

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

DISSERTATION

Wirksamkeit und Machbarkeit von Körperakupressur bei Heu-
schnupfen – eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie

Effectiveness and Feasibility of Body Acupressure in Seasonal
Allergic Rhinitis – a Randomized Controlled Exploratory Study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lukas Friedemann Israel

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Abstract (deutsch)	8
Abstract (englisch).....	9
1. Einleitung.....	11
1.1 Allergische Rhinitis	11
1.1.1 Überblick	11
1.1.2 Klinische Definition und Klassifikation	11
1.1.3 Prävalenz und Kosten	12
1.1.4 Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	12
1.1.5 Mechanismus	13
1.1.6 Diagnostik.....	13
1.1.7 Therapie und Nebenwirkungen.....	14
1.1.8 Die Rolle der Komplementären und Integrativen Medizin (CIM) bei Allergischer Rhinitis.....	16
1.2 Massage und Akupressur	17
1.3 Fragestellung der Studie	17
2. Methodik.....	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.2 Ethik und Finanzierung.....	19
2.3 Studienpatient*innen	19
2.4 Studienintervention.....	20
2.5 Zielparameter	22
2.6 Weitere Zielparameter in der Akupressurgruppe.....	24
2.7 Statistik.....	25

3.	Ergebnisse	26
3.1	Rekrutierung der Patient*innen	26
3.2	Baseline.....	26
3.3	Akupressur	27
3.3.1	Durchführbarkeit und Integrität in den Alltag.....	27
3.3.2	Bewertung/Patient*innenzufriedenheit.....	29
3.3.3	Sicherheit.....	29
3.4	Endpunkte in Interventions- und Kontrollgruppe.....	29
3.4.1	Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).....	30
3.4.2	Anti-allergische Medikation und Rescue Medication Score (RMS)	30
3.4.3	Gesamtbeschwerden SAR (VAS), nasale- und nicht-nasale Symptome (TNSS und TNNSS-Score).....	31
3.4.4	THK-F und SF-36.....	31
3.4.5	Kostenanalyse	32
4.	Diskussion	33
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
4.2	Stärken und Schwächen der Studie	33
4.3	Interpretation der Ergebnisse und deren Einbettung in den bisherigen Forschungsstand	34
4.4	Möglichen Wirkmechanismen von Akupressur – ein Einblick in den aktuellen Forschungsstand	37
4.5	Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung	39
5.	Schlussfolgerungen.....	41
	Literaturverzeichnis	42
	Eidesstattliche Versicherung	51
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	52
	Auszug aus der Journal Summary List	53
	Druckexemplar(e) der Publikation(en)	55

Lebenslauf.....	56
Komplette Publikationsliste.....	57
Danksagung	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Akupressur-Schema (<i>eigene Darstellung</i>)	21
Tabelle 2: Endpunkte (<i>eigene Darstellung</i>)	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign (<i>eigene Darstellung</i>)	19
--	----

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
AR	Allergische Rhinitis
AP	Akupressurpunkt
ANCOVA	Analysis of covariance
ACUPRES	Kurzbezeichnung der Studie (ACUPRES-Studie)
CIM	Complementary and integrative medicine
CRD	Component-resolved diagnosis
FEV₁	Forciertes expiratorisches Volumen
GKS	Glukokortikosteroide
ggf.	gegebenenfalls
LAR	Lokale allergische Rhinitis
MCID	Minimal clinical important difference
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PAR	Perenniale allergische Rhinitis
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RCT	Randomized controlled trial
RMS	Rescue medication score
RQLQ	Rhinitis quality of life questionnaire
SAR	Saisonale allergische Rhinitis
SCIT	subkutane Immuntherapie
SF-36	Short-Form-36
SIT	Systemische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
CM	Chinesische Medizin
TNSS	Total nasal symptom score

TNNS	Total non-nasal symptom score
u.a.	unter anderem
VAS	Visuelle Analog Scala
vs.	versus
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Abstract (deutsch)

Hintergrund: Allergische Rhinitis (AR) stellt mit steigender Prävalenz und assoziierten Komorbiditäten vor allem in den Industrienationen ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Trotz grundlegend bekannter Pathomechanismen, neuen diagnostischen Parametern, etablierter Präventionsmaßnahmen sowie wirksamer Pharmako- und Immuntherapie, verbleibt ein bedeutender Teil der von AR-Betroffenen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und wendet sich komplementärmedizinischen Methoden zu. Akupunktur als Teil der Chinesischen Medizin (CM) zeigte sich in einigen Studien insbesondere in Bezug auf Reduktion der Symptomatik und Lebensqualität bei AR-Patient*innen als wirksam, ist jedoch mit nicht unerheblichem Zeit- und Kostenaufwand verbunden. Das manuelle Drücken von definierten Akupunkturpunkten (Akupressur) stellt ein nicht-invasives Verfahren dar, welches nach fachlicher Anleitung von Patient*innen selbst durchgeführt werden kann und damit eine zeit- und kostengünstige Therapieoption darstellen könnte.

Methodik: Die vorliegende zwei-armige, randomisierte, explorative ACUPRES-Studie (Originalpublikation) untersuchte die Durchführbarkeit sowie mögliche Effekte von Körper-Akupressur bei saisonaler allergischer Rhinitis (SAR). SAR-Patient*innen wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in eine Akupressurgruppe (Akupressur plus anti-allergische Bedarfsmedikation) und eine Kontrollgruppe (Bedarfsmedikation allein) randomisiert. Zielparameter waren u.a. die krankheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem RQLQ = Rhinitis Quality of Life Questionnaire), die allgemeine SAR-Symptomatik (VAS = Visuelle Analog Scala) und die Häufigkeit der Einnahme anti-allergischer Medikation (RMS = Rescue Medication Score) nach 4 und nach 8 Wochen.

Ergebnisse: Die Akupressur-Intervention und das Setting der Studie erwiesen sich als gut durchführbar. Nach 4 Wochen zeigte die Akupressurgruppe (n=20) insbesondere im RQLQ und im VAS der SAR-Symptomatik klinisch relevante Verbesserungen gegenüber der Kontrollgruppe (n=21). Auf die in der Publikation bereits beschriebene geringe Rate an Nebenwirkungen, sowie auf die hohe Adhärenz der Studienteilnehmer*innen wird im Manteltext vertieft eingegangen.

Fazit: Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass eine selbst-durchgeführte Akupressur eine potenziell sichere und praktikable Behandlungsoption bei SAR Patient*innen darstellt und darüber hinaus die krankheitsbezogene Lebensqualität verbessern und die Einnahme anti-allergischer Medikamente verringern kann. In Anbetracht der unklaren

Wirkmechanismen von Akupressur bei AR, des Fehlens einer Sham-Kontrollgruppe (un-spezifische Akupressur) und des Pilotcharakters der Studie bedarf es jedoch einer vorsichtigen Interpretation der Ergebnisse und folglich weiterer Untersuchungen im Rahmen von qualitativ hochwertigen, randomisierten kontrollierten Studien.

Abstract (englisch)

Background: With increasing prevalence and associated comorbidities, AR has become a significant global socio-economic burden, particularly in industrial nations. Despite fundamentally known mechanisms of action of AR, implemented prevention measures, pharmacotherapeutic treatments and immunotherapy, a significant proportion of patients with AR remain highly impaired in their quality of life and seek complimentary therapeutic options. As a part of Chinese medicine (CM), Acupuncture has been shown to effectively reduce AR symptoms and improve disease-related quality of life in AR patients. However, it is neither time-effective nor cost-effective. Acupressure is a non-invasive technique that stimulates defined acupuncture points (AP) on the body by applying manual pressure which, after professional instruction, can be self-administered and therefore may represent a time- and cost-effective therapeutic option in AR.

Methods: The present two-armed randomized controlled exploratory ACUPRES-trial explored the feasibility as well as possible effects of self-administered acupressure in SAR (seasonal allergic rhinitis) patients. After reviewing the inclusion and exclusion criteria SAR patients were randomized into an acupressure group (acupressure plus rescue medication) and a control group (rescue medication only). Outcome parameters were the disease-related quality of life (measured by the RQLQ = Rhinitis Quality of Life Questionnaire), overall SAR symptoms (VAS = visual analogue scale) and the amount of rescue medication usage (RMS = Rescue Medication Score) after 4 and 8 weeks.

Results: The acupressure intervention and the study setting proved to be feasible. After week 4, the acupressure group (n = 20) showed clinically-relevant improvements in the RQLQ and the VAS for overall SAR symptoms compared to the control group (n = 21). The low number of non-serious adverse effects and patients' high adherence to the acupressure as described in the original study will be further discussed in the following chapters.

Conclusion: The findings of this study demonstrate that acupressure is a potentially safe and feasible self-care intervention in patients with SAR and can additionally be effective in improving disease-related quality of life, reducing SAR impairment, and reducing intake of anti-allergic drugs. Considering the limited research regarding the mechanism of action of acupressure in AR, the lack of an adequate sham-control group and the pilot character of the study, a careful interpretation of the results and their investigation throughout high-quality RCTs is required.

1. Einleitung

1.1 Allergische Rhinitis

1.1.1 Überblick

Allergische Rhinitis (AR) ist eine inflammatorische Erkrankung des atopischen Formenkreises (1, 2) und wird definiert als IgE-vermittelte Hyperreaktivitätsreaktion der nasalen Mukosa infolge inhalierter Allergene (z.B. Pollen, Gräser, Hausstaub, Milben, Tierhaare) mit konsekutiver Symptomatik der Atemwege (3-5). Als eine der häufigsten chronischen Leiden weltweit mit steigender Prävalenz und assoziierten Komorbiditäten wie Asthma Bronchiale ist die AR mit erheblichen sozio-ökonomischen Folgen verbunden und stellt damit ein zunehmendes globales Gesundheitsproblem dar (5-8). Die Diagnose wird klinisch gestellt und in-vivo mittels Pricktest oder nasalem Provokationstest, beziehungsweise in-vitro durch Nachweis allergen-spezifischer IgE-Immunglobuline im Serum (RAST/CAP-Test), bestätigt (5). Hinsichtlich der Symptomkontrolle haben sich präventive Maßnahmen, wie Edukation und Allergenvermeidung sowie medikamentöse Maßnahmen, wie Pharmakotherapie und Systemische Immuntherapie (SIT), für viele AR Patient*innen bewährt (4, 9-11), dennoch verbleiben bis zu 20% der von AR Betroffenen ohne ausreichende Symptomkontrolle und damit in ihrer Lebensqualität und Produktivität stark eingeschränkt (5, 11).

1.1.2 Klinische Definition und Klassifikation

AR wird durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome über eine Dauer von über einer Stunde pro Tag definiert: Laufende Nase (Sekretion), verstopfte Nase (nasale Obstruktion), nasaler Juckreiz oder Nießen (12). Zu den sekundären Symptomen gehören unter anderem Husten, Halsschmerzen, Lidödeme, nasale Hyperreaktivität sowie Konzentrations- und Schlafstörungen (13).

Über die Dauer der Symptomatik wird die AR in intermittierend (an weniger als 4 Tagen pro Woche oder an weniger als 4 aufeinanderfolgenden Wochen) und persistierend (an mehr als 4 Tagen pro Woche und an über 4 aufeinanderfolgenden Wochen) sowie nach Schwere der Symptomatik in leicht (Schlaf, Produktivität und Lebensqualität sind nicht eingeschränkt) und moderat bis schwer (Schlaf, Produktivität und Lebensqualität sind eingeschränkt) eingeteilt (4).

