

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

DISSERTATION

Akupunktur bei Atopischer Dermatitis –
eine randomisierte kontrollierte explorative Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Anne Veronica Geue

aus Köln

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abstract	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Atopische Dermatitis	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Klinik.....	2
1.1.3 Diagnostik	3
1.1.4 Therapie.....	4
1.1.5 Komplementärmedizinische Verfahren in der Behandlung der AD.....	5
1.2 Akupunktur.....	6
1.2.1 Einführung.....	6
1.2.2 Behandlungsprinzipien der AD in der chinesischen Medizin	8
1.2.3 Semistandard in der Akupunktur.....	9
1.2.4 Behandlung der AD mit Akupunktur	10
1.3 Fragestellung und Zielsetzung.....	12
2. Methodik	14
2.1 Studiendesign	14
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.3 Intervention und Kontrolle	16
2.3.1 Interventionsgruppe.....	16
2.3.2 Semistandard Akupunktur	18
2.3.3 Kontrollgruppe	20
2.4 Zielparameter.....	20
2.5 Zeitlicher Ablauf der Studie	28
2.6 Dokumentation	32
2.7 Statistik.....	37
2.8 Finanzierung, Versicherung und Registrierung der Studie	39
3. Ergebnisse	40

3.1	Studienverlauf	40
3.2	Baseline-Daten	43
3.3	Ergebnisse zu den Zielparametern.....	44
3.3.1	Mittlerer subjektiv empfundener Juckreiz anhand einer VAS	46
3.3.2	Schwere der AD anhand des SCORAD-Index	48
3.3.3	Schwere der AD anhand des EASI.....	48
3.3.4	Spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI.....	49
3.3.5	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-12	50
3.3.6	Mittlere subjektiv empfundenen Schlafstörungen anhand einer VAS	51
3.3.7	Mittleres subjektiv empfundenes Hautbildes anhand einer VAS	54
3.3.8	Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoide	55
3.3.9	Prä-Post-Vergleich zur Woche 26.....	56
3.3.10	Erwartungshaltung und subjektive Wirksamkeitsbeurteilung.....	57
3.3.11	Therapiesicherheit	60
3.3.12	Kontrolle der Verblindung	63
3.4	Subgruppenanalyse.....	64
4.	Diskussion	65
4.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse	65
4.2	Stärken und Limitationen der Studie.....	65
4.3	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der bestehenden Literatur	69
4.4	Ausblick auf weitere Forschung.....	77
4.5	Schlussfolgerung	79
	Literaturverzeichnis.....	81
	Anhang	91
	Anlage 1: Standardisiertes Interviewprotokoll für die Expertenbefragung.....	91
	Anlage 2: Auswertung der Expertenbefragung	92
	Anlage 3: Interventionsbeschreibung Akupunktur.....	96
	Anlage 4: Ein- und Ausschlusskriterien	101
	Anlage 5: Teilnehmerinformation	102
	Anlage 6: Einwilligungserklärung.....	109
	Eidesstattliche Versicherung.....	112
	Lebenslauf.....	113
	Danksagung.....	115

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: VAS-Juckreiz	22
Abb. 2: Ablauf der CAMATOP-Studie bis zur Randomisierung.....	30
Abb. 3: Studienablauf.....	31
Abb. 4: Rekrutierungswege.....	41
Abb. 5: Flowchart - Patientenfluss in der CAMATOP Studie	42
Abb. 6: VAS Juckreiz – Fragebögen.....	46
Abb. 7: VAS Juckreiz - Verlauf (Baseline-Woche12) – Mittelwerte (Fragebögen)	47
Abb. 8: VAS Juckreiz (Auswertung der Tagebücher, Woche 1-12) –Mittelwerte (\pm SD).....	47
Abb. 9: SCORAD-Index – Fragebögen	48
Abb. 10: EASI – Fragebögen	49
Abb. 11: DLQI – Fragebögen.....	49
Abb. 12: SF-12 – „Physical Component Scale“ (SF-12 PCS) – Fragebögen.....	50
Abb. 13: SF-12 MCS – Fragebögen.....	51
Abb. 14: Anzahl der Studienteilnehmer*innen mit angegebenen Schlafstörungen (n) - ITT, Fragebögen	52
Abb. 15: VAS Schlafstörungen –Fragebögen	52
Abb. 16: Anzahl der Studienteilnehmer*innen mit Schlafstörungen (Auswertung Tagebücher)	53
Abb. 17: VAS Schlafstörungen der Studienteilnehmer*innen mit Schlafstörungen (Auswertung Tagebücher) – Mittelwerte (\pm SD)	53
Abb. 18: VAS subjektiver Hautzustand – Fragebögen	54
Abb. 19: VAS subjektives Hautbild (Tagebücher) – Mittelwerte (\pm SD)	54
Abb. 20: Anwendung topischer Glukokortikoide – Fragebögen.....	55
Abb. 21: Anwendungshäufigkeit topischer Glukokortikoide im Durchschnitt pro Woche – Verlauf, Mittelwerte (Fragebögen).....	56
Abb. 22: Einschätzung der Wirksamkeit von Akupunktur als Behandlungsform der AD durch die Studienteilnehmer*innen zu Baseline	58
Abb. 23: Einschätzung der Wirksamkeit von Akupunktur bei AD durch die Behandler*innen zu Baseline	58
Abb. 24: Verlauf des Auftretens unerwünschter Therapiewirkungen (Auswertung Tagebücher)	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline - Daten	43
Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse zu den Zielparametern.....	45
Tabelle 3: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich (Differenz der Mittelwerte Woche 26 zur Woche 12)	57
Tabelle 4: Abschlussbewertung zur Veränderung der AD im Interventionszeitraum durch die Studienteilnehmer*innen.....	59
Tabelle 5: Abschlussbewertung durch die Behandler*innen bezüglich des jeweiligen Zustandes der AD	60
Tabelle 6: Häufigkeit unerwünschter Therapiewirkungen sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (Auswertung Therapiedokumentation).....	61
Tabelle 7: Häufigkeit unerwünschter Therapiewirkungen (Auswertung Tagebücher)	62
Tabelle 8: Unerwünschte Therapiewirkungen (Auswertung Fragebögen).....	62
Tabelle 9: Subgruppenanalyse nach Responderkriterien mittels logistische Regression (zur Woche 12).	64

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Atopische Dermatitis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
CAMATOP	Complementary Medicine in Atopic Dermatitis
CAM	Komplementäre und alternative Medizin
CIM	Komplementäre und integrative Medizin
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EASI	Eczema Area and Severity Index
ESS	Exzema Severitiy Score
EU	Einschlussuntersuchung
FAS	Full analysis set
FB	Fragebogen
IG	Interventionsgruppe
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITT	Intention-to-treat-Auswertungspoulation
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
KM	Komplementärmedizin
Max.	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MBSR	Mindfulness-Based Stress Reduction
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl/absolute Häufigkeit
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil

POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
SAP	Statistischer Analyseplan
SCORAD	Score of Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form 12 Health Survey
SF-12 PCS	Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale
SF-12 MCS	Short Form 12-Health Survey Mental Component Scale
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
TIS	Three Item Severity Score
UAW	Unerwünschte Therapiewirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
Vs.	Versus

Abstract

Einleitung: Die Atopische Dermatitis (AD) ist eine chronisch verlaufende Hauterkrankung, welche die Gesundheit und Lebensqualität von Patient*innen stark beeinträchtigt. Trotz leitliniengerechter Behandlung lassen sich AD Symptome nicht immer ausreichend lindern, daher wenden AD-Patient*innen zusätzlich komplementärmedizinische Verfahren wie beispielsweise Akupunktur an. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Akupunktur bei AD-Patient*innen zu untersuchen und Daten als Vorbereitung für größere Folgestudien zu gewinnen.

Methodik: In dieser monozentrischen, randomisierten, kontrollierten, explorativen Studie erhielt die Interventionsgruppe (IG) acht Akupunkturbehandlungen innerhalb eines 12-wöchigen Interventionszeitraumes. Die Kontrollgruppe (KG) erhielt in den ersten 12 Wochen keine studienspezifische Intervention. Diese Studie ist ein Teil einer dreiarmligen Studie, in der auch die Wirksamkeit der Osteopathie untersucht wurde. Der Vergleich Osteopathie vs. KG ist Teil einer weiteren Doktorarbeit. Folgende Zielparameter wurden zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Wochen erhoben: Mittlerer subjektiv empfundener Juckreiz auf einer Visuellen Analog Skala (VAS Juckreiz, 0 mm = kein Juckreiz, 100 mm = maximaler Juckreiz); Schwere der AD nach Score of Atopic Dermatitis (SCORAD, 0 Punkte = leicht betroffen, 103 Punkte = schwer betroffen) Index, spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 = keine Beeinträchtigung, 30 = maximale Beeinträchtigung).

Ergebnisse: In die IG wurden 39 Patient*innen (Durchschnittsalter $31,4 \pm 10,9$ Jahre; 71,8% weiblich) und in die KG 42 Patient*innen ($31,1 \pm 10,8$ Jahre; 73,8% weiblich) randomisiert. Die Mittelwerte (MW) der VAS Juckreiz waren nach Abschluss der Interventionsphase zur Woche 12 in der IG mit 28,0 mm (Standardabweichung (SD) $\pm 23,8$ mm) deutlich niedriger als in der KG mit 42,2 mm (SD $\pm 22,6$ mm). Die MW des SCORAD-Index stellten sich zur Woche 12 mit 21,3 Punkten (SD $\pm 13,8$ Punkte) in der IG und 25,8 Punkten (SD $\pm 14,7$ Punkte) in der KG ohne deutlichen Unterschied dar. Der DLQI zeigte im Intergruppenvergleich zur Woche 12 leicht bessere (niedrigere) MW in der IG mit 5,0 Punkten (SD $\pm 3,3$ Punkte) als in der KG mit 6,7 Punkten (SD $\pm 9,4$ Punkte).

Schlussfolgerung: Die Studienergebnisse dieser explorativen Studie zeigten Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur hinsichtlich einer Linderung des Juckreizes. Dagegen fand sich bezüglich der Schwere der AD sowie der krankheitsspezifischen Lebensqualität keine bzw. nur geringe Hinweise auf eine Wirksamkeit. Insbesondere die Wirksamkeit der Akupunktur auf den Juckreiz bei AD sollten in qualitativ hochwertigen, multizentrischen, kontrollierten,

konfirmatorischen randomisierten Studien überprüft werden, Daten aus dieser Studie können für eine solide Fallzahlschätzung eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Akupunktur, Atopische Dermatitis, Juckreiz, Hautzustand, Lebensqualität

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a common, often chronic skin disease that severely affects patients' health and quality of life. Despite guideline-based treatment, AD symptoms are not always sufficiently alleviated, which is why AD patients also use complementary medicine methods such as acupuncture. The aim of this study was to investigate the effectiveness of acupuncture in AD patients and to obtain data in preparation for larger follow-up studies.

Methods: In this monocentric, randomised, controlled, exploratory study, the intervention group (IG) received eight acupuncture treatments during a 12-week intervention period. The control group (KG) received no study-specific intervention during the first 12 weeks. This study is part of a three-arm study that also investigated the effectiveness of osteopathy. The comparison of osteopathy vs. KG is part of another doctoral thesis. The following target parameters were collected at the time points of 6, 12 and 24 weeks: Mean subjectively felt itch on a Visual Analogue Scale (VAS itch, 0 mm = no itch, 100 mm = maximum itch); severity of AD according to Score of Atopic Dermatitis (SCORAD, 0 points = mildly affected, 103 points = severely affected) index, specific health-related quality of life using the Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 = no impairment, 30 = maximum impairment).

Results: 39 patients (mean age 31.4 ± 10.9 years; 71.8% female) were randomised to IG and 42 patients (31.1 ± 10.8 years; 73.8% female) to KG. The mean values (MW) of the VAS itch at the end of the intervention phase at week 12 were significantly lower in the IG with 28.0 mm (standard deviation (SD) ± 23.8 mm) than in the KG with 42.2 mm (SD ± 22.6 mm). The MW of the SCORAD index at week 12 was 21.3 points (SD ± 13.8 points) in the IG and 25.8 points (SD ± 14.7 points) in the KG, with no clear difference between them. The DLQI showed slightly better (lower) MW in the IG with 5.0 points (SD ± 3.3 points) than in the KG with 6.7 points (SD ± 9.4 points) in the intergroup comparison at week 12.

Conclusion: The study results of this explorative study showed clear indications of an effectiveness of acupuncture with regard to relief of itching. In contrast, there was little or no evidence of

effectiveness with regard to the rated severity of AD and disease-specific quality of life. In particular, the effectiveness of acupuncture on itch in AD should be tested in high-quality, multicenter, controlled, confirmatory randomised trials. Data from this trial can be used for case number estimation in follow-up studies.

Keywords: acupuncture, atopic dermatitis, pruritus, skin condition, quality of life

1. Einleitung

1.1 Atopische Dermatitis

Die Atopische Dermatitis (AD; Synonyme: Neurodermitis, Atopisches Ekzem) ist eine entzündliche Hauterkrankung, welche oft mit anderen atopischen Erkrankungen wie allergischem Asthma oder saisonaler, allergischer Rhinitis einher geht (1-3). Der Begriff der Atopie wurde durch Arthur F. Coca und Robert A. Cooke im Jahr 1923 geprägt und beschreibt eine übermäßige Empfindlichkeit gegenüber Umweltallergenen, welche familiär gehäuft auftritt (4, 5). Charakteristische Merkmale der von AD betroffenen Haut sind Erytheme, welche im akuten Stadium mit Ödemen, Vesikeln und Nässen und im chronischen Stadium mit Hautverdickungen einhergehen (6). Hinzu kommt ein häufig ausgeprägter Juckreiz (7). Die Morphologie und Lokalisation der Ekzeme zeigen altersabhängig verschiedene typische Ausprägungen (8).

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Laut einer Übersichtsstudie von Sacotte et al. liegt die Prävalenz der AD bei Erwachsenen etwa bei drei bis zehn Prozent (9). Die Prävalenz der AD unterscheidet sich stark nach Ländern und Regionen. So zeigte sich in der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) eine Prävalenz der AD in der Altersgruppe der 13- bis 14-jährigen bei 0,2 % (in China) bis 24,6 % (in Kolumbien) anhand von n = 663,256 Studienteilnehmer*innen aus 96 Ländern (10, 11). Die Tendenz der Lebenszeitprävalenz der AD stellte sich in den letzten Jahrzehnten in vielen Regionen der Welt als steigend dar (12). Frauen sind im Durchschnitt häufiger von der AD betroffen als Männer. So zeigte sich in einer Befragung von 27.157 erwachsenen Patient*innen in den USA eine Prävalenz von 11,1 % bei Frauen, gegenüber 9,1 % bei Männern (9, 13).

Verschiedene Faktoren können zu einer Entstehung der AD beitragen. Als wichtigster Risikofaktor hat sich die positive Familienanamnese herausgestellt (14-16). Ein genetischer Einfluss wurde anhand von Zwillingsstudien beschrieben (17-19). Auch scheinen physikalische Faktoren – wie die Exposition gegenüber Allergenen oder Temperaturänderungen – eine wichtige Rolle als Auslöser für die Ausbildung einer AD zu spielen. Für die AD besonders relevante Allergene sind Hausstaubmilben, Gräser, Pollen und Tierepithelien. Auch bestimmte Nahrungsmittel (wie z. B. Milchprodukte, Zitrusfrüchte, Eier oder Nüsse) können zur Verschlimmerung einer AD führen (1). Neurovegetative Faktoren wie psychische Belastungssituationen können ebenfalls als Auslöser der

AD eine Rolle spielen sowie bei einer bestehenden AD zu einer Verschlimmerung der Symptomatik führen (20).

1.1.2 Klinik

Die typische Verteilung und Morphologie der Ekzeme unterscheiden sich deutlich je nach Alter der Patient*innen (8). Prädilektionsstellen sind insbesondere die Ellen- und Kniebeugen (21). Im akuten Schub sind die Ekzeme häufig nässend, in subakuten Stadien eher trocken, papulös und erythematös. Bei chronischen Verläufen zeigen sich oft lichenifizierte Ekzeme (6). Zusätzlich zu den betroffenen Beugeseiten der Arme und Beine zeigen sich bei Erwachsenen häufig Ekzeme an Kopf und Nacken. Auch die Hände können ein ausgeprägtes chronisches Ekzem zeigen (8, 22). Neben den typischen Ekzemen ist der oft ausgeprägte, chronisch intermittierende Juckreiz ein weiteres Leitkriterium der AD (7, 21, 23). Dieser spielt eine Rolle im sogenannten Amplifikationszyklus, einem wichtigen pathophysiologischen Mechanismus der AD: Als Folgeerscheinung der trockenen Haut kommt es hierbei zu Juckreiz und durch die Kratzreaktion und die entstehende mechanische Reizung der Haut zu einer zytokinvermittelten Entzündungsreaktion, welche erneut Juckreiz hervorruft (24). Durch den bei AD-Patient*innen auftretenden Barrierschaden der Haut können zudem Allergene leichter in tiefere Hautschichten gelangen, welche ebenfalls Entzündungsreaktionen hervorrufen (25). Der Juckreiz kann zu vermehrter Sympatikusaktivierung führen. Diese findet laut einer Studie von Tran et al. aus dem Jahre 2010 ausgeprägter bei AD-Patient*innen als bei gesunden Studienteilnehmer*innen statt (26). Durch den Juckreiz, welcher häufig insbesondere in der Nacht auftritt, kann es zu Schlafstörungen kommen (27). Der Juckreiz, die daraus resultierenden Schlafstörungen und die emotionale Belastung durch die Ekzeme können zur Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Arbeitsleistungen sowie zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führen (28, 29). Begleitende oder als Folge der oft chronisch verlaufenden AD auftretende Depressionen können die Lebensqualität weiter senken (29-31). Auch kann die Berufswahl sowie die Möglichkeit am Arbeitsleben kontinuierlich zu partizipieren durch die Ekzeme eingeschränkt sein (32-35).

Häufige Komplikationen der AD sind verschiedene Sekundärinfektionen. Diese können viralen, bakteriellen oder mykotischen Ursprungs sein (36). Als disseminierte virale Infektionen ist das Ekzema herpaticum anzutreffen. Dieses kommt insbesondere bei Patient*innen mit nicht suffizient behandelter AD vor (37). Eine wichtige Rolle bei Exazerbationen der AD spielt die Besiedlung mit *Staphylokokkus aureus*, welche bei etwa 70 % AD-Patient*innen, jedoch nur bei etwa 5% der nicht an AD erkrankten Bevölkerung auftritt (38-40). Vor allem bei schweren Verlaufsformen der

AD im Erwachsenenalter wird ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen beobachtet (41). Zu den Begleiterkrankungen der AD gehören in erster Linie andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises (42). Auch Nahrungsmittelallergien kommen bei AD-Patient*innen häufiger vor. Eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen kann bei AD-Patient*innen durch die gestörte Hautbarriere leichter entstehen als bei Nicht-Betroffenen (43, 44). Bezüglich dermatologischer Begleiterkrankungen gibt es Assoziationen zu Ichthyosis vulgaris, Vitiligo und Alopecia areata (45). Neben atopischen und dermatologischen Begleiterkrankungen ließ sich eine Häufung von psychiatrischen Erkrankungen wie Angst und Depression bei AD-Patient*innen feststellen (31). Auch eine positive Korrelation von AD und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) konnte in einem systematischen Review gefunden werden (46).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose der AD kann meist anhand des klinischen Bildes zusammen mit einer typischen Anamnese (familiäre Häufung, chronischer Verlauf, Allergien, andere Begleiterkrankungen, Juckreiz) gestellt werden, ohne dass die Notwendigkeit einer histologischen Untersuchung besteht (47). Zudem können unter anderem die folgenden Diagnose-Scores genutzt werden.

- Kriterien nach Hanifin und Rajka (23)
- Erlanger-Atopie-Score (48)
- Kriterien nach Williams (21)

Diese Diagnose-Scores gehen mit einer unterschiedlichen Spezifität einher: So wurde für die Kriterien nach Hanifin und Rajka (1980) eine Spezifität von 78 bis 94 % ermittelt (49), dagegen zeigte der Erlanger-Atopie-Score von Diepgen et al. eine Spezifität von etwa 96 % und wird häufig für gutachtliche Fragestellungen verwendet (47, 48). Zu den in dieser Studie verwendeten Kriterien nach Williams gehören neben dem Juckreiz als Hauptkriterium mindestens drei der folgenden Nebenkriterien: anamnestisch ein Ausschlag an typischen Manifestationsorten (Beugeseiten, Gesicht oder Hals), eine positive Familienanamnese, ein Erkrankungsbeginn vor dem zweiten Lebensjahr, das Vorhandensein von trockener Haut oder ein aktuell sichtbares Ekzem an den Beugeseiten (21). Es konnte in einer Validierungsstudie mit $n = 695$ Studienteilnehmer*innen eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 97 % erreicht werden (50). Die Einteilung der AD in Schweregrade kann mittels der etablierten Messparameter „Score of Atopic Dermatitis (SCORAD) Index“ oder Eczema Area and Severity Index (EASI) durchgeführt werden (51, 52).

1.1.4 Therapie

Im Rahmen der konventionellen Behandlung der AD ist leitliniengerecht ein standardisiertes Vorgehen entsprechend den erhobenen Schweregraden der AD vorgesehen (47). Hierbei werden vier Stufen definiert: Stufe 1 = trockene Haut; Stufe 2 = leichte Ekzeme; Stufe 3 = moderate Ekzeme; Stufe 4 = persistierende, schwere Ekzeme (53). Als grundlegende Maßnahmen ab Stufe 1 werden eine Basispflege sowie eine Patientenschulung bezüglich möglicher Auslöser und ihrer Vermeidung empfohlen. Wenn klinisch relevante Allergensensibilisierungen identifiziert werden, kann eine spezifische Karenztherapie eingeleitet werden (47). Ab Stufe 2 kommt regelhaft zu den Basismaßnahmen eine medikamentöse Therapie mit niedriger potenten topischen Glukokortikoiden hinzu (53). Neben den Glukokortikoiden spielen topische Immunmodulatoren, die als Calcineurin-Inhibitoren wirken, insbesondere bei Ekzemen im Gesicht, eine zunehmend größere Rolle (47). Ab einer AD der Stufe 3 werden leitliniengerecht auch höher potente topische Glukokortikoide angewandt. Bei einer schwer verlaufenden AD (Stufe 4) kann zusätzlich eine längerfristige Immunsuppression, z. B. mit Ciclosporin A, eingeleitet werden (47). Zusätzlich zur topischen Therapie mit Glukokortikoiden kann eine kurzzeitige systemische Glukokortikoid-Therapie im akuten Schub erfolgen. Hierbei kommt insbesondere Prednisolon zum Einsatz (53-55). Neben diesem dargestellten Stufenschema zu den verschiedenen Schweregraden der AD können bei bakteriellen Superinfektionen eine topische Therapie mit Antibiotika sowie topische Antiseptika angewendet werden (56). Um einen spezifisch antipruginösen Effekt zu erzielen kann eine begleitende Therapie mit oralen Antihistaminika durchgeführt werden (57).

Alle genannten Mittel der medikamentösen Therapie weisen ein Risiko für Nebenwirkungen auf (47). Bei der lang andauernden topischen Glukokortikoid-Therapie kann es unter anderem zur Hautatrophie und Akne kommen. Außerdem treten häufiger Hautinfektionen, Pigmentstörungen und eine verzögerte Wundheilung auf. Auch systemische Nebenwirkungen wie Nebenniereninsuffizienz oder das Auftreten eines Glaukoms sind bei einer Langzeitanwendung von topischen Glukokortikoiden möglich (58). Als häufigste Nebenwirkung von topischen Calcineurinhemmern wurde in einer klinischen Studie von Wahn et al. mit n = 713 Studienteilnehmer*innen ein Brennen der behandelten Haut sowie eine erhöhte Gefahr von viralen Hautinfektionen beschrieben (59). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Hui et al. mit n = 953.064 Patient*innen gab es Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte Inzidenz von T-Zell-Lymphomen bei der Behandlung mit dem topischen Calcineurinhemmer Tacrolimus (60). Bei allen systemisch wirksamen Therapieoptionen, wie z. B. systemischen Glukokortikoiden oder

Ciclosporinen, sollte auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils eine Langzeittherapie vermieden werden (53, 54).

Neben den beschriebenen medikamentösen Maßnahmen kann auf verschiedene weitere Verfahren leitliniengerecht zurückgegriffen werden:

- Physikalische Verfahren: Hier kommen die Phototherapie (UVB-Wellen und UVA-1-Wellen) (61) und die Klimatherapie (Nordseeinseln und Hochgebirge >1500m) (62) zum Einsatz.
- Psychologische Therapie: Bei vielen Patient*innen können psychische Stressfaktoren ein möglicher Auslöser für eine Verschlimmerung der AD-Symptomatik darstellen. Für diese Patient*innen kann eine Psychotherapie oder das Erlernen von Techniken zur Stressbewältigung und zur Kratzkontrolle nützlich sein (63).
- Hyposensibilisierung: Ebenso wie bei allen anderen allergischen Erkrankungen stellt diese eine weitere Therapiemöglichkeit dar. Bei der Hyposensibilisierung werden die Patient*innen mit Allergenen in langsam steigender Dosierung in Kontakt gebracht. Die wissenschaftliche Evidenz für die Hyposensibilisierung als Therapie der AD ist begrenzt (64).

Trotz verschiedener Ansätze ist eine kurative Therapie der AD bisher nicht bekannt. Vielmehr ist die Erkrankung bei Patient*innen, bei denen sich nicht eine spontane Regredienz einstellt, als chronisch bzw. chronisch intermittierend zu beschreiben (47, 65).

1.1.5 Komplementärmedizinische Verfahren in der Behandlung der AD

Trotz liniengerecht angewandter konventioneller Therapie können bei einigen AD-Patient*innen nicht alle Symptome ausreichend gelindert werden (65). Bei Patient*innen mit chronischen Erkrankungen ist die Anwendung von Verfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin (KM) laut einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus der Schweiz verbreitet (66). Auch Patient*innen mit allergischen Erkrankungen nehmen KM vermehrt in Anspruch (67).

Doch was ist unter KM zu verstehen? Die Liste der Definitionen ist lang. Eine Studie aus dem Jahre 2012 von Falkenberg et al. hat versucht eine, zumindest europaweite, Definition zu finden. Hierfür sind viele bereits bestehende Definitionen u. a. der World Health Organisation (WHO) in einem Konsensus-Prozess ausgewertet worden. Die komplementäre und alternative Medizin (complementary and alternative Medicine, CAM) wurde schließlich als eine Vielzahl von Therapieformen und medizinischen Systemen definiert, welche zur Prävention, Diagnose oder

Behandlung von psychischen und physischen Erkrankungen angewendet wird und auf Kenntnissen und Fähigkeiten basiert, welchen wiederum unterschiedliche Erfahrungen, Theorien und Philosophien zu Grunde liegen. (68). Zunehmend wurde in den vergangenen Jahren die Begrifflichkeit CAM durch die Bezeichnung komplementäre und integrative Medizin (complementary and integrative Medicine, CIM) ersetzt, um zu zeigen, dass es sich bei diesen Verfahren um keine Alternative zur konventionellen Medizin, sondern eine Ergänzung derselben handelt. Bei dem CIM Ansatz wird ein salutogenetischer, ressourcenorientierter Ansatz, die Stärkung der aktiven Rolle der Patient*innen sowie eine multiprofessionelle Versorgung im Team in den Vordergrund gestellt. Dies erfolgt sowohl unter Einbeziehung ganzheitlicher Elemente aus tradierten Medizinsystemen als auch unter Berücksichtigung neuester Evidenz (69). Auch die Therapieform der Akupunktur kann der CAM bzw. der CIM zugeordnet werden (70).

Ein Grund, warum insbesondere AD-Patient*innen vermehrt CIM anwenden, könnte neben der, trotz leitliniengerechter Therapie, nicht ausreichenden Linderung der Symptome, auch eine verbreitete Angst vor den Langzeitkomplikationen der konventionellen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Glukokortikoiden, sein (65, 71-73). Zudem gibt es Hinweise, dass die dermatologischen und allergologischen Patient*innen im Rahmen der Behandlung mit CIM das Eingehen auf ihre Bedürfnisse als individueller wahrnehmen als dies bei Behandlungen mit konventioneller Medizin der Fall ist (74). Aus der Gruppe der von AD betroffenen Patient*innen nehmen etwa die Hälfte CIM in Anspruch (53, 65, 74). Hierbei kommen insbesondere Akupunktur, Eigenbluttherapie und Homöopathie zum Einsatz, jedoch ist die wissenschaftliche Evidenz für eine mögliche Wirksamkeit bei der Behandlung der AD bislang nicht ausreichend (75, 76), sodass es weiterer Forschung in diesem Bereich bedarf.

1.2 Akupunktur

1.2.1 Einführung

Der Begriff Akupunktur kommt aus dem Latein (lat.: „acus“ = Nadel, „pungere“ = durchstechen) (77). Die Akupunktur ist eine der fünf „Säulen“ der chinesischen Medizin (CM). Zu diesen gehören auch die Phytotherapie, das Qi Gong, die Tuina sowie die Diätetik. Die theoretischen und praktischen Grundlagen für die Akupunktur wurden im Rahmen der CM gelegt. Dieses, sich seit über 2000 Jahren weiterentwickelnde, Medizinsystem basiert unter anderem auf dem Prinzip von Yin und Yang, einem dualen Ordnungsschema, welches sich laut der Philosophie der CM im gesamten Kosmos und somit auch in den physiologischen Funktionen des Menschen wiederfinden

lässt (78). Die CM hat das ursprüngliche Prinzip von Yin und Yang im Laufe der Jahrtausende durch weitere Systematisierungen wie die Lehre der inneren Organe (Zang Fu), die Beschreibung verschiedener Formen von Qi (Lebenskraft, Energie) und anderer für die Funktionen des menschlichen Körpers relevanten Kräfte (wie den verschiedenen Aspekten des Geistes/der Seele) und Substanzen (wie z. B. Xue, einer Flüssigkeit mit ähnlichen Funktionen wie die des Blutes) ergänzt. Hinzu kamen im Zuge der weiteren Entwicklung die Beschreibung und Systematisierung von Akupunkturpunkten und Leitbahnen (Meridiane), welchen sowohl diagnostische als auch therapeutische Relevanz zukommt. Eine detaillierte Beschreibung von pathogenen Faktoren, die sich in äußere – sogenannte klimatische Exzesse wie Hitze, Trockenheit, Kälte, Wind oder Feuchtigkeit – und innere – emotionale Exzesse wie Traurigkeit, Angst, Schock, übermäßige Euphorie oder Wut – unterteilen lassen, ergänzte die bestehende Systematik. Im Laufe der Jahrhunderte wurde diese dann mit vielfältigen spezifischen Krankheitslehren wie dem Wen Bing (der Lehre der Hitze-Erkrankungen) oder dem Shan Han Lun (der Lehre der Kälteerkrankungen) verfeinert. Allen Behandlungsformen der sogenannten „Fünf Säulen“ ist gemein, dass sie versuchen, die Krankheit, welche als ein eingetretenes Ungleichgewicht in diesem System angesehen wird, durch das Wiederherstellen eines Gleichgewichtes zu behandeln (79).

In der CM werden verschiedene Krankheitssyndrome unterschieden, welche in sogenannten Syndromdiagnosen zusammengefasst werden können. Diese setzen sich aus den eingangs erwähnten Lehren von Yin und Yang, den „inneren Organen“, den „inneren und äußeren pathogenen Faktoren“ sowie den verschiedenen Substanzen und Kräften wie Qi und Xue (vereinfacht als Blut zu verstehen) zusammen. Durch die Akupunktur wird in besonders großem Maße Einfluss auf das Qi genommen. Mit Qi werden nach der Vorstellung der CM Energieströme beschrieben, die unter anderem in den Meridianen durch den Körper fließen und in der Lage sind, Körperprozesse wie Verdauung, Bewegung oder Kommunikation anzustoßen. Unterbrechungen oder pathologische Veränderungen dieser Energieströme werden mit der Entstehung von Krankheiten oder unangenehmen Empfindungen wie Schmerzen oder Juckreiz assoziiert. Durch Akupunktur soll auf das Qi ein positiver Einfluss genommen werden, sodass Symptome gelindert werden können oder im besten Falle ein Gleichgewicht, das mit Gesundheit gleichzusetzen ist, wieder hergestellt wird (80).

Neben dem Ursprung der Akupunktur in der CM gibt es viele weitere Einflüsse durch Praktizierende und Forschende auf der ganzen Welt, welche die heute angewandte Akupunktur

prägen. So wurde z. B. die Ohrakupunktur maßgeblich in Frankreich durch Herrn Dr. Paul Nogier entwickelt, der erstmal 1950 eine Systematisierung der Ohrakupunktur veröffentlichte (81).

Als besondere Charakteristika von Akupunkturpunkten werden in der Literatur verschiedene Aspekte hervorgehoben, wobei diese nicht zwingend bei allen Akupunkturpunkten vorkommen müssen: Oft sind Akupunkturpunkte an bindegewebsreichen Körperregionen lokalisiert (82). Hier kann das Einführen und die Drehung der Akupunkturnadel eine biomechanische Reaktion des Gewebes hervorrufen. Es kommt u. a. zur Kontraktion von Fibroblasten. Ein ziehendes Gefühl, welches in der CM als „DeQi“ -Gefühl und in der englischsprachigen Literatur als „needling sensation“, bezeichnet wird, kann die Folge sein (83-86). Des Weiteren können oberflächliche Nervenbündel und Gefäß-Nerven-Verbindungen (87) sowie die Übereinstimmung von Akupunkturpunkten mit Triggerpunkten sowohl bei der Entstehung des „DeQi“-Gefühls als auch im Rahmen des Wirkmechanismus eine wichtige Rolle spielen (88, 89). Das „DeQi“-Gefühl wird traditionell als ein Indikator für ein korrektes Platzieren der Nadel sowie einen potentiell höheren therapeutischen Effekt gewertet (90, 91). Laut eines systematischen Reviews von Zhang et al. aus dem Jahre 2013 konnte dieser Zusammenhang trotz Hinweisen hierfür in klinischen Studien sowie Studien mittels funktionellem MRT bislang jedoch nicht eindeutig gezeigt werden (92). Eine weitere Besonderheit vieler Akupunkturpunkte ist ihr, sich im Vergleich zu Kontrollpunkten unterscheidender, elektrischer Hautwiderstand (93). Zudem besteht an Akupunkturpunkten ein zum Teil gegenüber der Umgebung erhöhter Blutfluss (94).

1.2.2 Behandlungsprinzipien der AD in der chinesischen Medizin

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über die Einordnung der AD in der Krankheitslehre der CM sowie über die, im Rahmen dieses Medizinsystems, intendierte Wirkweise der Akupunktur bei AD gegeben. Der im Methodenteil beschriebene Semistandard zur Behandlung der AD mit Akupunktur orientiert sich bezüglich der Therapieplanung an verschiedenen der AD in der CM zugeordneten Syndromdiagnosen.

Im Folgenden sind die wichtigsten Syndromdiagnosen, welche die AD in der CM beschreiben, aufgelistet. Die in den Klammern hinzugefügten Assoziationen zu bestimmten Verlaufsformen und Stadien der AD sind als richtungsweisende Vereinfachungen zu verstehen, da ein detaillierteres Eingehen auf die Krankheitslehre der CM den Rahmen dieser Promotionsarbeit sprengen würde:

- Hitze des Xue (akutes Krankheitsbild mit eher trockenen Ekzemen)

- Feuchte Hitze (eher nässende, ödematöse Ekzeme)
- Gluthitze (hochakuter Krankheitsschub mit möglicher Superinfektion)
- Wind (akutes Krankheitsbild mit wechselnder Ekzemlokalisierung und ausgeprägtem Juckreiz)
- Trockenheit des Xue (chronisch verlaufende AD mit sehr trockener, zum Teil lichenifizierter Haut)
- Stase (Blockierung) des Xue (chronische, ortsfeste Ekzeme)

Oft treten diese Syndromdiagnosen im Falle der AD nicht einzeln, sondern gemischt auf (95).

Die Komplexität des Krankheitsbildes erfordert in der Theorie der CM ein ebenso vielseitiges Behandlungskonzept. Traditionell wäre also zumindest die Miteinbeziehung von chinesischer Phytotherapie und Diätetik zur Sicherung eines möglichst großen Therapieerfolges notwendig (96).

1.2.3 Semistandard in der Akupunktur

Um die Behandlungen im Rahmen der Studie möglichst vergleichbar zu halten und eine sich am aktuellen Stand der Wissenschaft orientierende Qualität der Therapie bei wechselnden Behandler*innen sicher zu stellen, wird in Akupunkturstudien zum Teil vorab ein Semistandard für die Studienintervention formuliert (97). Im Rahmen einer semistandardisierten Therapie besteht ein gewisser Spielraum für eine, auf die einzelnen Patient*innen und ihre zum Behandlungszeitraum individuelle Symptomkonstellation zugeschnittene, Vorgehensweise. Eine individualisierte Therapie stellt ein Kernelement der CM dar (98), sodass eine semistandardisierte Therapie gegenüber einer vollständig standardisierten Therapie dem ursprünglichen Konzept der CM mehr entspricht.

Ein Semistandard kann beispielsweise im Rahmen eines Konsensus-Prozesses durch erfahrene Therapeut*innen auf der Basis vorhandener Literatur sowie ihrer eigenen klinischen Erfahrung entwickelt bzw. definiert werden (97, 99). Ein Semistandard kann sich aus einer Auswahl obligater und fakultativer Punkte zusammensetzen, welche wegen ihrer spezifischen Wirkungen auf bestimmte Symptome der Erkrankung als besonders geeignet gelten. Ein Beispiel für ein solches Vorgehen stellt der Semistandard einer randomisiert kontrollierte Studie von Brinkhaus et al. aus dem Jahre 2013 zur Erforschung der Wirksamkeit von Akupunktur bei saisonaler allergischer Rhinitis dar (100). Bei der Behandlung der AD mit Akupunktur im Rahmen der CM sind zudem die vorab beschriebenen Syndromdiagnosen von wegweisender Bedeutung für die

Therapieplanung (95). Im Methodikteil unter 2.3.2. wird auf den, für diese Studie entwickelten, Semistandard gesondert eingegangen.

1.2.4 Behandlung der AD mit Akupunktur

Auch wenn Akupunktur im Rahmen üblicher Therapiekonzepte der CM bei dermatologischen Erkrankungen nicht als singuläre Therapie eingesetzt wird, sondern beispielsweise durch die Phytotherapie ergänzt wird (96), so gibt es doch für verschiedene dermatologische Krankheitsentitäten erste Hinweise auf eine Wirksamkeit der alleinigen Behandlung mit Akupunktur. In einer Übersichtsarbeit von Iliev et al. aus dem Jahre 1998 zur Akupunktur in der Dermatologie wurden diesbezüglich folgende dermatologische Krankheitsbilder identifiziert: AD, Lichen planus, Psoriasis, Sklerodermie, Alopecia Areata, Herpes simplex, Herpes zoster und Verrucae (101).

Für die Akupunktur bestehen ebenfalls Hinweise auf die Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Diese Hinweise konnten für die allergische Rhinitis im Rahmen zweier großer randomisierter, placebo-kontrollierter Studie erhärtet werden, mit Fallzahlen von $n = 238$ (102) bzw. $n = 422$ (100) Patient*innen. Hier konnte eine deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik, zum Teil mit einer Reduktion der Antihistaminika-Einnahme, erzielt werden (100, 102).

