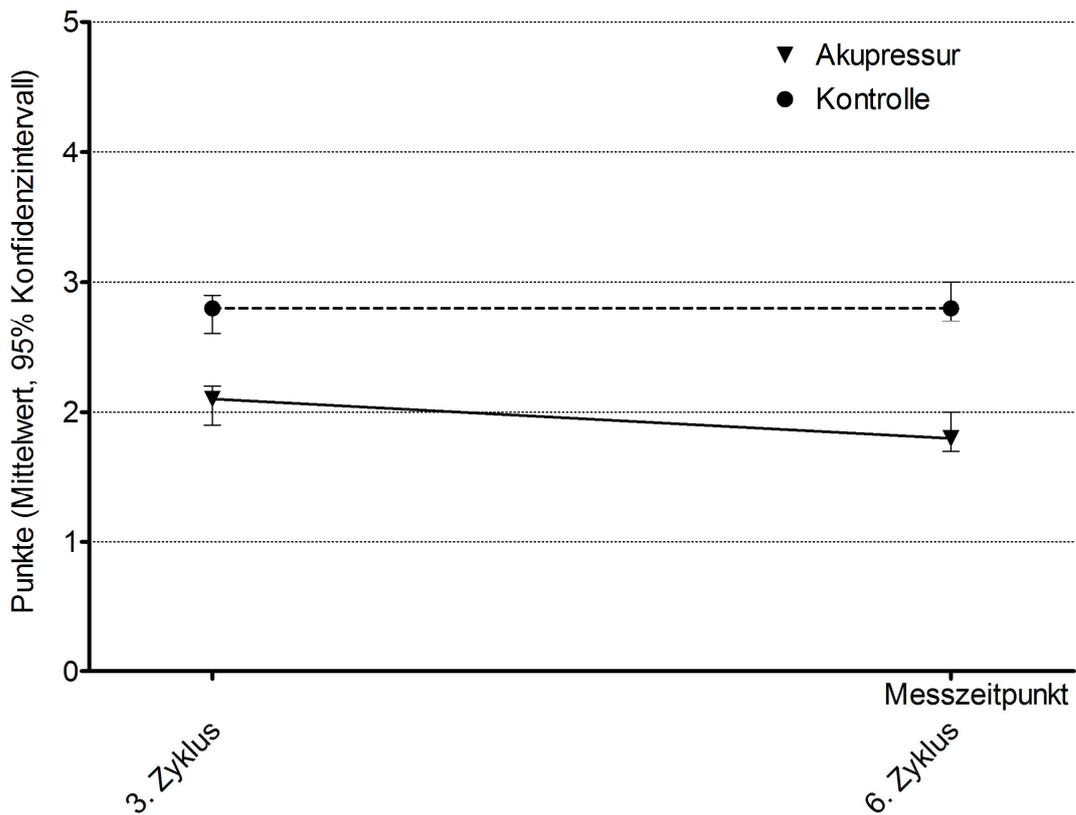


Abbildung 16: subjektive Wahrnehmung der Änderung der Dysmenorrhö (3. und 6. Zyklus; Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

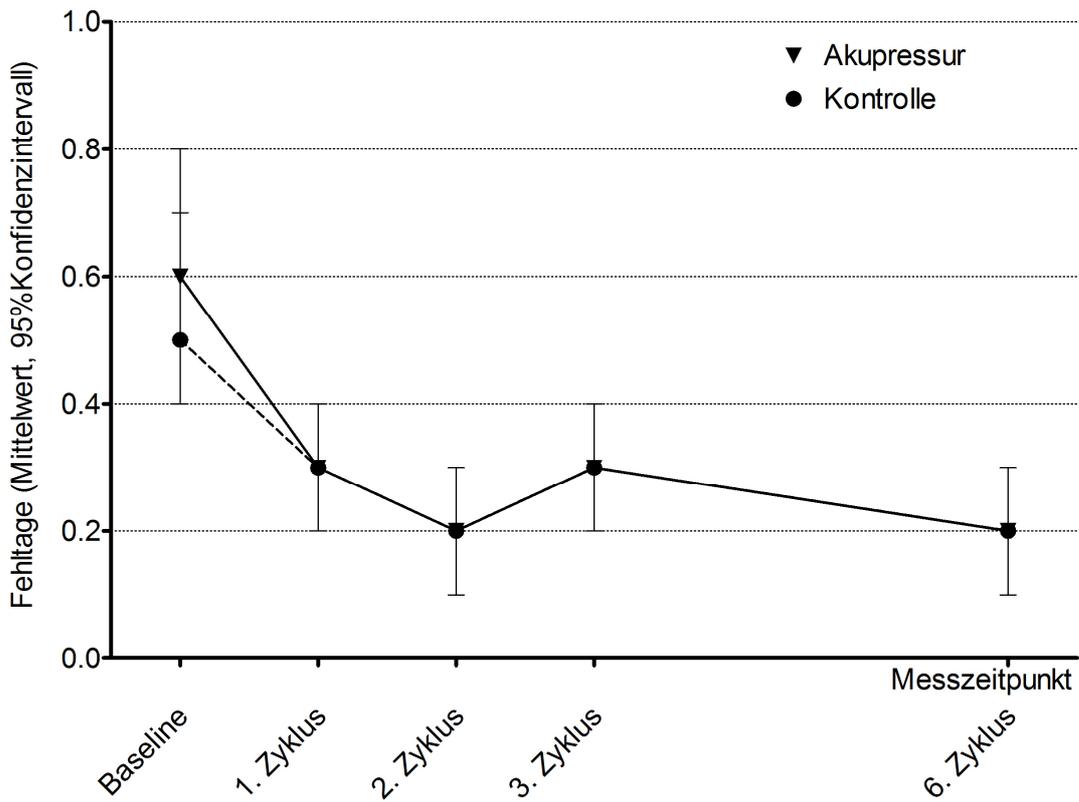


Abbildung 17: Fehltage bei Baseline und zu den 4 Messzeitpunkten (adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