Aufgrund der hohen Rate an polysensibilisierten Patient*innen (positive Reaktion im Prick- oder RAST/CAP-Test auf mehr als ein Allergen) und der stark klimaabhängigen Saisonalität von Pollen und Gräsern, wurde die traditionelle Klassifikation der AR, saisonale und perenniale AR (SAR und PAR) in „intermittierende“ und „persistierende“ Rhinitis geändert (4, 9). Auch durch die weltweit steigenden Temperaturen werden viele Pollenarten fast das ganze Jahr über blühen, sodass es für viele an AR leidende Menschen nur noch wenige bis keine Allergen-freie Monate im Jahr geben wird (14, 15).

1.1.3 Prävalenz und Kosten

Mit einer weltweit steigenden- und hohen Prävalenzrate seit den 1960er Jahren (16, 17) stellt die AR eine zunehmende globale gesundheitliche und sozioökonomische Belastung dar (6-8). Insbesondere Industriestaaten verzeichnen eine hohe Prävalenz der AR parallel zum Anstieg atopischer Erkrankungen allgemein (4, 18). In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz der AR bei Erwachsenen bei 14,8%, bei Kindern bis 17 Jahre bei 10,7% (19). Die durch AR jährlich verursachten europaweiten Kosten liegen bei rund 88,7 Milliarden Euro, wobei der größte Kostenanteil auf die verminderte Leistungsfähigkeit und damit Produktivität der Angestellten zurückzuführen ist (7).

1.1.4 Risikofaktoren und Komorbiditäten

Risikofaktoren sind unter anderem Kontakt zu Hunden und Katzen, Zigarettenkonsum der Eltern im Säuglingsalter, frühes Abstillen, Geburt während der Pollensaison sowie eine Vielzahl berufsbezogener Faktoren, wie beispielsweise die Arbeit in Landwirtschaft und Holzindustrie (20, 21).

Da Provokationstests der oberen Atemwege höchstwahrscheinlich auch eine inflammatorische Immunantwort der unteren Atemwege triggern wird angenommen, dass AR den gesamten Respirationstrakt betreffen kann (3, 22). Dies könnte unter anderem die Korrelation zwischen AR, Otitis Media, Atopischer Dermatitis, Rhinosinusitis, allergischer Konjunktivitis und Asthma Bronchiale erklären (1, 11, 23). Insbesondere Asthma Bronchiale sei hier als Komorbidität erwähnt, da es bei 10% bis 40% der von AR Betroffenen auftritt. Zudem leiden 50% der Asthma Patient*innen auch an AR (24).

1.1.5 Mechanismus

Die Pathophysiologie der AR ist komplex und trotz intensiver Beforschung noch nicht vollständig erschlossen (25). Durch ersten Kontakt eines Allergens (z.B. Pollenallergen) mit dem nasalen Epithel wird die Sensibilisierungsphase eingeleitet und Allergen-spezifische IgE-Immunglobuline werden produziert (26). Bei erneutem Allergenkontakt bindet nun das Allergen an die an Mastzellen und Basophilen gebundenen allergen-spezifischen IgE-Immunglobuline und es kommt zur Degranulation und damit zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren, deren Kontakt mit u.a. nasalen sensiblen Nervenendigungen, Endothelzellen, glandulären- und epithelialen Zellen die akute Symptomatik der AR auslöst (5, 27). Hierbei kommt es durch vaskuläre Endothelleckage, Dilatation der arteriovenösen Anastomosen (Arteriole – Venole) sowie durch Blutabflussstörung in den Sinusoiden zu Ödembildung und nasaler Kongestion (26). Eine erhöhte Sekretion der Glandulae nasales führt zu Rhinorrhoe und die Stimulation sensibler Nervenendigungen triggert Juck- und Niesreiz (26, 28).

1.1.6 Diagnostik

Neben einer Familienanamnese hinsichtlich Atopie und Asthma Bronchiale ist die Erfassung von AR-Symptomen, deren zeitlicher Verlauf sowie mögliche auslösende- oder entlastende Faktoren von großer Bedeutung (3, 5). Eine ausführliche Symptomanamnese kann auch für die Allergenidentifikation wegweisend sein. So führt eine persistierende Allergenexposition insbesondere zu nasaler Obstruktion mit damit einhergehender „unauffälligerer“ postnasaler Sekretakkumulation (Postnasal Drip), während auffälliger Symptome wie Naselaufen, Nießen und nasaler Juckreiz insbesondere mit intermittierender Allergenexposition in Verbindung stehen könnten (5). Da eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einen hohen Stellenwert hinsichtlich der Diagnose einer AR innehaben und viele Patient*innen anhand der rein klinischen Diagnose erfolgreich therapiert werden können (1), ist eine weitere Testung mittels Haut- oder Labortest nicht regelhaft empfohlen (29). Bei langandauernder, nicht örtlich zuzuordnender Allergenexposition oder im Falle eines begrenzten Ansprechens auf zuvor eingeleitete Therapiemaßnahmen, kann eine IgE-Antikörper-Testung mittels Haut-Prick- oder Labortest zur genauen Identifikation der Allergene von großer Bedeutung sein (1, 3, 4). Im Labor-

test können allergen-spezifische IgE im Immunsorbent-Test, beispielsweise in Form eines CAP-Tests (Carrier Polymer System), indem Antikörper mit Fluoreszenz oder speziellen Enzymen markiert sind, nachgewiesen werden (9). Ein solcher Immunsorbent-Test ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine Allergen-unabhängige überschießende histaminerge Reaktion im Pricktest zu sehen ist und damit eine Interpretation der Reaktivität auf die getesteten Allergene limitiert ist (30).

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass es bei der Diagnostik der AR eines guten klinischen Blickes, einer bedachten Verordnung von diagnostischen Verfahren und einer sorgfältigen Einordnung der erhobenen Ergebnisse bedarf.

1.1.7 Therapie und Nebenwirkungen

Mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität stehen klassischerweise Maßnahmen wie Prävention, Edukation, Allergenvermeidung, Pharmakotherapie und SIT im Vordergrund (4, 9-11). Während Präventionsversuche mit u.a. Probiotika und Pharmakotherapie bisher ohne Erfolg geblieben sind, konnte festgestellt werden, dass sich ein in der frühen Kindheit ereigneter Kontakt zu Nutztieren protektiv gegenüber der Entwicklung atopischer Erkrankungen auswirken kann (31, 32). Zu den medikamentösen Therapieoptionen zählen salzhaltiges Nasenspray, orale und topische (intranasale und oculäre) H1-Antihistaminika, topische Glukokortikosteroide (GKS), Kombinationspräparate aus intranasalen Kortikosteroiden mit intranasalen H1-Antihistaminika, abschwellende Nasensprays, intranasale und oculäre Mastzellstabilisatoren, Leukotrienrezeptorantagonisten sowie intranasale alpha-Sympathomimetika (5, 9).

H1-Antihistaminika fungieren als Rezeptor Antagonisten oder inverse H1-Rezeptor Agonisten und hemmen dadurch die Histaminfreisetzung (33, 34). Je nach zerebraler H1-Rezeptorbelegung werden sie in nicht-sedierende (z.B. Fexofenadin), wenig-sedierende (Desloratadin, Cetirizin) und sedierende Antihistaminika (Diphenhydramin) eingeteilt (9, 33, 35). Letztere gehören der 1. Generation der Antihistaminika an und sind nicht mehr empfohlen (3, 35). Orale Antihistaminika der 2. Generation sind einfach anzuwenden und vergleichsweise kostengünstig (5). Da sie als sicher und effektiv eingestuft sind, werden sie insbesondere bei milder AR-Symptomatik mit vordergründigem Nieß- und Juckreiz als First-Line-Therapie empfohlen (1, 5, 36). Obgleich die oralen Antihistaminika der 2. Generation weitaus weniger sedierende Eigenschaften im Vergleich zur 1. Generation

mit sich bringen, weisen beispielsweise Loratadin und Desloratadin insbesondere dann sedierende Effekte auf, wenn mittels Standarddosis keine suffiziente Symptomkontrolle etabliert werden kann und die Dosis erhöht werden muss (1), während die Einnahme von Fexofenadin Kopfschmerzen hervorrufen kann (1). Topische H1-Antihistaminika können okuläre Symptome lindern, weisen jedoch ein nicht unbeachtliches Nebenwirkungsprofil inklusive bitteren Geschmacks (20%), Mundtrockenheit oder Schwellungen der Speicheldrüsen auf (5) und gelten als therapeutische Option mit „ausgewogenem Nutzen-Nebenwirkungsprofil“ („equilibrium of benefit and harm“) (1).

Bei Patient*innen mit persistierender oder moderater bis schwerer Symptomatik, welche sich nur inadäquat mit H1-Antihistaminika kontrollieren lässt, gelten intranasale Kortikosteroide (Budesonid, Fluticasonpropionat) als First-Line-Therapieoption (5). Diese bewirken durch Suppression der Expression proinflammatorischer Proteine eine lokale Entzündungshemmung in der nasalen Mukosa (37). Insbesondere bei nasaler Obstruktion (38, 39) aber auch bei okulären Symptomen zeigen topische GKS eine gute Wirkung (36, 39) und werden allgemein empfohlen (40).

Falls mittels nasaler GKS-Monotherapie keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann und eine schwere Rhinokonjunktivitis vorliegt, stehen Kombinationspräparate aus beispielsweise nasalem GKS (Fluticasonpropionat) und nasalem H1-Antihistaminikum (Azelastin) zur Verfügung (41). Sie gelten im Allgemeinen als gut verträglich (5) und insbesondere bei nasalen Symptomen als sehr wirksam (38) und weisen, wie die nasale H1-Antihistaminika Monotherapie, ein ausgeglichenes Nutzen-Nebenwirkungsprofil auf (1). Dennoch sind nasale GKS-Monotherapien mit erhöhten Kosten verbunden und bergen das Risiko eines übermäßigen Gebrauchs (1).

Für einige Patient*innen, deren Symptome weder durch Allergenvermeidung im Alltag, noch durch adäquate Pharmakotherapie erfolgreich kontrolliert werden können, stellt die SIT eine teils vielversprechende Therapieoption dar (9, 42). Hierbei werden die für Patient*innen individuell relevanten Allergenextrakte subkutan (SCIT) oder sublingual (SLIT) appliziert, wodurch die Toleranz gegenüber den AR triggernden Allergenen erhöht wird (9). SIT eignet sich insbesondere für intermittierende beziehungsweise saisonale AR, da sie sich bei Gras-, Birken- und anderen Pollenarten als effektiv zeigen konnte (43-46).

1.1.8 Die Rolle der Komplementären und Integrativen Medizin (CIM) bei Allergischer Rhinitis

Seit den 1990er Jahren haben in den westlichen Industrienationen komplementärmedizinische Verfahren verstärkt Einzug in die Therapie der AR erhalten (47-49). Insbesondere wird in Deutschland Akupunktur mit einer Lebenszeitprävalenz von 17% bei allergischen Erkrankungen angewendet (48, 50).