Die beste Datenlage für eine Behandlung der AD mit Akupunktur besteht hinsichtlich der Reduktion des Juckreizes. Untersucht wurden bereits Körper- und Ohrakupunktur, sowohl mittels Elektroakupunktur als auch mittels klassischer Akupunktur mit Nadeln, bezüglich ihrer Wirksamkeit bei verschiedenen Juckreiz-Entitäten (wie dem neuropathisch, urämisch und allergisch bedingten Juckreiz). Hierbei konnten in mehreren experimentellen (103-105) und klinischen (106, 107) Studien Hinweise auf die Wirksamkeit einer Behandlung von Juckreiz mit Akupunktur gefunden werden. Auch bei AD-Patient*innen konnte in einer placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit einer Fallzahl von $n = 20$ eine Reduktion des Juckreizes durch Akupunktur erreicht werden. Der Unterschied bezüglich des subjektiven Juckreizes auf einer VAS zwischen der Verum-Akupunktur (adjustierter Mittelwert (MW) bei 32 Punkten) und der Placebo-Kontrolle (Sham-Akupunktur, adjustierter MW bei 36 Punkten) stellte sich jedoch statistisch als nicht signifikant dar (107). In einer klinischen Studie von Pfab et al. aus dem Jahre 2006 wurde die elektrische Stimulation von Akupunkturpunkten (Verum-Akupunktur) bei AD-Patient*innen mit der Anwendung von Cetirizin, Sham-Akupunktur, Placebo-Cetirizin und keiner Intervention verglichen. Hier ließ sich unter Verwendung eines validierten on-off-Juckreizmodells eine

signifikante Juckreizreduktion von Verum-Akupunktur und Cetirizin im Vergleich zu den jeweiligen Sham und Placebo-Behandlungen und zu keiner Intervention feststellen. Verum-Akupunktur und Cetirizin unterschieden sich jedoch bezüglich der Reduktion des Juckreizes nicht statistisch signifikant (104). Hinweise auf einen punktspezifischen, beschwerdelindernden Effekt hinsichtlich Juckreiz und Alloknese durch elektrische Ohrakupunktur im Vergleich zur Sham-Ohrakupunktur konnten in einer Studie von Kesting et al. gefunden werden (108). Auch gibt es Hinweise auf präventive Effekte durch die Akupunktur (109).

Einen Hinweis auf einen möglichen Wirkmechanismus stellt in diesem Zusammenhang eine veränderte Aktivität CD63-positiver, basophiler Granulozyten dar (103). In einer experimentellen Studie konnte diese, neben einer subjektiven Verminderung von histamin-induzierter Juckreizintensität und -dauer, laborchemisch nachgewiesen werden (103). In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird auf einen möglichen modulierenden Einfluss von Akupunktur auf IgE-vermittelte, allergische Reaktionen hingewiesen (110). Diskutiert werden als Wirkmechanismus, bezüglich der Reduktion des Juckreizes auch anti-inflammatorische Effekte, u. a. durch eine veränderte Ausschüttung von Neurotransmittern (101, 111).

Im Rahmen eines systematischen Reviews aus dem Jahre 2015 von Tan et al. konnten von initial 359 gefundenen Studien zur Frage nach der Wirksamkeit von Akupunktur zur Behandlung der AD keine Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien des Reviews erfüllten. Insbesondere wurden bis zu diesem Zeitpunkt keine konfirmatorischen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zu dieser Fragestellung durchgeführt (110). Nach der beschriebenen Übersichtsstudie von Tan et al. wurden bislang (Stand März 2021) keine weiteren Übersichtsstudien zur Wirksamkeit der Akupunktur bei AD veröffentlicht. Es gibt jedoch bereits ein veröffentlichtes Studienprotokoll einer Übersichtsstudie von der Forschungsgruppe um Liu et al., die aktuell durchgeführt wird (112). Im Jahre 2018 wurde jedoch von Kang et al. eine randomisierte, sham-akupunktur-kontrollierte, klinische Studie mit einer Teilnehmer*innenzahl von insgesamt $n = 30$ zu dieser Fragestellung veröffentlicht. Nach Abschluss der Interventionsphase zeigten sich bezüglich aller Zielparameter (Schwere des Juckreizes auf einer VAS, Schwere der AD anhand des SCORAD-Index, des EASI und des „Patient-Oriented Eczema Measure“ (POEM), spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI), Schwere von Schlafstörungen anhand einer Visuellen Analog Skala(VAS)) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Verum-Akupunkturgruppen und der Sham-

Akupunkturkontrollgruppe. Es handelte sich hierbei um eine explorative Studie (113). Konfirmatorische Studien zu der Fragestellung stehen bislang aus (110).

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass zur Wirksamkeit der Behandlung von AD mit Akupunktur keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz besteht. Die bislang durchgeführten Studien beschränkten sich zumeist auf kleine Fallzahlen oder bezogen sich nur auf die Evaluation einzelner Symptome wie z. B. dem Juckreiz (75, 110). Weitere Studien mit ausreichend großen Fallzahlen und einem randomisiert, kontrollierten Studiendesign zur Behandlung des Juckreizes, aber auch zum Schweregrad und zur krankheitsspezifischen und allgemeinen Lebensqualität bei AD sind notwendig.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von Akupunktur auf die verschiedenen Symptome der atopischen Dermatitis erfasst und so Erkenntnisse für die Vorbereitung von Folgestudien mit einem möglicherweise konfirmatorischen Studiendesigns gewonnen werden.

Die primären sowie sekundären Studienziele wurden im Vorfeld wie folgt definiert:

- Das primäre Studienziel ist die Bestimmung von Hinweisen zur Wirksamkeit und ggf. die Evaluation von Effektstärken von Akupunktur bei erwachsenen Patienten mit AD. Dies soll jeweils im Vergleich zu einer Gruppe ohne spezifische Studienintervention (Kontrollgruppe) mittels krankheitsspezifischer und allgemeiner subjektiver sowie objektiver Parameter erfolgen.
- Das sekundäre Studienziel ist die Vorbereitung von größeren klinischen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Atopischer Dermatitis. Hier steht unter anderem die Gewinnung notwendiger Daten zur Durchführung einer soliden Fallzahlschätzung im Fokus.

Die Fragestellungen in der Studie sind:

- Zeigt eine Akupunkturbehandlung mit acht Behandlungen über einen Zeitraum von 12 Wochen einen Hinweis auf eine Wirksamkeit bei der Reduktion des Juckreizes bei Patient*innen mit AD?

- Zeigt eine solche Akupunkturbehandlung¹ Hinweise auf eine Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der Schwere einer AD?
- Zeigt eine solche Akupunkturbehandlung¹ Hinweise auf eine Wirksamkeit bezüglich einer Verbesserung der allgemeinen und spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen mit AD?
- Zeigt eine solche Akupunkturbehandlung¹ Hinweise auf eine Wirksamkeit bei der Reduktion von Schlafstörungen bei Patient*innen mit AD?
- Zeigt eine solche Akupunkturbehandlung¹ Hinweise auf eine Wirksamkeit bezüglich der Verbesserung des subjektiven Hautbildes von Patient*innen mit AD?
- Zeigt eine solche Akupunkturbehandlung¹ Hinweise auf eine Wirksamkeit bezüglich einer Reduktion der Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden bei Patient*innen mit AD?
- Stellt sich eine solche Behandlung mit Akupunktur¹ eine sichere Therapieform für Patient*innen mit AD dar?
- Wie stellt sich die Erwartungshaltung von Studienteilnehmer*innen und Behandler*innen bezüglich einer solchen Akupunkturbehandlung¹ der AD dar?
- Wird eine solche Akupunkturbehandlung¹ von Studienteilnehmer*innen und Behandler*innen nach Abschluss des Interventionszeitraums subjektiv als wirksam eingeschätzt?

¹ Alle Fragestellungen beziehen sich auf eine Akupunkturintervention mit acht Behandlungen innerhalb von 12 Wochen

2. Methodik

Die vorliegende Promotionsarbeit untersucht die Wirksamkeit von Akupunktur als Behandlungsform bei Patient*innen mit AD im Rahmen einer zweiarmigen, kontrollierten, randomisierte, prospektive, explorative Studie. Der Studienname war „Complementary Medicine in Atopic Dermatitis (CAMATOP)“. In der insgesamt dreiarmigen CAMATOP-Studie wurde darüber hinaus auch die Wirksamkeit von Osteopathie als Behandlungsmöglichkeit für die AD erforscht. Dieser zweiten Fragestellung widmete sich Herr cand. med. Moritz Wolfgang Ahnert, BSc. in seiner Promotionsarbeit (114).

Dem Methodikteil dieser Promotionsarbeit liegt maßgeblich das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP) sowie der Ethikantrag der CAMATOP-Studie zugrunde. Verwendung fanden die folgenden Versionen: Studienprotokoll Version 1.0 vom 14.02.2018, SAP Version 01 vom 23.10.2019, Ethikantrag Version 01 vom 15.06.2017. An einigen Stellen, insbesondere bei Aufzählungen, wo Änderungen der Wortwahl zu Lasten der Präzision fallen würden, gibt es wörtliche Übereinstimmungen mit dem Studienprotokoll (114).

Der Ethikantrag zur CAMATOP-Studie wurde bei der Ethik-Kommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin unter der Ethikkommissionsvorlagen-Nr.: EA1/111/17 gestellt und vor Studienbeginn positiv begutachtet. Voraussetzungen hierfür waren die Durchführung der Studie nach den Richtlinien der „International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guideline“ (ICH/-GCP) und die „Declaration of Helsinki“ (Version 1996) (114).

Die Promotionsarbeit meines Kollegen Herr cand. med. Moritz Wolfgang Ahnert, BSc. bezüglich der Wirksamkeit von Osteopathie bei AD, basierend auf dem anderen Teilbereich der dreiarmigen CAMATOP-Studie, orientierte sich an denselben Studienunterlagen. Er schrieb zur gleichen Zeit unabhängig an seiner Monographie. Daher gibt es trotz unterschiedlicher untersuchter Studieninterventionen und unabhängiger praktischer sowie theoretischer Durchführung der Arbeiten unvermeidbare Ähnlichkeiten, insbesondere im Methodikteil (114).

2.1 Studiendesign

Die CAMATOP-Studie wurde als dreiarmige randomisiert, kontrollierte, explorative, monozentrische Interventionsstudie geplant. Die gewünschte Teilnehmerzahl wurde auf mindestens 120 Teilnehmende festgelegt (114).

Die vorliegende Promotionsarbeit ist Teil dieser Studie und beschreibt als zweiarmige kontrollierte, randomisierte, monozentrische, explorative Studie die Interventionsgruppe (IG) Akupunktur im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um möglichst präzise Aussagen bezüglich der Fragestellungen der Studie treffen zu können und Konfundierungseffekte gering zu halten, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer*innen definiert.

Für die Teilnahme an der CAMATOP-Studie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Das Alter liegt zwischen 18 und 65 Jahren.
 - Die gesicherte Diagnose „Atopische Dermatitis“ besteht.
 - Die Symptome der AD wurden seit mindestens 6 Monaten beobachtet.
 - Mindestens drei von vier Kriterien für AD nach Williams sind erfüllt (21).
 - Der Three Item Severity Score (TIS) liegt zwischen zwei und sieben Punkten (115).
 - Der durchschnittliche Juckreiz der Hauterscheinungen lag innerhalb der letzten sieben Tage vor Studieneinschluss zwischen 40 und 80 mm auf einer VAS (0-100 mm).
 - Eine Einwilligungsfähigkeit besteht.
 - Die schriftliche Einwilligungserklärung wurde durchgelesen und unterschrieben.
- (114)

Dagegen durfte keines der folgenden Ausschlusskriterien auf die Studienteilnehmer*innen zutreffen:

- Es liegt eine andere Dermatose vor.
- Es wurden systemische, also orale und/oder intravenöse Glukokortikoide, topische Glukokortikoide der Klasse IV oder topische Calcineurin-Inhibitoren in den letzten drei Monaten verwendet (topische Glukokortikoide der Klasse I-III waren als Bedarfsmedikation erlaubt).
- Es wurden sonstige systemische Medikationen, insbesondere Immunmodulatoren, innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn zur Behandlung der AD eingesetzt.
- Die AD wurde innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn mit Akupunktur oder Osteopathie behandelt.

- Innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn wurde eine Psychotherapie durchgeführt oder diese ist geplant für die nächsten 12 Monate.
- Zusätzliche alternative und/oder komplementärmedizinische Therapien wurden innerhalb der letzten sechs Wochen angewendet oder sind für die nächsten 12 Monate geplant.
- Es wurden zusätzliche Therapien, die einen positiven Effekt auf die Symptome einer AD haben können (wie z. B. Hyposensibilisierungs-Therapie), innerhalb der letzten vier Wochen durchgeführt oder diese sind für die nächsten 12 Monate geplant.
- Es besteht der Verdacht auf oder die Diagnose von primären oder sekundären malignen Tumoren.
- Es bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.
- Es liegt eine Adipositas mit einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ vor.
- Es liegen Schwangerschaft oder Stillzeit vor.
- Es liegt eine andere schwerwiegende akute und/oder chronische organische oder psychische Erkrankung vor, die eine Teilnahme an der Intervention nicht zulässt.
- Es bestehen sonstige psychische oder somatische Erkrankungen, die eine Teilnahme an der Intervention nicht zulassen.
- Es besteht ein Medikamenten-, Drogen- und/oder Alkoholabusus.
- Es liegt keine ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache vor, um Studiendokumente verstehen und ausfüllen zu können.
- Es wurde innerhalb der letzten sechs Monate an einer Interventionsstudie teilgenommen oder eine solche Teilnahme ist für den Studienzeitraum geplant.
- Es besteht ein Rentenverfahren (krankheitsbedingte Frühberentung) oder die Einleitung eines solchen Rentenverfahrens ist geplant.

(114)

2.3 Intervention und Kontrolle

Je nach Ergebnis der Randomisierung erfolgte die Zuteilung in die IG oder in die KG.

2.3.1 Interventionsgruppe

Im Rahmen der Interventionsphase der Studie erhielten die Studienteilnehmer*innen der IG acht Akupunkturbehandlungen im Abstand von etwa einer Woche über einen Zeitraum von etwa 12 Wochen. Je nach gewählten Akupunkturpunkten konnte die Behandlung in Rücken-, Bauch- oder Seitenlage erfolgen mit der jeweils notwendigen Polsterung. Eine Behandlung war von etwa 30-

bis 45-minütiger Dauer – inklusive einer kurzen Anamnese sowie Zungen- und Pulsdiagnose zur Bestimmung der vorliegenden Symptomkonstellation nach den Kriterien der CM und der Auswahl der entsprechenden Akupunkturpunkte. Die, bei der ersten Sitzung erstellte, Syndromdiagnose wurde im Behandlungsbogen dokumentiert. Des Weiteren wurden Besonderheiten der Anamnese sowie aktuelle Befunde von Puls- und Zungendiagnose im Freitext in der Patientenakte notiert. Die Dauer der Akupunkturbehandlung sollte nach dem Setzen der Nadeln 25 Minuten nicht überschreiten und wurde entsprechend dokumentiert. Die Intervention erfolgte nach den Kriterien der CM, wie diese bei den gängigen in Deutschland ansässigen Gesellschaften für CM gelehrt wird. Als Grundlage diente ein Semistandard mit obligaten und fakultativen Akupunkturpunkten sowie der Möglichkeit, einzelne Punkte individuell hinzuzunehmen. Es konnten sowohl Akupunkturpunkte der Körperakupunktur als auch der Ohrakupunktur gewählt werden sowie lokale Punkte, sogenannte „Ashi“-Punkte. Beim Einstechen der Nadeln sollte die als „DeQi“-bezeichnete Nadelsensation bei den Patienten angestrebt werden (Näheres zum „DeQi“ wurde im Abschnitt zu den Hintergründen der Akupunktur erläutert.). Das Ausmaß, inwiefern dieses möglich war, wurde dokumentiert. Die Nadeln konnten während der Sitzung stimuliert werden. Auch dieses wurde entsprechend mit Angabe der Häufigkeit dokumentiert.

Die Behandlungen erfolgten außer im Vertretungsfall (Urlaub, Krankheitsfall) durch Anne Veronica Geue (Assistenzärztin im dritten Weiterbildungsjahr, 200 Weiterbildungsstunden umfassende abgeschlossene Akupunkturausbildung). Vertretungen wurden übernommen durch den Studienleiter Professor Dr. med. Benno Brinkhaus (Facharzt für Innere Medizin, in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité praktizierend), die Studienkoordinatorin Frau Dr. med. Gabriele Rotter, MSc. (Fachärztin für Unfallchirurgie und Orthopädie, u. a. in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité als Ärztin tätig) sowie durch Frau Dr. Miriam Ortiz (Fachärztin für Allgemeinmedizin und ebenfalls in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde tätig). Alle genannten Behandler*innen erfüllten folgende, im Studienprotokoll festgelegten, Mindestvoraussetzungen:

- eine Akupunkturausbildung von mind. 140 Stunden (A-Diplom)
- mehr als ein Jahr Berufspraxis als Arzt*Ärztin
- Teilnahme an einer Studieneinführung und Schulung zu den folgenden Inhalten: Datenschutz, ICH-GCP, Inhalt und Ablauf der Studie, Anweisungen zu den Prüfinerventionen

2.3.2 Semistandard Akupunktur

Die Behandlung der Studienteilnehmer*innen in der IG erfolgte anhand eines definierten Semistandards. Zur Erarbeitung dieses Semistandards wurden im Vorfeld der Studie zunächst eine Literaturrecherche sowie Experteninterviews durchgeführt:

Die Literaturrecherche erfolgte in mehreren Suchanfragen im März 2017 über die MEDLINE, das Web of Science, die Cochrane Library sowie über das Bibliotheksportal „Primo der Charité“ - Universitätsmedizin.

Bei der Suche in der MEDLINE wurden die Suchbegriffe „Dermatitis, Atopic“, „Acupuncture“ oder „Acupuncture therapy“ verwendet – jeweils zunächst als „Mesh-Term“-Anfragen dann als „all-Fields“-Anfragen. Von insgesamt 71 Ergebnissen konnten anhand weiterer Sucheinstellungen (Suchzeitraum: ab 1990; Sprachen: englisch, deutsch; Studientypen: Clinical Trial und Controlled Clinical Trial, Review, Systematic Review, Metaanalyse,) sowie einer Beurteilung der Titel und Abstracts neun potentiell relevante Studien herausgefiltert werden. In keiner dieser Veröffentlichungen wurde jedoch ein Semistandard explizit beschrieben. In einer zweiten Suchanfrage wurden die Suchbegriffe „Standard of care“, „Acupuncture“, „Acupuncture Therapy“ jeweils als „Mesh-Term“- sowie als „all-Fields“-Anfrage sowie der Suchbegriff „semi standard“ als „all-Fields“-Anfrage in verschiedenen Kombinationen verwendet. Es gab insgesamt 27 Ergebnisse, wobei sich jedoch keine der Studien auf einen Semistandard bezüglich der Behandlung der AD bezog.

Im Rahmen der Suche im Web of Science wurden zunächst die Suchbegriffe „Acupuncture“, „semistandardised“ und „Atopic dermatitis“ (in der Suchkategorie „Title/Abstract/Keywords“) verwendet. Hierbei konnte keine passende Quelle gefunden werden. Bei der Kombination der Suchbegriffe „acupuncture“ und „semistandardised“ (weiterhin in der Suchkategorie „Title/Abstract/Keywords“) wurde eine Studie gefunden, welche jedoch nicht auf die AD bezogen war (116). Bei der nächsten Abfrage mit der Kombination der Suchbegriffe „acupuncture“ und „atopic dermatitis“ in selbiger Suchkategorie konnten 63 Suchergebnisse erzielt werden. Anhand einer Beurteilung der Titel und Abstracts konnten fünf Suchergebnisse identifiziert werden, welche sich konkret mit der Behandlung von AD durch Akupunktur befassten. Bei einem Suchergebnis handelte es sich um eine systematische Übersichtsarbeit (117), bei drei Suchergebnissen um klinische Studien. (118-121). In keiner der Quellen wurde jedoch ein Semistandard beschrieben.

Die Suche bei Cochrane erfolgte mit denselben Suchbegriffen wie im Web of Science. Im Rahmen der ersten Abfrage mit den Suchbegriffen „acupuncture“, „semistandardised“ und „atopic dermatitis“ konnte auch hier kein Ergebnis erzielt werden. Durch die zweite Abfrage (Suchbegriffe: „acupuncture“ und „semistandardised“) konnten 15 Studien gefunden werden. Keine der Studien behandelte einen Semistandard zur Akupunktur bei AD. Mittels der dritten Abfrage (Suchbegriffe: „Acupuncture“ und „Atopic dermatitis“) konnten 14 Studien und ein Review indentifiziert werden. Drei der Studien befassten sich konkret mit der Erforschung der Behandlung von AD mit Akupunktur (119, 120, 122). Zwei der Ergebnisse stellten Dopplungen mit den Ergebnissen der zuvor erfolgten Suche über das Web of Science dar (119, 120). Auch die dritte Studie enthielt keinen vorab festgelegten Semistandard (122).

Anschließend wurde eine Suche über das Bibliotheksportal „Primo“ der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es konnten hierbei zwei Lehrbücher der Akupunktur gefunden werden, welche unter anderem Therapieempfehlungen für Akupunktur bei AD enthielten. In beiden Büchern wurden die möglichen Therapieansätze anhand von Syndromdiagnosen differenziert und entsprechend unterschiedliche Akupunkturpunkte empfohlen (95, 123). Als Syndromdiagnosen wurden „Hitze des Xue“, „Feuchtigkeit-Hitze“, „Stasen des Xue“ und „Wind“ genannt. Als besonders wichtige Akupunkturpunkte wurden in beiden Büchern Dickdarm 11, Dickdarm 4, Milz 10, Blase 40, Gallenblase 20, Leber 3 und Magen 44 hervorgehoben (95, 123).

In einem nächsten Schritt wurden sechs, in der Behandlung der AD mit Akupunktur erfahrene, ärztliche Kolleg*innen befragt. Es handelte sich hierbei um Ärzt*innen, die entweder einen besonderen Schwerpunkt bei der Behandlung von Hauterkrankungen haben (vier von sechs, zwei davon dermatologische Fachärzt*innen) oder die sich in früheren Publikationen bereits mit dem Thema Akupunktur bei AD beschäftigten (zwei von sechs). Alle Ärzt*innen kamen aus Deutschland. Diese Experten-Interviews erfolgten anhand eines Interviewleitfadens (siehe Anhang). Fünf der Interviews wurden telefonisch und eines persönlich durchgeführt. Die Antworten wurden systematisch ausgewertet (siehe Anhang). Hierbei wurden in einem ersten Schritt besonders häufig bei der AD vorkommende Syndromdiagnosen (wie z. B. „Hitze des Xue“, „Feuchtigkeit-Hitze“, „Wind“, „Stagnation des Leber-Qi“) zusammengefasst (siehe Anhang). Dann wurden für die Therapie der verschiedenen Verlaufsformen der AD besonders geeignete Akupunkturpunkte identifiziert. Hierzu gehörten unter anderem die Akupunkturpunkte Dickdarm 11, Dickdarm 4, Milz 6, Milz 10 sowie die Akupunkturpunkte Magen 36 und 44, Leber 3, Lunge

7, Herz 7, Gallenblase 20, Lenkergesäß 20 und Blase 40. In einem nächsten Schritt wurden institutsintern, hauptsächlich durch Herrn Professor Dr. Brinkhaus und die Autorin dieser Arbeit, obligate (die ersten vier genannten Punkte) und fakultativ-obligate (von den acht weiteren oben genannten Punkte mussten jeweils vier Verwendung finden) sowie rein fakultative Punkte definiert und in der Behandlungsdokumentation zusammengefasst (siehe Anhang). Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei sowohl auf häufig oder sogar von allen Interviewpartner*innen sowie in den Lehrbüchern genannte Akupunkturpunkte gelegt, als auch auf Punkte, die als besonders geeignet für bestimmte Syndromdiagnosen hervorgehoben wurden. Hierbei ist u. a. der Punkt Milz 10 besonders für die Syndromdiagnose „Hitze des Xue“ geeignet; die Punkte Dickdarm 11, Magen 36 und Milz 6 besonders für die Syndromdiagnose „Feuchtigkeit-Hitze“; der Punkt Gallenblase 20 besonders für die Syndromdiagnose „Wind“ und der Punkt Leber 3 besonders für die Syndromdiagnose „Stagnation des Leber-Qi“.

2.3.3 Kontrollgruppe

In der KG erfolgte während der 12 Wochen der Interventionsphase keine studienspezifische Intervention. Während dieser Zeit konnte die bisherige Routineversorgung der AD mit Pflegecremes und topischen Glukokortikoiden fortgeführt werden. Die Teilnehmer*innen dieser Gruppe erhielten das Angebot, im Anschluss an die Interventionsphase kostenfrei Behandlung in gleichem Umfang in Anspruch zu nehmen wie die Studienteilnehmer*innen der IG. Die KG entsprach somit einer sogenannten Wartelistengruppe. Studienteilnehmer*innen beider Studiengruppen konnten – ggf. zusätzlich zu den erhaltenen Interventionen – ihre Basis-Pflegecremes sowie die Anwendung von topischen Glukokortikoiden (Klasse I-III) in der Art fortführen, wie sie bei Baseline eingesetzt wurden. Zu den in der Studie nicht erlaubten Medikamenten gehörten topische Glukokortikoide der Klasse IV, systemische Glukokortikoide sowie Cremes mit als Calcineurinhemmer wirkenden Immunmodulatoren (114).

2.4 Zielparameter

Im Rahmen dieser explorativen Studie wurden verschiedene Zielparameter gewählt, um ein möglichst umfassendes Bild bezüglich einer möglichen Wirkung der Intervention auf das Krankheitsbild der AD erfassen zu können.

Es wurden vier Erhebungszeitpunkte definiert. Die Datenerfassungen erfolgten zur Baseline sowie zu den Studienwochen 6, 12 und 26.

Zu allen vier Erhebungszeitpunkten wurden folgende Zielparameter erfasst:

- Mittlerer subjektiv empfundener Juckreiz auf einer VAS (124)
- Spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität DLQI (125)
- Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Short Form 12-Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS) und Short Form 12-Health Survey Mental Component Scale (SF-12 MCS) (126)
- Mittlere subjektiv empfundenen Schlafstörungen auf einer VAS
- Mittlerer subjektiv empfundener Hautzustand auf einer VAS
- Häufigkeit der Anwendungen topischer Glukokortikoide innerhalb der letzten 7 Tage (114)

An nur drei der vier Messzeitpunkte – zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach 12 und 26 Wochen – wurden die folgenden zwei Zielparameter durch geschulte, verblindete Raterinnen erhoben:

- Schweregrad der AD nach SCORAD-Index (127, 128)
- Schweregrad der AD nach EASI (52) (114)

Darüber hinaus wurden die Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit der Studienintervention und abschließend die subjektiv erzielte Wirksamkeit – jeweils von Seiten der Studienteilnehmer*innen sowie der Behandler*innen – abgefragt. Genutzt wurden hierzu entsprechende Fragen in den Teilnehmer*innen-Fragebögen und den Behandlungsdokumentationen. Die Therapiesicherheit wurde durch das Erfassen von unerwünschten Therapiewirkungen (UAW) ab Fragebogen 2 in Woche 6 miterhoben. Zusätzlich zur Erhebung im Fragebogen wurde die Therapiesicherheit auch im Tagebuch sowie in der Behandlungsdokumentation abgefragt. Schwere unerwünschte Ereignisse mussten zusätzlich in eigens hierfür bestimmten Formularen dokumentiert werden. Bei allen Ratingterminen (Baseline, Woche 12, Woche 26) wurde der Erfolg der Verblindung erfasst (84).

In den Tagebüchern wurden während der ersten 12 Wochen der Studienteilnahme (Beobachtungszeitraum) die subjektive Schwere der aktuellen Ausprägung der AD wöchentlich abgefragt bezüglich der Symptome subjektiver Hautzustand, Schlafstörung und Juckreiz, welche anhand einer VAS aufgezeichnet werden konnten. Zudem konnte täglich die Anwendung von Bedarfsmedikation für die AD in Form topischer Glukokortikoide von den Studienteilnehmer*innen in vorgegebenen Tabellen eingetragen werden. Es wurden insgesamt drei Tagebücher jeweils für den Zeitraum von vier Wochen ausgegeben (114).

Im Folgenden werden die verschiedenen Zielparameter einzeln näher erläutert:

Subjektiv empfundener Juckreiz anhand einer VAS

Mittels einer VAS kann die subjektive Stärke einer Empfindung abbildet werden. Dies ist auch für die Empfindung von Juckreiz möglich. In einer Studie von Reich et al. konnte 2012 die VAS für die Erfassung des Juckreizes validiert werden (124). Die Studienteilnehmer*innen wurden sowohl im Rahmen der Tagebücher als auch in den Fragebögen und im Erhebungsbogen gebeten, den durchschnittlichen Juckreiz der vergangenen sieben Tage einzuzichnen. Es wurde eine 100mm lange Messlinie verwendet, welche von ganz links „kein Juckreiz“ bis zu „extremer Juckreiz“ ganz rechts verschiedene Ausprägungen des Juckreizes zeigte. Dargestellt wird die Eintragung auf der VAS beispielhaft in der folgenden Abbildung (Abb. 1):

Wie stark war Ihr Juckreiz in der vergangenen Woche im Durchschnitt?
(Bitte setzen Sie auf der Linie ein Kreuz, das der durchschnittlichen Stärke Ihres Juckreizes in der vergangenen Woche entspricht!)



Abb. 1: VAS-Juckreiz

In einer Studie von Reich et al. aus dem Jahre 2016 wurde die kleinste Veränderung, welche als klinisch relevant gewertet werden kann, anhand der „minimal clinically important difference (MCID)“, als zwischen zwei und drei Punkten auf einer 10-Punkte-Skala ermittelt (129). In einer späteren Studie von Riepe et al. wurde die MCID noch weiter nach Baseline-Werten differenziert. Bei Baseline-Werten von größer oder gleich sieben Punkten auf einer VAS, also starkem Juckreiz, liegt die MCID bei 3,65 Punkten. Bei Baseline-Werten von kleiner oder gleich sieben Punkten, also moderatem Juckreiz, dagegen liegt die MCID bei 1,43 Punkten (130).

Schweregrad der AD nach Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Index

Der SCORAD-Index (127) ist ein gut validiertes, klinisches Messinstrument, um den Schweregrad der AD zu erheben. Er liegt in verschiedenen Sprachen vor, ist leicht anwendbar und besitzt eine gute Interraterreliabilität (131). Der SCORAD-Index erhebt sowohl subjektive als auch objektive Bewertungskriterien. Die objektive Beurteilung des Hautbildes erfolgt durch speziell ausgebildete Rater*innen anhand mehrerer Punktesysteme. Im Teil A wird der Prozentsatz der betroffenen Hautfläche eingetragen. Zur Interraterreliabilität trägt hierbei eine Grafik auf dem

Erhebungsbogen bei, die den einzelnen Körperteilen spezifische Prozentsätze zuordnet. Im Teil B wird nun die Schwere der AD beurteilt. Für insgesamt vier Kriterien (Lichenifikation, Erythem, Papulae, Crustae) werden 0-3 Punkte je nach Schwere vergeben. Hinzu kommen 0-3 Punkte für die Hauttrockenheit an nicht betroffenen Stellen. Teil A und B werden verrechnet. Subjektiv werden von den AD-Patient*innen sowohl die Schwere des Juckreizes als auch der Schlafstörungen jeweils auf einer VAS-Skala (Skalierung 1-10 Punkte) eingetragen und zum objektiven Teil hinzuaddiert. Als Höchstpunktzahl können 103 Punkte erreicht werden. 0 bis 25 Punkten stellen eine leichte, 26 bis 50 Punkte eine mittlere Ausprägung dar. Ab 50 Punkten liegt definitionsgemäß eine schwere Ausprägung der AD vor (51). Als MCID für den SCORAD-Index wurde in einer Studie von Schram et al. ein Unterschied von 8,7 Punkten ermittelt (132).

Schweregrad der AD nach Eczema Area and Severity Index (EASI)

Neben dem bereits beschriebenen SCORAD-Index ist der EASI (52) das zweite gut validierte und empfohlene klinische Messinstrument zur Einschätzung des Schweregrades der AD. Die Interraterreliabilität wird als im Vergleich zum SCORAD-Index vermindert beschrieben, bei jedoch besserer Intraraterreliabilität (131).

Die Erhebung des EASI ähnelt in einigen Aspekten der Erhebung des SCORAD-Index, jedoch fehlen u. a. die subjektiven Komponenten (Einschätzung des Juckreizes und der Schlafstörungen). Die Einschätzung des Hautzustandes erfolgt ähnlich dem Teil B des SCORAD-Index nach den Kriterien Erythem, Ödem/Papelbildung, Krustenbildung/Nässen und Lichenifikation nach einem Punktesystem von 0-3 (nicht betroffen bis schwer betroffen). Nicht beurteilt wird die Trockenheit der nicht betroffenen Haut. Die Einschätzung der Ausprägung der AD wird nicht wie beim SCORAD-Index an einer schwer betroffenen Stelle durchgeführt, sondern jeweils einzeln für vier Körpergebiete eingeschätzt. Relevant ist hierbei die durchschnittliche Affektion der einzelnen Körperregionen. Unterschieden werden Kopf und Nacken, Stamm, obere und untere Extremität. Die summierten Punkte innerhalb der einzelnen Regionen werden mit Korrekturfaktoren versehen (Kopf: 0,1; Stamm: 0,3; obere Extremität: 0,2; untere Extremität: 0,4) und dann addiert. Die Summe der Punkte (0 = nicht betroffen; bis 72 = sehr schwer betroffen) bildet dann ähnlich dem SCORAD-Index den Schweregrad der Neurodermitis ab (52). Als MCID wurde in einer Studie von Schram et al. ein Unterschied von 6,6 Punkten ermittelt (132).

Spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität nach DLQI

Der DLQI misst die alltagsnahe Funktionsbeeinträchtigung durch chronische Hauterkrankungen. Der DLQI ist ein durch die Studienteilnehmer*innen auszufüllender Selbstauskunftsbogen, welcher auf, durch die Hauterkrankung bedingte, Beschwerden wie Juckreiz sowie auf die Fähigkeit zur Teilnahme an den Aktivitäten des täglichen Lebens fokussiert ist. Der DLQI ist weit verbreitet und gut validiert. Er wurde 1994 zunächst in englischer Sprache entwickelt und validiert und ist mittlerweile in viele Sprachen übersetzt (133). Der DLQI enthält 10 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten und entsprechender Punktevergabe (0 = gar nicht; 3 = sehr stark), welche sechs Kategorien zugeordnet werden. Den sechs Kategorien (Gefühle, Alltagsaktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen, Behandlungen) werden jeweils 1-2 Items zugeordnet. Die Punkte der einzelnen Items können alle gemeinsam addiert werden, sodass maximal ein Score von 30 Punkten erreicht werden kann. Dieser würde einem sehr ausgeprägten, negativen Effekt der AD auf das Leben der Patient*innen entsprechen. Es ist jedoch auch möglich, den DLQI differenziert nach den einzelnen beschriebenen Items auszuwerten und so eine Einschätzung der stärkeren oder moderateren Beeinträchtigungen in den einzelnen Lebensbereichen zu ermöglichen (125). Als MCID für den DLQI wurde in einer Studie von Basra et al. im Jahre 2015 ein Unterschied von 3,3 Punkten ermittelt (134).

Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-12

Zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-12 verwendet. Dieser wurde als eine verkürzte Form des Short Form 36 Health Survey (135) 1996 von Ware et al. entwickelt (136). Ebenso wie bei seinem Vorgänger werden hier die psychische und physische Gesundheit von Studienteilnehmer*innen erhoben. Zum Einsatz kommen hier jeweils sechs Fragen (136). Der SF-12 wird in der vorliegenden Studie von vornherein getrennt nach der SF-12 MCS sowie der SF-12 PCS ausgewertet. Auf der SF-12 MCS stellen 72,3 Punkten die maximal erreichbare Punktzahl dar. Das Minimum liegt bei 5,9 Punkten. Bei der SF-12 PCS liegen die zu erreichenden Punktzahlen zwischen 9,9 und 70,1 Punkten. Die angegebenen maximal und minimal zu erreichenden Punktwerte wurden für die CAMATOP-Studie berechnet. In bestehenden Quellen werden die beiden Skalen mit jeweils 0 bis 100 Punkten beschrieben. Desto höher die Punktzahl, als desto besser wird die subjektive, psychische bzw. physische, gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschätzt (136). MCIDs für den SF-12 wurden noch nicht spezifisch für die AD, jedoch bereits für verschiedene andere Krankheitsbilder ermittelt, so z.B. in einer Studie von

Jacquet et al. aus dem Jahre 2020 für Patient*innen nach einer Osteotomie der Tibia mit 7,2 Punkten für die SF-12 PCS and 6,3 Punkten für die SF-12 MCS (137).

Subjektiv empfundene Schlafstörungen anhand einer VAS

Die subjektiv empfundene Schwere auftretender Schlafstörungen wurde anhand einer VAS zu den Erhebungszeitpunkten Baseline, Woche 6, 12 und 26 sowie wöchentlich im Studientagebuch dokumentiert. Verwendet wurde ein 100 mm lange Messlinie, wobei 0 mm für „keine Schlafstörungen“, 100 mm dagegen für „extreme Schlafstörungen“ stehen (114). Die MCID für das Messinstrument VAS Schlafstörung wurde in einer Studie von Zisapel et al. aus dem Jahre 2003 als ein Unterschied von 10 mm ermittelt (138). Die VAS wurde bisher noch nicht spezifisch für die Evaluation von Schlafstörung im Rahmen einer AD validiert, jedoch bereits für Schlafstörungen bei anderen Krankheitsbildern wie beispielsweise chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (139).

Subjektiv empfundener Hautzustand anhand einer VAS

Ebenfalls mittels einer VAS wurde die Einschätzung der Studienteilnehmer*innen zum subjektiv empfundenen Hautzustand erhoben, jeweils zu den Erhebungszeitpunkten Baseline, Woche 6, 12, und 26 sowie wöchentlich im Studientagebuch. Auf einer VAS von 100 mm Länge waren 0 mm als „unauffälliger Hautzustand“ und 100 mm als „extrem schlechter Hautzustand“ definiert (114). Die Erfassung des subjektiven Hautzustand mittels einer VAS wurde bislang ist nicht validiert. Auch eine MCID wurde nach bisherigem Forschungsstand bezüglich des Zielparameters VAS subjektiver Hautzustand nicht ermittelt.

Laut einer Übersichtsstudie von Hill et al. aus dem Jahre bezüglich der in AD-Studien verwendeten Zielparametern wurde dreimal in AD-Studien der Zielparameter „VAS Severity“, also eine Selbsteinschätzung des Schweregrades angewendet. Inwieweit es sich hierbei um eine subjektive Einschätzung des Hautzustand oder vielmehr des subjektiven Gesamteindrucks bezüglich der Erkrankungsschwere handelte, wurde nicht genauer angegeben (140). Eine VAS zur Einschätzung des subjektiven Hautzustand wurde in einer Studie von Syed et al. zur Behandlung von AD mit Laser aus dem Jahre 2008 verwendet. Hier wurde ein signifikanter Unterschied sowohl bei Erhebung der VAS Hautzustand als auch bei der zusätzlich erfolgten Erhebung mittels des Exzema Severitiy Score (ESS) berichtet. Allerdings wurde in dieser Studie durch den Zielparameter des VAS Hautzustand nicht eine Selbsteinschätzung des Hautzustandes durch die

Studienteilnehmer*innen abgebildet, stattdessen wurde der Hautzustand mittels Fotos dokumentiert und durch die Studienärzt*innen auf einer VAS bewertet (141).

Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden

Als Bedarfsmedikation konnten in der vorliegenden Studie topische Glukokortikoide (Klasse 1-3) angewendet werden. Diese mussten sowohl im Tagebuch (täglich) als auch in den Fragebögen 1-3 jeweils rückblickend für die letzten sieben Tage vermerkt werden. Des Weiteren wurde die Anwendungshäufigkeit der letzten sieben Tagen auch im Einschlussuntersuchungs-Erhebungsbogen vermerkt. Eingetragen wurden Wirkstoffname und Dosierung sowie die Anwendungshäufigkeit pro Tag (114).

Bezüglich der Erfassung der Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden wurden nach aktuellem Forschungsstand keine Validierungsstudien oder Studien zur Ermittlung einer MCID durchgeführt. Allerdings wurde die Erfassung der Anwendungshäufigkeit von Glukokortikoiden bereits in früheren AD-Studien u. a. bei der Evaluierung der Wirksamkeit von Basiscremes verwendet. So wurde beispielsweise in einer Studie von Grimalt et al. aus dem Jahre 2007 an n = 137 Kindern ein Rückgang der Glukokortikoid-Anwendungshäufigkeit innerhalb von sechs Wochen in der Interventionsgruppe um 42% bezüglich hochpotenter topischer Glukokortikoide und 7,5% bezüglich moderat-potenter topischer Glukokortikoide festgestellt (142).

Erwartungshaltung

Die Erwartungshaltung sowohl von Studienteilnehmer*innen als auch von Behandler*innen hinsichtlich der Wirksamkeit von Akupunktur bei AD wurde vor Beginn der Intervention zur Baseline erfasst. Im Fragenbogen 1 für die Studienteilnehmer*innen bzw. im Erhebungsbogen zur Einschlussuntersuchung für die Behandler*innen befanden sich hierzu zwei Fragen, sowohl nach der Erwartung des Behandlungserfolges bezüglich der AD als auch nach der Wirksamkeit der Intervention allgemein. Es standen jeweils fünf abgestufte Kategorien zwischen „keine Beschwerden mehr“ und „keine Besserung der Beschwerden“ bzw. „sehr wirksam“ und „unwirksam“ zur Auswahl (114).