Tabelle 17: Körperelbstwirksamkeit zu den vier Messzeitpunkten

Körperelbstwirksamkeit (BEE)	Akupressur adj. MW (95% KI)	Kontrolle adj. MW (95% KI)	p-Wert
1. Zyklus	2,8 (2,8;2,9)	2,9 (2,8;2,9)	0,6290
2. Zyklus	2,8 (2,7;2,9)	2,8 (2,7;2,9)	0,6978
3. Zyklus	2,9 (2,8;3,0)	2,8 (2,7;2,9)	0,1946
6. Zyklus	2,9 (2,8;3,0)	2,8 (2,7;2,9)	0,4236

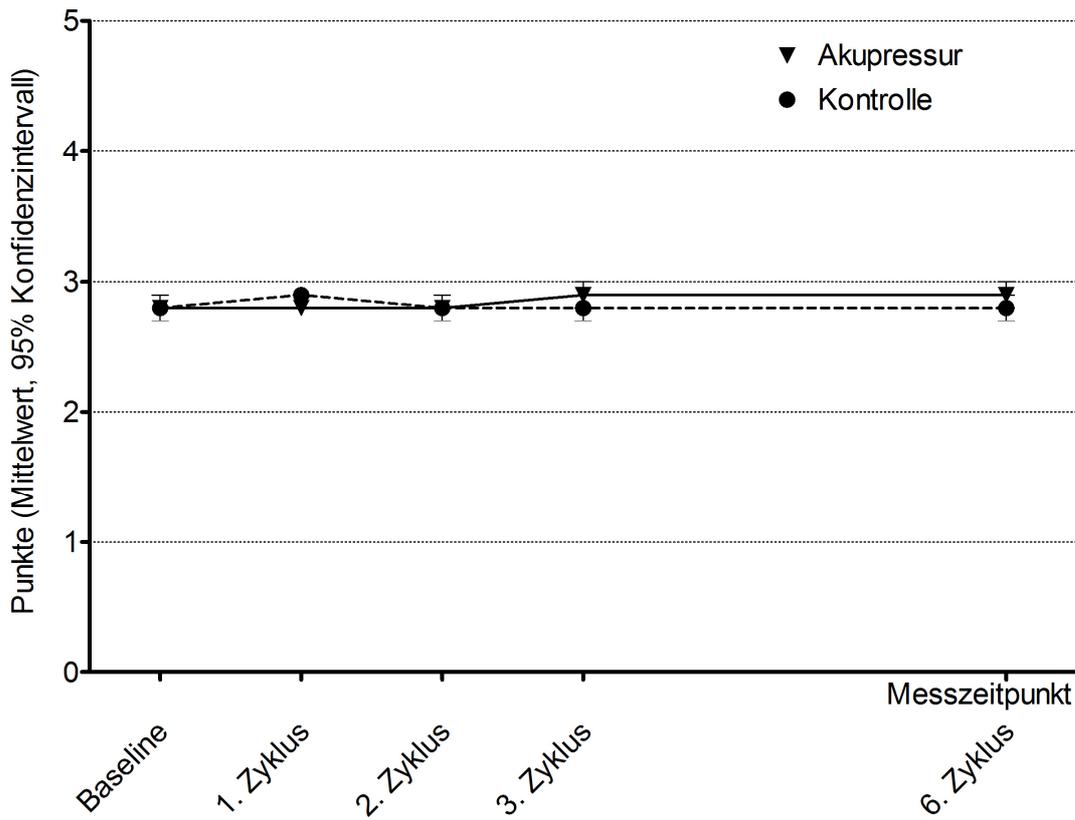


Abbildung 18: BEE bei Baseline und zu den 4 Messzeitpunkten (adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall)

Tabelle 18: Jeweilige Adhärenz des gesamten Zyklus zu den vier Messzeitpunkten sowie Studienadhärenz (in %)

Adhärenz des Zyklus (%)	keine volle Adhärenz	gute Adhärenz	volle Adhärenz
1.Zyklus	4,5	3,6	91,9
2.Zyklus	10,8	9,0	80,2
3.Zyklus	13,5	4,5	82,0
6.Zyklus	21,6	10,8	67,6
gesamte Studie	44,1	(nicht erhoben)	55,9

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sanna Staudt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Selbstangewandte Akupressur bei Frauen mit Dysmenorrhö - Eine randomisierte pragmatische Studie 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) 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 etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation 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

12. Lebenslauf

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

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung dieser Studie und beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank geht dabei an Frau Prof. Claudia Witt, meiner Doktormutter. Ihre strukturierte und konstruktive Art hat wesentlich zum Gelingen beigetragen und über Misserfolge und Durststrecken hinweg geholfen.

Einen weiteren großen Anteil an der erfolgreichen Durchführung dieser Studie trägt Susanne Blödt. Zuverlässig und kontinuierlich stand sie mir mit Rat und Tat zur Seite und unterstützte mich bei der schriftlichen Formulierung der Arbeit mit Kritik, durch die ich mich weiter entwickeln konnte.

Ebenso großer Dank gilt Beatrice Eden, Iris Bartsch, Katja Icke, und Daniel Pach, die mir sowohl bei der Organisation und Durchführung der Studie geholfen, als auch mich mit vielen netten Gesprächen motiviert haben.

Dank geht auch an die Smart Mobile Factory, welche die App entwickelt hat und ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Besonders unterstützt hat mich mein Freund Max, indem er mich immer wieder aufgebaut hat und mir den Rücken frei gehalten hat.