Akupunktur ist seit über 3000 Jahren ein elementarer Bestandteil der CM (51), bei der mittels dünner Nadeln definierte Körperareale (Akupunkturpunkte) entlang definierter Leitbahnen, sogenannten Meridianen, penetriert werden (50, 52). Hierdurch soll Einfluss auf die Lebensenergie des Körpers (Qi) und damit auf Körperfunktionen genommen werden (53). Es konnte gezeigt werden, dass sich durch Akupunkturbehandlungen AR assoziierte Symptome sowie die Einnahme anti-allergischer Medikamente reduzieren ließen und die Lebensqualität von AR-Patient*innen deutlich verbessert werden konnte (50, 54, 55). In der ACUSAR-Studie von Brinkhaus et al. (n = 422) führte Akupunktur (n=212) im Vergleich zu Sham-Akupunktur (n=102) und anti-allergischer Medikation allein (n=108) zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der AR spezifischen Lebensqualität (54). Auch konnte Akupunktur bei Kindern über 6 Jahre (n=72) eine signifikante Reduktion der AR Symptome bewirken (56) sowie bei Erwachsenen zusätzlich die anti-allergische Medikation reduzieren (55). So wird Akupunktur in den Clinical Practice Guidelines der American Academy of Otolaryngology von 2015 als optionale Therapie (mit „stabilem Effekt und einem Überwiegen von Nutzen über Schaden“) für die Behandlung der AR empfohlen (1, 50). Dennoch verbleibt Akupunktur zeitaufwändig und mit nicht unerheblichem Kostenaufwand verbunden (9).

1.2 Massage und Akupressur

Akupressur stammt aus China (57) und ist, wie die Akupunktur, ein seit langem bestehender fester Bestandteil der CM (53). Wie bei der Akupunktur werden bei der *Akupressur* Punkte (Hautareale) entlang definierter Meridiane stimuliert (58), allerdings durch manuellen Druck mittels eines Fingers oder eines dafür geeigneten Instruments (57). Akupressur ist weltweit verbreitet (57) und konnte positive Effekte bei einer Vielzahl von Beschwerden zeigen (58). In einem systematischen Review von 12 RCTs (n=1419) zeigte Akupressur therapeutische Effekte bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (59). Der Akupressurpunkt Perikard 6 (Pe6) wird erfolgreich zur Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen eingesetzt (60) und die therapeutischen Effekte werden derzeit in einem systematischen Review zusammengefasst (61). Auch konnten durch Akupressur Schmerzen bei Dysmenorrhoe gelindert (n=50) und Krebs-bezogene Fatigue (n=375) reduziert werden (62, 63). In Smith et al. konnte Akupressur einen für die Geburtseinleitung förderlichen Effekt aufweisen (64). 2014 verzeichneten Zhang et al. eine Symptomreduktion und verbesserte Lebensqualität durch Ohr-Akupressur bei perennialer AR (n=245) (65) und 2021 publizierten Zhong et al. eine Metaanalyse (n=1094), nach der sich die bereits beschriebene Symptomreduktion sowie verbesserte Lebensqualität durch Ohr-Akupressur bei AR bestätigte (66).

1.3 Fragestellung der Studie

Die Arbeitsgruppe Naturheilkunde und Integrative Medizin des Projektbereichs Komplementäre und Integrative Medizin am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie unter Leitung von Professor Benno Brinkhaus formulierte aufgrund eigener Studienergebnisse (54, 67, 68) und anderer Ergebnisse, die zu der insgesamt guten Studienlage zur Wirksamkeit von Akupunktur bei AR beigetragen haben (55, 69, 70) die Hypothese, dass das der Akupunktur verwandte Verfahren der Körperakupressur eine wirksame und, als Selbstapplikation, auch kosteneffektive Behandlungsoption bei Patient*innen mit AR darstellen könnte (50). Die Forschungsfragen bezogen sich auf die Auswirkung der Akupressur auf krankheitsbezogene Lebensqualität, Inanspruchnahme anti-allergischer Bedarfsmedikation, AR-Symptome und autonome Regulation. Die Ergebnisse der zur Beantwortung der Fragen durchgeführten Pilotstudie wurden im Dezember 2021 im Journal *Chinese Medicine* hochrangig publiziert.

2. Methodik

Im Folgenden wird die Methodik der ACUPRES-Studie beschrieben. Hierbei werden Teilbereiche wie beispielsweise die Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst dargestellt und für mehr Details auf die Originalpublikation verwiesen. Im Unterschied zur Originalpublikation wird die Interventionsphase sowie die engmaschige Betreuung der Akupressurgruppe genauer herausgearbeitet. Ferner wird in *Abbildung 1* das Studiendesign schematisch dargestellt, was in der Originalpublikation nicht abgebildet ist. Zudem zeigt *Tabelle 2* eine Übersicht aller Endpunkte und Erhebungszeitpunkte und bietet damit, im Gegensatz zur Originalpublikation, eine tabellarische Übersicht der gesamten Studie.

2.1 Studiendesign

ACUPRES wurde als eine zweiarmige, randomisierte, kontrollierte, monozentrische, explorative Interventionsstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 8 Wochen konzipiert, in der AR-Patient*innen in zwei Studiengruppen (Intervention und Kontrolle) randomisiert wurden (50). Die Planung und Durchführung der Studie erfolgte durch die Arbeitsgruppe Naturheilkunde und Integrative Medizin des Projektbereichs Komplementäre und Integrative Medizin am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (50). Einschlussuntersuchungen, Randomisierung und Akupressurschulungen wurden in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité Mitte abgewickelt und überwiegend durch den Doktoranden durchgeführt. Die Bewerbung der Studie erfolgte maßgeblich über Werbeplakate in der Berliner U-Bahn und über den Onlineauftritt des Instituts (50). Zudem organisierte der Doktorand die Bewerbung mittels Flyer und Werbeplakaten am Campus Charité Mitte (50).

Der Doktorand war an der Studienplanung, an der Vorbereitung der Studienunterlagen und an der Durchführung der Studie durchgängig beteiligt und war Teil des Forschungsteams.

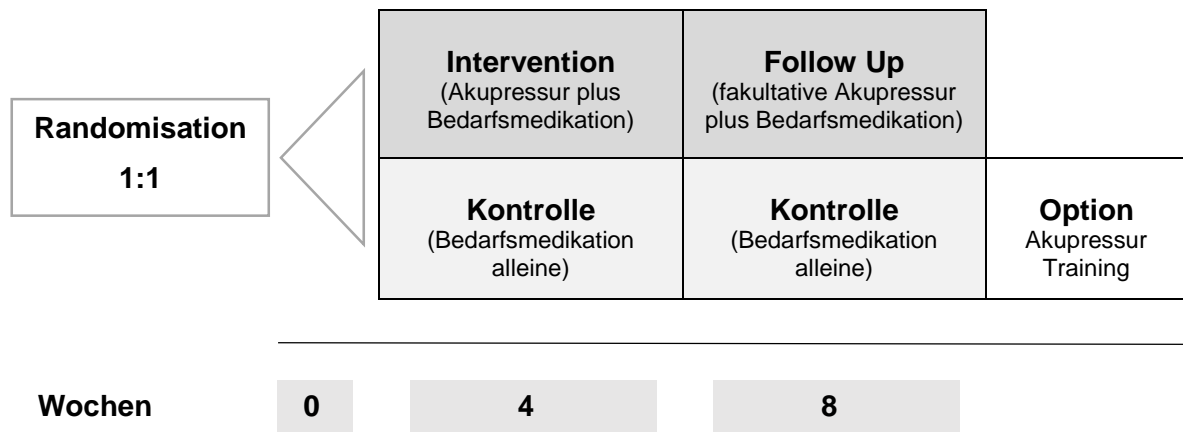


Abbildung 1. Studiendesign

2.2 Ethik und Finanzierung

Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin vorgelegt und durch diese positiv votiert (EA1/033/18, Antrag am 19.03.2018, Zustimmung am 07.05.2018) (50). Auch die Datenschutzbeauftragten der Charité - Universitätsmedizin stimmten der Durchführung der Studie zu (Datenschutzvotum 81-SP-18 vom 23.01.2018). Die Finanzierung der Studie erfolgte im Wesentlichen durch Eigenmittel des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin und zu einem geringeren Teil durch die Societas Medicinae Sinensis (SMS) (50).

2.3 Studienpatient*innen

Für die Teilnahme an der ACUPRES-Studie mussten die Patient*innen eine seit über zwei Jahren bestehende, durch IgE-Positivität bestätigte, klinische Diagnose der SAR mit moderaten bis schweren Symptomen aufweisen (50). Als Ausschlusskriterien zählten pulmonale Erkrankungen wie beispielsweise Asthma Bronchiale (50). Für eine detaillierte Einsicht in alle Ein- und Ausschlusskriterien wird auf die Originalpublikation verwiesen (50).

Nach Aufnahme in die Studie erhielten alle Patient*innen der Akupressurgruppe eine durch den Doktoranden durchgeführte 20- bis 30-minütige Einzelschulung zur Akupres-

sur (50). Der Doktorand war auf Grund seiner parallel stattfindenden Akupunkturausbildung (A-Diplom) dazu qualifiziert und wurde zusätzlich durch die Studienleitung supervidiert.

Die Schulung beinhaltete eine Einführung in die CM, insbesondere in die Theorie der Akupressur (50). Anschließend demonstrierte der Doktorand die Punkte am eigenen Körper, gefolgt von einer Demonstration an den Patient*innen und schließlich der Übung durch die Patient*innen am eigenen Körper (50). Hierbei wurde großen Wert auf die exakte Lokalisation und den zu applizierenden Druck gelegt (50). Zur Unterstützung der richtigen Anwendung in der Häuslichkeit erhielten die Patient*innen zusätzlich eine schriftliche Anleitung sowie ein Schulungsvideo, welches der Doktorand unter Supervision erstellt hatte (50). Bei Bedarf konnte die Schulung zur Kontrolle der Akupressur und zur erneuten Übung wiederholt werden. Während der 4-wöchigen Interventionsphase sollten die Patient*innen zweimal täglich an jedem vordefinierten Akupunkturpunkt (fünf Punkte) über jeweils mindestens 2 Minuten Akupressur durchführen (d.h. 2 x mindestens 10 Minuten/Tag, *in Tabelle 1 als Option 1 bezeichnet*) (50). Alternativ konnte die Akupressur auch einmal täglich über insgesamt mindestens 20 Minuten durchgeführt werden (*in Tabelle 1 als Option 2 bezeichnet*) (50). Nach Abschluss der Follow-up Phase (8 Wochen nach Einschluss in die Studie) erhielten die Patient*innen der Kontrollgruppe die Möglichkeit, eine Akupressurschulung inklusive schriftlicher Anleitung und Schulungsvideo durch den Doktoranden zu erhalten (50).

2.4 Studienintervention

Die Festlegung der Akupressurpunkte für die *ACUPRES-Studie* erfolgte, in Anlehnung an die *ACUSAR-Studie* von Brinkhaus et al. 2013 (54), im Rahmen eines modifizierten Delphi-Verfahrens (50). Hierbei entschieden vier CM Expert*innen aus zwei deutschen Akupunktur Vereinigungen, Charité und Societas Medicinae Sinensis (SMS) e.V., über die Wahl der Akupressurpunkte (AP) sowie über Dauer, Frequenz und Intensität der Akupressur (50).

Für die Akupressurgruppe wurde eine 4-wöchige selbstdurchgeführte Körperakupressur an fünf definierten APs vorgegeben (Tab. 1). Nach der 4-wöchigen Interventionsphase konnte die Akupressur bis Ende der Woche 8 weitergeführt oder nach Woche 4 beendet werden. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich orale Bedarfsmedikation, konnte aber nach

Abschluss der Follow-up Phase (nach Woche 8) auf Wunsch eine Akupressurschulung erhalten. Alle Patient*innen wurden bis Ende der 8. Woche hinsichtlich der definierten Endpunkte nachverfolgt (50).