Subjektive Wirksamkeitswahrnehmung

Nach Ablauf der Interventionsphase wurde das subjektive Erleben der Wirksam- oder Unwirksamkeit der Intervention von Studienteilnehmer*innen und Behandler*innen erfragt, bei den Studienteilnehmer*innen im Fragebogen 3 und bei den Behandler*innen im

Behandlungsdokumentationsbogen nach der letzten Intervention. Zur Beschreibung der Wirksamkeit bezüglich der AD standen vier Kategorien von „sehr wirksam“ bis „unwirksam“ zur Verfügung. Bezüglich des Zustandes der AD gab es fünf Kategorien auf Seiten der Behandler*innen „Zustand ist viel besser“ bis „Zustand ist viel schlechter“ sowie auf Seiten der Studienteilnehmer*innen ebenfalls fünf Kategorien von „komplett zurückgebildet“ bis „verschlechtert“. Zusätzlich wurden auf Seiten der Behandler*innen die therapeutische Wirksamkeit der Akupunktur für die jeweiligen Studienteilnehmer*innen allgemein abgefragt, mit den vier Kategorien „sehr gut“ bis „unverändert“ (114).

Therapiesicherheit

Um die Sicherheit der angewendeten Intervention zu evaluieren wurden unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst. Diese wurden noch einmal unterteilt in UAW (unerwünschte Therapiewirkungen) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE). Als SUEs wurden UEs definiert, welche lebensbedrohlich bzw. tödlich verlaufen, mit erheblichen bzw. dauerhaften Schädigungen, einem Krankenhausaufenthalt oder malignen Erkrankungen einhergehen oder einen medizinischen Eingriff erfordern, um dies zu verhindern. Das Auftreten von UEs wurde durch die Studienteilnehmer*innen der IG einmal wöchentlich im Studientagebuch eingetragen und zu den Erhebungszeitpunkten Woche 6 und 12 in den Fragebögen 2 und 3 abgefragt (114). Außerdem konnten bei jeder Akupunkturbehandlung das Auftreten von UEs in der Behandlungsdokumentation vermerkt werden (also insgesamt 8-mal). Alle aufgetretenen UEs wurden ausgewertet und werden im Ergebnisteil berichtet.

Verblindungserfolg

Zu den Erhebungszeitpunkten Baseline, Woche 12 und Woche 26 wurde auf dem Befundbogen „Rating“ mittels der Frage nach der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmerinnen der Erfolg der Verblindung der Raterinnen überprüft. Als Antwortmöglichkeiten standen „weiß nicht“ und Interventionsgruppe (sowie Interventionsgruppe aufgeschlüsselt nach Akupunktur- und Osteopathiegruppe) und zur Verfügung. Die Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ implizierte eine erfolgreiche Verblindung bezüglich der entsprechenden Studienteilnehmer*innen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

2.5 Zeitlicher Ablauf der Studie

Ein Überblick über den gesamten Studienablauf der CAMATOP-Studie mit Interventionszeiträumen und Erhebungszeitpunkten lässt sich der Abb. 3 entnehmen. Im Folgenden werden die einzelnen Studienphasen kurz erläutert.

Rekrutierung

Um Studienteilnehmer*innen für die CAMATOP-Studie zu finden, wurde diese über verschiedene Wege beworben. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen erfolgte über die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, über die Homepage des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, sowie in dermatologischen Praxen und Zentren, über Aushänge insbesondere in universitären und universitätsnahen Gebäuden und im öffentlichen Nahverkehr sowie über Informationen in sozialen Medien (114).

Screening und Einschlussuntersuchung

Patient*innen, bei denen im telefonischen Screening-Gespräch keine Ausschlusskriterien auffielen und alle telefonisch erhebbaren Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden zu einer Einschlussuntersuchung eingeladen. Hier wurden die Patient*innen durch die Studienärzt*innen individuell mündlich und schriftlich über die Studie und deren mögliche Nutzen und Risiken informiert. Danach wurden sie gebeten, den durchschnittlichen Juckreiz während der letzten sieben Tage auf der visuellen Analogskala (0-100 mm) anzugeben. Wenn dieser mindestens 40 mm und maximal 80 mm betrug, wurden alle anderen bereits vorliegenden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Wenn ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht zutrafen und/oder ein Ausschlusskriterium zutraf, war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich (114).

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Studienteilnehmer*innen erfolgte die Einschlussuntersuchung und die nochmalige Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer*innen wurde während der Einschlussuntersuchung durch Anamnese und körperliche Untersuchung erhoben, invasive Untersuchungsmethoden waren nicht vorgesehen (114).

Erhebung der Ausgangsparameter (Baseline)

Nach dem Studieneinschluss füllten die Studienteilnehmerinnen den Fragebogen 1 (Baseline) aus. Im Anschluss an die daraufhin erfolgende Randomisierung wurde das Studientagebuch ausgegeben und erläutert und ggf. wurden Interventionstermine vereinbart. Das erste Rating des Schweregrades der AD mittels Erhebung des SCORAD-Index und EASI-Index wurde entweder direkt im Anschluss oder in den kommenden Tagen (jedoch in jedem Fall vor Beginn der Intervention) durch geschulte Raterinnen in den Räumlichkeiten der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité- Universitätsmedizin durchgeführt. Aus Praktikabilitätsgründen wurde das erste Rating nach der Gruppenzuteilung durchgeführt. Da auch die anderen Ratings mit Wissen der Studienteilnehmer*innen um die eigene Gruppenzugehörigkeit erfolgte, bestanden somit gleiche Voraussetzungen bei allen Untersuchungen. Die Raterinnen waren jedoch bezüglich der Studiengruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer*innen verblindet (114).

Randomisierung

Nach Unterschreiben der Einwilligungserklärung für die Studie konnte die Randomisierung durchgeführt werden. Die Randomisierung erfolgte computergestützt entweder durch die Study-Nurse der Studie oder eine der eingewiesenen Mitarbeiterinnen der Hochschulambulanz. Verwendet wurde hierbei folgendes Programm: SAS Version 9.4. Die Randomisierung entsprach einer Blockrandomisierung (variable Blocklänge) mit Stratifizierung je nachdem, ob Glukokortikoide in den vergangenen vier Wochen angewendet wurden. Vor der Randomisierung wurden in den Randomisierungsbogen Name und Geburtsdatum der Studienteilnehmer*innen sowie Anwendung von topischen Glukokortikoiden in den letzten vier Wochen (ja/nein) eingetragen. Der nach Durchführung der Randomisierung vom Computerprogramm ausgegebene Patientencode und die Zuordnung zur Studiengruppe konnten im Folgenden ebenfalls auf dem Randomisierungsbogen vermerkt werden. Danach erfolgte die Unterrichtung des*r Studienarzt*ärztin über den Patientencode, welcher auf den Studienunterlagen entsprechend notiert wurde, sowie über die Gruppenzugehörigkeit. Daraufhin wurden die Studienteilnehmer*innen durch die Studienärzt*innen über die Gruppenzugehörigkeit informiert (114).

Die folgende Abbildung (Abb.2) stellt den Studienablauf bis zur Randomisierung in die Studiengruppen schematisch dar. Der Abbildung liegt die dreiarmige CAMATOP-Studie zugrunde.

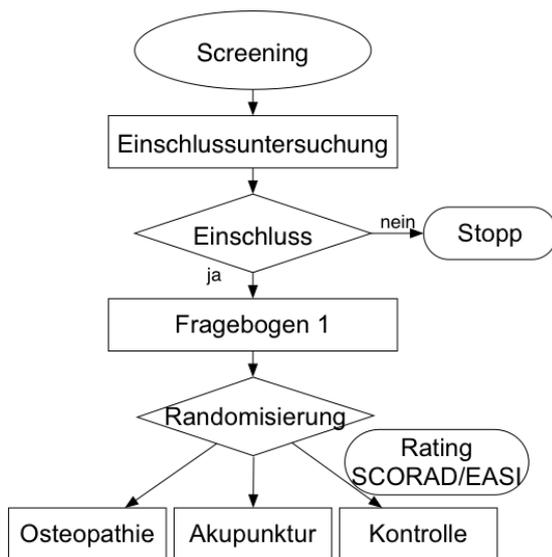


Abb. 2: Ablauf der CAMATOP-Studie bis zur Randomisierung

Interventionsphase

Im Anschluss an die Einschlussuntersuchung und das Ausfüllen des Fragebogens sowie das verblindete Erheben des SCORAD-Index und des EASI stellten sich die Studienteilnehmer*innen, welche durch die Randomisierung in die IG eingeteilt worden waren, innerhalb von 14 Tagen zur ersten Studienintervention vor. Insgesamt wurden acht Akupunkturbehandlungen, von etwa 30 - 45 Minuten Dauer, in einem Abstand von etwa einer Woche durchgeführt. Neben der Studienintervention konnte die Bedarfsmedikation in Form von topischen Glukokortikoiden (Klasse I - III) sowie Basispflege-Cremes von den Studienteilnehmer*innen angewendet werden. Diese mussten von den Studienteilnehmer*innen in einen Tagebuch täglich mit Namen, Dosierung sowie Anzahl der Anwendungen dokumentiert werden. Des Weiteren sollten hier einmal wöchentlich subjektive Einschätzungen bezüglich Juckreiz, Schlafstörungen und subjektivem Hautbild auf einer VAS vorgenommen sowie ggf. aufgetretene UAWs der erhaltenen Intervention notiert werden. Sechs Wochen nach Baseline wurde der Fragebogen 2 an die Studienteilnehmer*innen versendet und sollte von diesen zeitnah ausgefüllt und an das Studiensekretariat zurückgeschickt werden. Die Interventionsphase endete 12 Wochen nach Baseline sowie nach Ausfüllen des Fragebogens 3 und dem zweiten Rating (114).

Nachverfolungszeitraum

Der Nachverfolungszeitraum begann nach Beendigung der Interventionsphase. Ab diesem Zeitpunkt war es den Studienteilnehmer*innen der KG erlaubt, ebenfalls die Studienintervention in Anspruch zu nehmen. Alle Studienteilnehmer*innen erhielten nach 26 Wochen den Fragebogen

4 sowie die Einladung sich zum dritten Rating vorzustellen. Auch das letzte Rating erfolgte unter Verblindung der Raterinnen hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer*innen. Nach Zurücksenden des Fragebogens und Besuchen des Ratings war die Studie für die jeweiligen Studienteilnehmer*innen beendet. Der Verlauf zwischen Woche 12 und Woche 26 konnte in der Auswertung nur noch intraindividuell beschrieben werden, da die Studienteilnehmer*innen der KG in der Zwischenzeit bereits Interventionen erhalten konnten und somit nicht mehr als Vergleichsgruppe gewertet wurden (114). Die folgende Abbildung (Abb. 3) stellt den Studienverlauf inklusive der Studienphasen, Erhebungszeitpunkte und Zielparameter dar:

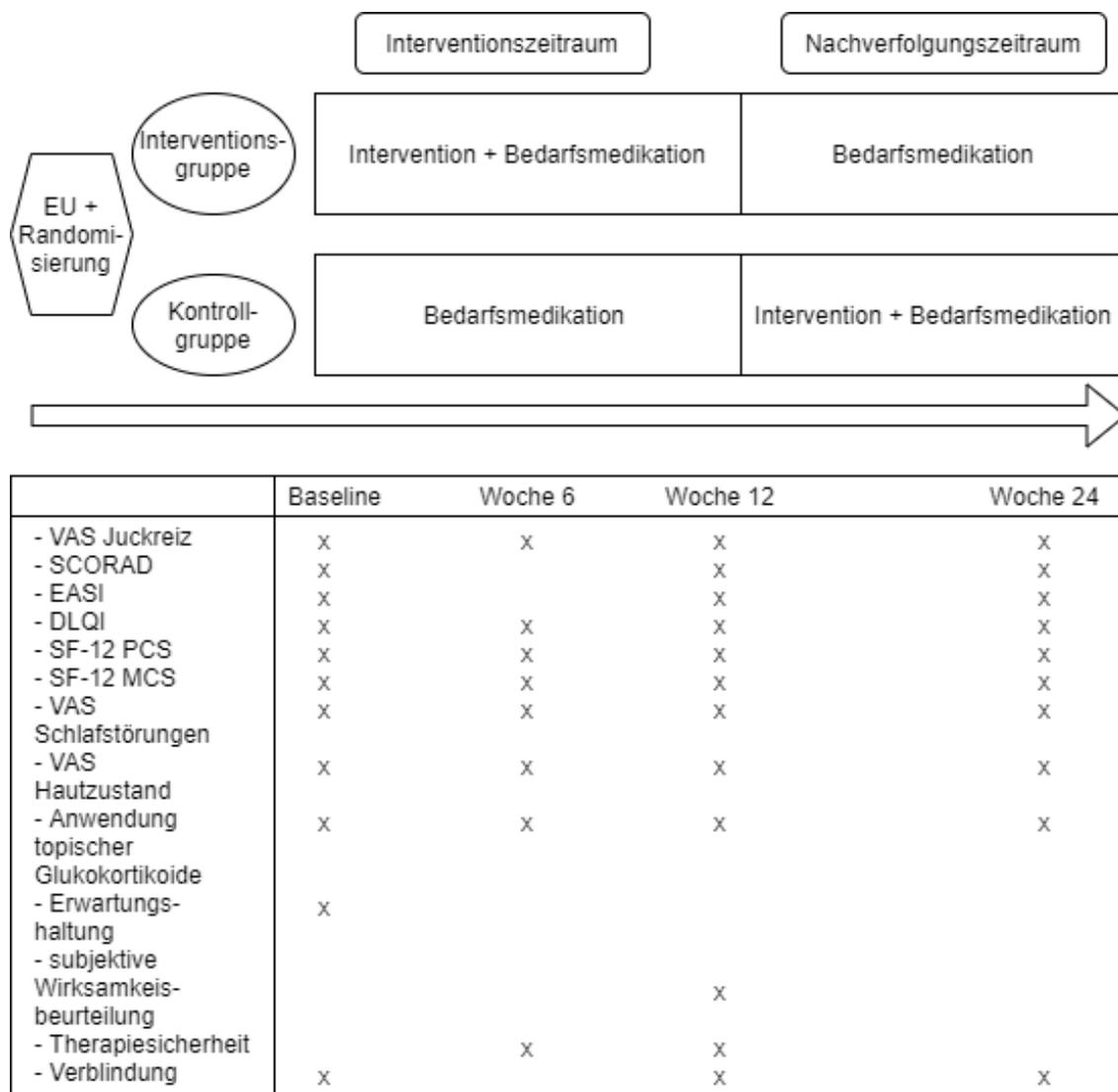


Abb. 3: Studienablauf

Abkürzungen: Visuelle Analogskala (VAS); Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD); Three Item Severity Score (TIS); Short Form 12 Health Survey “Physical Component Scale” (SF-12 PCS); Short Form 12 Health Survey “Mental Component Scale” (SF-12 MCS); Dermatology Life Quality Index (DLQI); Eczema Area and Severity Index (EASI); Einschlussuntersuchung (EU)

Studienabbrüche

Alle Studienteilnehmer*innen konnten jederzeit die Studie abbrechen. Dieses bedurfte keiner Angabe von Gründen. Von Seiten der Studienleitung konnte die Studie für einzelne Studienteilnehmer*innen aus mehreren vorab definierten Gründen abgebrochen werden. Hierzu gehörten u. a. eine unzumutbare Belastung durch eine Fortsetzung der Teilnahme, eine ungenügende oder fehlende Compliance, das Zurückziehen der Einwilligung, ein SUE mit einem vermuteten kausalen Zusammenhang zur Therapie und sonstige Umstände, die eine weitere Teilnahme unmöglich oder nicht mehr sinnvoll erscheinen lassen. Als Abbruchkriterium für die Studie als Ganzes durch die Studienleitung wurde das Auftreten von SUEs im gesamten Studienkollektiv mit einem vermuteten kausalen Zusammenhang zur Studie definiert (114).

2.6 Dokumentation

Um eine detaillierte Dokumentation der CAMATOP-Studie zu gewährleisten, wurden im Vorfeld verschiedene Dokumentationsvorlagen konzipiert. Im Folgenden werden diese und ihre wichtigsten Merkmale erläutert.

Screening-Bögen

Die Screening-Bögen wurden zur Dokumentation der telefonisch durchgeführten Screening-Gespräche genutzt. Auf der Vorderseite konnten die Personendaten zu den Befragten notiert werden sowie, ob ein Einschluss stattfinden konnte, beziehungsweise mit einer Kennzahl, warum dies nicht der Fall war. Auf der Rückseite waren die Ausschluss- und Einschlusskriterien mit zugeordneten Kennzahlen und der Möglichkeit diese abzuhaken gelistet, sodass die Rückseite als Leitfaden für das Screening-Gespräch genutzt werden konnte (114).

Erhebungsbögen A-D zur Einschlussuntersuchung

Im Rahmen der Einschlussuntersuchungen wurden zwei Dokumentationsvorlagen genutzt. Auf dem Erhebungsbogen A sollten die potentiellen Studienteilnehmer*innen den Juckreiz auf einer VAS notieren. Lag dieser im für die Studie zugelassenen Bereich zwischen 40mm und 80mm, wurde die Einschlussuntersuchung fortgesetzt. Alle weiteren Befunde wurden in einem ausführlichen Erhebungsbogen B/C/D festgehalten. Hier wurden folgende Parameter erhoben: Der TIS-Score, die Kriterien nach Williams, bestehende Allergien und erfolgte Allergienachweise, Hautveränderungen als Reaktion auf Temperatur und Luftfeuchtigkeit, Begleitdiagnosen mit ICD10-Codes, angewendete Medikation, der gemessene Blutdruck, das Vorhandensein von – die

Studienteilnahme nicht ermöglichenden – Befunden im Rahmen der klinischen Untersuchung, stattgefundene Therapien mit Akupunktur oder Osteopathie sowie die Erwartungshaltung bezüglich eines Therapieerfolges durch die Interventionen. Schließlich konnten auf der letzten Seite noch einmal alle Ein- und Ausschlusskriterien durchgegangen und vermerkt werden (114).

Randomisierungsbogen

Vor Randomisierung wurden in den Randomisierungsbogen Name und Geburtsdatum der Studienteilnehmer*innen sowie Anwendung von topischen Glukokortikoiden in den letzten vier Wochen (ja/nein) eingetragen. Nach Randomisierung wurde die Gruppenzuteilung sowie der Patientencode vermerkt, welcher zur anonymisierten Zuordnung der verschiedenen Unterlagen im weiteren Studienverlauf verwendet werden konnte. Die Randomisierungsbögen wurden mit allen anderen Unterlagen der Einschlussuntersuchung an das Studiensekretariat gegeben und dann in einem verschlossenen Stahlschrank in einem nur befugten Personen zugänglichen Raum im Institut für Epidemiologie, Gesundheitsökonomie und Statistik der Charité – Universitätsmedizin aufbewahrt (114).

Teilnehmerliste

In der Teilnehmerliste wurden der Tag der Einschlussuntersuchung, Vorname/Name als Kürzel sowie das Geburtsdatum der Studienteilnehmer*innen, Einschluss/Ausschluss (und ggf. Grund für den Ausschluss als Kennzahl) sowie ggf. Patientencode und zugeteilte Studiengruppe notiert. Die Teilnehmerliste verblieb für den Studienablauf in einem verschlossenen speziell für sensible Patientendaten vorgesehenen Schrank im der Hochschulambulanz für Naturheilkunde und war nur befugten Personen zugänglich (114).

Teilnehmerfragebögen

Durch die Studienteilnehmer*innen mussten verschiedene Information bezüglich ihrer Erkrankung und deren Begleitumstände standardisiert dokumentiert werden. Dies erfolgte über die Fragebögen 1-4 zu den vier bereits näher erläuterten Erhebungszeitpunkten. Der Fragenbogen 1 wurde in direktem Anschluss an die Einschlussuntersuchung und vor dem ersten Rating ausgefüllt. Die Fragebögen erfassten folgende Zielparameter:

- Beurteilung des mittleren subjektiv empfundenen Juckreizes auf einer VAS
- Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der SF-12 PCS sowie der SF-12 MCS

- Spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI
- Beurteilung der mittleren subjektiv empfundenen Schlafstörungen auf einer VAS
- Beurteilung des mittleren subjektiv empfundenen Hautzustandes auf einer VAS
- Anwendungshäufigkeit topischer Glukokortikoide innerhalb der letzten sieben Tage

(114)

Nur in Fragebogen 1 zur Baseline wurden zusätzlich folgende Aspekte abgefragt:

- Fragen zur Soziodemographie
- Fragen zur Erwartungshaltung der Studienteilnehmer*innen bezüglich des Therapieerfolges und der allgemeinen Wirksamkeit der Intervention bei AD

In allen Fragebögen außer dem Fragebogen 1 wurde die Therapiesicherheit über ein Formular zu UAWs und SUEs miterhoben (114).

Teilnehmertagebücher

Während der Interventionsphase wurden von den Studienteilnehmer*innen insgesamt drei Tagebücher ausgefüllt. In diesen Tagebüchern vermerkten die Studienteilnehmer*innen täglich welche Bedarfsmedikation wie oft angewendet wurde. Einmal wöchentlich wurde dokumentiert, ob eine Intervention erfolgte und ob in diesem Rahmen unerwünschte Wirkungen aufgetreten waren. Zudem wurde am Ende der jeweiligen Studienwoche rückblickend die Intensität des Juckreizes, das Auftreten von Schlafstörungen sowie der subjektive Hautzustand auf drei entsprechenden VAS eingezeichnet (114).

Befundbögen Rating

Der Schweregrad der AD nach dem SCORAD-Index und dem EASI wurde von den Raterinnen auf speziellen Befundbögen dokumentiert. Die Raterinnen hatten zuvor eine Schulung für das Rating durchlaufen. Das Rating erfolgte vorwiegend durch Mitarbeiterinnen des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie und unterstützend durch Raterinnen der Klinik für Pädiatrie der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Die Raterinnen waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer verblindet und mussten das Bestehen/Nicht-Bestehen der Verblindung bei jedem Rating dokumentieren (114).

Behandlungsdokumentation

Im Rahmen der Erstellung eines Semistandards für die Akupunkturbehandlung wurde ein Befundungs- und Behandlungsdokument erstellt. In diesem Dokument konnten auf der ersten Seite die, den jeweiligen Studienteilnehmer*innen zugewiesenen, Syndromdiagnosen notiert werden. Wurden mehrere Diagnosen ausgewählt, so erfolgt im zweiten Schritt die Vergabe einer Rangordnung. Auf den folgenden Seiten konnten die, bei den jeweiligen Sitzungen verwendeten Akupunkturpunkte, die Liegezeit der Nadeln, das Vorhandensein eines „De-Qi-Gefühls“ sowie UAWs und sonstige Bemerkungen notiert werden. Auf der letzten Seite des Behandlungsdokumentationsbogens wurde die ärztliche Einschätzung des Therapieerfolges nach Abschluss der Interventionsphase dokumentiert.

Dokumentation von UAWs und SUEs

Im Rahmen der Behandlungstermine (über die Behandlungsdokumentation) sowie in den Tagebüchern 1 bis 3 und den Patientenfragebögen 2 bis 4 wurden UAWs - unterteilt nach leicht und mäßig-schwer - sowie SUEs während der Studie erhoben. Über SUEs musste zusätzlich innerhalb von 24 Stunden die Studienleitung informiert werden. Zudem gab es für diese Fälle ein gesondertes Dokument, welches Details zum Ereignis sowie Informationen zu einem vermuteten Zusammenhang mit der Therapie abfragte. Für den Fall, dass SUEs außerhalb der Behandlungstermine auftreten sollten, waren die Studienteilnehmer*innen während der EU angehalten worden, diese direkt an das Studiensekretariat zu melden. Entsprechende Kontaktinformationen wurden in der Teilnehmerinformation ausgegeben (114).

Handhabung der Daten und Archivierung

In ihrer schriftlichen Einwilligungserklärung zu der Teilnahme an der Studie bestätigten die Studienteilnehmer*innen, dass sie mit der im Rahmen dieser Studie erfolgenden Aufzeichnung, Verarbeitung und Speicherung ihrer persönlichen und medizinischen Daten einverstanden waren. Die Einwilligungserklärungen wurden in einem verschlossenen Stahlschrank aufbewahrt. Die Erhebung der Daten erfolgte auf Papier und wird für mindestens 10 Jahre aufbewahrt. Alle über die Studienteilnehmer*innen erhobenen und gespeicherten Daten werden vertraulich behandelt. Die ärztliche Schweigepflicht bleibt in jedem Fall gewahrt. Die Daten werden nur zweckgebunden gespeichert und verarbeitet. Die geltenden Datenschutzgesetze werden eingehalten. Das Datenmanagement wurde nach den Vorgaben des regelmäßig kontrollierten Qualitätsmanagements des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

durchgeführt. Das aktuell gültige Datenschutzkonzept des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (DIN EN ISO 9001:2008) fand Anwendung. Für die Studie wurden zusätzlich studieninterne Standard Operating Procedures (SOP) erstellt (114).

In der Studie wurden die Daten aus den Erhebungsinstrumenten für die Studienärzt*innen und Studienteilnehmer*innen in pseudonymisierter Form in eine vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Universitätsmedizin Berlin programmierte SoSci-Survey online-Datenbank, über eine HTTPS-Verbindung (SSL Verschlüsselung) bei bestehender Internetverbindung in den Server des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie eingegeben. Vom Server konnten die eingegangenen Daten zum Zwecke der Weiterverarbeitung von der Datenmanagerin oder dessen Vertreter*innen über ein Passwort geschützten Login exportiert werden. Wenn die Eingabe beendet war, wurden die eingegebenen Daten auf diesem Server gelöscht (114).

Nach Prüfung auf Korrektheit und Plausibilität wurden die Daten in das SPSS-Datenformat übertragen. Die Analysen wurden mit dem Programmpaket SPSS (SPSS für Windows, Version 23), SAS (SAS für Windows, Version 9.4) sowie mit R (Version 3.6.1 sowie Studio Version 1.2) durchgeführt. Personenbezogene Daten wurden pseudonymisiert, d.h. unter Verwendung der Teilnehmer-Codes dokumentiert und in einer MS-ACCESS-Datenbank, welche Passwort geschützt ist und auf einem gesonderten Projektlaufwerk, welches nur vom Studienleiter beauftragten Personen zugänglich ist, gespeichert. Teilnehmer-Codes sind aus fortlaufenden Nummern ohne Initialen oder Geburtsdatum zusammengesetzt. Personenbezogene Daten und der Schlüssel zur Pseudonymisierung werden getrennt voneinander aufbewahrt. Die personenbezogenen Daten werden nach Zweckbindung gelöscht. Es kann jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprochen werden bzw. es besteht auch das Recht auf eine Löschung der Daten. Für alle von den Studienärzt*innen erhobenen Teilnehmerdaten besteht das Recht auf Auskunft. Dies bedeutet, dass die Teilnehmer*innen zu jeder Zeit Anspruch auf Auskunft über die im Rahmen der Studie zu ihrer Person gespeicherten Daten sowie auf Berichtigung fehlerhafter Daten haben (114).

2.7 Statistik

Fallzahlschätzung

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine explorative Studie zur Generierung erster Ergebnisse und weiterer Fragestellungen bezüglich der Studienintervention Akupunktur bei Patient*innen mit AD handelte und zusätzlich nicht ausreichende Vorergebnisse aus anderen Studien vorlagen, wurde auf eine Fallzahlschätzung verzichtet. Es wurden stattdessen die logistischen Kapazitäten des Studienzentrums abgeschätzt und daraufhin 40 Studienteilnehmer*innen pro Studiengruppe geplant (114).

Statistische Analyse

Als statistische Analyse erfolgte im Rahmen des explorativen Charakters der Studie eine rein deskriptive Auswertung aller erhobener Daten. Hierzu wurden Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD), Mediane mit erstem Quartil (Q1), drittem Quartil (Q3), Minimum (Min.) und Maximum (Max.) sowie absolute Häufigkeiten (n) und prozentuale Häufigkeiten (%) ermittelt. Die Analyse erfolgte getrennt nach den Erhebungszeitpunkten Baseline, Woche 6, Woche 12 und Woche 26 (Fragebögen) bzw. Woche 1 bis 12 (Tagebücher) für beide Studiengruppen. Für die statistische Auswertung fanden die Programme SPSS (SPSS für Windows, Version 23), R Version 3.6.1 und R Studio Version 1.2 Verwendung. Dargestellt wurden die Ergebnisse als deskriptiver Intergruppenvergleich im Fließtext, in Tabellen oder in Grafiken. Bezüglich der Ergebnisse aus den Fragebögen wurden hierbei die Erhebungszeitpunkte Baseline und Woche 12 (sowie je nach Zielparameter auch Woche 6) berücksichtigt – bezüglich der Ergebnisse aus den Tagebüchern die Erhebungszeitpunkte Woche 1 bis Woche 12. Für Woche 26 erfolgte lediglich eine Darstellung der Ergebnisse in Form eines deskriptiver Prä-Post-Vergleich zur Woche 12, da zum Erhebungszeitraum Woche 26 die Studienteilnehmer*innen der KG z. T. bereits Interventionen erhalten hatten und somit keine einheitliche Auswertung als KG mehr möglich war. Genutzt wurden für die Darstellung der Ergebnisse die Programme Microsoft Word 365 und Microsoft Excel 365 sowie das Grafikprogramm „draw.io“. Zudem wurde rein deskriptiv die Veränderung innerhalb der einzelnen Studiengruppen aufgezeigt. Sofern zu Zielparametern MCIDs aus Vorstudien eruierbar waren, wurden hierzu deskriptiv Prä-Post-Differenzen der Mittelwerte von Woche 12 zur Baseline dargestellt, als möglicher Hinweis im Hinblick auf eine sich abzeichnende klinische Relevanz der Veränderung innerhalb der jeweiligen Studiengruppe. Auf inferenzstatistische Test und das Berichten von Signifikanzen wurde auf

Grund des explorativen Designs der Studie sowie auf Grund des vorab festgelegten Statistischen Analyse Plan (SAP) der CAMATOP-Studie, welcher keine inferenzstatistische Tests und kein Berichten von Signifikanzen für die vorliegende zweiarmige Studie vorsah (sondern nur für die hier nicht berichtete dreiarmige Studie), verzichtet. Eine Einschätzung bezüglich der Wirksamkeit der Interventionen wurde daher anhand der einzelnen Zielparameter rein deskriptiv im Intergruppenvergleich zur Woche 12 sowie (sofern vorhanden) anhand von MCIDs – im Hinblick auf eine mögliche klinische Relevanz der Veränderung von Baseline zur Woche 12 – innerhalb der einzelnen Studiengruppen vorgenommen (114).

Auswertungspopulationen

Die Auswertungspopulation wurde nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip definiert. Zur ITT-Auswertungspopulation gehörten alle randomisierten Studienteilnehmer*innen, unterteilt nach Studiengruppen, zu denen Daten vorhanden waren. Es lag also hier ein Full analysis set vor (FAS). Voraussetzung war lediglich mindestens eine Datenerhebung nach der Randomisierung (dieses war mit dem Ausfüllen des Fragebogen 1 nach der EU gegeben). Es wurde für diese Auswertungspopulation keine Ersetzung von fehlenden Daten vorgenommen (114).

Subgruppenanalysen

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurde nach „Respondern“ und „Non-Respondern“ unterschieden. Hierbei galten als Responderkriterien:

- Verringerung der VAS-Werte bezogen auf die Symptome des Juckreizes, der Schlafstörungen und des Hautzustandes um mindestens 50% bis zur Woche 12
 - Verringerung des SCORAD-Index-Wertes um mindestens 8,7 Punkte bis zur Woche 12
 - Verringerung des EASI-Wertes um mindestens 6,6 Punkte bis zur Woche 12
- (114)

Bei dem SCORAD-Index und dem EASI wurden hierbei vorab eruierte MCIDs verwendet (132).

2.8 Finanzierung, Versicherung und Registrierung der Studie

Finanzierung

Die Finanzierung der Studie erfolgte durch die Förderung der Deutschen Neurodermitis Stiftung zugunsten der Forschung im Bereich der AD am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (114).

Versicherung

Die Studienärzt*innen waren im Rahmen ihrer Berufshaftpflichtversicherung bzw. der Haftpflichtversicherung ihres Arbeitgebers versichert. Die Versicherung der Teilnehmer*innen erfolgte über die berufliche Haftpflichtversicherung bzw. die Betriebs-Haftpflichtversicherung der Studienärzt*innen bzw. des Studienzentrums (114).

Registrierung

Die Registrierung der CAMATOP-Studie im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) erfolgte am 13.10.2017 unter der DRKS-ID: DRKS00012915 (114).

3. Ergebnisse

3.1 Studienverlauf

Rekrutierung

Für die CAMATOP-Studie wurden insgesamt 121 Studienteilnehmer*innen rekrutiert. Um an AD erkrankte Personen auf die Studie aufmerksam zu machen, wurde von September 2017 bis Oktober 2018 für die Studie geworben (114). Hierfür wurde eine Informationsmail über den Newsletter der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin - verschickt. Mit Plakaten und Flyern wurde in verschiedenen Universitätsgebäuden (Bibliotheken auf dem Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, Mensa Nord, Humboldt Universität, Jacob-und-Wilhelm-Grimm-Zentrum) die Studie beworben. Außerdem wurden während des Studienzeitraums für insgesamt knapp fünf Monate Aushänge im öffentlichen Nahverkehr in Berlin angebracht (ab dem 3. November 2017 mit einmaliger Verlängerung). Insgesamt belief sich der Anteil an Studienteilnehmer*innen, die durch die U-Bahn-Werbung eingeschlossen werden konnten auf knapp 63% (76 von 121). Es wurden zudem 14 dermatologische Praxen in Berlin-Mitte per Anschreiben über die Studie informiert. Des Weiteren wurden Informationen über die Online-Plattform Facebook verbreitet. Genutzt wurden hierbei folgende Gruppen: „Charité Modellstudiengang Medizin“, „Free your stuff Berlin“, „Weddingweiser Pinnwand“ (114).

Studieninteressent*innen konnten sich telefonisch oder per E-Mail im Studiensekretariat melden. Es gab insgesamt 574 Studieninteressent*innen. Das erste Screening-Telefonat fand am 20.09.2017 statt. Insgesamt wurden 408 Screening-Gespräche durchgeführt. Abfragt wurde neben Ein- und Ausschlusskriterien auch, woher die Studieninteressierten von der Studie erfahren hatten. Die folgende Abbildung (Abb. 4) stellt die verschiedenen Werbeformate und die Anzahl der hierdurch rekrutierten Studieninteressent*innen dar. Bei Vorliegen aller telefonisch abfragbarer Einschlusskriterien und bei Nichtvorhandensein telefonisch abfragbarer Ausschlusskriterien, wurde ein Einschlusstermin vereinbart. Die Einschlüsse verteilten sich über den Studienzeitraum unregelmäßig. Hochphasen von Meldungen potentiell an der Studie interessierter AD-Patient*innen waren die Monate Januar 2018 bis April 2018, in welchen u. a. die Studien-Werbung im öffentlichen Nahverkehr ausgehängt war. Der erste Einschluss fand am 04.10.2017 statt. Der letzte Einschluss erfolgte am 23.10.2018. Der letzte Fragebogen 4 ging am 8. Mai 2019 ein, womit der Nachverfolgungszeitraum und somit auch die klinische Phase der Studie beendet war (85).

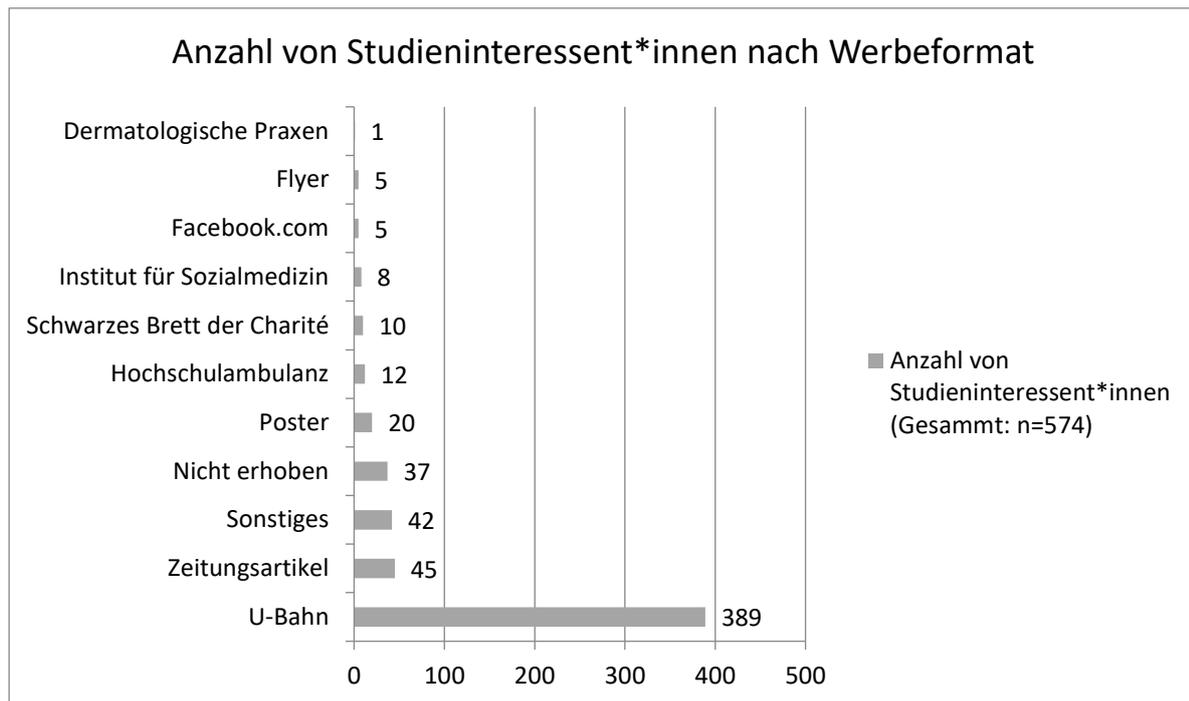


Abb. 4: Rekrutierungswege

Anzahl (n)

Studienabbrüche

Von den insgesamt 81 Studienteilnehmer*innen in der IG und KG konnte die Studie bei sechs Studienteilnehmer*innen nicht protokollgerecht beendet werden. In der IG traf dies auf drei Studienteilnehmer*innen zu, bei der KG auf zwei Studienteilnehmer*innen. Gründe für die Studienabbrüche waren in der IG zweimal mangelnde Compliance der Studienteilnehmer*innen, einmalig wurde eine Exazerbation der AD-Symptomatik angegeben. In der KG fand der Studienabbruch zweimal aus persönlichen Gründen statt.

Patientenfluss (Flowchart)

Der Patientenfluss bezogen auf die dreiarmlige CAMATOP-Studie mit Screening, Ausschlüssen im Screening-Prozess, der Randomisierung und Studienabbrüchen während der Studie sowie schließlich den Erhebungszeitpunkten und den jeweils zu diesen Zeitpunkten erhobenen Zielparametern ist in der folgenden Abbildung (Abb. 5) dargestellt. Zusätzlich zu den hier dargestellten Erhebungszeitpunkten wurden in den Wochen 1 bis 12 mittels Patiententagebüchern die Zielparameter VAS Juckreiz, VAS Schlafstörungen, VAS Hautzustand und das Auftreten von UAWs wöchentlich sowie die Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden täglich abgefragt.