Den Patient*innen beider Gruppen wurde das orale Antihistaminikum Cetirizin als Bedarfsmedikation vom Studienzentrum zur Verfügung gestellt und sie wurden gebeten, dieses Medikament bei Bedarf einzunehmen. Falls die SAR-Beschwerden mit der Studienintervention (Akupressurgruppe) und dem Antihistaminikum (max. 2 x 10 mg) nicht genügend kontrolliert werden konnten, war der Einsatz eines oralen Kortikosteroides (Decortin H 5 mg), bei Bedarf ebenfalls vom Studienzentrum ausgegeben, möglich. Es sollten während der Studie keine anderen anti-allergischen Medikamente oder Therapieverfahren in Anspruch genommen werden (50).

Tabelle 1. Akupressur-Schema der Studie

Akupressurpunkte	Option 1		Option 2
	2x täglich 10 Minuten		1x täglich 20 Minuten
	<u>Morgens /</u> 1. Session	<u>Abends /</u> 2. Session	
YinTang (Extra 1)	2 min	2 min	4 min
Dickdarm 4 (Hegu)	2 min rechts	2 min links	2 min links, 2 min rechts
Dickdarm 11 (Quchi)	2 min rechts	2 min links	2 min links, 2 min rechts
Dickdarm 20 (Yingxiang)	2 min bilateral	2 min bilateral	4 min bilateral
Gallenblase 20 (Fengchi)	2 min bilateral	2 min bilateral	4 min bilateral

2.5 Zielparameter

Zu den Zielparametern der Studie gehörte der international anerkannte und validierte Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) Fragebogen zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität der SAR-Patient*innen (71). Mit Hilfe einer RQLQ-Responderanalyse sollte der Anteil an Patient*innen in der jeweiligen Gruppe definiert werden, der im RQLQ Gesamt Score einen MCID (minimum clinically important difference) von ≥ 0.5 Punkten erreichte. Weitere Zielparameter waren der Rescue Medication Score (RMS) zur Dokumentation des täglichen Bedarfs an anti-allergischer Medikation (72, 73), die Erfassung der SAR-Gesamtbeschwerden auf einer visuellen Analogskala (VAS) (74, 75) sowie die Erfassung nasaler und nicht-nasaler SAR-Symptome mittels des Total nasal symptom score (TNSS) und des Total non-nasal symptom score (TNNSS) (69, 76, 77). Mit dem Trait-Havelhöher-Konstitutionsfragebogen (T-HKF) wurde zudem die autonome Regulationsfähigkeit wie orthostatische Regulation, Thermoregulation und Verdauungsregulation sowie Chronotypologie ermittelt (78) und mit dem Short-Form 36 (SF-36) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen erfasst (79, 80). Details zu Endpunkten und der klinischen Relevanz ihrer Veränderungen (MCID) sind der Publikation zu entnehmen (50).

Der Ablauf der Studie inklusive der Abfragezeitpunkte ist der Übersicht in Tabelle 2 zu entnehmen. Diese zeigt, dass die meisten Endpunkte bis Woche 4 wöchentlich erhoben wurden, um einen stetigen Verlauf der Werte festhalten und richtig einordnen zu können. Alle Endpunkte (RQLQ, VAS, RMS, T-HKF und SF-36) wurden nach Ende der Haupt-Interventionsphase in Woche 4 und nach Ende der Follow-up Phase in Woche 8 erhoben und dargestellt (50).

Tabelle 2. Darstellung der Zielparameter in der Studie

WOCHE	0	1	2	3	4				8
Einschlussuntersuchung									
Stammdaten	X								
Körperlicher Befund	X								
Erwartungshaltung (Ärzt*in)	X								
VAS-Gesamtsymptome	X								
Telefon-Monitoring Akupressur									
Akupressur Modalität (ordnungsgemäß)		X		X					
Akupressur-Punkte (welche, Anzahl)		X		X					
Probleme bei der Durchführung		X		X					
Tagebuch 1-2 (retrospektiv über die letzten 7 Tage erfragt):									
RMS (tgl. abgefragt, Wochenscore)		X	X	X	X				X
SAR nasale und nicht-nasale Symptome		X	X	X	X				X
VAS Gesamtbeschwerden SAR		X	X	X	X				X
RQLQ			X						
Akupressur Dauer, Häufigkeit		X	X	X	X				X
Therapiebedingte UE		X	X	X	X				X
Fragebögen 1-3:									

Fragebogen	1				2				3
RQLQ	X				X				X
SF-36	X				X				X
T-HKF	X				X				X
Erwerbstätigkeitseinschränkung durch SAR	X				X				X
Inanspruchnahme Integrative Medizin	X				X				X
Erwartungshaltung	X								
Subjektive Wirksamkeit					X				X
Machbarkeit der Akupressur									X
Empfehlung Akupressur ja/nein									X

RMS = Rescue Medication Score, VAS = Visuelle Analog Scala, RQLQ = Rhinitis Quality of Life Questionnaire, SF-36 = Short – Form 36, T-HKF = Trait-Havelhöher Konstitutionsfragebogen, UE= unerwünschte Ereignisse

2.6 Weitere Zielparameter in der Akupressurgruppe

Während der 4-wöchigen Interventionsphase sowie in Woche 8, wurden im Zusammenhang mit der Intervention stehende unerwünschte Ereignisse sowie exakte Dauer, Frequenz und Intensität der Akupressur durch die Patient*innen in Tagebüchern dokumentiert. In standardisierten Fragebögen wurden die Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirksamkeit der Akupressur (Woche 1), die subjektiv empfundene Wirksamkeit (Woche 4 und 8) sowie die Durchführbarkeit der Akupressur abgefragt (Woche 8). Zusätzlich erfasste der Doktorand während des 10- bis 15-minütigen telefonischen Monitorings in Woche 2 und 3 unerwünschte Ereignisse und die Patient*innen wurden darüber hinaus dazu angehalten, unerwünschte Ereignisse jederzeit telefonisch dem Studienzentrum mitzuteilen (50).

2.7 Statistik

Da es sich bei ACUPRES um eine explorative Interventionsstudie handelt, wurden alle Ergebnisse nicht confirmatorisch, sondern rein explorativ interpretiert und die Fallzahl aus diesem Grund nach Machbarkeitskriterien auf $n = 20$ bis 30 pro Gruppe festgelegt. Die Analyse erfolgte mit dem Full Analysis Set (FAS) (50). Die Analyse kontinuierlicher Endpunkte erfolgte über eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), welche die Faktoren Behandlungsgruppe (Intervention/Kontrolle) sowie den jeweiligen Baseline-Wert, sofern vorhanden, als Kovariante enthält (50). Für weitere Informationen bezüglich der statistischen Auswertung in der ACUPRES-Studie sei auf die Originalpublikation verwiesen (50).

Für die Analyse wurde vorab ein statistischer Analyseplan entwickelt, der im Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie auf Anfrage einsehbar ist.

3. Ergebnisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse werden, sofern in der Originalpublikation gezeigt, entsprechend zitiert. Darüber hinaus werden folgende bislang nicht publizierte Daten herausgearbeitet: die Darstellung des Bildungsgrades der Patient*innen, die Erwartungshaltung der Patient*innen sowie des Doktoranden hinsichtlich der Wirksamkeit der Akupressur, die exakte Darstellung der wöchentlichen Dauer der durchgeführten Akupressur, die Wahl der Akupressur-Schemata (Option 1 oder 2), Gründe für Non-Compliance, Probleme und Hindernisse während der Akupressurbehandlung sowie Details zu Akupressur-bedingten Nebenwirkungen und Zufriedenheit der Patient*innen mit der Akupressur.

3.1 Rekrutierung der Patient*innen

Die Studienpatient*innen wurden in den beiden Heuschnupfen-Saisons der Jahre 2018 und 2019 rekrutiert. Der Einschluss erfolgte zwischen 18. April – 25. Juni 2018 (14 Patient*innen) und zwischen 5. April – 18. Juli 2019 (27 Patient*innen). Insgesamt wurden 503 Patient*innen mit SAR-Symptomatik durch das Personal des Studiensekretariats sowie durch den Doktoranden telefonisch gescreent (50).

66 dieser Patient*innen erfüllten die Ein- und Ausschluss-Kriterien. Nach Durchführung der Einschlussuntersuchung wurden 41 Patient*innen in die ACUPRES-Studie eingeschlossen. Daten zu Drop-outs von Patient*innen während des Studienverlaufs sind im Study flow chart der Originalpublikation in der Übersicht dargestellt (50) und sollen an dieser Stelle detaillierter dargestellt werden. Pro Gruppe gab es 2 Drop-outs, in der Akupressurgruppe aufgrund persönlicher Gründe wie erschwertem Zeitmanagement, in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Compliance in Form fehlender Zurücksendung der Fragebögen trotz mehrmaliger Aufforderung.

3.2 Baseline

51% der Patient*innen in der ACUPRES-Studie waren weiblichen Geschlechts, das mittlere Alter der Patient*innen betrug 38,5 Jahre (50). 92% aller Patient*innen besaß die

allgemeine Hochschulreife, 20% waren Student*innen, 85% waren berufstätig. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika und Zielparameter unterschieden sich die Gruppen nur geringfügig (50).

Im Folgenden sind bislang nicht publizierte Daten hinsichtlich Einschätzung der Wirksamkeit der Akupressur dargestellt: 85% aller Patient*innen schätzte die Akupressur als „wirksam“ ein (n = 17 in der Akupressurgruppe vs. n = 16 in der Kontrollgruppe), während 46% aller Patient*innen eine „deutliche Besserung“ der SAR-Beschwerden durch die Akupressur erwarteten (n = 10 in der Akupressurgruppe vs. n = 9 in der Kontrollgruppe). Die Erhebung der Erwartungshaltung des Studienarztes (Doktoranden) vor Randomisation hinsichtlich der Wirksamkeit der Akupressur und Erwartung von Besserung der SAR-Beschwerden durch die Akupressur zeigte hingegen Gruppenunterschiede zu Gunsten der Akupressurgruppe. So wurde Akupressur als „wirksam“ bei n = 17 der Akupressurgruppe vs. n = 14 der Kontrollgruppe eingestuft und eine „deutliche Besserung“ der SAR-Beschwerden bei n = 16 der Akupressurgruppe vs. n = 9 der Kontrollgruppe durch den Studienarzt erwartet.

Während der letzten 14 Tage vor Einschluss in die Studie hatte die Hälfte aller Patient*innen (rund 50% in der Akupressurgruppe und 50% in der Kontrollgruppe) anti-allergische Medikamente, insbesondere Antihistaminika, eingesetzt (50). Die genaue Anzahl an Personen pro Gruppe sowie Medikamentenart ist im Fließtext der Originalpublikation detailliert beschrieben (50).

Folgende, bislang nur tabellarisch aufgeführte, Gruppenunterschiede zur Baseline sollen an dieser Stelle beschrieben werden: In der Kontrollgruppe gab es mehr Patient*innen (n = 18) als in der Akupressurgruppe (n = 11), die neben Birken- und Gräserpollen auf weitere Antigene allergisch reagiert hatten. Zudem wurden im Jahr 2019 mehr Patient*innen in die Akupressurgruppe (n = 16) als in die Kontrollgruppe aufgenommen (n = 11), während 2018 nur 4 Patient*innen der Akupressurgruppe zugeordnet wurden (50).