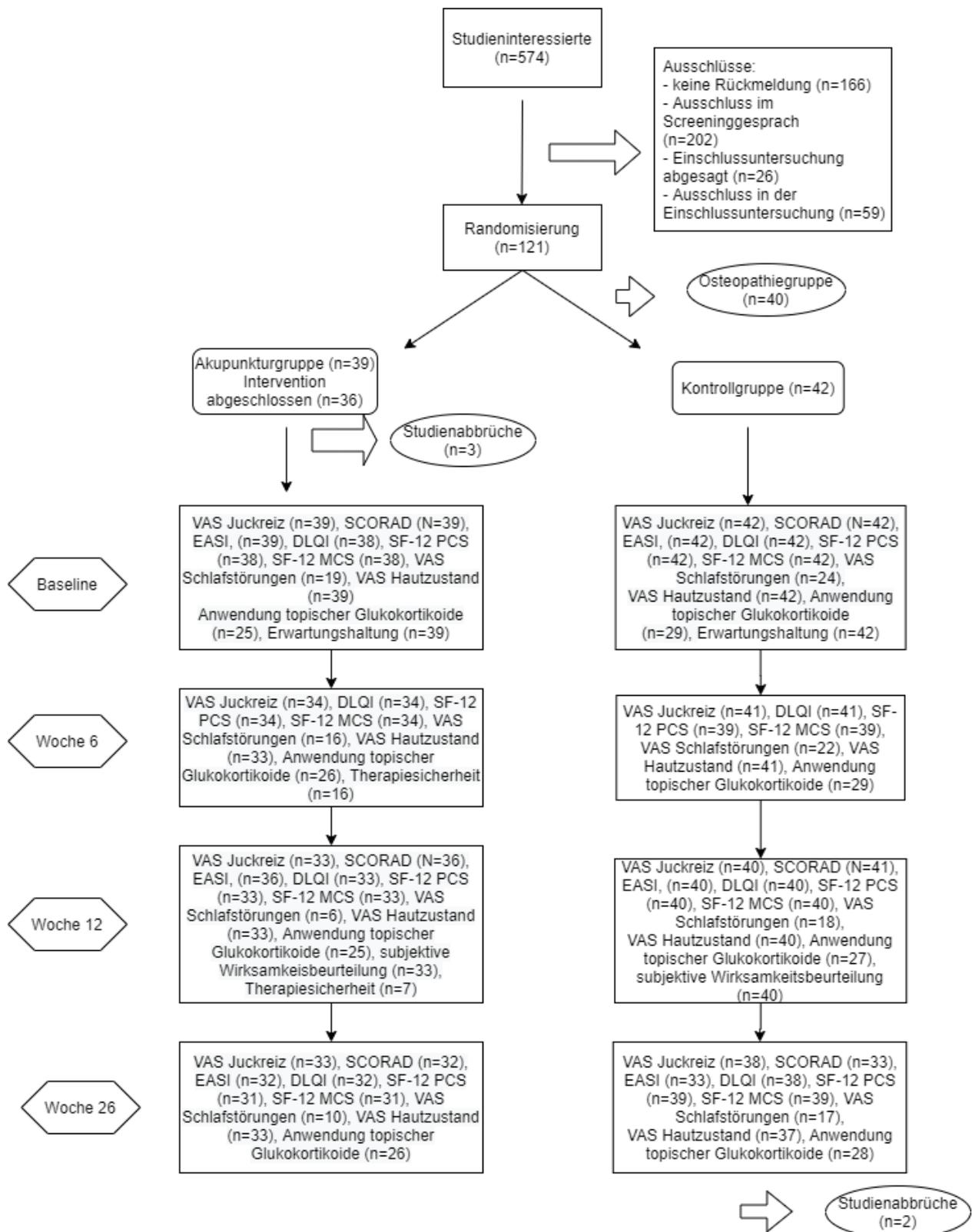


Abb. 5: Flowchart - Patientenfluss in der CAMATOP Studie

Abkürzungen: Visuelle Analogskala (VAS); Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD); Three Item Severity Score (TIS); Short Form 12 Health Survey “Physical Component Scale” (SF-12 PCS); “Mental Component Scale” (MCS); Dermatology Life Quality Index (DLQI); Eczema Area and Severity Index (EASI); Anzahl (n)

3.2 Baseline-Daten

Ein Überblick über die die wichtigsten erhobenen Baseline-Daten lässt sich folgender Tabelle entnehmen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Baseline - Daten

	IG (n = 39) MW ± SD, n (%)	KG (n = 42) MW ± SD, n (%)
Demographische Daten		
Alter (Jahre)	31,4 ± 10,9	31,1 ± 10,8
Geschlecht (weiblich)	28 (71,8)	31 (73,8)
Abitur	38 (97,4)	38 (90,5)
Klinische Daten		
Dauer seit Beginn der AD (Jahre)	26,3 ± 13,2	27,2 ± 13,2
Reaktion auf klimatische Veränderungen	35 (89,7)	39 (92,9)
Allergisches Asthma	4 (10,3)	16 (38,1)
Allergien	32 (82,1)	35 (83,3)
AD-Medikation innerhalb von drei Monaten (ja)	30 (76,9)	27 (64,3)
- davon topische Glukokortikoide	22 (56,4)	25 (59,5)
- deren Anwendungshäufigkeit (pro Woche)	4,7 ± 8,5	5,6 ± 8,8
Vorerfahrungen mit Akupunktur		
Aufgrund der AD	4 (30,8)	2 (4,8)
Aufgrund anderer Diagnosen	9 (69,2)	13 (31,0)
Wirksamkeitserwartung bezogen auf die AD		
- durch Studienärzt*innen		
Heilung	0 (0)	0 (0)
Deutliche Verbesserung der Beschwerden	2 (5)	6 (14,3)
Leichte Verbesserung der Beschwerden	37 (92,5)	35 (83,3)
Keine Verbesserung der Beschwerden	1 (2,5)	1 (2,4)
- durch Studienteilnehmer*innen		
Heilung	1 (2,6)	0 (0)
Deutliche Verbesserung der Beschwerden	25 (64,1)	19 (45,2)
Leichte Verbesserung der Beschwerden	12 (30,8)	23 (54,8)
Keine Verbesserung der Beschwerden	0 (0)	0 (0)
Zielparameter		
VAS Juckreiz	62,6 ± 16,2	57,4 ± 15,1
SCORAD	32,2 ± 18,7	36,3 ± 15,4
EASI	6,9 ± 9,1	6,6 ± 8,0
DLQI	10,2 ± 5,0	9,0 ± 5,3
SF-12 PCS	49,7 ± 8,0	49,9 ± 6,7
SF-12 MCS	45,5 ± 9,9	48,2 ± 8,2
VAS Schlafstörungen	33,5 ± 21,9	43,4 ± 24,2
VAS Hautzustand	50,3 ± 21,9	53,1 ± 17,9
Anwendung top. Glukokortikoide pro Woche	4,7 ± 8,5	5,6 ± 8,8

Atopische Dermatitis (AD), Anzahl (n), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Eczema Area and Severity Index (EASI), Interventionsgruppe (IG), Kilogramm (kg), Kontrollgruppe (KG), Mittelwert (MW), Severity of AD by SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Standardabweichung (SD), 12-Item Short Form Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS), 12-Item Short Form Health Survey Mental Component Scale (SF-12 MCS), topische (top.), Visuelle Analogskala (VAS)

Bei näherer Betrachtung der dargestellten Baseline-Daten fielen einige Auffälligkeiten ins Auge, welche im Folgenden exemplarisch herausgestellt werden:

- Es gab eine ungleiche Geschlechterverteilung mit mehr Frauen als Männern. Diese zeigt sich sowohl in der KG (73,8 % Frauenanteil) als auch in der IG (71,8 % Frauenanteil).
- Mit einem Durchschnittsalter von 31,4 Jahren ($SD \pm 10,9$ Jahre) in der IG und 31,1 Jahren ($SD \pm 10,8$ Jahre) in der KG lag ein niedriges Durchschnittsalter vor
- Die Studienteilnehmer*innen besaßen mit großer Mehrheit einen hohen Bildungsstatus. In der KG hatten 90,5 % die Schule mit der allgemeinen Hochschulreife, dem Abitur, abgeschlossen. In der IG waren es sogar 97,4 %.
- Das Vorliegen von begleitenden Allergien war in allen Gruppen sehr ausgeprägt (83,3% bei der KG, 82,1% bei der IG).

Die Baseline-Daten der verschiedenen erhobenen Scores stellten sich im Vergleich zwischen den Studienteilnehmer*innen der KG und der IG weitgehend ähnlich dar. In der IG wurden jedoch zur Baseline bezüglich der Zielparameter VAS Juckreiz und DLQI leicht höhere Werte und bezüglich der Zielparameter SCORAD-Index, VAS Hautzustand, VAS Schlafstörungen und Anwendungshäufigkeit topischer Glukokortikoide sowie bei der MCS des SF-12 leicht niedrigere Werte erzielt.

3.3 Ergebnisse zu den Zielparametern

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Zielparametern zunächst als Überblick anhand der MW ($\pm SD$) sowie der Mediane (mit Min., Q1, Q3, und Max.) zu den Erhebungszeitpunkten Woche 6, 12 und 26 dargestellt (Tabelle 2). Die Baselinewerte zu den jeweiligen Zielparametern lassen sich der Tabelle 1 „Baseline-Daten“ entnehmen.

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse zu den Zielparametern

Zielpa- meter	EHZP (W.)	IG (n = 39) MW ± SD	KG (n = 41) MW ± SD	IG (n = 39) Median [Min.; Q1; Q3; Max.]	IG (n = 39) Median [Min.; Q1; Q3; Max.]
VAS	6	43,1 ± 20,3	48,7 ± 21,8	41,0 [7; 35; 59; 91]	49,5 [7; 32; 65; 91]
Juckreiz	12	28,0 ± 23,8	42,2 ± 22,6	21,0 [0; 9; 45; 82]	39,0 [3; 22; 61; 83]
	26	32,7 ± 27,5	33,5 ± 24,2	28,0 [0; 7; 57; 84]	27,0 [3; 14; 55; 84]
SCORAD	12	21,3 ± 13,8	25,8 ± 14,7	16,8 [0; 11; 31; 47]	24,0 [4; 17; 32; 80]
	26	19,8 ± 13,7	26,5 ± 18,5	17,9 [0; 9; 28; 57]	24,9 [0; 13; 37; 67]
EASI	12	3,6 ± 4,7	4,8 ± 6,1	1,7 [0; 1; 5; 23]	2,7 [0; 1; 6; 34]
	26	3,5 ± 5,8	5,7 ± 7,1	1,7 [0; 1; 4; 30]	2,6 [0; 1; 7; 26]
DLQI	6	7,3 ± 5,0	8,2 ± 5,5	6,5 [1; 4; 11; 19]	7,0 [1; 4; 11; 25]
	12	5,0 ± 3,3	6,7 ± 9,4	4,0 [0; 2; 7; 12]	5,0 [1; 4; 9; 23]
	26	5,7 ± 5,9	4,8 ± 6,5	4,0 [0; 2; 8; 22]	4,5 [0; 1; 8; 20]
SF-12 PCS	6	50,8 ± 7,4	50,2 ± 7,0	52,4 [31; 46; 56; 65]	52,6 [32; 45; 54; 61]
	12	53,0 ± 6,8	49,7 ± 7,2	54,8 [39; 52; 57; 64]	52,6 [34; 45; 55; 63]
	26	53,1 ± 5,9	49,9 ± 8,0	54,8 [29; 52; 56; 62]	51,9 [25; 45; 56; 59]
SF-12 MCS	6	44,4 ± 11,0	46,0 ± 7,5	47,5 [12; 37; 53; 59]	46,6 [32; 41; 52; 57]
	12	45,6 ± 11,7	49,2 ± 8,1	50,0 [21; 41; 55; 62]	52,1 [31; 44; 55; 61]
	26	48,8 ± 11,2	48,0 ± 8,6	52,0 [9; 46; 56; 62]	49,9 [27; 42; 55; 60]
VAS	6	30,5 ± 23,3	38,5 ± 26,0	21,5 [0; 16; 56; 69]	31,4 [4; 18; 59; 89]
Schlafstö- rungen	12	37,5 ± 21,8	29,8 ± 27,6	32,5 [7; 30; 49; 70]	17,5 [1; 10; 56; 80]
	26	32,1 ± 27,6	37,2 ± 26,0	25,5 [3; 18; 39; 91]	27,0 [0; 19; 60; 85]
VAS	6	41,3 ± 21,5	48,8 ± 22,1	37,0 [6; 27; 58; 82]	49,0 [4; 34; 66; 90]
Hautzustand	12	33,5 ± 26,8	40,4 ± 22,6	23,0 [4; 16; 52; 100]	37,5 [4; 22; 59; 81]
	26	29,7 ± 27,0	34,7 ± 22,0	22,0 [0; 8; 48; 84]	29,0 [1; 20; 51; 82]
Anw. top.	6	3,5 ± 4,7	7,0 ± 8,1	0,0 [0; 0; 7; 14]	4,0 [0; 0; 13; 32]
Glukokorti- koide	12	2,5 ± 2,4	6,5 ± 9,4	1,5 [0; 0; 5; 7]	3,0 [0; 0; 9,5; 35]
	26	2,2 ± 2,6	4,8 ± 6,5	2,0 [0; 0; 3; 7,5]	1,5 [0; 0; 7; 21]

Atopische Dermatitis (AD), Anwendungshäufigkeit (Anw.), Anzahl (n), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Eczema Area and Severity Index (EASI), Erhebungszeitpunkt (EHZP), Interventionsgruppe (IG), Kontrollgruppe (KG), Mittelwert (MW), Severity of AD by SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Standardabweichung (SD), 12-Item Short Form Health Survey Physical Component Scale (SF-12 PCS), 12-Item Short Form Health Survey Mental Component Scale (SF-12 MCS), topisch (top.), Visuelle Analogskala (VAS), Woche (W.)

Im weiteren Verlauf werden anhand von Grafiken die Ergebnisse getrennt bezüglich einzelner Zielparameter zu den Erhebungszeiträumen Baseline bis Woche 12 dargestellt, um den Intergruppenvergleich grafisch zu veranschaulichen. Zur Darstellung kommen hier die Werte aus den Fragebögen sowie – sofern vorhanden – aus den Tagebüchern, EU-Dokumentationsbögen und Behandlungsdokumentationen.²

3.3.1 Mittlerer subjektiv empfundener Juckreiz anhand einer VAS

Zunächst werden die Ergebnisse der Studie bezüglich des Symptoms Juckreiz dargestellt. Die Entwicklung des Juckreizes im Intergruppenvergleich wird in der folgenden Grafik (Abb. 6) anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.) dargestellt. Es zeigt sich im Intergruppenvergleich ein deutlicher Unterschied zur Woche 12 mit niedrigeren Werten in der IG.

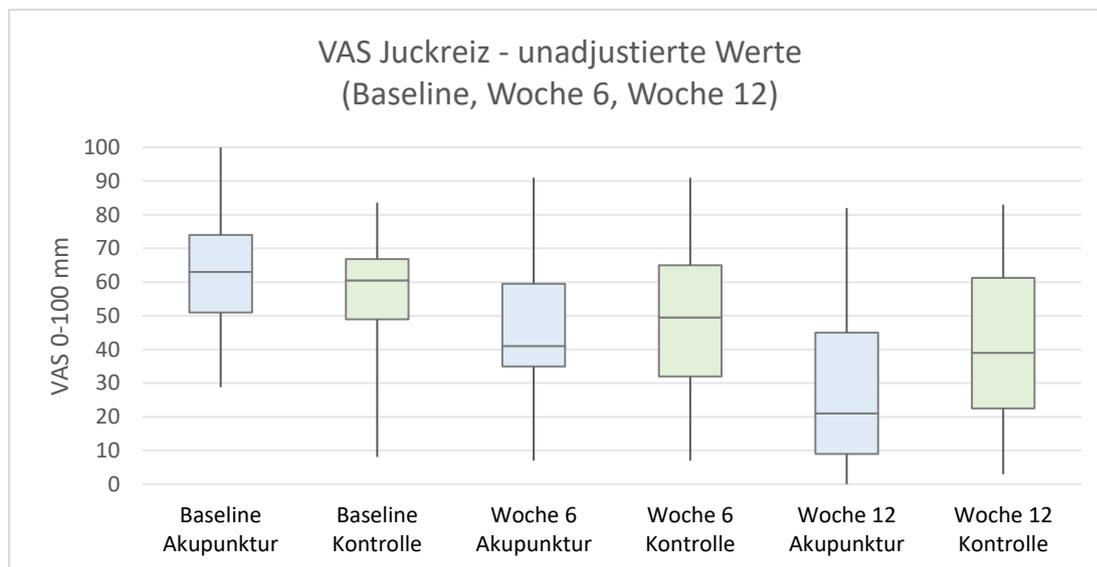


Abb. 6: VAS Juckreiz – Fragebögen

Visuelle Analog Skala (VAS; 0 mm = kein Juckreiz; 100 mm = maximaler Juckreiz)

Zudem lässt sich deskriptiv die Prä-Post-Differenz innerhalb der beiden Studiengruppen beschreiben. Mit einer Differenz von 34,6 Punkten zwischen den MW zur Baseline und zur Woche 12 (siehe Abb. 7) innerhalb der IG gibt es hier, anhand der von Reich et al. ermittelten MCID von 3 Punkten auf einer 10-Punkte VAS (entsprechend also 30 Punkten auf der hier verwendeten 100-

² Genutzt werden für die Grafiken bezüglich der Auswertung der Fragebögen vorrangig Boxplots auf Grund der, bei allen Zielparametern in mindestens einer Studiengruppe auftretenden, nicht normalverteilten Werten. Bei der Darstellung der Tagebücher wurden aufgrund der vielen erhobenen Werte und der leichteren Lesbarkeit MW \pm SD verwendet. Außerdem wurden bei stark voneinander abweichenden Medianen und MW die Ergebnisse in beiden Formen dargestellt, um die Unterschiede zu verdeutlichen.

Punkte-VAS), Hinweise auf ein klinisch relevanten Maß der Veränderungen. Die innerhalb der KG vorliegende Prä-Post-Differenz der $MW_{\text{Woche12}} - \text{Baseline}$ von 15,2 Punkten liegt deutlich unterhalb der MCID.

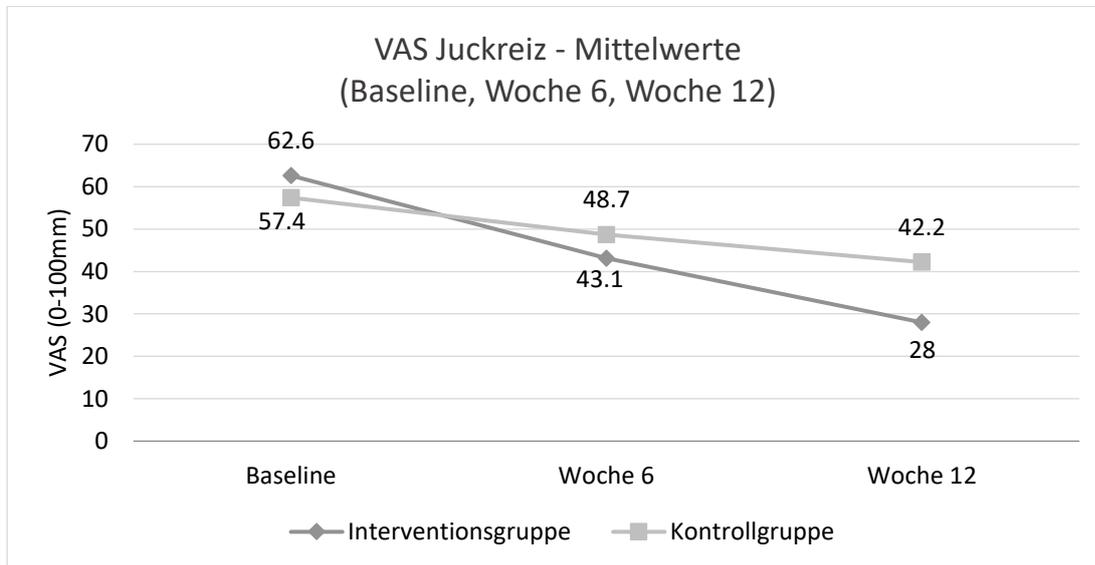


Abb. 7: VAS Juckreiz - Verlauf (Baseline-Woche12) – Mittelwerte (Fragebögen)

Visuelle Analog Skala (VAS), SD_{IG} : zur Baseline: $\pm 16,2$; zur Woche 6: $\pm 20,3$; zur Woche 12: $\pm 23,8$; SD_{KG} : zur Baseline: $\pm 15,1$; zur Woche 6: $\pm 21,8$; zur Woche 12: $\pm 22,6$

Die Auswertung der Tagebücher (also der Studienwochen 1-12) bezüglich des mittleren subjektiven Juckreizes anhand einer VAS wird in der folgenden Abbildung dargestellt (Abb. 8):

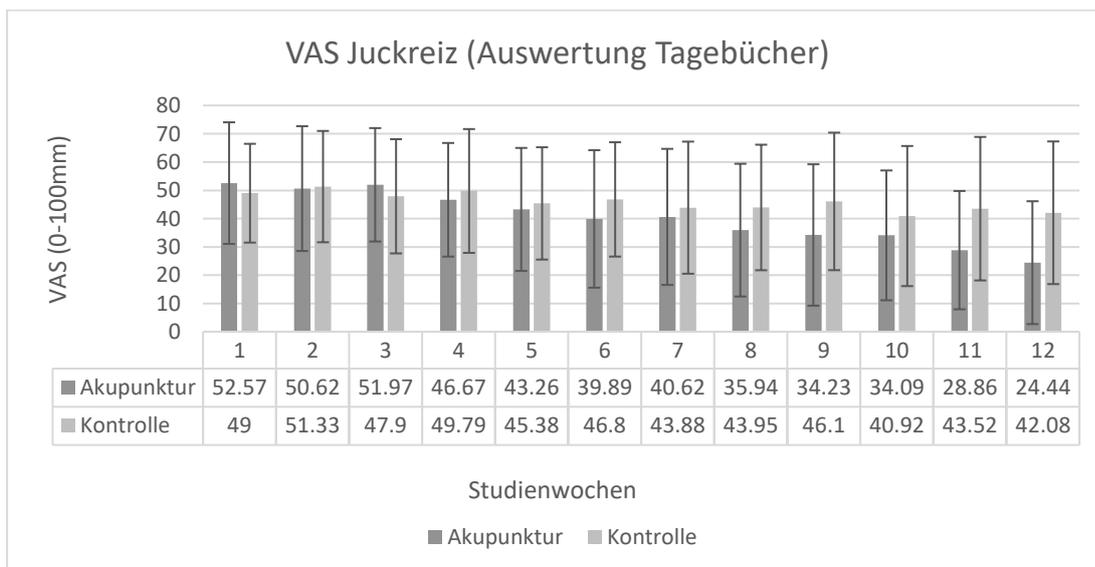


Abb. 8: VAS Juckreiz (Auswertung der Tagebücher, Woche 1-12) –Mittelwerte (\pm SD)

Visuelle Analog Skala (VAS), Standardabweichung (SD)

3.3.2 Schwere der AD anhand des SCORAD-Index

Das Rating des Schweregrades der AD nach SCORAD-Index wurde durch geschulte, verblindete Raterinnen durchgeführt. Die erhobenen Werte werden in der folgenden Abbildung 9 anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.) dargestellt. Auffällig sind hier im Intergruppenvergleich die leicht höheren Werte in der KG im Vergleich zur IG, welche sich in vergleichbarem Maße zur Woche 12 ebenso wie zur Baseline zeigen. Bei einer deskriptiven Betrachtung der Prä-Post-Differenz zwischen Woche 12 und Baseline ist bezüglich des SCORAD-Index eine leichte Tendenz zur Verbesserung des Schweregrades bis zum Ende des Interventionszeitraumes annähernd gleichmäßig in beiden Gruppen zu sehen.

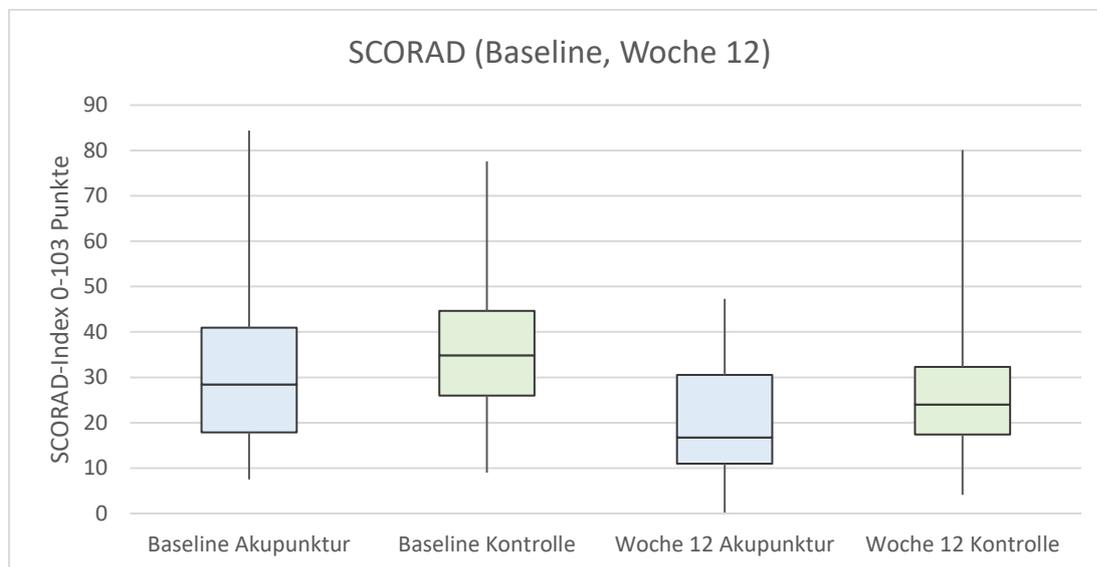


Abb. 9: SCORAD-Index – Fragebögen
SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

3.3.3 Schwere der AD anhand des EASI

Das Rating des Schweregrades der AD nach EASI erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie das Rating des SCORAD-Index. Die folgende Abbildung 10 stellt die Ergebnisse der Auswertung des EASI anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.) dar. Im Intergruppenvergleich zeigen sich hier zur Woche 12 vergleichbare Werte in beiden Studiengruppen. Bei einer deskriptiven Betrachtung der Prä-Post-Differenz zwischen Woche 12 und Baseline ist bezüglich des EASI die Tendenz zur Verbesserung des Hautbildes in der IG minimal deutlicher. Mit Mittelwerten zur Baseline von 6,9 (SD \pm 9,1) Punkten und zur Woche 12 von 3,6 (SD \pm 4,7) Punkten wird die für den EASI als MCID ermittelte Differenz von 6,6 Punkten (99) auch in der IG nicht erreicht.

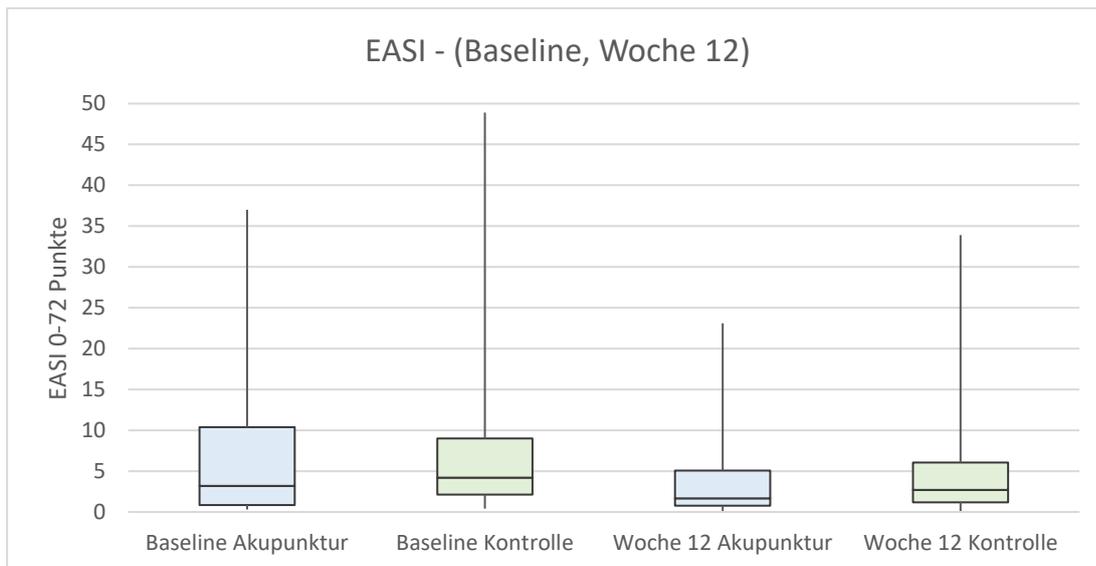


Abb. 10: EASI – Fragebögen

Eczema Area and Severity Index (EASI)

3.3.4 Spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI

Bezüglich der Auswertung des DLQI ist es wichtig zu beachten, dass größere Werte einer deutlicheren Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hautkrankheit entsprechen. Eine Verbesserung zeigt sich also, im Gegensatz zum SF12, durch eine Verringerung der erzielten Werte. Die folgende Grafik zeigt den Intergruppenvergleich zu den Erhebungszeitpunkten Baseline bis Woche 12 (Abb. 11) anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.). Zur Woche 12 zeigten sich hier deutlich niedrigere Werte in der IG im Vergleich zur KG.

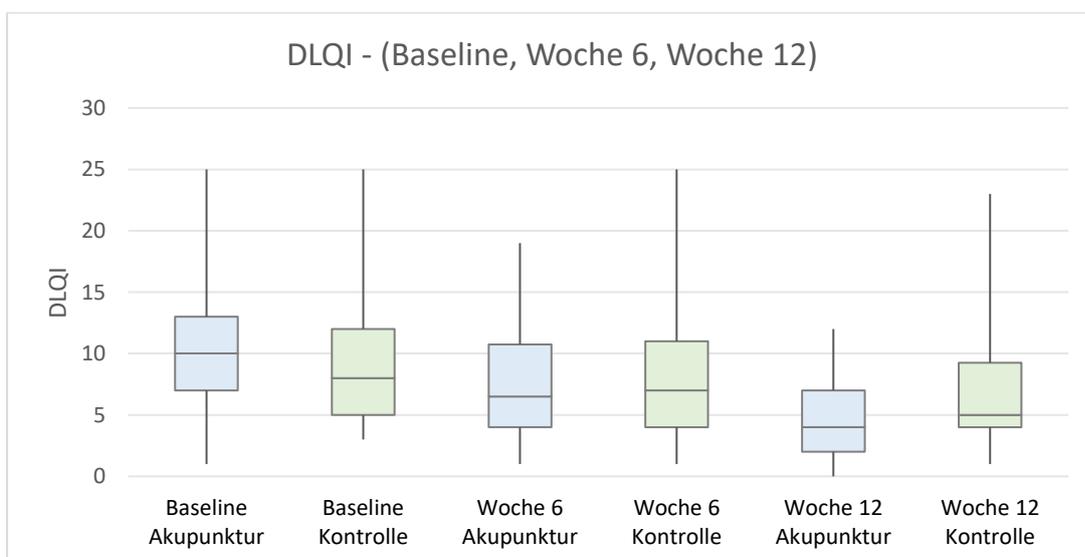


Abb. 11: DLQI – Fragebögen

Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Bei einer deskriptiven Betrachtung der Prä-Post-Differenzen innerhalb der beiden Studiengruppen anhand der MW zur Woche 12 und zur Baseline (siehe Tabelle 1 und 2) zeigte sich eine deutliche Verringerung der MW in der IG und eine leichte Verringerung der MW in der KG. Zur Baseline spiegelten die Mittelwerte des DLQI in der IG mit 10,2 Punkten (SD ± 5) eine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität wieder, zum Ende des Interventionszeitraumes dagegen mit fünf Punkten (SD ± 3,3) nur noch eine leichtgradige Beeinträchtigung. Die deskriptive Prä-Post-Differenz der MW liegt in der IG zwischen Baseline und Woche 12 mit 5,2 Punkten über der, bei 3,3 Punkten ermittelten, MCID (101), was als Hinweis auf eine klinische Relevanz der Veränderung gewertet werden kann. In der KG wurde mit einer deskriptiven Prä-Post-Differenz von 2,3 Punkten zwischen der Baseline mit neun Punkten (SD ± 5,3) und der Woche 12 mit 6,7 Punkten (SD ± 4.8) diese MCID nicht erreicht

3.3.5 Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-12

„Physical Component Scale“ (SF-12 PCS)

Die Abbildung 12 stellt die PCS des SF-12 im Intergruppenvergleich anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.) dar. Zu allen Erhebungszeitpunkten stellen sich die Werte in den beiden Studiengruppen ähnlich dar. Innerhalb der einzelnen Studiengruppen war im deskriptiven Prä-Post-Vergleich jeweils kein Hinweis auf eine deutliche Änderung zwischen Baseline und Woche 12 zu erkennen.

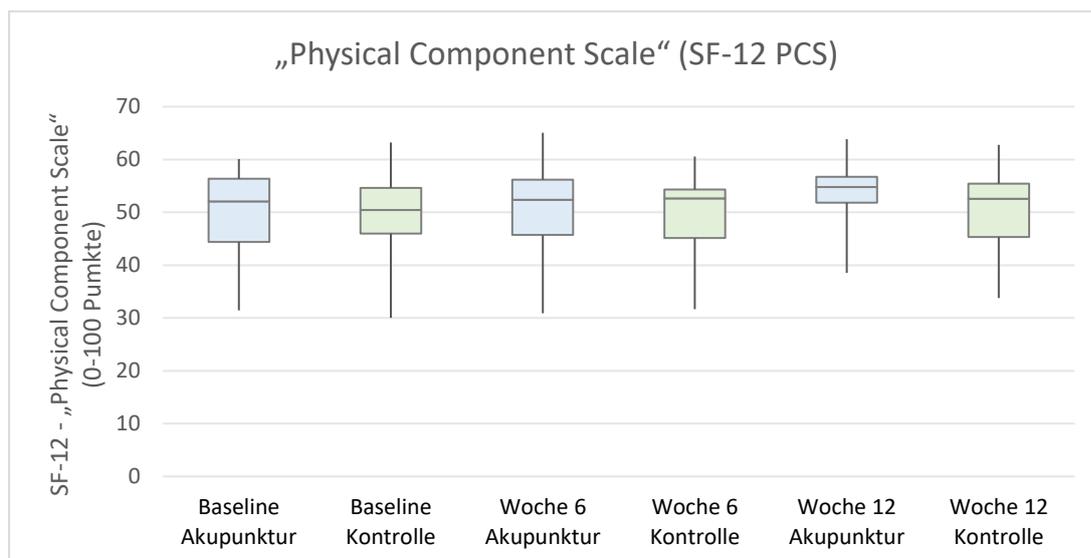


Abb. 12: SF-12 – „Physical Component Scale“ (SF-12 PCS) – Fragebögen

Short Form-12 Health Survey (SF-12)

„Mental Component Scale“ (SF-12 MCS)

Die Abbildung 13 stellt die MCS des SF 12 MCS im Intergruppenvergleich anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.) dar. Ebenso wie bei der PCS zeigen sich die die Werte zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten im Intergruppenvergleich in beiden Gruppen sehr ähnlich. Auch hier ließen sich im deskriptiven Prä-Post-Vergleich keine deutlichen Hinweise auf Veränderungen von Baseline zur Woche 12 innerhalb der einzelnen Studiengruppen feststellen.

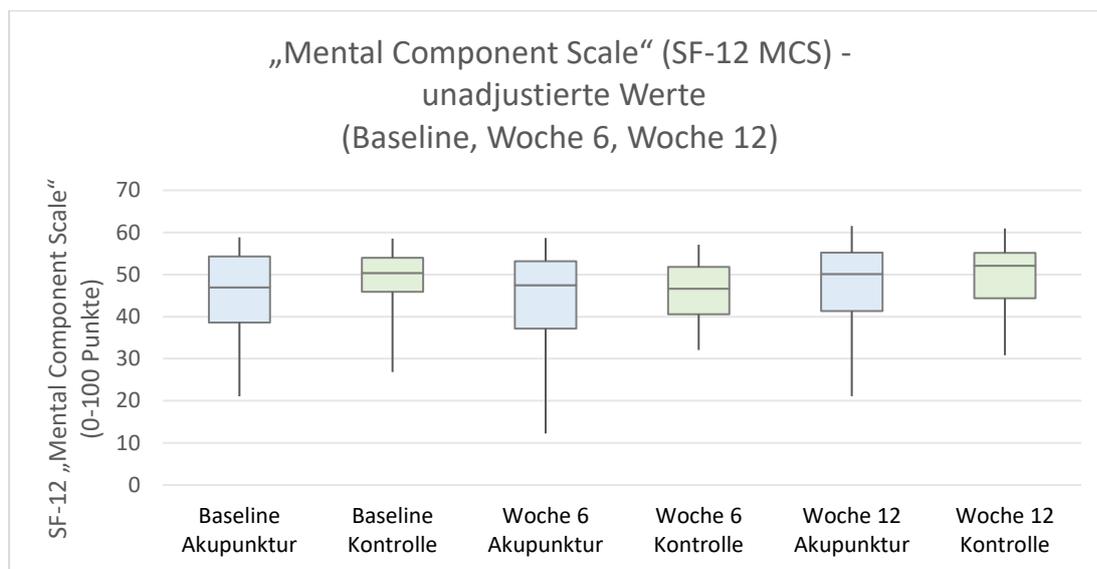


Abb. 13: SF-12 MCS – Fragebögen

Short Form-12 Health Survey (SF-12), Mental Component Scale (MCS)

3.3.6 Mittlere subjektiv empfundenen Schlafstörungen anhand einer VAS

Bezüglich des Zielparameters VAS Schlafstörung ist es wichtig zu beachten, dass von den Studienteilnehmer*innen zunächst ausgewählt werden musste, ob überhaupt Schlafstörungen bestanden. Bei einer positiven Beantwortung dieser Frage sollte dann die mittlere subjektive Schwere der Schlafstörung auf einer VAS eingetragen werden. Bezüglich der Gesamtanzahl der Studienteilnehmer*innen mit Schlafstörungen zeigte sich in der IG eine deutlichere Reduktion zwischen Baseline und Woche 12 als dies im Vergleich in der KG der Fall war (siehe Abb. 14).

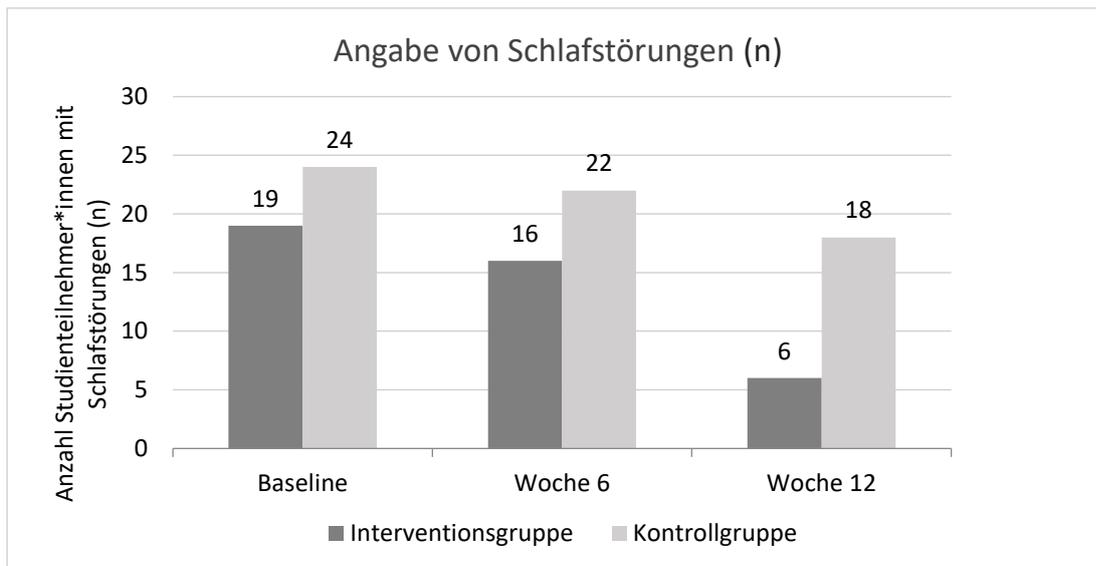


Abb. 14: Anzahl der Studienteilnehmer*innen mit angegebenen Schlafstörungen (n) - ITT, Fragebögen Anzahl (n)

Es bestand eine Prä-Post-Differenz von $n = 13$ Studienteilnehmer*innen zwischen Baseline und Woche 12 in der IG gegenüber einer Prä-Post-Differenz in der KG von $n = 4$ Studienteilnehmer*innen (Siehe Abb. 14). Die verbleibenden sechs Studienteilnehmer*innen in der IG gaben allerdings im Intergruppenvergleich zu den verbleibenden 18 Studienteilnehmer*innen in der KG im Durchschnitt ausgeprägtere Schlafstörungen zur Woche 12 an (siehe Abb.15). Abbildung 15 zeigt die subjektiv empfundenen Schlafstörungen anhand einer VAS im Intergruppenvergleich mittels Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.).

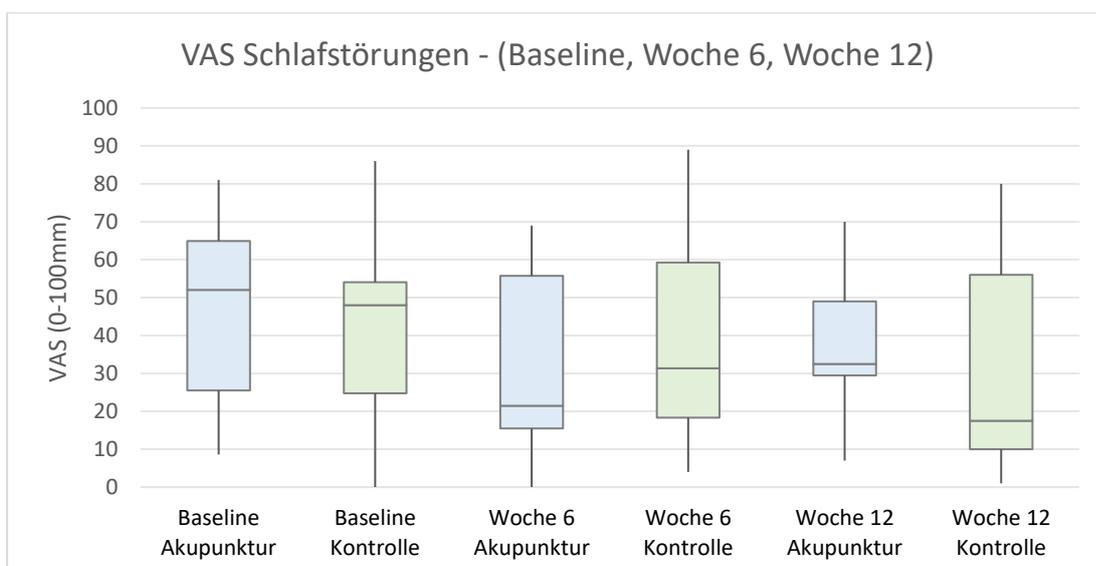


Abb. 15: VAS Schlafstörungen –Fragebögen

Visuelle Analog Skala (VAS)

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer*innen, welche zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten Schlafstörungen in den Tagebüchern angaben:

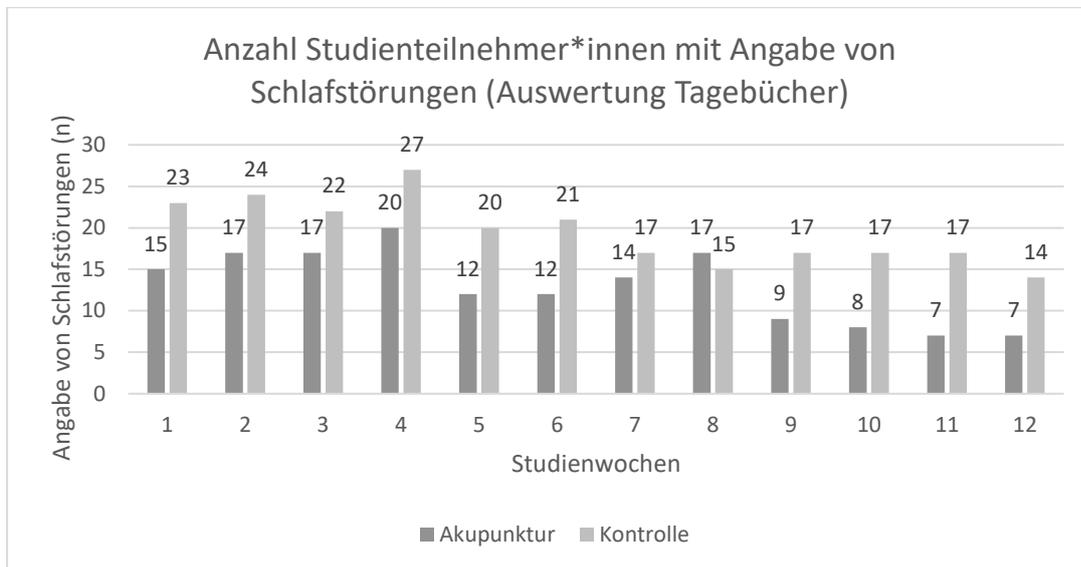


Abb. 16: Anzahl der Studienteilnehmer*innen mit Schlafstörungen (Auswertung Tagebücher)
 Anzahl (n)

Abbildung 17 stellt die, von diesen Studienteilnehmer*innen in den Tagebüchern angegebenen, mittleren subjektiv empfundenen Schlafstörungen anhand der MW (\pm SD) dar:

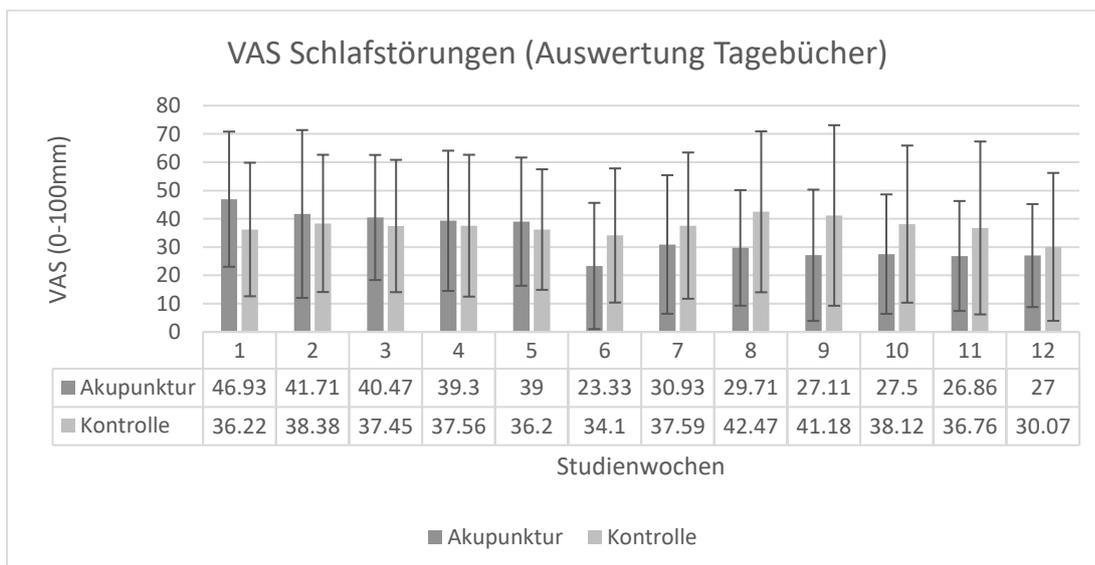


Abb. 17: VAS Schlafstörungen der Studienteilnehmer*innen mit Schlafstörungen (Auswertung Tagebücher) – Mittelwerte (\pm SD)

Visuelle Analog Skala (VAS), Standardabweichung)

3.3.7 Mittleres subjektiv empfundenes Hautbild anhand einer VAS

Das mittlere subjektiv empfundene Hautbild wurde, ebenso wie die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, von den Studienteilnehmer*innen auf einer VAS eingetragen. Die Ergebnisse werden in den folgenden zwei Abbildungen dargestellt. Abbildung 18 zeigt die Auswertung der Fragebögen anhand von Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.) und Abbildung 20 die Auswertung der Tagebücher anhand der Mittelwerte (\pm SD) jeweils im Intergruppenvergleich zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten.

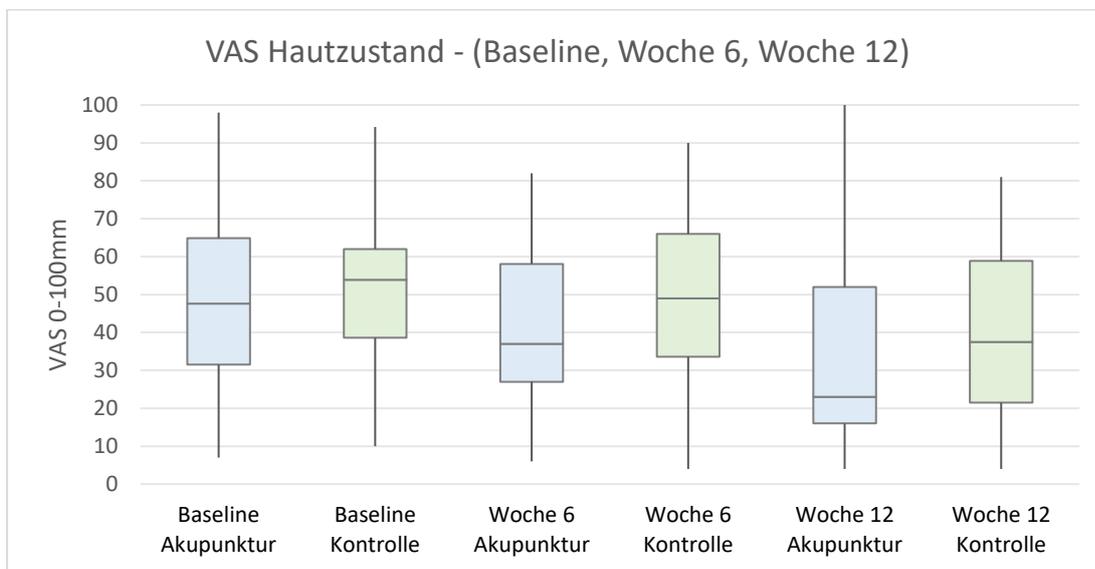


Abb. 18: VAS subjektiver Hautzustand – Fragebögen

Visuelle Analog Skala (VAS)

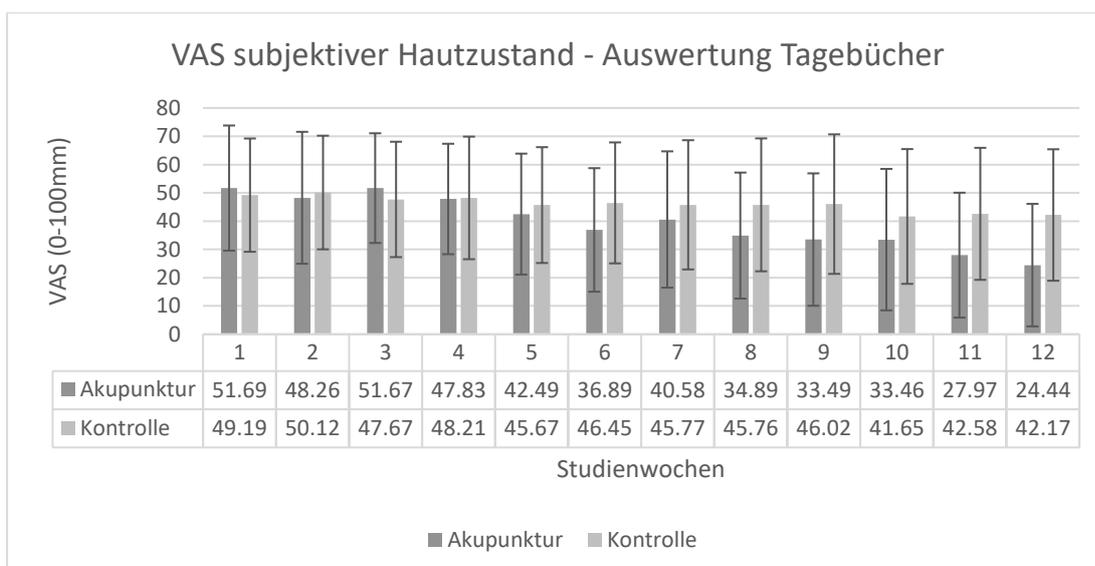


Abb. 19: VAS subjektives Hautbild (Tagebücher) – Mittelwerte (\pm SD)

Visuelle Analog Skala (VAS), Konfidenzintervall (KI)

Sowohl bei der Auswertung der Fragebögen als auch bei der Auswertung der Tagebücher zeigt sich innerhalb der IG eine deutliche Tendenz zur Verbesserung bezüglich des subjektiven mittleren Hautzustandes. In der KG ist eine leichte Tendenz zur Verbesserung zu erkennen. Eine MCID zum Einschätzen einer klinischen Relevanz der Veränderungen war nicht aus Vorstudien entnehmbar.

3.3.8 Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoide

Die Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden wurde im Tagebuch, im EU-Dokumentationsbogen und in den Fragebögen 1 - 4 erfasst. Bei der Auswertung der verschiedenen Erhebungsbögen ließ sich zum einen erkennen, ob überhaupt Glukokortikoide angewendet wurden, und zum anderen mit welcher Häufigkeit diese Verwendung fanden.

In der IG nahm im Laufe der Studie die Anzahl der Studienteilnehmer*innen, die topische Glukokortikoiden anwendeten, ab: n = 33 (Baseline), n = 26 (Woche 6), n = 25 (Woche 12). In der KG blieb die Anzahl der Studienteilnehmer*innen, die topische Glukokortikoide anwendeten, annähernd gleich: n = 29 (Baseline), n = 29 (Woche 6), n = 27 (Woche 12).

Die folgende Grafik (Abbildung 20) zeigt die Anwendungshäufigkeit der topischen Glukokortikoide im Intergruppenvergleich zunächst einmal als Boxplots (Median, Q1, Q3, Min., Max.).

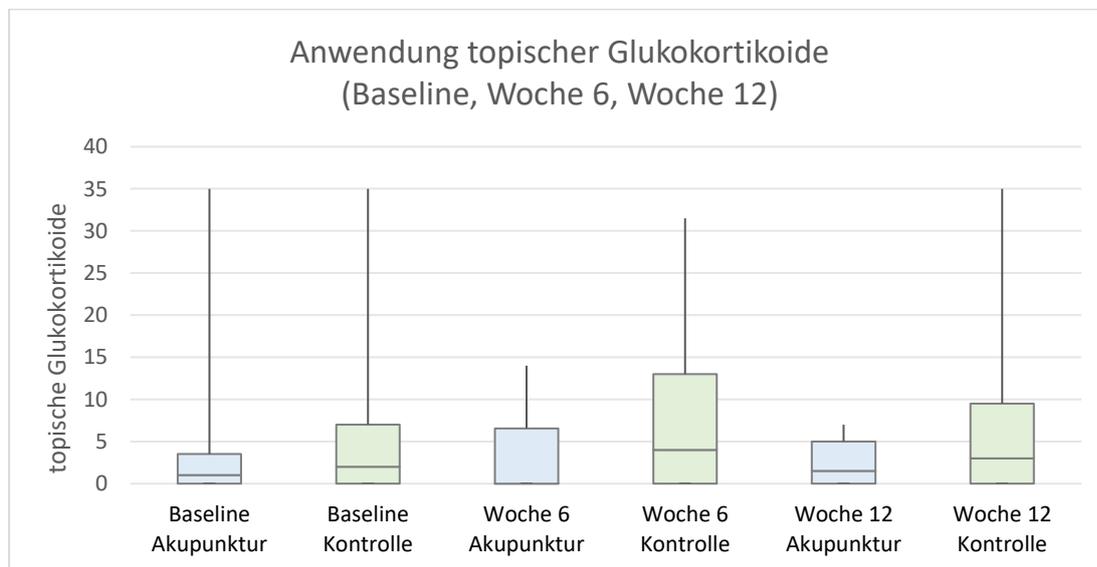


Abb. 20: Anwendung topischer Glukokortikoide – Fragebögen
Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (DLQI)

Da in diesem Fall die Mittelwerte deutliche Unterschiede zu den Medianen aufwiesen, werden diese in der folgenden Abbildung 21 noch einmal gesondert im Intergruppenvergleich dargestellt.

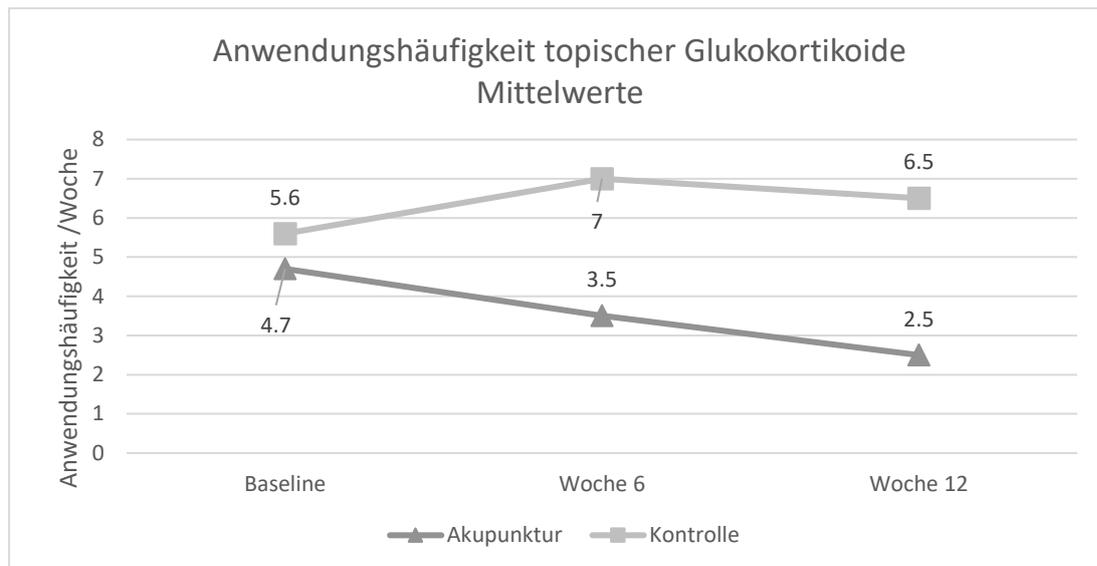


Abb. 21: Anwendungshäufigkeit topischer Glukokortikoide im Durchschnitt pro Woche – Verlauf, Mittelwerte (Fragebögen)

Standardabweichungen der IG ($SD_{\text{Baseline}}: \pm 8,5$; $SD_{\text{Woche6}}: \pm 4,7$; $SD_{\text{Woche12}}: \pm 2,4$) sowie der KG ($SD_{\text{Baseline}}: \pm 8,8$; $SD_{\text{Woche6}}: \pm 8,1$; $SD_{\text{Woche12}}: \pm 9,4$)

3.3.9 Prä-Post-Vergleich zur Woche 26

Im Folgenden wird der Unterschied der Ergebnisse zwischen der Woche 12 und der Woche 26 bezüglich verschiedener Zielparameter getrennt für die IG und die KG dargestellt. In diesem Nachverfolungszeitraum hatten die Studienteilnehmer*innen der KG die Möglichkeit, die gleichen Interventionen in Anspruch zu nehmen wie die Studienteilnehmer*innen der IG, sodass kein Intergruppenvergleich, sondern nur noch ein Prä-Post-Vergleich innerhalb der beiden Gruppen möglich ist. In der KG wählten im Nachverfolungszeitraum neun Studienteilnehmer*innen eine Intervention mit Akupunktur, 16 Studienteilnehmer*innen eine Intervention mit Osteopathie und 15 Studienteilnehmer*innen nahmen das Angebot einer Intervention nicht in Anspruch. Die Ergebnisse des deskriptiven Prä-Post-Vergleichs – anhand der Differenz der Mittelwerte zwischen Woche 26 und Woche 12 – lassen sich der Tabelle 3 entnehmen:

Tabelle 3: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe nach 26 Wochen im Prä-Post Vergleich (Differenz der Mittelwerte Woche 26 zur Woche 12)

	n _{IG}	Differenz der MW _{IG} (Woche 26 – Woche 12)	SD _{Woche12} / SD _{Woche26} in der IG	n _{KG}	Differenz der MW _{KG} (Woche 26 – Woche 12)	SD _{Woche12} / SD _{Woche26} in der IG
VAS Juckreiz	33	4,7	±23,8/±27,5	37	-8,7	±22,6/±24,2
SCORAD-Index	32	-1,5	±13,8/±19,8	33	0,7	±14,7/±18,5
EASI	32	-0,1	±4,7/±5,8	32	0,9	±6,1/±7,1
DLQI	32	0,7	±3,3/±5,9	37	0,9	±4,8/±5,7
SF-12 PCS	31	0,1	±6,8/±5,9	37	0,2	±7,2/±8,0
SF-12 MCS	31	3,2	±11,7/±11,2	37	-1,2	±8,1/±8,6
VAS Schlafstörungen	10	-5,4	±21,8/±27,6	11	7,4	±27,6/±26,0
VAS Hautzustand	33	-3,8	±26,8/±27,0	36	-5,7	±22,6/±22,0
Anwendung top. Glukokortikoide	26	-0,3	±2,4/±2,6	24	-1,7	±9,4/±6,5

Anzahl (n), Mittelwert (MW), Visuelle Analogskala (VAS), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Severity of AD by SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), 12-Item Short Form Health Survey (SF-12), Eczema Area and Severity Index (EASI), topisch (top.)

3.3.10 Erwartungshaltung und subjektive Wirksamkeitsbeurteilung

Erwartungshaltung

Die Studienteilnehmer*innen konnten im Fragebogen 1 ihre Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit, welche sie von der Akupunktur auf die Schwere der AD erwarteten, ausdrücken. Der Fragebogen wurde vor der Randomisierung ausgefüllt, also bevor die Studienteilnehmer*innen wussten, welcher Studiengruppe sie zugeteilt wurden.

Die deutliche Mehrheit der Studienteilnehmer*innen hielten eine Behandlung mit Akupunktur für wirksam. Die Verteilung der Erwartungshaltung war ähnlich bei den Studienteilnehmer*innen der IG und der KG (siehe Abb. 22).

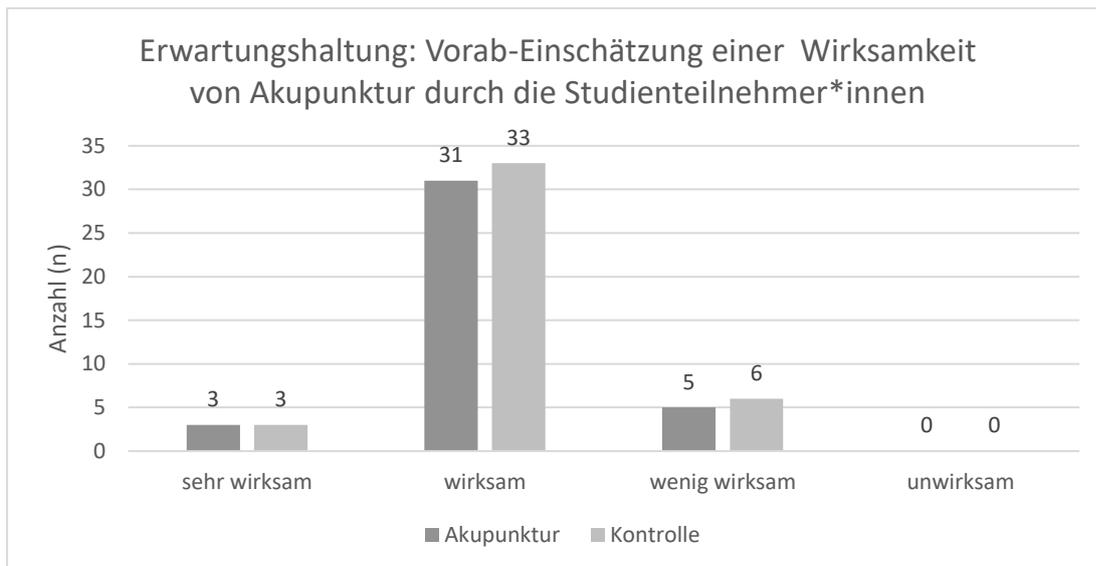


Abb. 22: Einschätzung der Wirksamkeit von Akupunktur als Behandlungsform der AD durch die Studienteilnehmer*innen zu Baseline

Anzahl (n), Atopische Dermatitis (AD)

Die Einschätzung der Wirksamkeit von Akupunktur bei AD durch die Behandler*innen, welche auf dem EU-Dokumentationsbogen eingetragen werden konnte, unterschied sich deutlich von der der Studienteilnehmer*innen. Hier wurde überwiegend von einer geringen Wirksamkeit ausgegangen. Bei zwei Studienteilnehmer*innen in der späteren IG wurde eine Unwirksamkeit der Therapie mit Akupunktur auf die AD erwartet. Die Ergebnisse lassen sich der folgenden Abbildung 23 entnehmen:

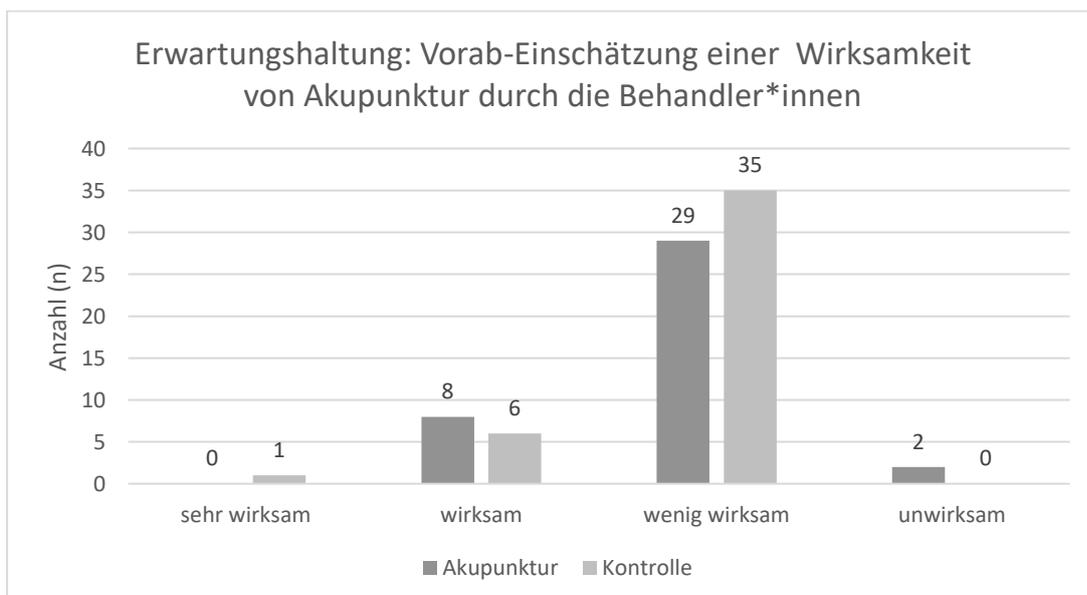


Abb. 23: Einschätzung der Wirksamkeit von Akupunktur bei AD durch die Behandler*innen zu Baseline

Anzahl (n), Atopische Dermatitis (AD)

Subjektive Wirksamkeitsbeurteilung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Wirksamkeitsbeurteilung der Akupunktur nach Abschluss der Intervention dargestellt. Diese wurde von den Studienteilnehmer*innen im Tagebuch 3 und von den Behandler*innen im Behandlungsdokumentationsbogen erfasst.

Den Studienteilnehmer*innen wurde zunächst die Frage gestellt, inwieweit sich der Zustand der AD in den vergangenen Wochen geändert habe. Hierbei wurden die Optionen “deutlich vermindert” oder „leicht vermindert“ von etwa 80% in der IG angekreuzt, dagegen wurden in der KG von über 60% die Optionen „nicht verändert“ oder „verschlechtert“ gewählt. Zusätzlich wurde die Bedeutung dieser Veränderung für Alltagstätigkeiten erfragt. Die vollständigen Ergebnisse mit entsprechenden Prozentwerten lassen sich der folgenden Tabelle (Tabelle 4) entnehmen:

Tabelle 4: Abschlussbewertung zur Veränderung der AD im Interventionszeitraum durch die Studienteilnehmer*innen

	IG	KG
	n (%)	n (%)
Veränderung der AD		
komplett zurückgebildet	1 (3,0)	0 (0,0)
deutlich vermindert	13 (39,4)	4 (10,0)
leicht vermindert	14 (42,4)	11 (27,5)
nicht verändert	3 (9,1)	17 (42,5)
verschlechtert	2 (6,1)	8 (20,0)
Bedeutung der Veränderung der AD für Alltagstätigkeiten		
sehr wichtig	11 (33,3)	5 (13,5)
wichtig	9 (27,3)	15 (40,5)
etwas wichtig	7 (21,2)	4 (10,8)
kaum wichtig	3 (9,1)	7 (18,9)
unwichtig	3 (9,1)	6 (16,2)

Anzahl (n), Interventionsgruppe (IG), Kontrollgruppe (KG)

Auf Seiten der Behandler*innen mussten insgesamt drei Fragen beantwortet werden. Die erste Frage bezog sich auf die Zustandsänderung der AD seit Beginn der Intervention, die zweite Frage auf die subjektive Wahrnehmung der therapeutischen Wirksamkeit der Akupunktur allgemein für die jeweiligen Studienteilnehmer*innen, die dritte Frage auf die Wirksamkeit der Akupunktur speziell für die AD. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5: Abschlussbewertung durch die Behandler*innen bezüglich des jeweiligen Zustandes der AD

	Interventionsgruppe (n = 39) n (%)
Zustandsänderung	
Zustand ist viel besser	17 (42,2)
Zustand ist nur wenig besser	16 (44,4)
Zustand ist unverändert	2 (5,6)
Zustand ist etwas schlechter	1 (2,8)
Zustand ist viel schlechter	0 (0,0)
Therapeutische Wirksamkeit (allgemein)	
Sehr gut	9 (25)
Mäßig	15 (41,7)
Gering	11 (30,6)
Unverändert	1 (2,8)
Wirksamkeit der Behandlung für die AD	
Sehr wirksam	10 (27,8)
Wirksam	13 (36,1)
Wenig wirksam	11 (30,6)
Unwirksam	2 (5,5)

Anzahl (n), Atopische Dermatitis (AD)

3.3.11 Therapiesicherheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Therapiesicherheit dargestellt. Das Auftreten von UAWs wurde durch die Studienteilnehmer*innen in den Tagebüchern 1 bis 3 und in den Fragebögen 2 und 3 sowie durch die Behandler*innen in den Therapiedokumentationsbögen erfasst. Hierbei wurde zwischen leichten und mäßigen bis starken UAWs unterschieden.

In den Therapiedokumentationsbögen wurden UAWs dokumentiert, welche entweder während der Therapie auftraten oder von den Studienteilnehmer*innen im Rahmen der Folgesitzung auf Nachfrage berichtet wurden. In der Akupunkturgruppe (n = 39) wurden auf diesem Wege fünf leichte UAWs erfasst. Hierbei nahm die Häufigkeit der UAWs im Verlauf der Studie ab. Mäßig starke bis starke UAWs wurden insgesamt zweimal im Rahmen der Therapiedokumentation dokumentiert. Die UAWs zeigten sich alle wieder vollständig regredient und bedurften keiner zusätzlichen Therapie durch die Behandler*innen. Im Falle von initialer Verschlimmerung des

Hautbildes wurde durch die Studienteilnehmer*innen selbstständig die Bedarfsmedikation mit topischen Glukokortikoiden angepasst. Ein Überblick über das Auftreten von UAWs lässt sich der folgenden Tabelle (Tabelle 6) entnehmen.

Tabelle 6: Häufigkeit unerwünschter Therapiewirkungen sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (Auswertung Therapiedokumentation)

	Woche	IG (n = 39) n (%)
Leichte unerwünschte Therapiewirkung	1	0 (0,0)
	2	2 (5,6)
	3	1 (2,8)
	4	1 (2,8)
	5	1 (2,8)
	6-8	0 (0,0)
Mäßig starke unerwünschte Therapiewirkung	1	1 (2,8)
	2	1 (2,8)
	3-8	0 (0,0)
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	1 – 8	0 (0,0)

Anzahl (n), Interventionsgruppe (IG)

Durch die Studienteilnehmer*innen wurden im Fragebogen 2 zur Woche 6 von insgesamt 16 (47,1%) der Studienteilnehmer*innen das Auftreten einer UAW angegeben. Im Fragebogen 3 zur Woche 12 wurde das Auftreten von UAWs noch von sieben (21%) Studienteilnehmer*innen dokumentiert. Auch in den Tagebüchern ließ sich eine Abnahme der UAW-Häufigkeit feststellen. Die entsprechenden Zahlen sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Häufigkeit unerwünschter Therapiewirkungen (Auswertung Tagebücher)

Woche	Ja	Nein	n	Prozent (Ja)
1	19	16	35	54,3%
2	13	23	36	36,1%
3	7	29	36	19,4%
4	3	33	36	8,3%
5	5	31	36	13,9%
6	2	34	36	5,6%
7	2	34	36	5,6%
8	4	32	36	11,1%
9	1	34	35	2,9%
10	1	34	35	2,9%
11	2	33	35	5,7%
12	1	34	35	2,9%

Anzahl (n)

Folgende UAWs wurden in den Fragebögen angegeben (siehe Tabelle 8):

Tabelle 8: Unerwünschte Therapiewirkungen (Auswertung Fragebögen)

Unerwünschtes Ereignis	n	n (%)*
Auswertung Fragebögen nach 6		
Wochen (insgesamt n = 16)		
Verschlimmerung	8	50,0
Blutung	7	43,8
Schmerzen	3	18,8
Kreislauf-Dysregulation	2	12,5
Andere	2	12,5
Auswertung Fragebögen nach 12		
Wochen (insgesamt n = 7)		
....Blutung	4	57,1
....Schmerzen	2	28,6
....Verschlimmerung	2	28,6

Anzahl (n), * bezogen auf die Anzahl der angegebenen unerwünschten Therapiewirkungen, welche zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt aufgetreten waren

Alle UAWs nahmen in ihrer Häufigkeit ab. Am deutlichsten war dieser Effekt bei der Verschlimmerung des Hautzustandes, welche gehäuft bis Woche 6 ($n = 8$) und nur noch selten in den Wochen 7 bis 12 ($n = 2$) auftrat (siehe Tabelle 8). Eine noch genauere Aufschlüsselung des Auftrittszeitpunkts der einzelnen UAWs ist durch die Tagebücher möglich und lässt sich der folgenden Abbildung 24 entnehmen:

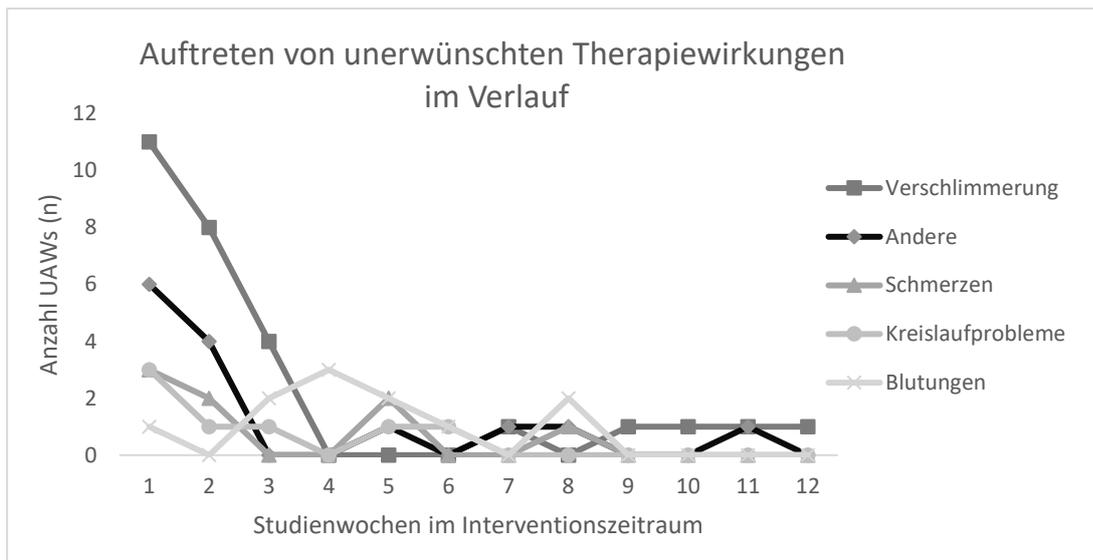


Abb. 24: Verlauf des Auftretens unerwünschter Therapiewirkungen (Auswertung Tagebücher) unerwünschte Therapiewirkung (UAW), Anzahl (n)

Neben den am häufigsten genannten UAWs - Verschlimmerung des Hautzustandes, Schmerzen, Kreislaufprobleme und Blutungen - wurden einige weitere UAWs angegeben. Folgende UAWs sind in der oben dargestellten Grafik unter "Andere" subsumiert: Müdigkeit, leichte Hautrötung, Juckreiz, Kopfschmerzen, Muskelkater.

3.3.12 Kontrolle der Verblindung

Zur Baseline wählten die Raterinnen 114-mal bei insgesamt $n = 121$ Studienteilnehmer*innen der CAMATOP-Studie die Antwort „weiß nicht“, zur Woche 12 107-mal bei insgesamt $n = 117$ Studienteilnehmer*innen und zur Woche 26 102-mal bei insgesamt $n = 102$ Studienteilnehmer*innen. Die Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ implizierte eine erfolgreiche Verblindung bezüglich der entsprechenden Studienteilnehmer*innen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Entsprechend lag zur Baseline eine Verblindung bei 94,2 % der Ratingtermine vor, zur Woche 12 bei 91,5 % der Ratingtermine und zur Woche 26 bei 100 % der Ratingtermine.

3.4 Subgruppenanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse je nach Erfüllen oder Nicht-Erfüllen der Responderkriterien mittels logistischer Regression dargestellt. Die Responderkriterien wurden bereits unter dem Kapitel 2.7. dargestellt. Mit diesen wurden für fünf Zielparameter jeweils die Werte definiert, ab welchen eine Veränderung nach 12 Wochen als so relevant gesehen wurde, dass die entsprechenden Studienteilnehmer*innen der jeweiligen “Responder-Subgruppe” zugeordnet werden konnten. Hier zeigten sich Hinweise auf eine häufiger auftretende Verbesserung in der IG bezüglich des mittleren subjektiven Juckreizes sowie Haubildes jeweils anhand einer VAS sowie in sehr geringem Maße bezüglich des Schweregrades der AD anhand des EASI. Bezüglich des Schweregrads anhand des SCORAD-Index sowie den mittleren subjektiven Schlafstörungen anhand einer VAS traten Verbesserungen in der KG leicht bzw. deutlich häufiger auf. Zu beachten ist bezüglich des Zielparameters VAS Schlafstörungen, dass nur vier Studienteilnehmer*innen der IG in die entsprechende Auswertung einbezogen werden konnten. Hierzu ist als Hintergrund die Reduktion der Gesamtzahl an Studienteilnehmer*innen mit Schlafstörungen – insbesondere in der IG – zu nennen. Die Anzahl der Studienteilnehmer*innen, welche Schlafstörungen angaben, reduzierte sich von n = 19 zur Baseline auf n= 6 zur Woche 12. In der KG war die Reduktion weniger ausgeprägt von n = 24 zur Baseline auf n = 18 zur Woche 12. In der folgenden Tabelle (Tabelle 9) werden die Ergebnisse zu den fünf Subgruppen dargestellt:

Tabelle 9: Subgruppenanalyse nach Responderkriterien mittels logistische Regression (zur Woche 12)

Endpunkt	Wert	Akupunktur n (%)	Kontrolle n (%)
Verbesserung VAS Juckreiz um	Nein	14 (43,4)	26 (65,0)
mindestens 50%	Ja	19 (57,6)	14 (35,0)
Verbesserung VAS Schlafstörungen um	Nein	3 (75,0)	7 (53,8)
mindestens 50%	Ja	1 (25,0)	6 (46,2)
Verbesserung VAS Hautzustand um	Nein	17 (51,5)	27 (67,5)
mindestens 50%	Ja	16 (48,5)	13 (32,5)
Verbesserung des SCORAD-Index um	Nein	16 (44,4)	18 (43,9)
mindestens 8,7 Punkte	Ja	20 (55,6)	23 (56,1)
Verbesserung des EASI um	Nein	31 (86,1)	37 (92,5)
.....mindestens 6,6 Punkte	Ja	5 (13,9)	3 (7,5)

Severity of AD by SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) , Visuelle Analogskala (VAS), Anzahl (n), Eczema Area and Severity Index (EASI)

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Studie weisen insbesondere auf eine mögliche Wirksamkeit von Akupunktur zur Reduktion des subjektiv empfundenen Juckreizes hin und bestätigen somit Ergebnisse von Vorstudien. Weniger deutlich stellten sich Hinweise auf eine Wirksamkeit auch hinsichtlich einer Verbesserung der spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des subjektiven Hautbildes sowie einer Verringerung des Auftretens von Schlafstörungen und der Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden dar. Keine Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur ließen sich bezüglich der Schwere der AD sowie bezüglich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachten.