3.3 Akupressur

3.3.1 Durchführbarkeit und Integrität in den Alltag

Die Auswertung der Tagebücher, des telefonischen Monitorings und der standardisierten Fragebögen hinsichtlich Dauer, Frequenz und Durchführbarkeit der Akupressur zeigte, dass die Akupressur über den gesamten Studienzeitraum regelmäßig durchgeführt

wurde und sich gut in den Alltag der Patient*innen integrieren ließ (50). Über den Zeitraum der 4-wöchigen Interventionsphase betrug die mittlere Akupressurdauer pro Patient*in 16 Minuten täglich (50), wobei 17.0 Minuten in Woche 1, 16.2 Minuten in Woche 2, 15.9 Minuten in Woche 3 und 16.3 Minuten in Woche 4 akupressiert wurde. In Woche 8 wurde 16.3 Minuten täglich akupressiert. Die soeben genannte wochenspezifische Akupressurdauer sowie die im Folgenden aufgeführten Details hinsichtlich der Intervention sollen die bislang publizierten Daten ergänzen: 68% der Patient*innen führten die Akupressur in einer bis zu 20-minütigen Session durch, 25% akupressierten zweimal täglich in bis zu 10-minütigen Sessions und 5% applizierten die Akupressur in mehr als 2 Sessions pro Tag. Wenn Akupressur an einem Tag nicht durchgeführt wurde, lag dies hauptsächlich daran, dass es vergessen wurde (37%) oder keine Zeit für die Akupressur geschaffen werden konnte (42%).

Insgesamt berichteten 9 Patient*innen (47%) der Akupressurgruppe über Probleme und Schwierigkeiten hinsichtlich der Akupressurtechnik: Zwei Patient*innen beschrieben Müdigkeit in den Fingern, die zur Akupressur genutzt wurden, wenn diese über einen Zeitraum von 20 Minuten kontinuierlich angewendet wurde und eine Patientin klagte über eine durch Hüftarthrose bedingte eingeschränkte Mobilität, die während der Akupressurbehandlung hinderlich war. Obwohl 6 Patient*innen Unsicherheiten hinsichtlich der genauen Lokalisierung von Akupressurpunkt Gallenblase 20 beschrieben, wurde kein zusätzliches Akupressurtraining benötigt und Probleme und Unsicherheiten konnten während des Telefon-Monitorings nach Woche 1 und Woche 3 mit dem Doktoranden kommuniziert und behoben werden.

Insgesamt konnte die Akupressur gut in den Alltag integriert werden (50). So konnten einige Patient*innen die Akupressur beispielsweise während Bahnfahrten applizieren, andere entschieden sich für morgentliche Anwendungen mit konsekutiver subjektiver Symptomverbesserung und einem damit „freieren“ Start in den Tag. Eine Patientin betonte mehrfach ihre mit abendlichen Akupressuranwendungen verbundene deutlich verbesserte Schlafqualität.

Ergänzend zur Originalpublikation soll hier erwähnt werden, dass insgesamt 31% der Patient*innen die Akupressur als sehr gut machbar und 56% als gut machbar bewertete. 87% der Befragten würden Akupressur bei Heuschnupfenbeschwerden empfehlen.

3.3.2 Bewertung/Patient*innenzufriedenheit

In der Auswertung bislang nicht publizierter Details bezüglich der Patient*innenzufriedenheit mit der Akupressur nach Woche 4 zeigte sich, dass der Großteil der Patient*innen zufrieden bis sehr zufrieden mit der Akupressur war (29% sehr zufrieden, 59% zufrieden, 6% wenig zufrieden, 6% unzufrieden). Die Patient*innenzufriedenheit nach Woche 8 entsprach der nach Woche 4.

3.3.3 Sicherheit

Während des gesamten Studienzeitraums wurden bei 3 Patient*innen der Akupressurgruppe (16%) interventionsbedingte, geringfügige/leichte unerwünschte Ereignisse verzeichnet (50). Diesbezügliche Details, die in der Originalpublikation nicht vertieft aufgeführt werden konnten, sollen an dieser Stelle ausgeführt werden: Eine Patientin berichtete über leichten Schwindel während der Akupressur an Tag 1 der Woche 1, sowie in Woche 2 und 3 über verstärkte Schmerzen im Daumen, welcher zur Akupressur genutzt wurde und durch Rhizarthrose vorbelastet war. Ein Patient klagte ebenfalls über Schwindel während der ersten 3 Tage der Akupressur, sowie über erhöhte Schmerzempfindlichkeit an den Akupressurpunkten während der Intervention. Ein weiterer Patient berichtete über Schmerzen im Ellenbogen in Nähe des Punktes Dickdarm 11 in Woche 3. Das Ausbleiben schwerer unerwünschter Ereignisse durch die Akupressur wird in der Originalpublikation betont (50).

3.4 Endpunkte in Interventions- und Kontrollgruppe

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte teilweise komprimiert dargestellt. Für eine detailliertere Darstellung, insbesondere der Gruppenunterschiede nach Woche 4 und Woche 8, sei auf die Originalpublikation verwiesen. Ferner werden einige Teilbereiche wie die RQLQ-Effektgrößen ausführlicher erläutert und genaue Details hinsichtlich Medikamenteneinnahme, MID der VAS-Gesamtbeschwerden, MCID des TNSS sowie die Kostenanalyse über die bisher publizierten Ergebnisse hinaus beleuchtet und entsprechend gekennzeichnet.

3.4.1 Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

Über den gesamten Studienzeitraum der ACUPRES-Studie zeigte sich eine deutliche Abnahme der RQLQ-Mittelwerte (niedrigere Werte entsprechen einer subjektiv empfundenen höheren Lebensqualität), sowohl in der Akupressurgruppe, als auch in der Kontrollgruppe (50). So startete die Akupressurgruppe die Studie mit 2,4 Punkten (SD 0,8) (Baseline) und beendete diese mit 0,7 Punkten (CI 95% 0,3 – 1,1) nach Woche 8, während die Kontrollgruppe von 2,5 Punkten (SD 1,0) (Baseline) auf 1,2 Punkte (CI 95% 0,8 – 1,6) nach Woche 8 sank (50). Obgleich die RQLQ-Werte beider Gruppen im Verlauf sanken, war der RQLQ in der Akupressurgruppe zu jedem erhobenen Follow-up Zeitpunkt (Woche 2, 4, 8) niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (50). Die relative Anzahl der Responder anhand der MCID von $\geq 0,5$ Punkten im RQLQ lag in der Akupressurgruppe bei 82,4% und damit deutlich höher, als in der Kontrollgruppe, in der die Responderrate nur 36,8% betrug (50). Darüber hinaus wurden die RQLQ-Effektgrößen auf Basis der adjustierten RQLQ-Mittelwerte für den RQLQ Gesamt Score sowie für alle 7 Domänen des RQLQ für Woche 2, 4, und 8 berechnet und als Cohens' d ($d = > 0,8$ – großer Effekt) dargestellt. Diese sollen an dieser Stelle vertieft werden: Die RQLQ-Effektgrößen zeigten insgesamt hohe Werte insbesondere nach Woche 4 ($d = 0,9$ im RQLQ Gesamt Score; $d = 1,1$ in der RQLQ Domäne Schlaf; $d = 1,0$ in der RQLQ Domäne Befindlichkeit; $d = 0,9$ in der RQLQ Domäne Nase) (50). Dahingegen war die Effektstärke für die Domänen Tätigkeiten ($d = 0,6$), allgemeine Beschwerden ($d = 0,8$) und praktische Probleme ($d = 0,8$) etwas geringer ausgeprägt.

3.4.2 Anti-allergische Medikation und Rescue Medication Score (RMS)

Im Verlauf der Studie sank in beiden Gruppen die Anzahl an Patient*innen, die anti-allergische Medikation in Anspruch nahm und damit auch der RMS (50). Der nach Woche 1 entstandene Gruppenunterschied wurde im Verlauf der Interventionsphase stetig größer und zeigte sich deutlich in Woche 4 (50). An dieser Stelle soll näher auf die in der Originalpublikation gezeigten Daten zur Medikamenteneinnahme eingegangen werden: Unter den anti-allergischen Medikamenten wurden Antihistaminika mit einem Anteil von 71% ($n = 50$ Dosen) am meisten verwendet (17 Dosen in der Akupressurgruppe vs. 33 Dosen in der Kontrollgruppe). 24% aller Patient*innen verwendeten Dekongestiva und andere orale Rhinolytika ($n = 17$ Dosen insgesamt, 2 Dosen in der Akupressurgruppe, 15 Dosen

in der Kontrollgruppe). Orale Kortikosteroide wurden mit einem Anteil von 6% (n = 3 Dosen) lediglich in der Kontrollgruppe verwendet.

3.4.3 Gesamtbeschwerden SAR (VAS), nasale- und nicht-nasale Symptome (TNSS und TNNSS-Score)

Starteten beide Gruppen mit vergleichbaren SAR-Symptomen, so unterschieden sie sich im Verlauf der Interventionsphase bis Woche 4 zunehmend voneinander. Für die VAS, TNSS und TNNSS konnten nach Woche 4 die größten Gruppenunterschiede beobachtet werden, wobei die Akupressurgruppe jeweils den weitaus niedrigeren Wert anzeigte (niedrigere Werte entsprechen geringerer Symptomatik) (50). Für die VAS-Gesamtbeschwerden SAR bedeutete dies, dass die Akupressurgruppe den als „clinically important“ bezeichneten Wert von ≥ 23 mm (75) nach 4 Wochen bereits weit überschritten hatte (51,1 Punkte zur Baseline vs. 20,0 Punkte nach Woche 4), während die Kontrollgruppe diesen auch nach Woche 8 nicht erreicht hatte (50,5 Punkte zur Baseline vs. 41,6 nach Woche 4 und 31,3 nach Woche 8) (50). Der TNSS lag zur Baseline in beiden Gruppen weitaus höher als der TNNSS (TNSS 7,1 in Akupressur- und Kontrollgruppe; TNNSS 3,7 in der Akupressur- vs. 4,1 in der Kontrollgruppe (50)) und war in der Akupressurgruppe nach Woche 4 um rund 58% des Baselinewertes gesunken. Damit erreichte die Akupressurgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, eine Änderung von $\geq 3,6$ Punkten beziehungsweise $\geq 30\%$ gegenüber des Baselinewertes und damit die definierte MCID von 0,5 Punkten (71). Die ausgeführten Ergänzungen hinsichtlich des MID für die VAS Gesamtbeschwerden, sowie des MCID für den TNNSS sind nicht in der Originalpublikation enthalten.

3.4.4 THK-F und SF-36

Aufgrund der nur geringen Gruppenunterschiede im THK-F sowie der zwischen Akupressur- und Kontrollgruppe vergleichbaren Summenscores im SF-36, wurden diese nur in den entsprechenden Tabellen und Abbildungen eingebaut (50) und sollen an dieser Stelle dargestellt werden. So startete die Akupressurgruppe im THK-F zu Baseline mit 40,5 Punkten (4,1 SD) und stieg nach Woche 4 minimal auf 41,5 Punkte (CI 95%, 40,2 bis 42,8) wohingegen die Kontrollgruppe zur Baseline mit 43,0 (3,3 SD) höher lag, nach

Woche 4 jedoch auf 40,9 Punkte (CI 95%, 39,7 bis 42,1) sank. Hierbei sei zu erwähnen, dass ein höherer Wert im THK-F eine bessere autonome Regulationsfähigkeit bedeutet.

3.4.5 Kostenanalyse

Wie in der Originalpublikation betont, unterschieden sich die direkten Kosten durch Medikamenteneinnahme zwischen den Gruppen deutlich und waren über den gesamten Studienzeitraum, also zu Woche 1, 2, 3, 4 und 8 in der Kontrollgruppe höher, als in der Akupressurgruppe (50).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die selbst-durchgeführte Körperakupressur erwies sich in der ACUPRES-Studie bei insgesamt hoher Adhärenz und geringen Nebenwirkungen als eine gut durchführbare und sichere Intervention. Darüber hinaus kam es in der Akupressurgruppe zu einer deutlichen Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und zu einer Reduzierung der AR-Symptomatik sowie der AR bezogenen Medikamenteneinnahme (50).