Die Erwartungshaltung war bei einer deutlichen Mehrheit der Studienteilnehmer*innen zur Baseline positiv gegenüber einer Wirksamkeit der Akupunktur. Zum Ende des Interventionszeitraums gaben über 80 % der Studienteilnehmer*innen in der IG vs. knapp 40 % in der KG subjektiv eine leichte oder deutliche Verbesserung der AD-Symptomatik an. Zum Erhebungszeitpunkt Woche 6 wurden von 16 Studienteilnehmer*innen und zur Woche 12 von sieben Studienteilnehmer*innen der IG UAWs angegeben. Am häufigsten wurden eine Verschlechterung des Hautbildes sowie Hämatome und Schmerzen an den Einstichstellen genannt. Die Verblindung der Raterinnen des SCORAD-Index und des EASIs lag zu allen Erhebungszeitpunkten über 90%.

4.2 Stärken und Limitationen der Studie

Stärken

In der vorliegenden Studie konnte eine - für eine monozentrische explorative Studie - relativ große Anzahl an Studienteilnehmer*innen rekrutiert werden, sodass die Ergebnisse als gute Anhaltspunkte für die Planung von und insbesondere die Fallzahlschätzungen für Folgestudien gewertet werden können.

Durch die Wahl einheitlicher Ein- und Ausschlusskriterien sollte eine ausreichend homogene Studienpopulation erreicht werden, um so die interne Validität zu erhöhen. Des Weiteren dienen einige Ein- und Ausschlusskriterien dem Reduzieren eines (unerkannten) Auftretens von Confoundern. Hierzu gehörte das Ausschlusskriterium "Vorliegen einer anderen

dermatologischen Erkrankung”, um mögliche Verwechslungen der Effloreszenzen im Rahmen des Ratings zu vermeiden. Eine innerhalb der letzten drei Monate stattgefundenene, aktuelle oder geplante Inanspruchnahme einer Psychotherapie galt ebenfalls als Ausschlusskriterium, da diese einen studienunabhängigen Grund für Verbesserungen oder auch Verschlechterungen des Hautbildes darstellen kann (109). Auch wenn diese Confounder durch die Randomisierung gleichmäßig auf die Studiengruppen verteilt werden sollen, so ist doch bei kleiner Studienpopulation die ungleiche Verteilung von Parametern zwischen den Studiengruppen möglich. Daher ist insbesondere in kleineren (explorativen) Studien eine sorgfältige Auswahl der Studienpopulation mittels ausreichend enger Ein- und Ausschlusskriterien wichtig, um zumindest einige Quellen für Confounder zu reduzieren, und somit als Stärke dieser Studie zu werten.

Die Intervention wurde in dieser Studie entlang eines Semistandards durchgeführt, was sich als Stärke der Studie werten lässt. Durch eine Semistandardisierung der Intervention kann im Gegensatz zur vollständig individualisierten Therapie eine homogenere Intervention und zudem ein gewisser Mindeststandard trotz unterschiedlicher Behandler*innen gewährleistet werden. Insgesamt kann hierdurch eine höhere interne Validität erzielt werden (97, 143). Zugleich entspricht sie eher als eine vollständig standardisierte Therapie der gängigen Praxis im Bereich der Akupunkturbehandlungen, was ein wichtiges Kriterium im Rahmen von Effektivness-Studien darstellt (97).

Eine weitere Stärke der Studie stellt die Erhebung einer Vielzahl subjektiver und objektiver krankheitsspezifischer und allgemeiner Faktoren zur Erfassung der Wirksamkeit von Akupunktur auf das Krankheitsbild der AD dar. Aus der exploratorischen Herangehensweise heraus wurden sowohl mehrere objektive, durch ein Rating erhobene Zielparameter, als auch mehrere subjektive Zielparameter zur Erhebung von Symptomen wie Juckreiz oder Schlafstörungen sowie der Lebensqualität ausgewählt, um so Hinweise auf verschiedene Effektgrößen als Planungsgrundlagen für weitere Studien zu erhalten. Die objektiven Zielparameter wurden von, bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer*innen verblindeten, Rater*innen erhoben, was als weitere Stärke gewertet werden kann. Der Erfolg der Verblindung wurde in der vorliegenden Studie überprüft und lag in einem hohen Maße vor. Die Erhebung des Verblindungserfolgs und das Berichten desselben in Publikationen wurde u. a. in einer Metaanalyse von Colagiuri et al. aus dem Jahre 2019 gefordert, in welcher ein häufiges Nicht-Gelingen und/oder Nicht-Dokumentieren der Verblindung in klinischen Studien auffiel (126). Zur Vermeidung eines

Attrition-Bias wurde in der vorliegenden Studie die Hauptauswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt (144). Zudem bestanden geringe Drop-Out-Quoten in beiden Studiengruppen.

Limitationen

Die CAMATOP Studie wurde monozentrisch sowie durch eine Hauptbehandlerin durchgeführt, was eine eingeschränkte externe Validität zur Folge hat. So lassen sich monozentrisch in Berlin erhobene Daten nicht direkt auf andere Regionen oder Länder übertragen (145). Ein zusätzlicher Bias, welcher durch das monozentrische Design hervorgerufen werden kann und so möglicherweise die vorliegenden Ergebnisse beeinflusste ist der Zentrums-Bias. Dieser beschreibt das Auftreten von z. T. positiveren Ergebnisse im monozentrischen Setting. (146). Die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien “Einschluss erst ab 18 Jahren und bis zu Alter von 65 Jahren” und “Einschluss nur für AD-Patienten mit einer mittleren Symptomausprägung (mittlerer subjektiver Juckreiz anhand einer VAS ab 40 mm, Schweregrad der AD anhand des TIS ab 2 Punkten)” führte zu einer homogeneren Studienpopulation, schränkt jedoch die externe Validität ein (144). Bei der Auswertung der Baseline-Daten fielen zudem ein deutlich höherer Frauenanteil sowie ein im Durchschnitt sehr hohes Bildungsniveau auf. Aus diesen demographischen Auffälligkeiten der Studienpopulation lassen sich mehrere Limitationen der Studie ableiten. So kann z. B. durch die Orte und die Art und Weise der Rekrutierung ein Selektionsbias vorliegen, welcher die interne Validität der Studie einschränkt. Zum anderen lässt sich eine Einschränkung der externen Validität in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse für in dieser Studie unterrepräsentierte Bevölkerungsgruppen ableiten (144).

Die Durchführung der Intervention entlang eines zuvor erstellten Semistandards wurde bereits als eine der Stärken der Studie erwähnt. Jedoch lassen bezüglich des verwendeten Semistandards auch Limitationen diskutieren. Auch wenn es insbesondere seit dem Jahre 2006 im Rahmen des damaligen Fünf-Jahres-Plans verstärkt Bestrebungen in China gibt die CM, und damit auch die Akupunktur, mehr und mehr zu standardisieren (147), handelt es sich doch in ihrem Ursprung um eine Therapieform, welche statt einem Krankheitsbild den individuellen Patienten mit seinen spezifischen Symptomen im Fokus der Therapieplanung sieht (56). Somit kann ein semistandardisiertes, auf die AD als Krankheit zugeschnittenes, Therapiekonzept möglicherweise nicht die Wirksamkeit von Akupunktur bei AD durch erfahrene Behandelnde unter optimalen Behandlungsbedingungen darstellen, was die externe Validität einschränken könnte. Stattdessen wird durch das Vorliegen des Semistandards versucht, eine Näherung an durchschnittliche Behandlungsbedingungen zu erreichen, was der Planung dieser Studie als Effectiveness-Studie

entspricht (148). Der verwendete Semistandard wurde eigens für die vorliegende Studie entwickelt, jedoch nicht vorab (z. B. in einer Pilotstudie) getestet, was eine Limitation dieser Studie darstellt. Zur Erstellung des Semistandards wurden nach einer Literaturrecherche Interviews mit fünf Akupunktur-Expert*innen aus zwei unterschiedlichen Ärzte-Akupunkturgesellschaften durchgeführt. Die Auswertung der Experteninterviews und die Erstellung des Semistandards erfolgte innerhalb der Forschungsgruppe. Für die Erstellung eines Semistandards wird jedoch u. a. in dem Artikel von Witt et al., welcher sich mit der Konzeption von Akupunkturstudien befasst, empfohlen, diese im Rahmen eines Konsensus-Prozesses und unter Zugrundelegung einer möglichst breiten Informationsbasis zu gestalten, sodass das hier gewählte Vorgehen als Limitation der Studie gewertet werden kann (97). Bezüglich der Studienkonzeption ist die mangelnde Verblindung von Studienteilnehmer*innen und Behandler*innen zu bemerken, wobei jedoch eine Verblindung der Behandler*innen in Akupunkturstudien per se nicht möglich ist. Die Verblindung der Studienteilnehmer*innen dagegen ist je nach Fragestellung ein wichtiges Element in Akupunkturstudien. Eine solche Verblindung kann z. B. durch eine (zusätzliche) Kontrollgruppe in Form einer Sham-Akupunkturgruppe erreicht werden (97, 143). Besonders relevant wird der Vergleich einer Verum-Akupunktur gegenüber einer Sham-Akupunktur in Efficacy-Studien (148). In diesen Studien soll eine spezifische Wirkung der Intervention erforscht und diese von unspezifischen Effekten abgegrenzt werden. Bei der vorliegenden Studie dagegen handelt es sich um eine Wirksamkeitsstudie unter üblichen Praxisbedingungen, eine so genannte Effectiveness-Studie. Dies bedeutet, dass mit der Studie erste Hinweise auf die Wirksamkeit einer Intervention bezüglich des jeweiligen Krankheitsbildes im Rahmen ihrer Anwendung in der üblichen klinischen Praxis gewonnen werden sollen. Diesem Forschungsziel ist die als Wartegruppe konzipierte Kontrollgruppe angemessen (149). Durch diese Konzeption der Kontrollgruppe wurde bewusst auf die Kontrolle durch eine Scheinintervention verzichtet, sodass unspezifische Effekte bei der Interpretation der Ergebnisse mit in Betracht gezogen werden müssen (150). Durch die nahezu wöchentlichen Interventionstermine und die Anamnesegespräche, welche den Studienteilnehmer*innen die Möglichkeit boten, ihre Beschwerden zu schildern, bestanden bei der IG deutlich andere Rahmenbedingungen während des Interventionszeitraumes als bei der KG. Sowohl der Effekt der Selbst-Fürsorge durch das regelmäßige Wahrnehmen eines Termins als auch das Gespräch (zum Zwecke der Anamnese) können eigene therapeutische Wirkungen zeigen (109). Diese Unterschiede zwischen IG und KG, die über die reine Intervention durch die Akupunktur hinausgehenden, können als Durchführungs-Bias berücksichtigt werden, sind jedoch

im Rahmen der Konzeption der Studie als Effectivness-Studie nicht als Schwäche der Studie zu werten (144).

Die in den Fragebögen und Tagebüchern abgefragten subjektiven Parameter wurden rückblickend auf die letzten sechs Wochen bzw. im Tagebuch auf die letzten sieben Tage erhoben. Bei einer retrospektiven Erfassung subjektiver Parameter besteht die Gefahr eines Recall-Bias (151). Es ist davon auszugehen, dass diese Effekte durch die Randomisierung in KG und IG in ähnlichem Maße vorgelegen haben, sodass der Intergruppenvergleich nicht hiervon beeinflusst sein sollte. Eine Limitation bezüglich der Zielparameter besteht zudem in der großen Anzahl nicht verblindeter, subjektiver Zielparameter gegenüber lediglich zwei objektiven, verblindet erhobenen Zielparameter. Die Verwendung subjektiver Zielparameter kann mit dem Auftreten mehrerer Arten von systematischer Verzerrung, von Bias einhergehen - u. a. kann die subjektive Wahrnehmung von Symptomen durch die eigene Erwartungshaltung beeinflusst werden und somit ein Confirmation-Bias entstehen (152). Da in der vorliegenden Studie eine im Durchschnitt sehr positive Erwartungshaltung der Studienteilnehmer*innen bezüglich einer Wirksamkeit der Intervention bestand, kann im Sinne des Confirmation-Bias die subjektive Wahrnehmung der eigenen Symptome in der IG hinsichtlich einer deutlicheren Verbesserung beeinflusst worden sein.

Bezüglich der Statistik lässt sich als Limitation dieser Arbeit die fehlende Durchführung von inferenzstatistischen Tests und somit das fehlende Berichten von Signifikanzen nennen. Auf diese wurde auf Grund des explorativen Designs verzichtet. Stattdessen wurde – sofern vorhanden – anhand von MCIDs die klinische Relevanz der jeweiligen Veränderungen eingeordnet. Dieser Ansatz basierte auf einem deskriptiven Prä-Post-Vergleich innerhalb der einzelnen Studiengruppen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der bestehenden Literatur

Auswertung der Baseline-Daten

Die Studienpopulation zeigte bezüglich einiger demografischer Daten für eine erwachsene AD-Population typische Besonderheiten. Das Phänomen des vermehrten Einschlusses weiblicher Studienteilnehmerinnen (72,3 %) lässt sich z. T. durch das gehäufte Auftreten der AD im Erwachsenenalter bei Frauen erklären, wobei allerdings das, in der Literatur beschriebene, Verhältnis von 1,41 (Frauen) zu 1 (Männer) (153), noch überschritten wurde. In einer epidemiologischen Studie von Saeki et al. zur Erhebung der Prävalenz von AD im

Erwachsenenalter in Japan lag die Prävalenz bei Frauen mit 9,3 % höher als bei Männern mit 5,1%, jedoch ebenfalls mit einem geringen Unterschied als in der vorliegenden Studie. Ein weiterer Erklärungsansatz für den hohen Anteil von weiblichen Studienteilnehmerinnen könnte darin bestehen, dass Frauen tendenziell häufiger mit CIM behandelt werden. Hinweise hierfür ergaben sich in einer Befragung im Rahmen des Gesundheitsmonitors aus dem Jahre 2012, in der deutlich mehr Frauen als Männer angaben, bereits mindestens ein komplementärmedizinisches Verfahren in Anspruch genommen zu haben (Verhältnis 1,4 zu eins). Bei der Frage nach der Anwendung mehrerer (> drei) komplementärmedizinischer Verfahren lag das Verhältnis sogar bei 2,3 zu eins (154). Auch das mit 31,1 Jahren in der IG bzw. 31,4 Jahren in der KG durchschnittlich relativ junge Alter der Studienteilnehmer*innen spiegelt epidemiologische Besonderheiten der AD (Abnahme der Prävalenz mit dem Alter) wieder (155). In einer epidemiologischen Studie von Zeppa et al. zur AD im Erwachsenenalter, in die n = 332 erwachsene AD-Patient*innen eingeschlossen werden konnten, lag das Durchschnittsalter bei 30,4 Jahren (156). In einer weiteren epidemiologischen Studie zur AD bei Erwachsenen von Saeki et al. mit n = 2123 Studienteilnehmer*innen wurde die Prävalenz explizit nach Altersgruppen aufgeschlüsselt. Mit einer Prävalenz von 9,8 % lag diese bei den 21- bis 29-Jährigen am höchsten, gefolgt von der Gruppe der 31- bis 39-Jährigen mit einer Prävalenz von 8,7 % (157). Der mehrheitlich hohe Bildungsabschluss (allgemeine Hochschulreife bei 97,4 % in der IG und bei 90,5 % der Studienteilnehmer*innen in der KG) stellte eine weitere Auffälligkeit der vorliegenden Baseline-Daten dar. In der KiGGS-Studie wurde AD vermehrt bei Kindern und Jugendlichen aus Elternhäusern mit höherem sozialem Status festgestellt. Ob dieses Phänomen auch für AD-Patient*innen im Erwachsenenalter gilt, ließ sich der KiGGS-Studie nicht entnehmen (158). Einen anderen Ansatz zur Erklärung dieses Phänomens bietet eine Übersichtsarbeit von White et al. aus dem Jahre 2000. Hier gibt es Hinweise, dass CIM (also auch Therapieverfahren wie die in dieser Studie angebotene Akupunktur) vermehrt von Menschen in Anspruch genommen wird, die die Möglichkeit haben, individuelle Entscheidungen bezüglich ihrer Gesundheitsversorgung zu treffen. Ob Bildungsstatus oder sozioökonomische Faktoren hierbei eine vorrangige Rolle spielten, wurde nicht explizit evaluiert (159). In einem systematischen Review von Ernst et al. ebenfalls aus dem Jahre 2000, in dem 12 Studien mit jeweils mehreren hundert bis über 10.000 Studienteilnehmer*innen einbezogen wurden, werden als typische Charakteristika von CIM-Anwender*innen u. a. ein hoher Bildungsstatus und ein mittleres Alter beschrieben (160). Auch ein Review von Bishop et al. aus dem Jahre 2010, in welchem insgesamt 110 Studien eingeschlossen werden konnten, beschreibt eine Assoziation von einem hohen Bildungsstatus mit

der vermehrten Anwendung von CIM. Der hohe Bildungsstatus scheint hierbei auch unabhängig von sozioökonomischen Faktoren wie einem hohen Einkommen die Anwendungshäufigkeit von CIM zu begünstigen (161).

Auswertung der Zielparameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Zielparameter im Kontext des bisherigen Stands der Forschung diskutiert. Laut einer Übersichtsstudie von Tan et al. aus dem Jahre 2015 wurden keine placebo-kontrollierten, randomisierten, klinischen Studien zu der Fragestellung gefunden, ob Akupunktur als Behandlungsform der AD wirksam sei (110). Dennoch wurde in dieser Arbeit auf drei Studien verwiesen, welche Hinweise auf positive Effekte von Akupunkturbehandlungen bezüglich des AD-Symptoms Juckreiz zeigen konnten. Hierbei handelte es sich erstens um zwei, drei- bzw. siebenarmige Cross-over Studien von Pfab et al. aus dem Jahre 2010 (119) bzw. 2012 (122) mit n = 30 bzw. n = 20 Studienteilnehmer*innen. In beiden Studien wurde der Juckreiz durch eine Allergenexposition provoziert und die Reduktion des Juckreizes nach einer singulären Akupunkturintervention gemessen. Neben Verum-Akupunkturgruppen gab es in beiden Studien Sham-Akupunktur-Kontrollgruppen sowie in der Studie aus dem Jahre 2012 ein Kontrollgruppe, in welcher Cetirizin zur Reduktion des Juckreizes eingesetzt wurde. Als Zielparameter wurden neben der Erhebung des Juckreizes anhand einer VAS mehrere weitere subjektive und objektive Zielparameter genutzt, wobei ein deutlicher Unterschied bezüglich der Reduzierung des Juckreizes auf der VAS zwischen den Verum-Akupunkturgruppen und den Kontrollgruppen festgestellt werden konnte. Das Studiendesign der beiden beschriebenen Studien unterschied sich erheblich vom Studiendesign der vorliegenden CAMATOP-Studie, insbesondere hinsichtlich der Interventionshäufigkeit, der Provokation des Juckreizes in den Studien von Pfab et al. sowie dem Vorliegen von anders konzipierten Kontrollgruppen, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschwert. Die dritte in der Übersichtsstudie von Tan et al. erwähnte Studie von Pfab et al. aus dem Jahre 2011 (120) ähnelte vom Studiendesign eher der vorliegenden CAMATOP-Studie. Hier wurde an n = 10 Studienteilnehmer*innen die Wirksamkeit von Akupunktur gegenüber einer Kontrollgruppe ohne spezifische Intervention u. a. anhand der Zielparameter SCORAD-Index und VAS-Juckreiz untersucht. Es kam zu einer deutlichen Verbesserung bezüglich des Juckreizes anhand einer VAS. Verglichen wurden hierbei die Prä-Post-Differenzen (Tag 15 zur Baseline sowie Tag 33 zur Baseline) der Akupunkturgruppe mit den Prä-Post-Differenzen der Kontrollgruppe. In der

Akupunkturgruppe hatte die Prä-Post-Differenz eine deutliche Abnahme des Juckreizes anhand der VAS gezeigt, während in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum eine Zunahme zu beobachten war. Bezüglich der Schwere der AD; anhand des SCORAD-Index zeigten sich gleichsinnige, jedoch weniger ausgeprägte Unterschiede zwischen den Differenzen innerhalb der beiden Studiengruppen. Diese Ergebnisse sind bezüglich der Entwicklung des Juckreizes mit denen der CAMATOP Studie vergleichbar. Auch hier wurden deutliche, anhand der MCID als klinisch relevant zu wertende Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur zur Verbesserung des mittleren subjektiv empfundenen Juckreizes anhand einer VAS, jedoch keine Hinweise auf eine Verbesserung der Schwere der AD anhand des SCORAD-Index gefunden. Unterschiede zwischen den beiden Studien bestehen außerdem in der Anzahl der Studienteilnehmer*innen (n = 10 in der Studie von Pfab et al. vs. n = 81 Studienteilnehmer*innen) und der Häufigkeit der Interventionen (zweimal vs. einmal wöchentlich) bei ähnlicher Gesamtanzahl der Interventionen (zehnmal vs. 12-mal).

Seit der beschriebenen Übersichtstudie von Tan et al. wurden nach aktuellem Forschungsstand (Stand: März 2021) keine weiteren Übersichtstudien zur Wirksamkeit der Akupunktur bei AD veröffentlicht. Aktuell wird ein systematischer Review von der Forschungsgruppe um Liu et al. durchgeführt. Ein entsprechendes Studienprotokoll wurde 2019 veröffentlicht (112). Im Jahre 2018 wurde allerdings von Kang et al eine randomisierte, sham-akupunktur-kontrollierte klinische Studie mit einer Teilnehmer*innenzahl von insgesamt n = 30 zu dieser Fragestellung veröffentlicht. Hier wurden folgende Zielparameter erhoben: Schwere des Juckreizes auf einer VAS, Schwere der AD anhand des SCORAD-Index, des EASI und des „Patient-Oriented Eczema Measure“ (POEM), die spezifische gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI sowie die Schwere von Schlafstörungen anhand einer VAS. Nach Abschluss der Interventionsphase zeigten sich bezüglich aller Zielparameter deutliche Unterschiede zwischen den beiden Verum-Akupunkturgruppen und der Sham-Akupunkturkontrollgruppe mit deutlich besseren Werten in den beiden Verum-Akupunkturgruppen. Die beiden Verum-Akupunkturgruppen unterschieden sich durch die Häufigkeit der Interventionen (zweimal vs. dreimal pro Woche) und die Gesamtanzahl der Interventionen (acht Interventionen vs. 12 Interventionen), stellten sich aber zur Abschlusserhebung ähnlich dar. Eine klinische Relevanz der Unterschiede zwischen den Gruppen anhand von MCIDs wurde nicht beschrieben. Ebenso wie in der Studie von Kang et al. zeigten sich in der vorliegenden CAMATOP Studie deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur zur Verbesserung des Juckreizes anhand einer VAS. Keine Hinweise für eine

Wirksamkeit fanden sich dagegen hier bezüglich der Schwere der AD anhand des SCORAD-Index bzw. des EASI. Im Unterschied zur CAMATOP-Studie wurde in der Studie von Kang et al. die Akupunkturbehandlungen zwei- bzw. dreimal wöchentlich durchgeführt. Dies könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass möglicherweise häufigere Behandlungen mit einer deutlicheren Wirksamkeit bezüglich des Hautbildes einhergehen. Der Zielparameter POEM zur Erhebung der Schwere der AD wurden in der CAMATOP-Studie im Gegensatz zur Studie von Kang et. al nicht verwendet. Der Frage, welche Zielparameter für AD-Studien empfohlen werden, widmete die „Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME)“-Initiative. Im Rahmen des vierten Treffens der HOME-Initiative im Jahre 2016 wurden verschiedene Zielparameter für AD-Studien von Expert*innen diskutiert. Eine klare Empfehlung wurde hier für den POEM als zentralen Zielparameter zum Erheben der Schwere der AD-Symptome ausgesprochen. Weiterhin erhielt der EASI leicht höhere Zustimmungswerte als der SCORAD-Index (162). In der AWMF-Leitlinie werden der SCORAD-Index sowie der EASI gleichermaßen zur Schweregrad-Einteilung der AD empfohlen – der POEM dagegen insbesondere für die Schweregrad-Einteilung in klinischen Studien (53).

Ebenso wie in der oben beschriebenen Studie von Kang et al zeigte sich bezüglich der spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI in der vorliegenden CAMATOP-Studie ein deutlicher Hinweis auf eine Wirksamkeit der Akupunkturbehandlungen, mit einer anhand der MCID als klinisch relevant zu werdenden Veränderung in der IG. Im Rahmen der HOME-Initiative wurden auch Messinstrumente bezüglich der Lebensqualität in AD-Studien diskutiert. Der DLQI wurde als die am häufigsten verwendete Erhebungsmöglichkeit in AD-Studien beschrieben. Wegen Bedenken bezüglich der inhaltlichen sowie strukturellen Validität dieses Messinstruments, konnte jedoch keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden - wie dies bezüglich des POEM zur Erhebung der Schwere der AD der Fall war (162). Bezüglich der allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-12 sowohl auf der PCS als auch auf der MCS zeigten sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit der Intervention in der vorliegenden CAMATOP-Studie. Bei der Literaturrecherche wurden keine AD-Studien bezüglich der Wirksamkeit von Akupunktur gefunden, welche den SF-12 verwendeten, sodass hier kein Vergleich möglich war. Im Rahmen der HOME-Initiative fand eine Erhebung der Lebensqualität durch den SF-12 keine Erwähnung (162). Auffällig waren im Rahmen der vorliegenden CAMATOP-Studie bei der Auswertung des SF-12 die auf der MCS schon zur Baseline leicht niedrigeren Werte in beiden Studiengruppen. Mögliche Interpretationsansätze für diese

Auffälligkeit liegen in der erhöhten Koinzidenz von AD mit psychischen Erkrankungen wie Angst und Depression (31) sowie einer, im Rahmen klinischer Studien mehrfach gezeigten, krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität (163).

Bezüglich des, die Lebensqualität von AD-Patient*innen stark beeinflussenden, Symptoms der Schlafstörungen (26) zeigten sich bereits in früheren Studien Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur (113, 164). In einer explorativen Prä-Post-Studie von Spence et al. aus dem Jahre 2006 wurde anhand von $n = 18$ Studienteilnehmer*innen nach einer fünfwöchigen Akupunkturintervention eine deutliche Verbesserung der Schlafstörungen anhand psychometrischer Tests und einer polysomnographischen Untersuchung zwischen Baseline und dem Ende des Interventionszeitraumes festgestellt. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie handelte es sich bei den Studienteilnehmer*innen nicht um AD-Patient*innen. Einschlusskriterien waren vielmehr, neben dem Vorliegen von Schlafstörungen, ein Erreichen von über 50 Punkten auf der Zung Anxiety Self Rating Skala, sodass diese Studie nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden kann (164). Auch in der oben beschriebenen Studie von Kang et al konnten deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur bezüglich des Symptoms der Schlafstörungen anhand einer VAS – hier auch bei AD-Patient*innen – gefunden werden (113). In der hier vorliegenden CAMATOP-Studie zeigten sich ebenfalls Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der Akupunktur anhand einer deutlichen Reduktion der Studienteilnehmer*innen mit einer Angabe von Schlafstörungen in der IG gegenüber der KG – nicht jedoch anhand einer geringen Ausprägung der Schlafstörungen auf einer VAS bei den verbleibenden Studienteilnehmer*innen der IG zur Woche 12 im Intergruppenvergleich.

Die Auswertung des mittleren subjektiv wahrgenommenen Hautzustands anhand einer VAS zeigte im Gegensatz zum objektiv erhobenen Schweregrad der AD durch das Rating des SCORAD-Index und des EASI deutlichere Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der Akupunktur. Bei der Literaturrecherche wurden jedoch keine Studien gefunden, die diesen Zielparameter in der gleichen Form verwendeten. Eine Einschätzung des subjektiven Hautzustands anhand einer VAS wurde in einer AD-Studie von Syed et al. aus dem Jahre 2008 zur Erforschung der Wirksamkeit von Laserbehandlungen verwendet. Allerdings wurde in dieser Studie der Hautzustand nicht von den Studienteilnehmer*innen selbst eingeschätzt, sondern durch die Studienärzt*innen. In der Studie wurde eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes anhand der VAS sowie anhand einer zusätzlicher erfolgten Erhebung mittels des Exzema Severitiy Score (ESS) berichtet (107). Die subjektive Wahrnehmung des eigenen Hautbildes durch die Studienteilnehmer*innen, welche

in der vorliegenden CAMATOP-Studie mittels der VAS abgefragt wurde, könnte neben den objektiven Parametern von Interesse sein, da hierbei die Aspekte des Hautbildes (Trockenheit, Erytheme, Papeln, Pusteln) am deutlichsten abgebildet werden, die von den Studienteilnehmer*innen als besonders relevant für ihr eigenes Wohlbefinden wahrgenommen werden (165). Allerdings muss hierbei auch beachtet werden, dass eine positive Erwartungshaltung im Sinne eines Confirmation-Bias die subjektive Wahrnehmung von Symptomen prägen kann (150). Dies könnte ein möglicher Grund sein für die deutlicheren Hinweise auf eine Verbesserung bei diesem subjektiven Zielparameter als bei den zwei objektiven Zielparametern SCORAD-Index und EASI. Bisher ist die Erhebung des mittleren subjektiven Hautbildes anhand einer VAS nicht validiert, sodass die Autorin vor einer weiteren Verwendung in klinischen Studien eine Validierung dieses Zielparameters als notwendig erachtet.

Die Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden wird in einigen AD-Studien miterhoben, so z. B. in der Studie von Kang et al. (125) oder in einer AD-Studie von Grimalt et al. aus dem Jahr 2007 zur Erforschung der Wirksamkeit von Basiscremes bei AD (142). Eine Validierung oder MCID bezüglich dieses Zielparameters konnte jedoch in der vorliegenden Literatur nicht gefunden werden. Durch die Erfassung der Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden können u. a. andere Zielparameter im Kontext der, neben der Akupunktur-Intervention erfolgten, AD-Bedarfsmedikation beurteilt werden. In der vorliegenden Studie wurden zur Woche 12 in der IG topische Glukokortikoide von deutlich weniger Studienteilnehmer*innen und im Durchschnitt seltener angewendet als dies bei der KG der Fall war. Viele AD-Patient*innen und ihre Angehörigen sehen die Anwendung von topischen Glukokortikoiden kritisch und versuchen, wenn möglich, auf diese zu verzichten (71, 166). Dies könnte die rasche Reduzierung der Anwendungshäufigkeit – bei der Wahrnehmung erster Anzeichen einer Verbesserung – bei einigen Studienteilnehmer*innen erklären. Jedoch kann durch den z.T. entstehenden Rebound-Effekt oder die nicht mehr vorhandene lokale Immunsuppression (58) so eine Verbesserung des objektiven Hautbildes zunächst ausbleiben. Möglicherweise könnte dies die Differenz zwischen subjektiv wahrgenommenem und objektiv geratetem Hautbild miterklären. Insbesondere bei Langzeitanwendungen von topischen Glukokortikoiden können vermehrt Nebenwirkungen auftreten (58), sodass die Möglichkeit einer Reduzierung der Glukokortikoidtherapie als solche schon eine Wirksamkeit der Behandlung mit Akupunktur zeigt. Die Behandlung mit Akupunktur zeigte sich in mehreren Reviews (u. a. aus China und Australien) sowie in großen prospektiven klinischen Studien aus Deutschland und Großbritannien als eine

relativ sichere Therapiemethode (167-170). Wichtig hierfür ist die Behandlung mit Akupunktur durch erfahrene Therapeut*innen sowie möglichst entlang entsprechender Leitlinien (168). Auch in der vorliegenden Studie wurden vor allem leichte UAWs dokumentiert, die im Laufe des Interventionszeitraumes mit absteigender Häufigkeit auftraten. Auffällig war im Rahmen der Auswertung, dass deutlich häufiger UAWs durch die Studienteilnehmer*innen in den Fragebögen und Tagebüchern dokumentiert wurden, als dies durch die Behandler*innen in der Therapiedokumentation erfolgte. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass von Studienteilnehmer*innen beschriebene UAWs, wie beispielsweise kleine Blutungen an den Einstichstellen von den Behandler*innen nicht als UAWs, sondern ggf. sogar als gewünschter Bestandteil der Therapie wahrgenommen wurden (171). Eine weitere mögliche Erklärung könnte sein, dass UAWs, welche nicht während der Therapie, sondern in den darauffolgenden Stunden oder Tagen auftraten, im nächsten Anamnesegespräch nicht genannt wurden. Hinweise auf ein, häufig nicht vollständiges Beschreiben des eigenen Gesundheitszustandes (insbesondere problematischer Aspekte) durch Patient*innen in Arztgesprächen lieferten u. a. zwei große Befragungen, welche zu diesem Thema 2015 in den USA durchgeführt und im Jahre 2018 von Levy et al publiziert wurden (172).

Bei der Abfrage der Erwartungshaltung der Studienteilnehmer*innen ergab sich in der vorliegenden Studie eine tendenziell positive Wirksamkeitserwartung. In einer, durch funktionelle MRT-Aufnahmen gestützten, klinischen Studie, konnte eine deutlich bessere Wirkung der Akupunkturbehandlung hinsichtlich einer Schmerz-Reduktion sowohl anhand subjektiver als auch, mittels funktionellem MRT erhobener objektiver Parameter, bei dem Vorliegen einer positiven Erwartungshaltung gezeigt werden (173). In dieser von Kong et al im Jahre 2009 an n = 77 akupunkturnaiven Studienteilnehmer*innen durchgeführten experimentellen vierarmigen Studie wurde im Gegensatz zur CAMATOP-Studie die Erwartungshaltung nicht nur erhoben, sondern in zwei der vier Gruppen durch einen speziell konzipierten Vortrag über die Wirkungsweise der Akupunktur experimentell angehoben. Neben dem möglichen Einfluss der Erwartungshaltung auf das Ausmaß einer Therapiewirkung der Akupunktur, ist die Erhebung der Erwartungshaltung auch im Rahmen der Differenzierung spezifischer gegenüber unspezifischer Therapieeffekte wichtig (150). Eine positive Erwartungshaltung kann über unspezifische Therapieeffekte hinaus, welche mit einer tatsächliche Verbesserung von Symptomen einhergehen, auch die Wahrnehmung von Symptomen verändern und somit insbesondere die Ergebnisse von subjektiven Zielparametern im Sinne eines Confirmation-Bias beeinflussen (152).

In einer Metaanalyse von Colagiuri et al. aus dem Jahr 2019, in welcher, bei der Analyse von 408 RCTs bezüglich der Behandlung chronischer Schmerzen, ein sehr häufiges Nicht-Gelingen und/oder Nicht-Dokumentieren der Verblindung auffiel (nur in n = 23 der RCTs war dies vollständig vorhanden), wurde ausdrücklich die Dokumentation, Analyse und das transparente Berichten des Verblindungserfolgs gefordert (174). Der Verblindungserfolg wurde in der vorliegenden Studie überprüft und lag in einem hohem Maße vor.

4.4 Ausblick auf weitere Forschung

Bei größer angelegten, insbesondere multizentrischen, Folgestudien erscheint die Festlegung eines Standards oder eines Semi-Standards für die Studienintervention Akupunkturbehandlungen sinnvoll. Dies ermöglicht eine möglichst homogene Intervention innerhalb der Studie und die Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Als Grundlage für die Interventionsplanung von Folgestudien kann der, für die vorliegende Studie entwickelte, semistandardisierte Therapieleitfaden für die Behandlung der AD mit Akupunktur dienen. Ein zusätzlicher, größer angelegter Konsensusprozess unter Einbeziehung von – ggf. auch internationalen – Expert*innen erscheint ratsam, insbesondere im Rahmen von konfirmatorisch geplanten Folgestudien (97).

In Folgestudien sollte eine möglichst heterogene Ausprägung kategorialer Variablen wie beispielsweise Geschlecht oder Bildungsniveau angestrebt werden, um so eine gute externe Validität zu erreichen. Zum einen bietet sich hierfür die Vergrößerung der Stichprobe an, zum anderen sollten Rekrutierungsmaßnahmen entsprechend geplant und auch im Verlauf von Studien auf ihre Auswirkungen hinsichtlich bestimmter Merkmalsausprägungen in der Stichprobe sorgfältig beobachtet werden.

Bezüglich der in Folgestudien zu verwendenden Zielparametern bietet die HOME-Initiative wichtige Handlungsempfehlungen (175). Bezüglich der Schwere der AD wird eine klare Empfehlung für den, in der vorliegenden Studie nicht verwendeten, Zielparameter POEM als zentralen Zielparameter in AD-Studien ausgesprochen. Auch Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden hier hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in AD-Studien diskutiert. Der DLQI fand dabei als aktuell meist verwendetes Erhebungsinstrument in AD-Studien positive Erwähnung. Der „Quality of life index for atopic dermatitis“ (QoLLIAD) erhielt jedoch gegenüber dem DQLI wegen Bedenken bezüglich dessen inhaltlicher sowie struktureller Validität leicht höhere Zustimmungswerte, ohne dass ein Konsens für eine endgültige

Empfehlung gefunden werden konnte (162). Für die Planung von Folgestudien ist eine Berücksichtigung der zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellsten Empfehlungen der HOME-Initiative ratsam.

In randomisierten, sham-akupunktur-kontrollierten Multicenterstudien mit einem konfirmatorischen Design sollten insbesondere die deutlichen Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur zur Reduktion des Juckreizes überprüft werden, welche auch bereits in mehreren Vorstudien beschrieben wurden (103, 110, 113, 119, 122). Die in diesen Studien beobachteten Effektstärken können als Grundlage für die im Rahmen konfirmatorischer Studien notwendigen Fallzahlschätzung dienen. Durch den Vergleich zu einer Sham-Akupunktur-Kontrollgruppe kann die spezifische Wirkung der Akupunktur auf das Symptom des Juckreizes eruiert werden. Neben einer Sham-Akupunktur-Kontrollgruppe ist auch eine Kontrollgruppe mit einer anderen Vergleichs-Intervention möglich – beispielsweise mit Akupressur. Vorteil einer Sham-Akupunktur-Kontrollgruppe wäre die Möglichkeit einer Verblindung der Studienteilnehmer*innen hinsichtlich der Zuteilung zur Verum-Akupunkturgruppe oder Sham-Akupunkturgruppe. Da ein doppelt verblindetes Studiendesign aus bedandlungstechnischen Gründen nicht möglich ist, wäre hier somit zumindest ein halb-verblindetes Studiendesign gewährleistet und entspräche somit einer Optimierung der jeweiligen Studie hinsichtlich der Gütekriterien klinischer Forschung (97).

Als sekundäre Zielp Parameter oder in explorativ angelegten Folgestudien könnten auch die Hinweise weiter eruiert werden, die in der vorliegenden Studie auf die Möglichkeit einer Verbesserung der spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Reduzierung des Auftretens von Schlafstörungen und der Anwendungshäufigkeit von Glukokortikoiden bei AD-Patient*innen durch die Behandlung mit Akupunktur hindeuteten.

Obwohl sich in der vorliegenden Studie bei der Auswertung der Schwere der AD keine unmittelbaren Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur zeigte, kann möglicherweise die geringere Anwendungshäufigkeit von Glukokortikoide zur Woche 12 in der IG im Intergruppenvergleich bei gleichbleibender Schwere der AD in beiden Gruppen als indirekter Hinweis auf eine Wirksamkeit der Akupunktur gedeutet werden. In Vorstudien mit häufiger stattfindenden Interventionen konnten zudem deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur bezüglich der Schwere der AD anhand des SCORAD-Index und des EASI beobachtet werden (103, 113). Inwiefern die Häufigkeit der Interventionen Einfluss auf die Wirksamkeit der Akupunktur bezüglich der Schwere der AD hat, könnte in Folgestudien mittels mehrerer Verum-Akupunkturgruppen, in denen unterschiedlich häufig Akupunkturbehandlungen durchgeführt

werden, geprüft werden. Die Diskrepanz bezüglich der Selbst- und Fremdeinschätzung des Hautbildes bzw. der Schwere der AD, welche in der vorliegende Studie auffiel, kann ebenfalls Ausgangspunkt von Folgestudien sein. Ein möglicher Schritt hierbei könnte eine Validierungsstudie sein, die den Zielparameter des mittleren subjektiven Hautbild anhand einer VAS ermittelt. Darüber hinaus könnte der Unterschied zwischen der Selbsteinschätzung der Patient*innen und der Fremdeinschätzung der Rater*innen durch die Hinzunahme weiterer Parameter mit einer angenommenen konvergenter Validität hinsichtlich der Schwere der AD untersucht werden. Hier bieten sich der POEM oder auch der „Patient-Oriented Scoring AD“ (PO-SCORAD) Index an, welche zu den gängigen von Patient*innen berichteten Zielparametern („Patient-reported Outcomes“, PRO) bezüglich der Erfassung der Schwere der AD zählen (176, 177).