4.2 Stärken und Schwächen der Studie

Die Fallzahlbestimmung von 20 bis 30 Patient*innen aufgrund Machbarkeitskriterien hatte sich als adäquat erwiesen, um Sicherheit, Machbarkeit, Adhärenz sowie erste Effekte der Akupressur darzustellen. Der Frauenanteil war mit 51% unter den Studienteilnehmer*innen gegenüber den männlichen Studienteilnehmern ausgewogen (50), wodurch die ACUPRES-Studie keine geschlechtsspezifischen Selektionsbias aufweist, welche durch die bekannte Affinität von Frauen zur CIM oftmals zu finden sind (81). Als weitere Stärke kann das explorative Design bezeichnet werden, welches insbesondere mittels post-hoc Analysen, wie der Berechnung der Effektstärke für den RQLQ, sowie der Ermittlung der direkten Kosten v.a. durch die Einnahme der anti-allergischen Medikation ermöglichte, die klinische und gesundheitspolitische Relevanz der Ergebnisse zu untermauern (50). Weitere Stärken hinsichtlich der Wahl der Endpunkte, der hohen Praktikabilität und Kosteneffektivität der standardisierten Akupressur sind in der Originalpublikation ausführlich beschrieben (50).

Die Schwächen der ACUPRES-Studie lagen im Vorliegen systematischer Verzerrungen hinsichtlich möglicher Attention Bias, insofern, dass die Akupressurgruppe durch die Akupressurschulung und die Telefonate nach Woche 1 und 3 einen insgesamt längeren, intensiveren und häufigeren Kontakt zum Doktoranden hatte. Performance Bias, aufgrund der möglicherweise hohen Motivation der Akupressurgruppe, die Beschwerden allein durch Akupressur zu lindern und damit einhergehend reduzierter Einnahme anti-allergischer Medikamente im Vergleich zur Kontrollgruppe, könnten die Studienergebnisse ebenfalls beeinflusst haben. Da die Studienteilnehmer*innen hinsichtlich ihres hohen Bil-

ungsgrades (92% Allgemeine Hochschulreife) eine eher typisch CIM affine Gruppe darstellten (82), finden sich in der ACUPRES-Studie bildungsspezifische Selection Bias. Ferner sind Placebo-Effekte, hervorgerufen durch unspezifische (positive) Effekte der Akupressur, wie beispielsweise durch Berührung der Haut, möglich. Darüber hinaus sind mögliche positive Effekte der Akupressur durch die stark subjektiven Zielparameter (z.B. Lebensqualität und Symptomatik) nicht gut objektivierbar. Zudem wurde keine Verblindung etabliert. Ferner beinhaltete die ACUPRES-Studie keine zweite Kontrollgruppe mit beispielsweise unspezifischer Akupressur (Sham-Akupressur), um die Spezifität der definierten Akupressurpunkte herauszuarbeiten. An dieser Stelle sei jedoch auf den Pilotcharakter der ACUPRES-Studie verwiesen sowie auf das primäre Ziel der Autor*innen, die Sicherheit und Machbarkeit von Akupressur und nicht die Punkt-spezifische Wirksamkeit der Akupressur zu untersuchen (50).

4.3 Interpretation der Ergebnisse und deren Einbettung in den bisherigen Forschungsstand

Wenngleich die ACUPRES-Studie mittlerweile nicht mehr die einzige Studie ist, in der die Sicherheit und Machbarkeit von selbst-administrierter Körperakupressur bei AR überprüft und bestätigt wird (83), verbleibt sie die bis dato einzige Studie, die AR-spezifische Akupressur mit anti-allergischer Medikation vergleicht und darüber hinaus positive Effekte der Akupressur auf AR aufzeigt (50).

In der Originalpublikation werden Themenbereiche wie Sicherheit, Machbarkeit, mögliche Placebo-Effekte und potenzielle Wirkmechanismen der Akupressur teils ausführlich diskutiert (50, 84-86). An dieser Stelle sollen einzelne Teilbereiche, wie die Wichtigkeit von Placebo-Effekten bei insbesondere subjektiven Zielparametern, neue Vergleiche zu Akupunktur sowie direkte Kosten durch AR vertieft und in den aktuellen Forschungskontext integriert werden.

Mit Ausnahme des einleitend erwähnten multizentrischen RCTs von 2014 und der Metaanalyse von 2021 zu Ohrakupressur bei AR-Patient*innen (65, 66) sowie des in der ACUPRES-Studie genannten systemischen Reviews von 4 RCTs von 2017 zur Körperakupressur bei respiratorischen allergischen Erkrankungen (87), ist bis heute die publizierte Datenlage hinsichtlich der Effektivität von Akupressur bei AR sehr begrenzt. Um die Ergebnisse der ACUPRES-Studie dennoch mit großangelegten Studien vergleichen

zu können, wurden in der Originalpublikation mehrere Studien zur Akupunktur bei SAR herangezogen (54, 55, 67, 69, 70). Die Vergleiche zeigten, dass insbesondere die in der ACURES-Studie erhobenen Werte des RQLQ mit denen der genannten Studien zu Akupunktur bei SAR vergleichbar waren und damit als beachtlich und vielversprechend für weitere großangelegte konfirmatorische Studien zu Akupressur bei AR angesehen werden können (50).

- RQLQ

Ein Blick in aktuellere Literatur hinsichtlich Akupunktur bei AR bestätigt die beschriebene Vergleichbarkeit der in der ACUPRES-Studie gezeigten RQLQ – Werte nach 4-wöchiger Akupressur: 2019 publizierten Yung et al. ein 3-armiges RCT (n = 90), indem Akupunktur plus Moxibustion (n = 30), Akupunktur allein (n = 30) und Warteliste (keine Intervention) (n = 30) über einen Hauptinterventionszeitraum von 4 Wochen mit insgesamt 12 Behandlungen hinsichtlich TNSS, RQLQ und IgE-Level miteinander verglichen wurden (88). Nach 4 Wochen zeigten sich mit der ACUPRES-Studie vergleichbare statistisch signifikante Gruppenunterscheide im RQLQ zwischen Akupressurgruppe(n) und Warteliste. Dies zeigt erneut die Vergleichbarkeit der in der ACUPRES-Studie erhobenen RQLQ-Werte mit großangelegten Akupunkturstudien und unterstreicht damit die Bedeutung der ACUPRES-Studie für weitere Forschung.

- Sicherheit, Machbarkeit und Effektivität der Akupressur

Ogleich der bis dato limitierten Datenlage hinsichtlich Akupressur bei AR, konnte nunmehr eine aktuell publizierte Arbeit zu diesem Thema identifiziert werden (83). Im November 2021 publizierten Liang et al. eine 2-armige, explorative Pilotstudie (n = 15) mit dem Ziel, die Sicherheit und Machbarkeit von selbst-administrierter Körperakupressur verglichen mit einer Sham-Akupressur bei AR-Patient*innen zu überprüfen (83). Hier erfolgte die Akupressur an 5 definierten (AR-spezifischen) Akupressurpunkten (Di4, Du23 (Shang Xing), BI2, Di20, Gb20) und wurde mit Akupressur an 5 nicht-(AR) spezifischen Akupressurpunkten (Ex-AH 8, Du20 (Bai hui), Gb4, Dü18, Gb12), welche im Abstand von 3 bis 4 cm zum jeweiligen spezifischen Akupressurpunkt lokalisiert sind, über einen Hauptinterventionszeitraum von 4 Wochen verglichen (83). Nach Abschluss der Studie zeigten sich im Gegensatz zur ACUPRES-Studie keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für den RQLQ, den Gebrauch anti-allergischer Medikation sowie für die AR-

Symptomatik, was die Autor*innen auf die geringe Fallzahl (Rekrutierungsprobleme, Fallzahlberechnung ursprünglich $n = 90$) zurückführten (83). Das Ausbleiben statistisch signifikanter Gruppenunterscheide in Liang et al. könnte möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Viel bedeutender scheint jedoch, dass in Liang et al. die Punkte der nicht-spezifischen Akupressur zwar in einem definierten Abstand zu den spezifischen Punkten liegen, sich jedoch zumeist im selben Dermatome, wie die AR-spezifischen Punkte befinden. So liegen beispielsweise Du20 und Du23 im Dermatome V1, Di20 und Dü18 in V2 und Gb20 und Gb12 in C3. Ex-AH 8 liegt zwar noch im Dermatome C7, grenzt jedoch eng an das Dermatome C6, indem sich Di4 befindet (83). Dies könnte die Gruppenunterschiede hinsichtlich der AR-Symptomatik wesentlich verringert haben.

Nichtsdestotrotz hatte sich in Liang et al. die Akupressur mit 2-malig aufgetretenen geringgradigen Nebenwirkungen (Kopfschmerzen und verstärkter Juckreiz im Auge während der Intervention) sowie hoher Praktikabilität und Adhärenz als sicher und gut machbar erwiesen (83) und stützt damit die in der ACUPRES-Studie gezeigten Daten zu Sicherheit und Machbarkeit der Akupressur (50).

- Spezifische Effekte vs. Placebo

In der Originalpublikation wird auf die klinische Bedeutung von Placebo-Effekten eingegangen (50). Da diese einen sehr wichtigen Aspekt hinsichtlich einer Akupressurintervention darstellen könnten, sollen sie an dieser Stelle näher beleuchtet werden. Die in der Originalpublikation zitierte doppelt-verblindete Studie von Wechsler et al. zur Beurteilung von Placebo-Effekten bei der Therapie von Asthma Bronchiale verdeutlichte, wie einerseits subjektive Endpunkte im Vergleich zu objektiven Endpunkten stärker durch Placebo-Effekte beeinflusst werden und damit in einem gewissen Ausmaß unzuverlässig sein können, andererseits solche durch Placebo-Effekte hervorgerufene subjektive Verbesserungen von großer klinischer Bedeutung sein können (89). So führte eine Inhalationstherapie mit Albuterol im Vergleich zu Placebo-Inhalation, Sham-Akupunktur und Kontrolle ohne Intervention zur Verbesserung des objektiven Parameter FEV1 um den dreifachen Wert (20% vs. 7%), die subjektive Verbesserung der Asthma-Symptomatik war jedoch durch alle drei Interventionen (Albuterol-Inhalation, Placebo-Inhalation und Sham-Akupunktur) annähernd gleich stark und bedeutend höher, als in der Kontrolle ohne Intervention (89). Diese fehlende Korrelation zwischen objektiven und subjektiv verbesserten Parametern konnte schon 1999 in einer Untersuchung durch Takeuchi et al. gezeigt werden, in der die bilaterale Massage von Di20 zu einer statistisch signifikanten

Reduktion der subjektiv empfundenen nasalen Obstruktion führte, während die (objektiv) gemessene nasal airway resistance unverändert geblieben war (90). Übertragen auf eine Akupressurintervention bei AR, könnte eine solche Intervention insbesondere subjektive Endpunkte, wie die krankheitsbezogene Lebensqualität (RQLQ), stark verbessern, während objektive Parameter, wie spezifische IgE Antikörper und Lungenfunktion, unverändert sein könnten.