Die zusätzliche Erhebung des Auftretens empirisch belegter Einflussfaktoren auf die AD, beispielsweise psychoemotionale, klimatische oder allergenbedingte Veränderungen im Leben der Studienteilnehmer*innen während der Interventionsphase (9, 20, 24), könnten für die Interpretation der jeweiligen Ergebnisse im Rahmen von Folgestudien wichtige Zusatzinformationen liefern und sollten ggf. als Kontrollvariablen in Folgestudien berücksichtigt werden. In Subgruppenanalysen könnten so die Ergebnisse von Studienteilnehmer*innen, welche während des Interventionszeitraums sehr geringe bzw. sehr starke subjektive Veränderungen der AD durch zusätzlichen Einflussfaktoren angegeben hatten, gesondert ausgewertet werden. Auch eine Subgruppenanalyse für die Ermittlung möglicher Moderatorvariablen bezüglich des Behandlungserfolges ist für Folgestudien interessant (178). Da Behandlungsempfehlung im Rahmen der CM für die AD oft nach Syndromdiagnosen aufgeschlüsselt werden (95, 96, 123), wäre insbesondere für ein Fachpublikum von Personen, welche selber mit Akupunktur behandeln, eine Differenzierung von Subgruppen nach Syndromdiagnosen, von großem Interesse. Für ein solches Fachpublikum können auch weitere behandlungsspezifische Auswertungen wie die Darstellung von verwendeten Punktkombinationen oder die Erhebung zusätzlich zum Semistandard gewählter Akupunkturpunkte relevante Zusatzkenntnisse im Rahmen von Folgestudien liefern.

4.5 Schlussfolgerung

Die Studienergebnisse dieser explorativen Studie zeigten im Intergruppenvergleich Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur hinsichtlich einer Linderung des Juckreizes bei AD-Patient*innen. Dieses Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt somit Untersuchungsergebnisse

aus früheren Studien. Bezüglich der spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Auftreten von Schlafstörungen zeigten sich im Intergruppenvergleich ebenfalls Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der Akupunktur. Auch bezüglich einer Verbesserung des subjektiv empfundenen Hautzustandes sowie der Reduktion der Anwendungshäufigkeit von topischen Glukokortikoiden ließen sich in der vorliegenden explorativen Studie Hinweise auf eine Wirksamkeit der Akupunktur feststellen. Es zeigten sich dagegen keine unmittelbaren Hinweise für eine Wirksamkeit der Akupunktur bezüglich der objektiven, durch verblindete Raterinnen erfassten Schwere der AD sowie bezüglich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Akupunktur stellte sich in der vorliegenden Studie, übereinstimmend mit bestehender Literatur, als eine relativ sichere Behandlungsform dar, mit einer zudem im Verlauf des Interventionszeitraums deutlich regredienten Häufigkeit des Auftretens von UAWs.

Insbesondere die Wirksamkeit der Akupunktur auf den Juckreiz bei AD sollte in confirmatorischen, multizentrischen, sham-akupunktur-kontrollierten und randomisierten Studien mit einem hochqualitativen Studiendesign überprüft werden. Daten aus dieser Studie können für eine solide Fallzahlschätzung eingesetzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, Deleuran M, Jemec GB, Mortz CG, Agner T, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):948-57.
2. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925-31.
3. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000;55(3):240-5.
4. Ring J, editor Was ist Atopie?. In: Braun-Falco O, Burg G, editors. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Proceedings of the 10th Münchener Fortbildungswoche Dermatologie und Venerologie; 1983 Jul 25-29; Munich, Germany.* Berlin: Springer;1983. p. 103-11.
5. Coca AF, Cooke RA. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923;8(3):163-82.
6. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician.* 2012;86(1):35-42.
7. Chrostowska-Plak D, Salomon J, Reich A, Szepietowski JC. Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(4):379-83.
8. Silverberg JI, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY. Phenotypical Differences of Childhood- and Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1306-12..
9. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):595-605.
10. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1):125-38.
11. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251-8.
12. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7(7):e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22808063; PMCID: PMC3394782.
13. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1132-8.
14. Aberg N. Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(10):829-34.
15. Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by odds ratio regression models. *J Invest Dermatol.* 1996;106(5):977-81.
16. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy.* 2011;66(2):206-13.

17. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmberg J, Skadhauge LR, Steffensen I, Backer V. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):535-9.
18. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):719-23.
19. Elmose C, Thomsen SF. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy (Cairo).* 2015;2015:902359.
20. Maksimovic N, Zaric M, Bjelica S, Eric Marinkovic J, Jankovic S. Psychosomatic factors of atopic dermatitis exacerbation. *Int J Dermatol.* 2018;57(9):1080-4.
21. Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJA, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Grahambrown RAC, Atherton DA, Lewisjones MS, Holden CA, Harper JJ, Champion RH, Poyner TF, Launer J, David TJ. The Uk Working Party Diagnostic-Criteria for Atopic-Dermatitis .1. Derivation of a Minimum Set of Discriminators for Atopic-Dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):383-96.
22. Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol.* 2000;41(4):225-8.
23. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic-Dermatitis. *Acta Derm-Venereol.* 1980;44-7.
24. Homey B, Ruzicka T, Wollenberg A. Atopisches Ekzem. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 549-68.
25. Proksch E, Folster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 2006;43(3):159-69.
26. Tran BW, Papoiu AD, Russoniello CV, Wang H, Patel TS, Chan YH, Yosipovitch G. Effect of Itch, Scratching and Mental Stress on Autonomic Nervous System Function in Atopic Dermatitis. *Acta Derm-Venereol.* 2010;90(4):354-61.
27. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol.* 2002;41(4):212-6.
28. Gochnauer H, Valdes-Rodriguez R, Cardwell L, Anolik RB. The Psychosocial Impact of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:57-69.
29. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(2):e239-42. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x. Epub 2012 May 23. PMID: 22621673.
30. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, Wu JJ, Egeberg A. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy.* 2018;73(1):214-20.
31. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2009;60(8):641-6.
32. Gupta SB, Gupta A, Shah B, Kothari P, Darall S, Boghara D, Sonkar S, Deo K. Hand eczema in nurses, nursing auxiliaries and cleaners-A cross-sectional study from a tertiary hospital in western India. *Contact Dermatitis.* 2018;79(1):20-5.
33. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. The handicap caused by atopic dermatitis-sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(3):255-9.
34. Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):226-32.
35. Nyren M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svensson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scand J Work Environ Health.* 2005;31(6):474-8.

36. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(4):399-404.
37. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):198-205.
38. Nowicka D, Grywalska E. The Role of Immune Defects and Colonization of *Staphylococcus aureus* in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018 May 2;2018:1956403. doi: 10.1155/2018/1956403. PMID: 29854575; PMCID: PMC5954962.
39. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687-95.
40. Breuer K, S HA, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):55-61.
41. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):992-1002.
42. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-7.
43. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071-8.
44. Hoffman BC, Garcia S, Everett DC, Leung DYM, Cho CB. Association of atopic dermatitis with increased risk of anaphylaxis to egg and milk. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(6):620-2.
45. Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):631-40.
46. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy.* 2010;65(12):1506-24.
47. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(1):1-75.
48. Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(9):1031-8.
49. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 1. Definitions, causes and consequences of eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):12-5.
50. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):12-7.
51. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10-9.
52. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11-8.

53. AWMF AdWMF. *Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]*. 2014:AWMF-Registernummer: 013-27.
54. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. *Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement*. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768-75.
55. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M, Girolomoni G, Dhar S, Flohr C, Murrell DF, Paller AS, Guttman-Yassky E. *The European TREATment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey*. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):901-9.
56. Belloni Fortina A, Neri L. *Antibiotic therapy in the management of atopic dermatitis*. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(3):321-5.
57. Farmer WS, Marathe KS. *Atopic Dermatitis: Managing the Itch*. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:161-77.
58. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. *Adverse effects of topical glucocorticosteroids*. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15.
59. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y. *Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children*. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):2.
60. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. *Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers*. *Ann Pharmacother*. 2009;43(12):1956-63.
61. Ortiz-Salvador JM, Perez-Ferriols A. *Phototherapy in Atopic Dermatitis*. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:279-86.
62. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. *Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review*. *Allergy*. 2015;70(1):12-25.
63. Horing CM. *[Atopic dermatitis. Psychosomatic and psychotherapeutic treatment]*. *Hautarzt*. 2008;59(4):308-13.
64. Compalati E, Rogkakou A, Passalacqua G, Canonica GW. *Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):427-33.
65. Vieira BL, Lim NR, Lohman ME, Lio PA. *Complementary and Alternative Medicine for Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review*. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):557-81.
66. Sommer JH, Bürgi M, Theiss R. *Verbreitungsmuster alternativer Heilmethoden in der Schweiz – Eine empirische Untersuchung*. *Compl Med Res*. 1996;3(6):289-99.
67. Bielory L. *Complementary medicine for the allergist*. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22(1):33-7.
68. Falkenberg T, Lewith G, Roberti di Sarsina P, von Ammon K, Santos-Rey K, Hok J, et al. *Towards a pan-European definition of complementary and alternative medicine--a realistic ambition?* *Forsch Komplementmed*. 2012;19 Suppl 2:6-8.
69. Esch T, Brinkhaus B. *Neue Definitionen der Integrativen Medizin: Alter Wein in neuen Schläuchen?* *Complement Med Res*. 2020;27(2):67-9.
70. Ernst E. *The role of complementary and alternative medicine*. *Br Med J*. 2000;321(7269):1133-5.
71. Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. *Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):29-35.
72. Charman CR, Morris AD, Williams HC. *Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema*. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):931-6.

73. Charman C, Williams H. *The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis.* *Clin Dermatol.* 2003;21(3):193-200.
74. Ernst E. *The usage of complementary therapies by dermatological patients: a systematic review.* *Br J Dermatol.* 2000;142(5):857-61.
75. Schafer T. *Epidemiology of complementary alternative medicine for asthma and allergy in Europe and Germany.* *Ann Allerg Asthma Im.* 2004;93(2):S5-S10.
76. Schafer T. *Complementary and alternative medicine (CAM) and atopic eczema.* *Allergol Select.* 2017;1(1):44-52.
77. Gupta R. *Acupuncture. Pain Management: Essential Topics for Examinations.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 59-60.
78. Kaptchuk TJ. *Das Große Buch Der Chinesischen Medizin : Die Medizin Von Yin Und Yang in Theorie Und Praxis.* München, Bern, Wien: Otto Wilhelm Barth Verlag; 1993. p. 19-28.
79. Unschuld PU. *Chinesische Medizin. 1. Auflage ed.* München: C. H. Beck Wissen; 1997. p. 20-44.
80. Hsu DT. *Acupuncture - A review.* *Region Anesth.* 1996;21(4):361-70.
81. Gori L, Firenzuoli F. *Ear acupuncture in European traditional medicine.* *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;4(Suppl 1):13-6.
82. Langevin HM, Yandow JA. *Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes.* *Anat Rec.* 2002;269(6):257-65.
83. Langevin HM, Churchill DL, Fox JR, Badger GJ, Garra BS, Krag MH. *Biomechanical response to acupuncture needling in humans.* *J Appl Physiol.* 2001;91(6):2471-8.
84. Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. *Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture.* *Faseb J.* 2001;15(12):2275-82.
85. Langevin HM, Churchill DL, Wu JR, Badger GJ, Yandow JA, Fox JR, Krag MH. *Evidence of connective tissue involvement in acupuncture.* *Faseb J.* 2002;16(6):872-4.
86. Kolodney MS, Wysolmerski RB. *Isometric contraction by fibroblasts and endothelial cells in tissue culture: a quantitative study.* *J Cell Biol.* 1992;117(1):73-82.
87. Zhou F, Huang D, Ying X. *Neuroanatomic Basis of Acupuncture Points.* In: Xia Y, Cao X, Wu G, Cheng J, editors. *Acupuncture Therapy for Neurological Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 32-80.
88. Dorsher PT. *On the Probability of Trigger Point-Acupuncture Point Correspondences: An Evidence-Based Rebuttal of Stephen Birch's Commentary.* *J Altern Complement Med.* 2008;14(10):1183-4.
89. Dorsher PT. *Myofascial Pain Syndrome-Trigger Points Literature Review: Comment on Dorsher Study.* *Journal of Musculoskeletal Pain.* 2008;16(4):347-8.
90. Kong J, Gollub R, Huang T, Polich G, Napadow V, Hui K, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ. *Acupuncture de qi, from qualitative history to quantitative measurement.* *J Altern Complement Med.* 2007;13(10):1059-70.
91. Yang XY, Shi GX, Li QQ, Zhang ZH, Xu Q, Liu CZ. *Characterization of deqi sensation and acupuncture effect.* *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:319734.
92. Zhang S, Mu W, Xiao L, Zheng WK, Liu CX, Zhang L, Shang HC. *Is deqi an indicator of clinical efficacy of acupuncture? A systematic review.* *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:750140. doi: 10.1155/2013/750140. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23983801; PMCID: PMC3747467.
93. Mayer-Gindner A, Lek-Uthai A, Abdallah O, Bolz A. *[Newly Explored Electrical Properties of Normal Skin and Special Skin Sites].* *Biomed Tech.* 2004;49(5):117-24.
94. Bürklein M, Banzer W. *Noninvasive blood flow measurement over acupuncture points (Gb21): a pilot study.* *J Altern Complement Med.* 2007;13(1):33-7.
95. Wullinger M. *Allergiebehandlung mit chinesischer Medizin 2nd ed.* Fatrai A, editor. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015. p. 87-100.

96. Wullinger M. *Chinesische Medizin in der Dermatologie. CME Prem-Fortbild Med Praxis.* 2015;12(5):30.
97. Witt CM, Aickin M, Baca T, Cherkin D, Haan MN, Hammerschlag R, Hao JJ, Kaplan GA, Lao L, McKay T, Pierce B, Riley D, Ritenbaugh C, Thorpe K, Tunis S, Weissberg J, Berman BM. *Effectiveness guidance document (EGD) for acupuncture research - a consensus document for conducting trials. BMC Complement Altern Med.* 2012;12(1):148.
98. Eigenschink M, Dearing L, Dablander TE, Maier J, Sitte HH. *A critical examination of the main premises of Traditional Chinese Medicine. Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(9):260-73.
99. Hasson F, Keeney S, McKenna H. *Research guidelines for the Delphi survey technique. J Adv Nurs.* 2000;32(4):1008-15.
100. Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM, Roll S, Linde K, Pfab F, Niggemann B, Hummelsberger J, Treszl A, Ring J, Zuberbier T, Wegscheider K, Willich SN. *Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. Ann Intern Med.* 2013;158(4):225-34.
101. Iliev E. *Acupuncture in dermatology. Clin Dermatol.* 1998;16(6):659-88.
102. Choi SM, Park JE, Li SS, Jung H, Zi M, Kim TH, Jung S, Kim A, Shin M, Sul JU, Hong Z, Jiping Z, Lee S, Liyun H, Kang K, Baoyan L. *A multicenter, randomized, controlled trial testing the effects of acupuncture on allergic rhinitis. Allergy.* 2013;68(3):365-74.
103. Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, Brockow K, Schober W, Konstantinow A, Irnich D, Behrendt H, Ring J, Ollert M. *Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema: a pilot trial. J Altern Complement Med.* 2011;17(4):309-14.
104. Pfab F, Valet M, Sprenger T, Toelle TR, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U. *Short-term alternating temperature enhances histamine-induced itch: a biphasic stimulus model. J Invest Dermatol.* 2006;126(12):2673-8.
105. Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M. *Effect of acupuncture on experimentally induced itch. Br J Dermatol.* 1987;117(6):771-7.
106. Salameh F, Perla D, Solomon M, Gamus D, Barzilai A, Greenberger S, Trau H. *The effectiveness of combined Chinese herbal medicine and acupuncture in the treatment of atopic dermatitis. J Altern Complement Med.* 2008;14(8):1043-8.
107. Pfab F, Kirchner MT, Huss-Marp J, Schuster T, Schalock PC, Fuqin J, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U, Napadow V. *Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis: a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. Allergy.* 2012;67(4):566-73.
108. Kesting MR, Thurmuller P, Holzle F, Wolff KD, Holland-Letz T, Stucker M. *Electrical ear acupuncture reduces histamine-induced itch (alloknesis). Acta Derm-Venereol.* 2006;86(5):399-403.
109. Pfab F, Hammes M, Backer M, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Tolle TR, Behrendt H, Ring J, Darsow U. *Preventive effect of acupuncture on histamine-induced itch: a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1386-8.
110. Tan HY, Lenon GB, Zhang AL, Xue CC. *Efficacy of acupuncture in the management of atopic dermatitis: a systematic review. Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):711-6.
111. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. *Anti-inflammatory actions of acupuncture. Mediators Inflamm.* 2003;12(2):59-69.
112. Liu YJ, Cui H, Du RS, Zhang L, Yuan HW, Zhang XH, Zheng SM. *Acupuncture for patients with atopic dermatitis A systematic review protocol. Medicine.* 2019;98(52).
113. Kang S, Kim YK, Yeom M, Lee H, Jang H, Park HJ, Kim K. *Acupuncture improves symptoms in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: A randomized, sham-controlled preliminary trial. Complement Ther Med.* 2018;41:90-8.

114. Ahnert MW. *Osteopathie bei Atopischer Dermatitis - eine randomisiert kontrollierte monozentrische explorative Studie - Complementary Medicine in ATOPic Dermatitis (CAMATOP) [dissertation]. Berlin: Charité Universitätsmedizin. Forthcoming 2021.*
115. Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. *Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. Acta Derm Venereol. 1999;79(5):356-9.*
116. Karner M, Brazkiewicz F, Remppis A, Fischer J, Gerlach O, Stremmel W, Subramanian SV, Greten HJ. *Objectifying Specific and Nonspecific Effects of Acupuncture: A Double-Blinded Randomised Trial in Osteoarthritis of the Knee. Evid-Based Compl Alt. 2013;427265. doi: 10.1155/2013/427265. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23365608; PMCID: PMC3556424.*
117. Pfab F, Sivamani RK. *Acupuncture as a treatment modality in dermatology: a systematic review. Dtsch Z Akupunkt. 2016;59(1):31.*
118. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. *Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. Allergy. 2010;65(7):903-10.*
119. Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, Brockow K, Schober W, Konstantinow A, Irnich D, Behrendt H, Ring J, Ollert M. *Effect of Acupuncture on Allergen-Induced Basophil Activation in Patients with Atopic Eczema: A Pilot Trial. J Altern Complement Med. 2011;17(4):309-14.*
120. Fukuda M, Kawada N, Kawamura H, Abo T. *Treatment for atopic dermatitis by acupuncture. Complement Altern Appr Biomed. 2004;546:229-37.*
121. Napadow V, Li A, Loggia ML, Kim J, Schalock PC, Lerner E, Tran TN, Ring J, Rosen BR, Kaptchuk TJ, Pfab F. *The brain circuitry mediating antipruritic effects of acupuncture. Cereb Cortex. 2014;24(4):873-82.*
122. Pfab F, Kirchner MT, Huss-Marp J, Schuster T, Schalock PC, Fuqin J, Athanasiadis GI, Behrendt H, Ring J, Darsow U, Napadow V. *Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis - a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. Allergy. 2012;67(4):566-73.*
123. Al-Khafaji M, Geiger W. *Haut und Hautanhangsgebilde. In: Focks C, editor. Leitfaden Chinesische Medizin. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 762-9.*
124. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Stander S, Szepietowski JC. *Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):497-501.*
125. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a Simple Practical Measure for Routine Clinical Use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.*
126. Resnick B, Nahm ES. *Reliability and validity testing of the revised 12-item Short-Form Health Survey in older adults. J Nurs Meas. 2001;9(2):151-61.*
127. *European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31.*
128. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. *Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1997;195(1):10-9.*
129. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrak K, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. *Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. Acta Derm Venereol. 2016;96(7):978-80.*

130. Riepe C, Osada N, Reich A, Augustin M, Zeidler C, Ständer S. *Minimal Clinically Important Difference in Chronic Pruritus Appears to be Dependent on Baseline Itch Severity.* *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1288-90.
131. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P. *Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation.* *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1337-47.
132. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. *EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference.* *Allergy.* 2012;67(1):99-106.
133. Finlay AY, Basra MKA, Piguet V, Salek MS. *Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes.* *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2464-5.
134. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. *Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data.* *Dermatology.* 2015;230(1):27-33.
135. Bullinger M. *German Translation and Psychometric Testing of the Sf-36 Health Survey - Preliminary-Results from the Iqola Project.* *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1359-66.
136. Ware J, Kosinski M, Keller SD. *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity.* *Med Care.* 1996;34(3):220-33.
137. Jacquet C, Pioger C, Khakha R, Steltzlen C, Kley K, Pujol N, Ollivier M. *Evaluation of the "Minimal Clinically Important Difference" (MCID) of the KOOS, KSS and SF-12 scores after open-wedge high tibial osteotomy.* *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021; 29, 820–826.
138. Zisapel N, Nir T. *Determination of the minimal clinically significant difference on a patient visual analog sleep quality scale.* *J Sleep Res.* 2003;12(4):291-8.
139. Kinnucan J, Stein J, Goepfing S, Rubin D. *Validating the Use of Visual Analog Scales to Assess Quality of Life and Sleep Quality in Patients with Inflammatory Bowel Disease.* *Am J Gastroenterol.* 2013;108:531.
140. Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. *Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review.* *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):906-17.
141. Syed S, Weibel L, Kennedy H, Harper JI. *A pilot study showing pulsed-dye laser treatment improves localized areas of chronic atopic dermatitis.* *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(3):243-8.
142. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators G. *The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study.* *Dermatology.* 2007;214(1):61-7.
143. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, White A, Moher D. *Revised STAndards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT Statement.* *J Evid-Based Med.* 2010;3(3):140-55.
144. Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U. *Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum.* *Schriftenr Health Technol Assess (HTA).* 2010;102:1-160.
145. Santis MD, Steininger T. *Monozentrische Studie.* In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, editors. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 613-6.
146. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P. *Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study.* *Ann Intern Med.* 2011;155(1):39-51.

147. Wang J, Guo Y, Li GL. *Current Status of Standardization of Traditional Chinese Medicine in China. Evid-Based Complement Altern Med.* 2016;2016:9123103.
148. Witt CM. *Clinical research on acupuncture - Concepts and guidance on efficacy and effectiveness research. Chin J Integr Med.* 2011;17(3):166-72.
149. Fonnebo V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Launso L, Koithan M, Falkenberg T, Boon H, Aickin M. *Researching complementary and alternative treatments--the gatekeepers are not at home. BMC Med Res Methodol.* 2007;7:7.
150. Shahar E, Shahar DJ. *Causal diagrams, the placebo effect, and the expectation effect. Int J Gen Med.* 2013;6:821-8.
151. Coughlin SS. *Recall bias in epidemiologic studies. J Clin Epidemiol.* 1990;43(1):87-91.
152. Schwarz KA, Pfister R, Buchel C. *Rethinking Explicit Expectations: Connecting Placebos, Social Cognition, and Contextual Perception. Trends Cogn Sci.* 2016;20(6):469-80.
153. Atar-Snir V. *Atopic Dermatitis. In: Tur EM, H., editor. Gender and Dermatology. Basel, Switzerland: Springer; 2018. p. 243-8.*
154. Linde K, Buitkamp M, Schneider A, Joos J. *Naturheilverfahren, komplementäre und alternative Therapien. In: Böcken J, Braun B, Repschläger U, editors. Gesundheitsmonitor 2012. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung; 2013. p. 118-35.*
155. Weidinger S, Novak N. *Atopic dermatitis. Lancet.* 2016;387:1109-22.
156. Zeppa L, Bellini V, Lisi P. *Atopic dermatitis in adults. Dermatitis.* 2011;22(1):40-6.
157. Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami S, Sasaki K, Ohmatsu H, Watanabe A, Tamaki K. *Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. J Dermatol.* 2006;33(11):817-9.
158. Lange M, Butschalowsky H, Jentsch F, Kuhnert R, Rosario AS, Schlaud M, Kamtsiuris, Panagiotis. *Die erste KiGGS-Folgebefragung (KiGGS Welle 1). Bundesgesundheitsbl.* 2014; 57: 747-761.
159. White AR, Ernst E. *Economic analysis of complementary medicine: a systematic review. Complement Therap Med.* 2000;8(2):111-8.
160. Ernst E. *Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. Bull World Health Organ.* 2000;78(2):252-7.
161. Bishop FL, Lewith GT. *Who Uses CAM? A Narrative Review of Demographic Characteristics and Health Factors Associated with CAM Use. Evid-Based Complement Altern Med.* 2010;7(1):11-28.
162. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, Singh JA, Svensson A, Williams HC, Abuabara K, Aoki V, Ardeleanu M, Awici-Rasmussen M, Barbarot S, Berents TL, Block J, Bragg A, Burton T, Bjerring CKK, Creswell-Melville A, Dinesen M, Drucker A, Eckert L, Flohr C, Garg M, Gerbens LA, Graff ALHanifin J, Heindl D, Humphreys R, Ishii HA, Kataoka Y, Leshem YA, Marquort B, Massuel MA, Merhand S, Mizutani H, Murota H, Murrell DF, Nakahara T, Nasr I, Nograles K, Ohya Y, Osterloh I, Pander J, Prinsen C, Purkins L, Ridd M, Sach T, Schuttelaar ML, Shindo S, Smirnova J, Sulzer A, Synnove GE, Takaoka R, Vestby TH, Tauber M, Torchet F, Volke A, Wahlgren CF, Weidinger S, Weisshaar E, Wollenberg A, Yamaga K, Zhao CY, Spuls PI. *Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol.* 2016;175(1):69-79.
163. Maksimovic N, Jankovic S, Marinkovic J, Sekulovic LK, Zivkovic Z, Spiric VT. *Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. J Dermatol.* 2012;39(1):42-7.
164. Spence DW, Kayumov L, Chen A, Lowe A, Jain U, Katzman MA, Shen J, Perelman B, Shapiro CM. *Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report. J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16(1):19-28.
165. Charman CR, Venn AJ, Williams H. *Measuring atopic eczema severity visually: which variables are most important to patients? Arch Dermatol.* 2005;141(9):1146-51.

166. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, Misery L, Young P, Chastaing M, Danou N, Lombrail P, Boralevi F, Lacour JP, Mazereeuw-Hautier J, Stalder JF, Barbarot S. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):808-14.
167. Xu S, Wang L, Cooper E, Zhang M, Manheimer E, Berman B, Shen X, Lao L. Adverse events of acupuncture: a systematic review of case reports. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;12:581203. doi: 10.1155/2013/581203. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23573135; PMCID: PMC3616356.
168. Wang CCF, Tan JY, Williams A. Safety and side effects of acupuncture therapy in Australia: A systematic review. *Europ J Integr Med*. 2019;27:81-9.
169. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, Wruck K, Tag B, Mank S, Willich SN. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed*. 2009;16(2):91-7.
170. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Survey of adverse events following acupuncture (SAFA): a prospective study of 32,000 consultations. *Acupunct Med*. 2001;19(2):84-92.
171. Stux G, Stiller N, Berman B, Pomeranz B. *Technik der Akupunktur. Akupunktur: Lehrbuch und Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. p. 197-203.
172. Levy AG, Scherer AM, Zikmund-Fisher BJ, Larkin K, Barnes GD, Fagerlin A. Prevalence of and Factors Associated With Patient Nondisclosure of Medically Relevant Information to Clinicians. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e185293. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5293. PMID: 30646397; PMCID: PMC6324389
173. Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M, Zyloney C, Rosen B, Gollub RL. An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *Neuroimage*. 2009;47(3):1066-76.
174. Colagiuri B. The blind leading the not-so-blind: a meta-analysis of blinding in pharmacological trials for chronic pain. *J Pain*. 2019;20.
175. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, Dohil M, Apfelbacher C, Singh JA, Chalmers J, Williams HC. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):800-7.
176. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Fonacier L, Boguniewicz M, Schwartz LB, Simpson E, Grayson MH, Ong PY, Fuxench ZCC. Severity strata for POEM, PO-SCORAD, and DLQI in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):464-8.
177. Silverberg JI, Chiesa Fuxench ZC, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Simpson EL, Ong PY. Content and construct validity, predictors, and distribution of self-reported atopic dermatitis severity in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):729-34.
178. Dingen D, van't Veer M, Houthuizen P, Mestrom EHJ, Korsten EHHM, Bouwman ARA, van Wijk J. RegressionExplorer: Interactive Exploration of Logistic Regression Models with Subgroup Analysis. *IEEE Trans Vis Comput Graph*. 2019;25(1):246-55.

Anhang

Anlage 1: Standardisiertes Interviewprotokoll für die Expertenbefragung

Expertenbefragung: CAMATOP-Studie – Akupunktur

Interviewleitfaden (max 1 Stunde, Punkte A-F max. 10 Min., Punkt F max 45 Min.)

- A) Begrüßung
- B) Kurze Darstellung der Studie
- C) Information, dass das Gespräch aufgenommen werden soll
- D) Einverständnis einholen
- E) Gerät einschalten, nochmals nach Einverständnis fragen
- F) Interview beginnen

Offene Fragen:

- 1) Wie viele AD Patienten behandeln Sie /behandelst Du mit Chinesischer Medizin und/oder Akupunktur etwa im Jahr?
 - 2) Wie sind die Erfahrungen zur Wirksamkeit mit Chinesischer Arzneimitteltherapie und/oder Akupunktur
 - 3) Welche Krankheitsmechanismen / Syndromdiagnosen sind bei der Entstehung der AD nach Ihrer /Deiner Erfahrung nach besonders relevant? Welche sollen Berücksichtigung im Behandlungsprotokoll finden?
 - 4) Welche Akupunktur Punkte sind nach Ihrer /Deiner Erfahrung die Wichtigsten bei AD, die man als Standard nehmen könnte (bei semi-standardisierter Therapie)? Bitte max. 6-8 Punkte benennen?
 - 5) Welche weiteren Akupunktur Punkte sind nach Ihrer /Deiner Erfahrung die Wichtigsten bei der entsprechenden Syndromdiagnose, die man als zusätzlich zum Standard nehmen könnte (bei semi-standardisierter Therapie)? Bitte max. 12-16 Punkte benennen
 - 6) Werden von Dir /Ihnen spezielle Techniken (z.B. Einstichwinkel, Nadelmanipulation etc.) bei Patienten mit AD eingesetzt? Wenn ja, welche?
 - 7) Gibt es noch etwas Wichtiges aus Ihrer / Deiner Sicht zur Akupunktur bei AD, was wichtig ist für die Studie und was Berücksichtigung finden sollte?
- G) Interview beenden, bedanken.

Anlage 2: Auswertung der Expertenbefragung

Auswertung - Experteninterviews CAMATOP Studie:

Zusammenfassung für die Erstellung des semi-standardisierten Therapieleitfadens:

Basispunkte		Syndrom- diagnosen	Zusatzpunkte	Spezialtechniken
Obligat: <i>(bilateral, wenn nicht durch ausgeprägtes lokales Ekzem unmöglich)</i> IC11 L10	Fakultativ: (Uni- oder bilateral, Mindestens vier Punkte) IC4, F20, L6, S36, V40, H3, P7, Rg20, C7,	a) Calor xue b) Calor humidus c) Calor venti d) ventus e) -Depl. Qi lien. f) Depl. Xue g) Stase qi hep. h) Calor cardialis i) -Depl. yin ren.	a) H2, S44, C7, (F20, IC4, L6, S36, C7) L3, L9 b) L9, L3, P5, S40, L9, F34, R7, H8, H2, (H3), T6, S44, (V40), V17, Rg14 c) F41+T5, F20, IC4, Rg10, Rg14 d) F20, F31, F30, (P7, IC4), V42 e) S36, L6, Rs4, Rs12, S25, R3, V23, V20, V21, L1 f) H8 g) H3, T6, F34, Ex 1, F40 h) C3, C7, PC8, R6, Ex 4, V23 i) R3, R7, R6	- blutige Nadelung zur Ausleitung von calor -Suppletive Nadelung z.B. von R6 bei der chronischen Phase -reizarme Nadelung auch im Bereich, wo Ekzeme sind, möglich - Surrounding the Dragon/Attacking the dragon -Master Tung-Punkt: "Three Horses" -Ohr: shenmen, Antidepression, Freude, Lungenpunkt, Leberpunkt

Zusammenfassung der Einzelinterviews:

	Basispunkte	Syndrom-diagnosen	Zusatzpunkte	Spezialtechniken
H.	IC11, L10, S44, (43), P10, (11, P5), F43/42, Rg20, (IC2)	<ul style="list-style-type: none"> a) calor xue b) ventus c) Calor humidus d) Depletio (chron.) e) toxisches /ardor 	<ul style="list-style-type: none"> a) L10, IC11 b) F20, F31(30), IC4, P7 c) H3, H2, L9, F34, R7, H8 d) S36, R3, V23 , V20, V21 e) Juckreiz: V42 f) Unruhe: C3, PC7, PC8 g) Zusätzlich:V40 /41, V12,V11, V13 	<ul style="list-style-type: none"> - blutige Nadelung zur Ausleitung von calor -Suppletive Nadelung z.B. von R6 bei der chronischen Phase
W.	IC 11, L10, L6, (V40, IC4) H3, Rg 20	<ul style="list-style-type: none"> a) Calor xue + ventus b) -Calor humidus c) -Depletio qi/Mitte d) -Depletio xue 	<ul style="list-style-type: none"> a) H2, S44, C7 (P7?), F20, IC4 b) F34, L9, C6/T6?, S44, V40 c) S36, V20, d) : S36, F20, IC4 e) Unruhe: R6, C3, Ex 4 (nahe Rg 20) 	<ul style="list-style-type: none"> reizarme Nadelung auch im Bereich, wo Ekzeme sind, möglich
O.	IC 11 V40 C7 F20 L6/L10 Rg20 (P7)	<ul style="list-style-type: none"> a) Calor venti b) Calor xue c) Calor humidus d) -Depl. Qi lien. e) -Depl. yin ren. f) Depl. Xue g) Stase qi hep. 	<ul style="list-style-type: none"> a) F41+T5 b) L10,H2, S44 c) L9, L3, P5, S40 d) S36, L6, Rs 4, Rs12, S25 (bei GI- Problemen) e) R3, R7 R6 f) H8 g) H3, T6, F34, Ex 1, F40 	<ul style="list-style-type: none"> “Surrounding the Dragon/Attacking the dragon” Master Tung-Punkt: “Three Horses” Ohr: Spitze blutig nadeln, „shen men“, Punkt Antidepression, Punkt Freude In den ersten Wochen eher

				2*Akupunktur- Behandlungen durchführen
G.	IC4, IC11, F20 L6, S36, V40 H3	a) Calor venti b) Calor xue c) Calor humidus d) Calor cardialis e) Stase qi hep. f) Depl xue (+Trockenheit) g) (Depl yin pul.)	a) F20, IC4, IC11, Rg10, Rg 14 (wie qi+) b) L6, S36, L3, L9, C7 c) L10, V40, V17 (stase xue), Rg 14 d) C7+Pc6 e) H3, H2 (ardor) f) L10 g) P7, P9 +R6+S36 (wei qi+.)	Ohr: Lungenpunkt, Shenmen, Leberpunkt
P.	IC11, L10, P7, P9, H3, S36 (Grundpunkte möglichst beidseits nadeln)	a) Calor venti b) Calor xue c) Calor humidus d) Ventus e) Trockenheit	a) IC4, IC11, P5, b) L10, V17 c) L9, S40 d) H3, F20 e) L6, P7 f) Zusätzlich: V17, V23, V18, V19, V20, V21	„Surrounding the Dragon/Attacing the dragon“
S.	IC11, L10/L3/L1, S36, (V40), F20, P9/P7			

Syndromdiagnosen in der CM zur AD (laut Expertenbefragung)

CAMATOP –Syndromdiagnosen (Akupunktur)

Syndrommuster der chinesischen Medizin	Haut Symptome	Typische weitere Symptome	Zungenbefund Pulsbefund
Hitze des Xue (calor xue)	Stark gerötete Hautläsionen; mit Umgebungsrötung; blutige Exkorationen; Lok.: obere Körperhälfte	Starker Juckreiz (besonders nachts), starker Durst, Unruhe, Insomnie	Roter ZK, wenig gelber ZB Puls: beschleunigt, voll (replet)
Feuchtigkeit-Hitze (calor humidus)	Klar begrenzte, mittelrote Hautläsionen, Bläschen, gelben Krusten, Lok.: untere Körperhälfte, intertriginös, Ohren, Mamillen	Wenig Durst, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Durchfallneigung	Roter ZK, dicker, gelber ZB Puls: beschleunigt, schlüpfrig
Wind (ventus)	Exkorationen; Lok.: rasch wechselnd	Juckreiz	Unauffällig, ggf. rote Flecken Saitenförmig, oberflächlich
Qi - Mangel im FK Mitte und FK Lunge (depl. qi lien. et pulm.)	Blassrote Hautläsionen, Ödeme	Erschöpfung, Durchfallneigung, Infektanfälligkeit	Blasser ZK, Zahneindrücke; Puls: schwach
Xue – Mangel (depletio xue) + Trockenheit	Lichenifikation, Trockenheit, blassrote Ekzeme	chronischer Verlauf, Obstipation	Blasser ZK; Puls: Zart, Rau
Hitze im FK Herz (calor cardialis)	Exkorationen, rotes Gesicht	Insomnie, Unruhe, Juckreiz	rote ZS mit Delle; Puls („pollex“ links): voll (replet)
Glut, Gift (ardor toxicus)	Erythrodermie, eitrige Hautläsionen	Starker Durst, Fieber, Unruhe	Stark geröteter ZK, evt. gelber ZB Puls: beschleunigt
Stagnation des Xue (stase xue)	Ortsständige, evt. livide Hautläsionen ohne Dynamik	Schmerzen, Blutungen	gestaute ZV, livider ZK; Puls: rau
Stagnation des Leber-Qi	Ekzem-Verschlimmerung nach Aufregung	Unruhe, Gereiztheit	Gerötete ZR Puls: saitenförmig

ZK= Zungenkörper, ZB=Zungenbelag, ZS=Zungenspitze, ZR=Zungenränder

Anlage 3: Interventionsbeschreibung Akupunktur

**Osteopathie und Akupunktur bei Atopischer Dermatitis –
eine randomisierte kontrollierte dreiarmlige explorative Studie
(Complementary Medicine in ATOPic Dermatitis – CAMATOP)**

Interventionsbeschreibung:

Akupunktur

Berlin, 10.08.2017

Interventionsbeschreibung:	
Behandlungsmodalitäten:	
Behandlungszeitraum und –häufigkeit	Die Therapieinterventionen werden in einem Zeitraum von insgesamt 12 Wochen durchgeführt. In diesem Zeitraum sollen 8 Therapiesitzungen im Abstand von etwa einer Woche erfolgen.
Behandlungsdauer	Eine Behandlung dauert 20 - 30 Minuten. Zuvor finden jeweils eine kurze Anamnese, die Befundung der Hauteffloreszenzen sowie die Zungen- und Pulsdiagnose zur Bestimmung der vorliegenden Syndromdiagnose und die Auswahl der in der jeweiligen Sitzung verwendeten Akupunkturpunkte statt. Dies erfolgt nach Kriterien der Chinesischen Medizin (im Folgenden als CM bezeichnet). Die Dauer der Akupunkturbehandlung muss bei jeder Behandlung dokumentiert werden.
Positionierung der Patienten während der Behandlung	Je nach gewählten Akupunkturpunkten kann die Behandlung in Rücken-, Bauch- oder Seitenlage erfolgen mit der jeweils notwendigen Polsterung.
Therapiemethodik:	
Akupunkturkonzept	Die Intervention wird semi-standardisiert und nach den Kriterien CM durchgeführt. Die im Rahmen des diagnostischen Prozesses gestellte chinesische Syndromdiagnose wird dokumentiert.
Nadeltechnik	Beim Einstechen der Nadeln sollte die „ <i>deqi</i> “- bezeichnete Nadelsensation bei den Patienten angestrebt werden. Die Nadeln können während der Sitzung stimuliert werden. Die bei der Akupunktur jeweils durchgeführte Nadeltechnik, das „ <i>deqi</i> “-Gefühl und die Nadelmanipulation sollen dokumentiert werden. Es sollte nicht im Bereich eines lokalen Ekzems akupunktiert werden. Falls unbedingt notwendig, dann sollte die Akupunktur mit reizarmer Nadelung erfolgen.
Auswahl der Akupunkturpunkte; Punktlokalisierung und -beschreibung	Die Akupunkturbehandlung erfolgt semi-standardisiert. Die Basis und Zusatz-Akupunkturpunkte werden einer im Vorfeld definierten Auswahl an Lokal- und Fernpunkten entnommen. Diese Akupunkturpunkte sind in obligatorische (Basis-)Punkte und fakultative Punkte unterschieden. Es können zusätzliche

	<p>Punkte verwendet werden, um den jeweiligen Syndromdiagnosen Rechnung zu tragen und eine teil-individualisierte Therapie zu ermöglichen. Hierbei können auch Ohrakupunkturpunkte verwendet werden. Diese müssen gesondert dokumentiert werden. Die im Zusammenhang mit der Behandlung der Atopischen Dermatitis als besonders wirkungsvoll angesehenen Akupunkturpunkte wurden im Rahmen von Experteninterviews erhoben. Hierbei wurden fünf Experten verschiedener Fachgesellschaften für Akupunktur befragt.</p> <p>Die auf dieser Basis vom Studienteam definierten Akupunkturpunkte, aufgeschlüsselt nach Basispunkten (obligat und fakultativ) und Zusatzpunkten (Körperakupunktur und Ohrakupunktur), sind in tabellarischer Form angehängt.</p> <p>Es sollen in einer Sitzung mindestens 10, maximal 20 (in begründeten Ausnahmefällen bis 25) Akupunkturpunkte verwendet werden.</p>
Akupunkturnadeln	<p>Es müssen Einmalnadeln verwendet werden. Die Verwendung des Nadeltyps und – materials sowie der Nadellänge ist den Therapeuten freigestellt (möglichst sollten Nadeln ohne Nickel verwendet werden), müssen jedoch dokumentiert werden.</p>
Therapiesicherheit	<p>Bei jeder Akupunktur ist vom Akupunkteur/ von der Akupunkteurin zu dokumentieren, ob leichte, mäßig starke oder starke Unerwünschte Therapiewirkungen (UT) bzw. ob ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in der Zeit vor der Behandlung auftrat. SUE müssen sofort dem Studiensekretariat und von diesem an die Studienkoordinatorin und den Studienleiter gemeldet werden.</p>
Begleittherapie	<p>Moxibustion, als zweiter Bestandteil der Aku-Moxa-Therapie traditionell zur Akupunktur gehörend, ist als Interventionsform in dieser Studie ausgeschlossen, da die Moxibustion in der Regel nicht bei der Atopischen Dermatitis eingesetzt wird.</p> <p>Ebenso ausgeschlossen sind andere Formen der Beratung im Rahmen der CM bezüglich Diätetik und Eigentherapie durch Akupressur oder Qi Gong.</p> <p>Falls außer der Akupunktur und der Anti-AD Medikation weitere Therapiemaßnahmen getroffen werden, sind diese im Fragebogen nach 12 Wochen zu dokumentieren.</p>

	<p>Erlaubt ist die Fortführung einer Therapie mit topischen Steroiden bei Bedarf sowie die Verwendung von Pflegecremes. Die Begleittherapie soll jedoch vom Patienten in die Einschlussuntersuchung dokumentiert werden.</p> <p>Andere Therapieformen zur Behandlung der Atopischen Dermatitis wie beispielsweise Immunmodulatoren oder Calcineurinhemmer dürfen während der Studiendauer nicht angewendet werden.</p>
Kontrollinterventionen	<p>Die Kontrollgruppe erhält in den ersten 12 Wochen der Studie keine studienspezifische Intervention. Die Basistherapie der Atopischen Dermatitis darf nach den gleichen Kriterien fortgeführt werden, wie dies unter dem Punkt „Begleittherapie“ erläutert ist.</p> <p>Es werden keine Kontrollinterventionen wie Sham- oder Placeboakupunktur durchgeführt.</p>

Basispunkte		Zusatzpunkte	Spezialtechniken
Obligat	Fakultativ	Fakultativ	Fakultativ
Di 11 und MP10 bilateral;	uni- oder bilateral Mind. 4 Pkt.	Uni-oder bilateral Keine Mindestzahl Le2, Le8, MP1, MP3, MP9, Lu5, Ma25, Ma40, Gb31, Gb30, Gb34, Gb40, Gb41 Ni3, Ni6, Ni7, 3E5, 3E6, BI17, BI23, BI21, BI42 LG 10, LG14 KG4, KG12,	- reizarme Nadelung auch im Bereich, wo Ekzeme sind, möglich - Lokale Punkte um Ekzeme (Surrounding the Dragon) - Ohrakupunktur z.B. Shenmen, Antidepression, Freude, Lungenpunkt, Leberpunkt
Di4 und MP6 uni- oder bilateral, Mind. 6 Pkt.	Gb20, Ma36, Ma44 BI40, Le3, Lu7, LG20, He7,	Ex 1, Ex 4 He3, KS6, KS8	
Di 4, Di11, MP10, MP6			

	Syndromdiagnosen	Zusatzpunkte	
	Hitze des Xue (Calor xue)	Le2, MP3, MP9	
	Feuchtigkeit-Hitze (Calor humidus)	MP3, MP9, Gb34, Ni7, Le8, Le2, 3E6, BI17, LG14, Lu5, Ma40	
	Hitze-Wind (Calor venti)	Gb41, 3E5, LG10, LG14	
	Wind (Ventus)	Gb31, Gb30, BI42	
	Qi-Mangel im FK Mitte (Depl. Qi lien.)	KG4, KG12, Ma25, Ni3, BI23, BI21, MP1	
	Mangel des Xue (Depl. Xue)	Le8	
	Stagnation des Leber-Qi (Stase qi hep.)	3E6, Gb34, Ex 1, Gb40	
	Hitze im FK Herz (Calor cardialis)	He3, KS8, Ni6, Ex 4, BI23	
	Schwäche des Nieren Yin (Depl. Yin ren.)	Ni3, Ni6, Ni7	

Anlage 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Osteopathie und Akupunktur bei Atopischer Dermatitis Aufnahmebogen mit Checkliste der wichtigsten Ein- und Ausschluss Kriterien:

Alter zwischen 18 und 65 Jahren	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
gesicherte Diagnose Atopische Dermatitis	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
Symptome der Atopischen Dermatitis seit min. 6 Monaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
Juckreiz anhand einer visuellen Analogskala von ≥ 40 und ≤ 80	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
Es liegen <u>keine</u> anderen Dermatosen vor	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> Einnahme systemischer Kortikosteroide in den letzten 3 Monaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> Einnahme anderer systemischer Medikation wegen der Atopischen Dermatitis wie Immunmodulatoren/Calcineurinhemmer	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> Psychotherapie in den letzten 3 Monaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
aktuell <u>keine</u> Akupunktur oder Osteopathie in den letzten 3 Monaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
letzte 6 Wochen <u>keine</u> komplementärmedizinische Therapie oder geplant in den nächsten 12 Monaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
letzte 4 Wochen <u>keine</u> Therapie (z.B. Hyposens.), die Einfluss auf die Symptome der Atopischen Dermatitis hat oder geplant ist in den nächsten 12 Monaten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>kein</u> Verdacht/Vorhandensein auf maligne Tumore	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>kein</u> Vorliegen einer Schwangerschaft oder stillen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> sonstigen psychischen oder somatischen Einschränkungen, die eine Teilnahme an der Therapie nicht zulassen würde	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
BMI ≤ 30 Kg/m ²	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> schweren organischen, psychischen oder psychiatrischen Erkrankungen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>kein</u> Medikamenten-, Drogen- und/oder Alkoholabusus	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
<u>keine</u> aktuelle oder weniger als 6 Monate zurückliegende Teilnahme an einer Interventionsstudie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP
kein bestehendes Rentenverfahren oder eine geplante Einleitung eines Rentenverfahrens	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ==>STOP

Anlage 5: Teilnehmerinformation



Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Direktor: Prof. Dr. Stefan N. Willich
Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000

INFORMATION ZUR STUDIENTEILNAHME

Osteopathie und Akupunktur bei Atopischer Dermatitis – dreiarmlige randomisierte kontrollierte explorative Studie

Kurztitel: CAMATOP Studie

Version 02 – 01.08.2017



**Sehr geehrte Studieninteressentin,
sehr geehrter Studieninteressent,**

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie. Auf den folgenden Seiten finden Sie wichtige Informationen zu Zweck, Inhalten, Ablauf und Teilnahmevoraussetzungen dieser Studie. Bitte lesen Sie daher diese Informationen sorgfältig durch und klären anschließend alle offenen Fragen mit dem Studienarzt/der Studienärztin.

Allgemeine Informationen

Ihr Arzt/Ihre Ärztin hat bei Ihnen die Diagnose Atopische Dermatitis („Neurodermitis“) gestellt. Die Atopische Dermatitis ist eine häufige Erkrankung, welche die Bevölkerung in den Industrieländern bis zu 20% betrifft. Die Atopische Dermatitis kann neben den Beschwerden wie z.B. Juckreiz, hierdurch bedingte Schlafstörungen, Entzündungen und Infektionen auch mit erheblichen persönlichen und sozialen Einschränkungen verbunden sein. Vorrangiges Ziel der Therapie der Atopischen Dermatitis ist die Reduktion dieser Beschwerden. Die Patienten sollen möglichst in die Lage versetzt werden, ihren täglichen Verrichtungen wieder nachzukommen.

Nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Gesellschaften erhalten Patienten je nach Ausprägungsgrad der Erkrankung neben der Vermeidung von auslösenden Faktoren eine symptomatische Therapie mit Medikamenten, wie z.B. Pflegecremes und -salben, kortisonhaltige Salben oder Salben mit Calcineurin-Inhibitoren und Immuntherapeutika wie z.B. Ciclosporin A. Zusätzlich können Medikamente zur Verminderung von Juckreiz, Entzündungen und Infektionen gegeben werden. Therapieverfahren ohne Medikamente beinhalten die Bearbeitung des Blutplasmas bzw. von weißen Blutkörperchen außerhalb des Körpers mit Immunbindern oder mit UV-A-Licht (Extracorporale Photopherese), eine Lichttherapie, Diätempfehlungen, Neurodermitis-schulung, Hausstaubmilbenreduktion und psychotherapeutische Behandlungen.

Eine vollständige Beschwerdelinderung oder gar -beseitigung ist mit Medikamenten der konventionellen Medizin (sogenannte „Schulmedizin“) nicht immer möglich. Des Weiteren haben viele konventionelle Medikamente Nebenwirkungen. Viele Patienten nehmen daher zusätzliche Therapieverfahren aus dem Bereich der Alternativ- und Komplementärmedizin in Anspruch.

In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Osteopathie und Akupunktur bei Patienten mit Atopischer Dermatitis untersucht. Die Studie wird vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Durchführung ist von der zuständigen Ethikkommission der Charité genehmigt worden. Sie wird nach den vorgeschriebenen Bestimmungen (u.a. Deklaration von Helsinki) durchgeführt. Das Datenschutzgesetz des Landes Berlin und das Bundesdatenschutzgesetz werden eingehalten. Die Studie wird gefördert durch die Deutsche Neurodermitis Stiftung.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig und kann nur mit dem ausdrücklichen (mündlichen und schriftlichen) Einverständnis der Teilnehmerinnen und Teilnehmer erfolgen. Sie können die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen oder Ihr Einverständnis widerrufen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

Zweck der Studie

Zweck der CAMATOP Studie ist es, die Wirkungen von Osteopathie beziehungsweise Akupunktur jeweils im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne spezielle Behandlung zu untersuchen.

Therapieformen in der CAMATOP Studie

In dieser Studie werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Patienten erhalten entweder Osteopathie, Akupunktur oder zunächst keine studienspezifische Behandlung (Kontrollgruppe), danach aber eine der beiden Verfahren auf Wunsch. Im Folgenden werden die drei Gruppen beschrieben:

Osteopathie

Die Osteopathie benutzt manuelle („mit den Händen“) Diagnostik- und Therapieverfahren und kann sowohl bei pathophysiologisch und organisch nachvollziehbaren Erkrankungen als auch bei sogenannten funktionellen Störungen des Körpers hilfreich sein. Organische Veränderungen wie beispielsweise Narben oder seit Jahren bestehende Hautveränderungen können mit dieser Methode nicht beseitigt werden, jedoch kann die Osteopathie zu einer Linderung von körperlichen Beschwerden beitragen. Die Osteopathie ist in Deutschland weit verbreitet, obwohl die Wirksamkeit häufig nicht oder nur unzureichend belegt ist. Osteopathische Behandlungen werden auch bei Hauterkrankungen in der Praxis durchgeführt. In Deutschland übernehmen zur Zeit viele gesetzliche

Krankenkassen anteilmäßig osteopathische Behandlungskosten. Die Osteopathie wird nun auch zunehmend häufig wissenschaftlich untersucht. Es gibt erste wenige wissenschaftliche Hinweise, dass Symptome der Atopischen Dermatitis durch Osteopathie gelindert werden können.

Als Patientin oder als Patient stehen Sie in Ihrer Ganzheitlichkeit und Individualität im Mittelpunkt der osteopathischen Untersuchung und Behandlung. Daher werden Patientinnen und Patienten ganzkörperlich untersucht und sind zur körperlichen Untersuchung und Behandlung bis auf die Unterwäsche entkleidet.

Die körperliche Untersuchung stützt sich auf das Erasten von sogenannten funktionellen Störungen wie beispielsweise Muskelverspannungen. Zusätzlich können einfache Hilfsmittel wie Stethoskop und Reflexhammer hinzugezogen werden. Die Osteopathie-Behandlung selbst erfolgt mit den Händen ohne zusätzliche Instrumente. Funktionsstörungen, welche zu Beschwerden wie Juckreiz und Hautreizungen beitragen können, werden auf Basis osteopathischer Erklärungsmodelle behandelt. Im Rahmen einer osteopathischen Behandlung werden Behandlungsreize gesetzt, zu deren Umsetzung der Körper Zeit benötigt. Daher wird eine osteopathische Behandlung in größeren zeitlichen Abständen, etwa alle 2 Wochen, durchgeführt.

Die individuell angepasste osteopathische Therapie folgt einem strukturierten Behandlungskonzept, welches jeweils mit Ihnen vorab besprochen wird. Eine osteopathische Behandlung erfolgt konzentriert und Gespräche werden auf das notwendige Maß reduziert. Falls eine Behandlung beginnt unangenehm oder gar schmerzhaft zu werden, teilen Sie dies bitte unmittelbar mit. Individuell vereinbart wird z.B., ob eine drückende oder ziehende Empfindung während der Behandlung toleriert werden soll oder nicht. Darüber hinaus können Sie zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mitteilen, ob eine bestimmte Technik nicht gewünscht ist oder eine Behandlung beendet werden soll. Sogenannte Manipulationstechniken an der Halswirbelsäule werden im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Die Behandlung mit Osteopathie wird von speziell qualifizierten und erfahrenen Behandlerinnen und Behandlern durchgeführt.

Akupunktur

Die Akupunktur, als wichtiger Bestandteil der chinesischen Medizin, wird in China seit über 2000 Jahren angewandt. Hierbei werden vom behandelnden Therapeuten dünne Nadeln an bestimmten Punkten in die Haut gestochen mit dem Ziel Krankheitssymptome zu reduzieren

bzw. zu eliminieren. In Industrieländern kommt sie insbesondere zur Schmerzbehandlung, bei Erkrankungen des Bewegungsapparates, aber auch z.B. bei der Therapie von Heuschnupfen zum Einsatz. In den letzten Jahren haben wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt, dass die Akupunktur unter anderem bei Schmerzkrankungen und Allergien wirksam ist. Allerdings sind die Wirkmechanismen bisher nicht eindeutig geklärt. Mehrere kleinere Studien zeigen, dass sich mit Akupunktur der Juckreiz bei Patienten mit Atopischer Dermatitis reduzieren lässt. Das wollen wir nun in einer größeren Studie überprüfen.

Im Rahmen dieser Studie werden die Akupunkturbehandlungen semistandardisiert nach den Regeln und Prinzipien der chinesischen Medizin durchgeführt. Es werden zum einen Akupunkturpunkte verwendet, die einer Expertenbefragung zufolge, bei der Behandlung der Atopischen Dermatitis besonders wirksam sind; zum anderen Akupunkturpunkte, die individuell auf Sie und die aktuell vorliegende Beschwerdekongstellatation abgestimmt werden. Jede der Behandlungen beinhaltet eine kurze Anamnese sowie eine Untersuchung nach Kriterien der chinesischen Medizin mit Zungen- und Pulsdiagnose. Je nach gewählten Akupunkturpunkten kann die Behandlung in Rücken-, Bauch- oder Seitenlage mit der jeweils individuell notwendigen Polsterung erfolgen. Die Verweildauer der Nadeln beträgt etwa 20-25 Minuten, wobei einzelne Nadeln bei auftretenden Beschwerden vorzeitig entfernt werden können.

Bei liegender Nadel tritt häufig eine als „de qi“ (Gefühl des Qi) bezeichnete Empfindung auf, die individuell unterschiedlich, als ziehend, krabbelnd, oder zum Teil auch als leicht schmerzhaft beschrieben wird. Dies ist ein Hinweis für eine richtige Position der Nadel. Inwiefern dieses Gefühl toleriert werden kann, wird individuell mit Ihnen besprochen. Da als erste Reaktion auf die Behandlung eine allgemeine Änderung des Befindens z.B. Müdigkeit eintreten kann, sollten in den ersten Stunden nach der Behandlung große Anstrengungen vermieden werden.

Kontrollgruppe (Warteliste)

Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Gruppe erhalten für 3 Monate nach Studieneinschluss vorerst keine Studientherapie. Sollten Sie der sogenannten Kontrollgruppe zugeordnet werden, so führen Sie Ihre bisherige Behandlung weiterhin durch und können 3 Monate nach Studieneinschluss wählen, ob Sie ebenfalls 5 osteopathische Behandlungen oder 8 Akupunkturbehandlungen kostenlos erhalten möchten

Wie läuft die CAMATOP Studie ab?

In der CAMATOP Studie werden insgesamt 120 Teilnehmerinnen und Teilnehmer aufgenommen und auf drei Gruppen aufgeteilt. Die Zuteilung in die drei Gruppen (Osteopathie, Akupunktur, Warteliste mit Fortsetzung der bisherigen Behandlung) erfolgt streng zufällig. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie zu einer der drei Gruppen zugeordnet zu werden beträgt für Sie jeweils ein Drittel (33,3%). Eine Gruppe erhält Osteopathie, eine andere Akupunktur und die dritte Gruppe (sogenannte Kontrollgruppe) erhält für 3 Monate nach Studieneinschluss vorerst keine Studientherapie. Diese Kontrollgruppe ohne zusätzliche Studienintervention ist von großer Wichtigkeit, da nur auf diese Weise untersucht werden kann, ob Behandlungen mit Osteopathie oder Akupunktur zu einer Besserung der Beschwerden beitragen. Grundsätzlich gilt für alle drei Gruppen, dass die Studientherapien zusätzlich zur bisherigen Behandlung, welche mit wenigen Ausnahmen beibehalten werden kann, erfolgt.

Bei Interesse an einer Studienteilnahme unterschreiben Sie nach dem Lesen dieser Patienteninformation und gründlicher Aufklärung eine Einwilligungserklärung.

Im Rahmen einer Erstbefragung und kurzen körperlichen Untersuchung werden die Teilnahmevoraussetzungen geprüft, die Krankengeschichte (Anamnese) erhoben und von Ihnen ein Fragebogen ausgefüllt. Anschließend werden Sie zufällig einer der drei Gruppen zugeteilt und sofort über das Zuteilungsergebnis informiert.

Um eine möglichst objektive Beurteilung der Ausprägung der Atopischen Dermatitis vornehmen zu können, wird eine zusätzliche, speziell geschulte Person den Schweregrad der Atopischen Dermatitis bei Ihnen untersuchen. Diese Person darf durch das sonstige Studienpersonal und durch Sie zu keiner Zeit darüber informiert werden, in welche Gruppe Sie eingeteilt wurden.

Werden Sie der Osteopathie-Gruppe zugeteilt, erhalten Sie entsprechend der üblichen Praxis 5 Osteopathiebehandlungen á ca. 45 Minuten im Abstand von etwa 2 Wochen. Werden Sie der Akupunkturgruppe zugeteilt, erhalten Sie entsprechend der üblichen Praxis 8 Akupunkturbehandlungen á ca. 30 Minuten im Abstand von etwa 1 Woche.

Wir bitten Sie, die Termine möglichst einzuhalten beziehungsweise bei Verhinderung uns spätestens am Vortag (Tel. 030/450529234) zu informieren.

Die Therapie wird in den Räumen der Hochschulambulanz für Naturheilkunde, Standort

Mitte des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt, ggf. können auch andere Räume in der Charité oder in anderen Zentren hinzukommen.

Werden Sie der Kontrollgruppe zugeteilt, behalten Sie vorerst ihre bisherige Behandlung bei und können nach 3 Monaten ebenfalls kostenfrei 5 osteopathische Behandlungen oder 8 Akupunkturbehandlungen erhalten.

Fragebögen

Sie erhalten jeweils bei der Erstuntersuchung, nach 6, 12 und 26 Wochen Fragebögen, die unter anderem Fragen zur Ausprägung und Schweregrad der Hauterscheinungen der Atopischen Dermatitis, dem Juckreiz, der Anwendung von kortisonhaltigen Salben/Cremes, zum Allgemeinbefinden sowie zu gesundheitlichen Kosten beinhalten.

Den ersten Fragebogen füllen Sie vor Ort bei der Studienaufnahme aus. Die drei weiteren Fragebögen erhalten Sie postalisch und senden sie bitte ausgefüllt in dem dafür vorgesehenen vorfrankierten Umschlag an das Studiensekretariat zurück.

Zusätzlich ist es möglich, dass wir Sie fragen, ob Sie an einem oder zwei Interviews zum persönlichen Erleben der Osteopathie oder Akupunktur interessiert sind.

Tagebuch

In einem kurzen Tagebuch bitten wir Sie zusätzlich für jede Woche innerhalb der ersten 12 Wochen innerhalb der CAMATOP Studie Ihre Symptome der Atopischen Dermatitis hinsichtlich Hautzustand, Juckreiz und Schlafstörungen sowie die Verwendung von Medikamenten und Salben/Cremes gegen die Atopische Dermatitis zu dokumentieren.

Zusätzliche Beurteilung der Schwere der Atopischen Dermatitis

Um eine möglichst objektive Beurteilung der Ausprägung der Atopischen Dermatitis im Studienverlauf vornehmen zu können, wird eine zusätzliche speziell geschulte Person den Schweregrad der Hautveränderungen und der Atopischen Dermatitis bei der Erstuntersuchung, nach 6, 12 und 26 Wochen untersuchen. Diese Person darf durch das sonstige Studienpersonal und durch Sie zu keiner Zeit darüber informiert werden, in welche Gruppe Sie eingeteilt wurden.

Begleittherapie

Während der Studie können Sie (unabhängig von der Gruppenzuteilung) zusätzlich kortisonhaltige Salben/Cremes und Pflegecremes in

der Art benutzen, wie diese zu Studienbeginn von Ihnen verwendet wurden.

Nicht erlaubt ist der Einsatz von anderen Arzneimitteln für die Atopische Dermatitis, insbesondere Immunmodulatoren bzw. Calcineurin-Hemmer. Bitte dokumentieren Sie die Art der Begleittherapie in dem Tagebuch.

Teilnahmevoraussetzungen

Zur Studienteilnahme geeignet sind Interessentinnen und Interessenten, wenn Sie unter anderem

- an einer Atopischen Dermatitis („Neurodermitis“) erkrankt sind.
- 18 bis 65 Jahre alt sind.
- einverstanden sind, sich per Zufallsprinzip einer der drei Gruppen zuordnen zu lassen.
- zu einem Aufnahmegespräch in die Charité kommen.
- bereit sind, zu den verabredeten Therapien etwa im Abstand von 1 bis 2 Wochen je nach Therapieart zu kommen.
- sich bereit erklären, die Fragebögen und das Tagebuch regelmäßig und gewissenhaft auszufüllen.
- bereit sind, während der nächsten 3 Monate keine systemischen (also in Tabletten oder Spritzenform gegebenen) Kortisonpräparate, Immuntherapeutika oder Calcineurin-Hemmer einzunehmen.
- bereit sind, während der Studiendauer keine Physiotherapie oder Krankengymnastik, keine Hyposensibilisierung und auch keine alternative und/oder komplementärmedizinische Therapie wegen der Neurodermitis zu beginnen.
- nicht schwanger sind oder stillen.
- keine schwerwiegenden Erkrankungen wie Krebserkrankungen haben.

Beitrag der Teilnehmer

Ihr Aufwand für die Studie ist abgesehen von der eigentlichen Therapie gering.

- Zu Beginn wird Ihre Krankengeschichte erhoben und eine kurze Untersuchung vorgenommen. Das wird ca. 60 Minuten in Anspruch nehmen
- Die fünf Osteopathiebehandlungen dauern je etwa 45 Minuten, die acht Akupunkturbehandlungen dauern je etwa 30 Minuten. Pro Behandlungssitzung ist mit einem zusätzlichen Zeitaufwand von etwa 15 Minuten für organisatorische Belange (Gehen zum Behandlungsraum, weitere Terminabsprachen etc.) zu rechnen. Die Behandlungen werden in den Räumen des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie und der Hochschulambulanz für Naturheilkunde Standort Mitte stattfinden. Die Behandlungstermine werden individuell mit Ihnen abgestimmt.

- Das Ausfüllen der Fragebögen wird jeweils ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen, das Ausfüllen des Tagebuchs ca. 2-3 Minuten pro Tag über 12 Wochen.
- Kosten für die Anreise könne leider nicht von uns unternommen werden, ebenso können wir keine Versicherung für Ihre An- und Abfahrt zur Behandlung übernehmen

Worauf Sie noch achten müssen

Für die Zeit der Teilnahme an dieser Studie dürfen Sie an keiner anderen klinischen Studie teilnehmen.

Bitte informieren Sie uns sofort über eine neu eingetretene Schwangerschaft.

Nutzen einer Teilnahme

Neben einer medizinischen Beratung und Untersuchung erhalten Sie entweder eine fünfmalige kostenlose osteopathische Behandlung oder eine achtmalige kostenlose Akupunkturbehandlung von welcher Sie bei deren Wirksamkeit profitieren können.

Mit Ihrer Teilnahme tragen Sie zudem dazu bei, dass bessere Aussagen über den Nutzen von Osteopathie und Akupunktur bei Patienten mit Atopischer Dermatitis gemacht werden können. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, Patientinnen und Patienten mit Atopischer Dermatitis besser als bisher behandeln zu können.

Risiken

Osteopathie

Auch wenn Osteopathie als sanftere Behandlungsmethoden bezeichnet wird, kann es - wie bei jeder medizinischen Behandlung - neben einer positiven Wirkung auch zu unerwünschten Wirkungen kommen. Als Anzeichen einer als normal eingeschätzten Reaktion des Körpers auf einen Behandlungsreiz treten meist vorübergehende Änderungen der Befindlichkeit auf, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, ein leichter Schwindel, Muskelkater, Stimmungsänderungen, Ohrgeräusche oder eine Anregung der Darmtätigkeit. An Stellen der Hautberührung kann es zu einer kurzzeitigen Rötung oder bei empfindlichen Personen zur Bildung von kleinen blauen Flecken kommen. Ernsthaftere Nebenwirkungen wurden bisher nicht umfangreich berichtet. Möglichen ernsthaften Nebenwirkungen beispielsweise mit Verletzungen von Körperstrukturen wie der Muskulatur, Sehnen, Knochenstruktur, Bandscheiben und inneren Organen wird durch sanftes Arbeiten vorgebeugt. Manipulationsbehandlungen an der Halswirbelsäule werden im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt, sondern durch sanftere Techniken ersetzt. Die Behandlung mit Osteopathie wird ausschließlich von speziell qualifizierten und erfahrenen Behandlern durchgeführt.

Wichtig ist es, nach einer osteopathischen Behandlung ausreichend zu trinken und bei Bedarf am Behandlungstag abends auch einmal früher ins Bett zu gehen. Sollte es zu einer für Sie beunruhigenden Wirkung kommen, so zögern Sie nicht, sich umgehend ärztlich vorzustellen und informieren Sie uns bitte ebenfalls über eine solche Reaktion.

Akupunktur

Die Akupunktur ist eine relativ risikoarme Therapiemethode. Trotzdem ist es wichtig, möglicherweise auftretende Begleitsymptome und Nebenwirkungen zu kennen und einschätzen zu können. Das Einstechen und auch das Entfernen der Nadeln kann schmerzhaft sein. Zusätzlich kann es zu einer ziehenden, z.T. auch als schmerzhaft beschriebenen Empfindung bei liegender Nadel kommen. Dies wird als „de qi“ (Gefühl des Qi) bezeichnet und ist eher als Hinweis für eine richtige Lage der Nadel zu werten. Inwiefern dieses Gefühl toleriert werden kann, wird individuell besprochen. In Einzelfällen können kleine Hautgefäße verletzt werden, sodass Hämatome („blauer Fleck“) entstehen können. Sehr selten kann es zu lokalen Entzündungsreaktionen („Spritzenabszess“) kommen. Ein Infektionsrisiko ist nahezu ausgeschlossen, da ausschließlich sterile Einmalnadeln zur Anwendung kommen. Andere, seltene Nebenwirkungen der Akupunktur, die gelegentlich beschrieben wurden, sind vorübergehende Kreislaufsymptome oder Verschlechterungen allgemeinen Befindens, wie Schwindel, Schwitzen und Übelkeit. Ernsthafte Komplikationen (Organverletzungen wie Lungenkollaps) sind extrem selten und treten nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand seltener als bei einer von 1.000.000 Behandlungen auf.

Da es in den ersten Stunden nach der Akupunktur zu Veränderungen des Befindens wie größerer Müdigkeit kommen kann, sollten wichtige Termine nicht in unmittelbarem Anschluss geplant werden. Sollte es zu einer für Sie beunruhigenden Wirkung während oder nach der Behandlung kommen, so melden Sie diese bitte sofort der Studienärztin/dem Studienarzt. Auch außerhalb der Behandlungszeit zögern Sie nicht, sich ärztlich vorzustellen und uns bitte ebenfalls über diese Reaktion in Kenntnis zu setzen.

Abbruch der Studienteilnahme

Die Studienteilnahme kann grundsätzlich ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Sollte der Projektleiter der Ansicht sein, dass die Weiterführung der Therapie für eine Teilnehmerin oder einen Teilnehmer unzumutbar ist, kann die Teilnahme an der Therapie nach Absprache mit Ihnen beendet werden. Auch für eine neu eingetretene Schwangerschaft gilt,

dass eine Fortsetzung der Studie individuell besprochen wird.

Wer ist verantwortlich für die Studie?

Leiter der Studie ist Herr Prof. Dr. med. Benno Brinkhaus, Studienkordinatorin ist Frau Dr. med. Gabriele Rotter vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Information zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie von den Studienärztinnen und Studienärzten erhobenen personenbezogenen Daten (Vorname, Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer und eMail-Adresse), die medizinischen Daten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Studie erfolgten Behandlungen werden wie folgt verarbeitet:

Ihre persönlichen Daten werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Sie erhalten eine Kopie der Einwilligungserklärung. Zum Zweck ggf. erforderlicher telefonischer Rückfragen bzw. Verschicken der Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten (nach 8, 12 und 28 Wochen) wird das Original der Einwilligungserklärung im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin verschlossen verwahrt. Das o.g. Institut wird die personenbezogenen Angaben nicht an Dritte weitergeben.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen medizinischen Daten und die Ergebnisse dieser Studie werden im o.g. Institut verschlüsselt [pseudonymisiert, d.h. mit einem Patientencode ohne Initialen oder Geburtsdatum] und nur in dieser Form elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten den personenbezogenen Daten der Teilnehmer zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für gesonderte, von dem Studienleiter benannte Personen zugänglich. Die personenbezogenen Daten werden am 31.12.2020 bzw. 10 Jahre nach Studienende gelöscht bzw. vernichtet.

Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. Aus den veröffentlichten Studienergebnissen lassen sich keinerlei Rückschlüsse auf die teilnehmende Person ableiten.

Es kann jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprochen werden.

Für alle von den Studienärztinnen und Studienärzten erhobenen Patientendaten besteht das Recht auf Auskunft. Dies bedeutet, dass Sie zu jeder Zeit Anspruch auf Auskunft über die, im Rahmen der Studie zu Ihrer Person gespeicherten Daten, sowie auf Berichtigung fehlerhafter Daten haben.

Studienzentrum

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Luisenstr. 57, 10117 Berlin
Fragen können gerne an uns gerichtet werden:
Tel: 030-450529262
Fax: 030-450529918
E-Mail: camatop@charite.de

Mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit

Im Namen des gesamten CAMATOP Stu-
dienteams

Prof. Dr. B. Brinkhaus Dr. G. Rotter

Anlage 6: Einwilligungserklärung



Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Osteopathie und Akupunktur bei Atopischer Dermatitis – dreiarmlige randomisierte kontrollierte explorative Studie

Projektleiter: Prof. Dr. Benno Brinkhaus

Version 03 – 22.08.2017

Sehr geehrte Studieninteressentin,
sehr geehrter Studieninteressent,

im Folgenden möchten wir Sie über Einzelheiten des von uns geplanten Forschungsvorhabens informieren:

Die Studie wird von dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Brinkhaus durchgeführt. Die Projektkoordination übernimmt Frau Dr. G. Rotter.

Gefördert wird die Studie durch die Deutsche Neurodermitis Stiftung.

Zweck dieser Studie ist es, die Wirkungen von Osteopathie beziehungsweise Akupunktur jeweils im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne spezielle Behandlung zu untersuchen.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten wie Vorname, Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummern und ggf. der eMail-Adresse, die medizinischen Daten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Studie erfolgten Behandlungen werden ausschließlich in diesem Projekt verwendet und wie folgt verarbeitet:

Ihre persönlichen Daten werden auf der schriftlichen Einwilligungserklärung vermerkt. Sie erhalten eine Kopie der Einwilligungserklärung.

Zum Zweck ggf. erforderlicher telefonischer Rückfragen bzw. Verschicken der Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten (nach 6, 12 und 26 Wochen) wird das Original der Einwilligungserklärung im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin verschlossen verwahrt und Ihre persönlichen Daten in einer Datenbank gespeichert. Die Datenbank wird auf einem gesonderten Laufwerk im Netzwerk des o.g. Instituts gespeichert, auf welches nur einzelne, vom Projektleiter benannte, Personen Zugriff haben. Diese Datenbank ist auch Passwort geschützt und somit haben nur Mitarbeiter des o.g. Instituts, die an der Studie mitarbeiten und vom Projektleiter benannt wurden, Zugriff auf Ihre Daten.

Das o.g. Institut wird keine Daten an Dritte weitergeben oder zu anderen Zwecken als angegeben verwenden.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen medizinischen Daten und die Ergebnisse dieser Studie werden im o.g. Institut verschlüsselt [pseudonymisiert, d.h. mit einem Patientencode ohne Initialen oder Geburtsdatum] und nur in dieser Form elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten den personenbezogenen Daten der Teilnehmer zuordnen zu können, ist von den übrigen Daten getrennt gespeichert und nur für vom dem Projektleiter benannte Personen zugänglich.

Die personenbezogenen Daten werden am 31.12.2020 bzw. 10 Jahre nach Studienende gelöscht bzw. vernichtet.

Alle gespeicherten Angaben werden ausschließlich pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet und veröffentlicht. Aus den veröffentlichten Studienergebnissen lassen sich keinerlei Rückschlüsse auf die teilnehmende Person ableiten.

Es kann jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprochen werden.

Für alle von den Studienärztinnen und Studienärzten erhobenen Patientendaten besteht das Recht auf Auskunft. Dies bedeutet, dass Sie zu jeder Zeit Anspruch auf Auskunft über die, im Rahmen der Studie zu Ihrer Person gespeicherten Daten, sowie auf Berichtigung fehlerhafter Daten haben.

SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich,

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: [][]/[][]/[][][][]

Anschrift (Straße, Haus-Nr., PLZ, Wohnort): _____

Telefonnummer: _____ Telefonnummer (mobil): _____

eMail-Adresse: _____

dass ich durch den/die Studienarzt/-ärztin (Name, Vorname): _____

mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Teilnahme an oben genannter Studie aufgeklärt wurde und alle meine Fragen ausreichend beantwortet wurden. Ich habe die Informationen zu dem o.g. Forschungsprojekt erhalten, gelesen und verstanden und eine Ausfertigung der Information zur Studienteilnahme und diese Einwilligungserklärung erhalten. Ein Exemplar der Einwilligungserklärung erhält das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Ich bin mit der vorgesehenen Verarbeitung meiner Daten einverstanden. Ich willige ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen, und die dafür vorgesehenen Fragebögen und Tagebücher auszufüllen.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung:

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die im Rahmen der oben genannten Studie erhobenen persönlichen Daten meiner Person, unter Beachtung des Berliner Datenschutzgesetzes (BlnDSG), vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité Berlin erhoben, verarbeitet und genutzt werden. Auch wurde ich aufgeklärt darüber, dass meine persönlichen Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer und eMail-Adresse), die auf dieser Einwilligungserklärung verzeichnet sind, am 31.12.2020 bzw. spätestens jedoch 10 Jahre nach Studienende gelöscht bzw. vernichtet werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene und andere Daten bzw. Angaben erhoben, gespeichert und pseudonymisiert verarbeitet werden dürfen, wie oben beschrieben. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

Ich bin damit einverstanden, dass mir das o.g. Institut Studienunterlagen direkt zusendet bzw. mich bei eventuellen Nachfragen schriftlich oder telefonisch kontaktiert.

Ich bin zudem darauf hingewiesen worden, dass die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung meiner Daten auf freiwilliger Basis erfolgt. Ferner, dass ich mein Einverständnis ohne für mich nachteilige Folgen verweigern bzw. jederzeit mit Wirkung für die Zukunft ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Meine Widerrufserklärung werde ich richten an:

**CAMATOP-Studie
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Charité Universitätsmedizin Berlin
z.Hd. Frau Margit Cree
Luisenstr. 57
10117 Berlin
eMail-Adresse: camatop@charite.de**

Im Fall des Widerrufs werden mit dem Zugang meiner Widerrufserklärung meine Daten, die am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie erhoben und gespeichert wurden, gelöscht.

Datum, Ort

Unterschrift des Studienteilnehmers/
der Studienteilnehmerin

Hiermit erkläre ich, dass ich die Studienteilnehmerin / den Studienteilnehmer am: _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt und je eine Ausfertigung der Information zur Studienteilnahme und Einwilligungserklärung übergeben sowie alle Fragen beantwortet habe. Die Studienteilnehmerin / der Studienteilnehmer hat ohne Zwang ihre /eine Einwilligung in die Studienteilnahme erklärt.

Datum, Ort

Unterschrift des Studienarztes/
der Studienärztin

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anne Veronica Geue, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Akupunktur bei Atopischer Dermatitis – eine randomisierte kontrollierte explorative 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des StGB) sind mir bekannt und bewusst.

.....

.....

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen denen, die an der Durchführung der Studie mitgewirkt habe und an dem Gelingen der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. An erster Stelle möchte ich hier Herrn Professor Dr. Benno Brinkhaus und Frau Dr. Gabriele Rotter, danken, welche mir als Doktorvater und als Betreuerin meines Promotionsprojektes – sowohl während der Durchführung der Studie als auch während des Schreibens der Monographie – kontinuierliche und zuverlässige Ansprechpartner*innen waren und bei Schwierigkeiten stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein weiterer großer Dank geht an das wissenschaftliche Team des Projektbereichs Komplementäre und Integrative Medizin sowie an das Team der Charité - Hochschulambulanz Naturheilkunde. Ganz besonders nennen möchte ich hier: Margit Cree, Sylvia Binting, Beatrice Eden, Moritz Ahnert, Stefanie Roll, Katja Icke, Tatjana Tissen-Diabaté, Huelya Schweikert und Melanie Walther. Außerdem danke ich den Proband*innen, deren Teilnahme diese Studie erst möglich gemacht hat

Und schließlich möchte ich all den Menschen danken, ohne deren Unterstützung, Inspiration und Zuspruch diese Dissertation vielleicht nie fertig geworden wäre. Zuallererst danke ich meiner Familie, Mechthild und Marco Geue, die immer da waren, wenn ich sie brauchte. Ein großer Dank geht außerdem an meine Freund*innen für ihre Geduld und ihre Motivation – ganz besonders an: Felix Wellisch, Julia Manek, Usuyak Ante Basse, Rebecca Steger, Hannah-Sophie Stumpf, Maddly Guillaume Escobedo, Assaf Keshet, Leon Haverkamp und Katharina Wild.