- Einsparung direkter Kosten durch Akupressur

Wenngleich die direkten Kosten durch die in der ACUPRES-Studie genutzten anti-allergischen Medikamente niedrig ausfielen (50), sind die Gruppenunterschiede der direkten Medikamentenkosten in der ACUPRES-Studie dennoch relativ gesehen beachtlich und könnten nicht nur bei potentiell teureren Medikamenten eine wichtige Rolle spielen (91). Insbesondere im Vergleich zu einer Akupunkturbehandlung, die nur durch medizinisches Personal mindestens einmal wöchentlich durchgeführt wird und deren Kosten nur teilweise durch die Krankenkassen getragen werden (92), stellt die Akupressur eine weitaus kosteneffektivere Behandlungsoption dar. In einer Untersuchung von Colas et al. konnte gezeigt werden, dass sich die durch moderate AR verursachten direkten Kosten pro Patient*in auf rund 500 € jährlich berufen (8). Zwar beliefen sich dabei die direkten Kosten durch Einnahme antiallergischer Medikation auf lediglich 70 € jährlich, dennoch könnten durch eine adäquate Akupressurbehandlung diagnostische Tests (188 €/Jahr), Immuntherapie (107 €/Jahr) und Arztbesuche (177 €/Jahr) deutlich reduziert werden (8).

4.4 Möglichen Wirkmechanismen von Akupressur – ein Einblick in den aktuellen Forschungsstand

Die potenziellen Wirkmechanismen der Akupressur sind bisher wenig erforscht (57, 93, 94). Um zumindest Hypothesen über die genaue Wirkweise der Akupressur aufstellen zu können, wurde in der ACUPRES-Studie der aktuelle Forschungsstand im Bereich der Akupunktur ausführlich beleuchtet (84, 95-103) und soll hier um neue Studienergebnisse erweitert werden. Hui et al. konnte zeigen, dass die Penetration der Haut während der Akupunktur und damit einhergehender „De-Qi“ Effekt im fMRT sichtbare Änderungen in tiefen Strukturen wie beispielweise Parahippocampus, Insula, Nucleus accumbens und Hypothalamus im Vergleich zu nicht-invasiver, taktile Stimulation hervorrufen kann (104).

Darüber hinaus finden sich in der Literatur potenziell punktspezifische Wirkungen der Akupunktur hinsichtlich der definierten Punkte Di20 und Gb20 sowie Hinweise für punktspezifische Wirkungen von Akupressur für Di4 und Gb33 (85, 86, 105-107) und sind in der Originalpublikation aufgeführt (50).

In der ACUPRES-Studie wird zudem ausführlich auf die möglichen Effekte der Akupressur auf terminale Nervenfasern, welche sich in erhöhter Konzentration im Bereich der APs befinden, eingegangen (84, 108). Mittlerweile ist bekannt, dass die nasale Innervation eine Schlüsselrolle für die Entstehung der nasalen AR-Symptomatik zu spielen scheint. So sind nasale Mukosa- und Epithelzellen in hoher Dichte mit nozizeptiven C-Fasern besiedelt (109, 110) welche u.a. Rezeptoren für Mediatoren wie Histamin und Bradikinin exprimieren und mit der Produktion und Sezernierung von Neuropeptiden zum lokalen Entzündungsmechanismus beitragen könnten (111). Damit zeigt die nasale Hyperreaktivität vermutlich eine starke neurologische Komponente auf (112), was hinsichtlich einer mit Akupunktur einhergehenden regulativen Wirkung auf pro-inflammatorische Zytokine (95, 97) sowie der vermutlich wichtigen Rolle u.a. nozizeptiver C-Fasern für eine Akupressur-Intervention von großer Bedeutung sein könnte (99, 103).

Auch konnte 2013 gezeigt werden, dass im Vergleich zu Massagetherapie eine Meridianorientierte Akupressur Stresshormone wie Cortisol und Epinephrin sowie Laktat nach physischer Belastung reduzieren konnte (113). Maa et al. zeigte 2013, dass adjuvante Akupressur an 5 APs, inklusive Di4, Entwöhnungsindizes wie Tidalvolumen und Rapid Shallow Breathing Index im Vergleich zu Standardtherapie bei beatmeten Patient*innen signifikant verbesserten (114). Die Autor*innen hypothesierten Effekte auf Hypothalamus und Hypophyse und damit Aktivierung von β -Endorphinen mit konsekutiven analgetischen- und sedierenden Effekten und damit einhergehender verbesserter respiratorischer Funktion (114).

Aus den oben und in der Originalpublikation genannten Erklärungsansätzen für die genaue Wirkweise der Akupressur lässt sich hypothetisch ableiten, dass Akupressur ggf. über neurophysiologische, als auch immunmodulatorische Effekte anti-allergisch wirksam sein könnte (84). Zur Bestätigung dieser Hypothese bedarf es jedoch weiterer experimenteller Forschung.

4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Trotz der geringen Fallzahl und anderer limitierender Faktoren in der ACUPRES-Studie, lassen die dort gezeigten teils deutlichen Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sowie deren Vergleichbarkeit zu großen RCTs mit Akupunktur die Vermutung zu, dass sich Akupressur insgesamt positiv auf AR auswirkt und sich die gezeigten Ergebnisse auf großangelegte Studien übertragen lassen könnten (50).

Der Einsatz einer zusätzlichen Sham-Kontroll-Akupressurgruppe mit der Manipulation an für SAR unbedeutenden Punkten beziehungsweise im Abstand von 3 bis 5 cm zu den fünf definierten Punkten (Sham-Akupressur), wie in Liang et al. und Tan et al. veranschaulicht (83, 115), könnte mögliche punktspezifische Effekte der Akupressur-Intervention aufzeigen (50). Es sollte aber insbesondere darauf geachtet werden, dass die Sham-Akupressurpunkte nicht im Dermatom der spezifischen Punkte liegen. Eine zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe vergleichbare Ärzt*innen-Patient*innen-Kontaktzeit, Frequenz und Intensität, beispielsweise durch wöchentliche Kontroll-Schulungen der spezifischen- oder nicht spezifischen (Sham) Akupressur (83) sowie gleicher Frequenz und Dauer des Telefon-Monitorings, könnte die in der ACUPRES-Studie genannte Attention Bias reduzieren (50).

Mittels eines solchen 3-armigen Studiendesigns unter Einsatz einer adäquaten Sham-Akupressur könnte eine einfache Verblindung realisiert werden, um auf diese Weise Performance Bias zu reduzieren (50). Vorschläge bezüglich einer möglichen Doppelverblindung sind in der ACUPRES-Studie ausführlich diskutiert (50, 116). Hierbei könnte mittels Videos zur Demonstration der Akupressur, anstatt von Akupressurschulungen, eine Verblindung des Studienpersonals, bei entsprechender Limitation hinsichtlich Überprüfung der korrekten und sicheren Durchführung der Intervention, erreicht werden. In Liang et al. sind die unterschiedlichen Modularitäten (exakte Lokalisation der Punkte, Frequenz und Dauer) der Akupressur für spezifische- und unspezifische Akupressur genau beschrieben, geschult und wöchentlich kontrolliert (83), verbleiben dennoch, wie in der ACUPRES-Studie, nur in begrenztem Maße objektivierbar und bei potentieller Müdigkeit oder Schmerzen im Bereich der zur Akupressur genutzten Finger teilweise nur eingeschränkt durchführbar. Vorschläge zur besseren Objektivierbarkeit und erleichterten Durchführung der Akupressur mittels Akupressur-Tools, beispielsweise durch Akupressurbänder oder Devices mit Drucksensoren, sind in der Originalpublikation genannt (50, 116, 117).

Hinsichtlich der Planung weiterer Studien ist ein weiterer Aspekt von außerordentlicher Bedeutung: Gegenüber der Akupunkturbehandlung durch ärztliches Personal, bei der die Patient*innen eine Behandlung erhalten, liegt die besondere Herausforderung bei einer an sich selbst durchgeführten Akupressur in der Aufrechterhaltung der Motivation zur Selbstbehandlung der Patient*innen. Die Eigenmotivation und Beharrlichkeit der Teilnehmer*innen der ACUPRES-Studie, die Akupressur nach den Vorgaben durchzuführen, war essentiell für den beobachteten Behandlungserfolg (50). Die in der ACUPRES-Studie beobachtete hohe Adhärenz ist keineswegs selbstverständlich, jedoch ein wichtiger und nicht zu vernachlässigender Bestandteil für die Praxis und für zukünftige Forschung. Im Telefon-Monitoring nach Woche 1 und 3 konnten Fragen und Unsicherheiten geklärt und die Motivation der Patient*innen zur selbst angewandten Körperakupressur durch den Doktoranden deutlich gefördert werden (50). Dennoch ist ein entsprechendes Telefon-Monitoring mit Zeitaufwand und Planungsschwierigkeiten verbunden und ist insbesondere bei Patient*innen, die familiär oder beruflich sehr eingespannt sind, teilweise nicht durchführbar. Für eine Erinnerung an die tägliche Durchführung der Akupressur sowie zur Erreichung einer erhöhten Motivation zur Selbstakupressur konnten sich beispielsweise digitale Anleitungen und Erinnerungen durch Akupressur-Apps als erfolgreich erweisen (118) und sind Bestandteil aktueller Studien (119). Entsprechende Akupressur-Apps könnten unter anderem an die Akupressur sowie an Erscheinungstermine am Studieninstitut erinnern, die tägliche Akupressurdauer- und Frequenz erfassen, Informationen zu den einzelnen Punkten (inklusive Schulungsvideo) enthalten und, sofern datenschutzrechtlich vereinbar, auch die in der ACUPRES-Studie postalisch geschickten Fragebögen zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten digital ersetzen.

Für die Realisierung weiterer qualitativ hochwertiger, confirmatorischer, 3-armiger RCTs bedarf es somit, neben sorgfältiger Planung eines Studien-Designs und der dazugehörigen Methodik unter Vermeidung möglicher Bias-Formen wie Attribution Bias, Performance Bias und Attention Bias sowie Berücksichtigung möglicher Placebo- bzw. Kontexteffekte der Studieninterventionen, geeigneter Verfahren zur verbesserten Integration der Akupressur im Alltag.

5. Schlussfolgerungen

In der ACUPRES-Studie erwies sich die selbst-angewandte Körperakupressur als sicher und gut durchführbar, sie führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der AR-Symptomatik und insbesondere zu einer klinisch relevanten Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Auch konnten durch die Akupressur in der ACUPRES-Studie sowohl die anti-allergische Medikation, als auch damit direkt verbundene Kosten verringert werden. Um die in der ACUPRES-Studie gezeigten Ergebnisse zu bestätigen und spezifische Effekte der Akupressur untersuchen zu können, bedarf es weiterer qualitativ hochwertiger RCTs unter Einbeziehung einer Sham-Akupressur Gruppe mit einer ausreichenden, auf einer soliden Fallzahlschätzung basierenden Fallzahl, unter Berücksichtigung der Praktikabilität und Integrität der Akupressur in den Alltag. Die Ergebnisse der ACUPRES-Studie liefern einen wertvollen Beitrag zur Machbarkeit und Evidenz von Akupressur bei AR und sind unter anderem hierbei für die Fallzahlschätzung zukünftiger confirmatorischer Studien von großer Bedeutung.

Literaturverzeichnis

1. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nwacheta LC. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):S1-43.
2. Akhouri S, House SA. Allergic Rhinitis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
3. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S3-S.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160.
5. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, Melén E, Palomares O, Scadding GK, Togias A, Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):95.
6. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, Cardell LO, Cullinan P, Demoly P, Descatha A, Fonseca J, Haahtela T, Hellings PW, Jamart J, Jantunen J, Kalayci Ö, Price D, Samolinski B, Sastre J, Tian L, Valero AL, Zhang X, Bousquet J. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1274-86.e9.
7. Zuberbier T, Lötvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy.* 2014;69(10):1275-9.
8. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, Dávila I, Fernández-Parra B, Ibáñez MDP, Lluch-Bernal M, Matheu V, Rondón C, Sánchez MC, Valero A. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy.* 2017;72(6):959-66.
9. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):51.
10. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, Durham SR, Farooque S, Jones N, Leech S, Nasser SM, Powell R, Roberts G, Rotiroti

- G, Simpson A, Smith H, Clark AT. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-89.
11. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-22.
 12. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
 13. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Werninghaus G, Wahn U, Ring J. Leitlinie der DGAI: Allergische Rhinokonjunktivitis. *Allergo J*. 2003;12:182-94.
 14. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit. Klimawandel und Pollenallergien. 2021 [https://www.bmu.de/themen/gesundheits-chemikalien/gesundheitsforschung/gesundheitsforschung-im-klimawandel/klimawandel-und-pollenallergien](https://www.bmu.de/themen/gesundheit-chemikalien/gesundheitsforschung/gesundheitsforschung-im-klimawandel/klimawandel-und-pollenallergien). Accessed July 1, 2021.
 15. Reimer N, Staud T. Deutschland 2050. Wie der Klimawandel unser Leben verändern wird: KiWi-Paperback; 2021. 348 p.
 16. Latvala J, von Hertzen L, Lindholm H, Haahtela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *Bmj*. 2005;330(7501):1186-7.
 17. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998;351(9106):862-6.
 18. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2226-35.
 19. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):698-706.
 20. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D, Walker SM, Clark AT, Dixon TA, Jolles SR, Siddique N, Cullinan P, Howarth PH, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):19-42.
 21. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, Malo JL, Perfetti L, Quirce S, Walusiak J, Castano R, Pala G, Gautrin D, De Groot H, Folletti I, Yacoub MR, Siracusa A. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res*. 2009;10(1):16.
 22. Bourdin A, Gras D, Vachier I, Chanez P. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax*. 2009;64(11):999-1004.
 23. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, Helmer Q, Tillander A, Ullemar V, van Dongen J, Lu Y, Rüschenhoff F, Esparza-Gordillo J, Medway CW, Mountjoy E, Burrows K, Hummel O, Grosche S, Brumpton BM, Witte JS, Hottenga JJ, Willemsen G, Zheng J, Rodríguez E, Hotze M, Franke A, Revez JA, Beesley J, Matheson MC, Dharmage SC, Bain LM, Fritsche LG, Gabrielsen ME, Balliu B, Nielsen JB, Zhou W, Hveem K, Langhammer A, Holmen OL, Løset M, Abecasis GR, Willer CJ, Arnold A, Homuth G, Schmidt CO, Thompson PJ, Martin NG, Duffy DL, Novak N, Schulz H, Karrasch S, Gieger C, Strauch K, Melles RB, Hinds DA, Hübner N, Weidinger S, Magnusson PKE, Jansen R, Jorgenson E, Lee YA, Boomsma DI, Almquist C, Karlsson R, Koppelman GH, Paternoster L. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017;49(12):1752-7.
 24. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma*. 2006;43(1):1-7.

25. Yang S, Wu J, Zhang Q, Li X, Liu D, Zeng B, Gao H, Yan X, Zhong Z. Catgut Implantation at Acupoint Reduces Immune Reaction in a Rat Model of Allergic Rhinitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:7629239.
26. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2, Supplement 2):S103-S15.
27. Palomares Ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, Prieto L, Pérez de Llano L, Leonart M, Domingo C, Nieto A. *divergEnt*: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
28. Heppt W, Dinh QT, Cryer A, Zweng M, Noga O, Peiser C, Melvan M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA. Phenotypic alteration of neuropeptide-containing nerve fibres in seasonal intermittent allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(7):1105-10.
29. Anotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, Passalacqua G, Savi E, Ebo D, Gómez RM, Luengo Sánchez O, Oppenheimer JJ, Jensen-Jarolim E, Fischer DA, Haahtela T, Antila M, Bousquet JJ, Cardona V, Chiang WC, Demoly PM, DuBuske LM, Ferrer Puga M, Gerth van Wijk R, González Díaz SN, Gonzalez-Estrada A, Jares E, Kalpaklioglu AF, Kase Tanno L, Kowalski ML, Ledford DK, Monge Ortega OP, Morais Almeida M, Pfaar O, Poulsen LK, Pawankar R, Renz HE, Romano AG, Rosário Filho NA, Rosenwasser L, Sánchez Borges MA, Scala E, Senna GE, Sisul JC, Tang MLK, Thong BY, Valenta R, Wood RA, Zuberbier T. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100080.
30. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müskén H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie*. 2011;65(8):484-95.
31. Deckers J, Lambrecht BN, Hammad H. How a farming environment protects from atopy. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:163-9.
32. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Gandhi S, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda A, Wasserman S, Schünemann HJ, Brożek JL. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016;9:10.
33. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1).
34. Klimek L, Sperl A. Allergische Rhinitis: Der Trend geht zu topischen Therapeutika. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(40):[18].
35. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate ST, Zuberbier T. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-66.
36. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
37. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*. 2006;27(2):413-26.
38. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, Buhl R, Casper I, Chaker A, Czech W, Fischer J, Fuchs T, Gerstlauer M, Hörmann K, Jakob T, Jung K, Kopp MV, Mahler V, Merk H, Mülleneisen N, Nemat K, Rabe U, Ring J, Saloga J, Schlenter W, Schmidt-Weber C, Seyfarth H, Sperl A, Spindler T, Staubach P, Strieth S,

- Treudler R, Vogelberg C, Wallrafen A, Wehrmann W, Wrede H, Zuberbier T, Bedbrook A, Canonica GW, Cardona V, Casale TB, Czarlewski W, Fokkens WJ, Hamelmann E, Hellings PW, Jutel M, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Papadopoulos NG, Toppila-Salmi S, Werfel T, Bousquet J. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo Journal International*. 2019;28(7):255-76.
39. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(2):160-70.
40. Wallace DV, Dykewicz MS. Seasonal Allergic Rhinitis: A focused systematic review and practice parameter update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):286-94.
41. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, Sacks H. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-73.
42. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG, Tsiligianni I, Agache I, Anto JM, Bachert C, Bedbrook A, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Bosse I, Brozek J, Calderon MA, Canonica GW, Caraballo L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Chu D, Costa E, Cruz AA, Czarlewski W, Durham SR, Du Toit G, Dykewicz M, Ebisawa M, Fauquert JL, Fernandez-Rivas M, Fokkens WJ, Fonseca J, Fontaine JF, Gerth van Wijk R, Haahtela T, Halcken S, Hellings PW, Ierodiakonou D, Inuma T, Ivancevich JC, Jacobsen L, Jutel M, Kaidashev I, Khaitov M, Kalayci O, Kleine Tebbe J, Klimek L, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, La Grutta S, Larenas-Linemann D, Lau S, Laune D, Le L, Lodrup Carlsen K, Lourenço O, Malling HJ, Marien G, Menditto E, Mercier G, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Okamoto Y, Pajno GB, Park HS, Panzner P, Passalacqua G, Pham-Thi N, Roberts G, Pawankar R, Rolland C, Rosario N, Ryan D, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Scadding G, Shamji MH, Sheikh A, Sturm GJ, Todo Bom A, Toppila-Salmi S, Valentin-Rostan M, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Wahn U, Walker S, Wallace D, Wasserman S, Yorgancioglu A, Zuberbier T. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(11):2087-102.
43. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1177-200.
44. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S306-13.
45. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto M, Otsuka T, Murata T, Nakao Y, Kanazawa C, Nagakura H, Okawa T, Nakano K, Hisamitsu M, Kaneko S, Konno A. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(3):177-88.
46. Gotoh M, Yonekura S, Imai T, Kaneko S, Horikawa E, Konno A, Okamoto Y, Okubo K. Long-Term Efficacy and Dose-Finding Trial of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy Tablet. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1287-97.e8.
47. Krouse HJ, Krouse JH. Complementary therapeutic practices in patients with chronic sinusitis. *Clin Excell Nurse Pract*. 1999;3(6):346-52.
48. Schäfer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J. Alternative medicine in allergies - prevalence, patterns of use, and costs. *Allergy*. 2002;57(8):694-700.
49. Cheng L, Chen J, Fu Q, He S, Li H, Liu Z, Tan G, Tao Z, Wang D, Wen W, Xu R, Xu Y, Yang Q, Zhang C, Zhang G, Zhang R, Zhang Y, Zhou B, Zhu D, Chen L, Cui X, Deng Y, Guo Z, Huang Z, Huang Z, Li H, Li J, Li W, Li Y, Xi L, Lou H, Lu M, Ouyang Y, Shi W, Tao X, Tian H, Wang C, Wang M, Wang N, Wang X, Xie H, Yu S, Zhao R, Zheng

- M, Zhou H, Zhu L, Zhang L. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):300-53.
50. Israel L, Rotter G, Förster-Ruhrmann U, Hummelsberger J, Nögel R, Michalsen A, Tissen-Diabaté T, Binting S, Reinhold T, Ortiz M, Brinkhaus B. Acupressure in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled exploratory trial. *Chin Med.* 2021;16(1):137.
51. Zhuang Y, Xing JJ, Li J, Zeng BY, Liang FR. History of acupuncture research. *Int Rev Neurobiol.* 2013;111:1-23.
52. Kwok DWY. Joseph Needham. *Science in Traditional China: A Comparative Perspective.* Cambridge: Harvard University Press or Chinese University Press, Hong Kong. 1981. Pp. x, 134. \$12.50. *The American Historical Review.* 1982;87(5):1441-.
53. Beal MW. Acupuncture and acupressure. Applications to women's reproductive health care. *J Nurse Midwifery.* 1999;44(3):217-30.
54. 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.
55. Xue CC, Zhang AL, Zhang CS, DaCosta C, Story DF, Thien FC. Acupuncture for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):317-24.e1.
56. Ng DK, Chow PY, Ming SP, Hong SH, Lau S, Tse D, Kwong WK, Wong MF, Wong WH, Fu YM, Kwok KL, Li H, Ho JC. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acupuncture for the treatment of childhood persistent allergic rhinitis. *Pediatrics.* 2004;114(5):1242-7.
57. Luo D, Wang X, He J. A comparison between acute pressure block of the sciatic nerve and acupressure: methodology, analgesia, and mechanism involved. *J Pain Res.* 2013;6:589-93.
58. Mehta P, Dhapte V, Kadam S, Dhapte V. Contemporary acupressure therapy: Adroit cure for painless recovery of therapeutic ailments. *J Tradit Complement Med.* 2016;7(2):251-63.
59. Miao J, Liu X, Wu C, Kong H, Xie W, Liu K. Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud.* 2017;70:27-37.
60. Ünülü M, Kaya N. The Effect of Neiguan Point (P6) Acupressure With Wristband on Postoperative Nausea, Vomiting, and Comfort Level: A Randomized Controlled Study. *J Perianesth Nurs.* 2018;33(6):915-27.
61. Yang J, Jiang Y, Chen Y, Sun M, Chen J, Zheng Q, Liang FR. Acupressure the PC6 point for alleviating postoperative nausea and vomiting: A systematic review protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(33):e16857.
62. Gharloghi S, Torkzahrani S, Akbarzadeh AR, Heshmat R. The effects of acupressure on severity of primary dysmenorrhea. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:137-42.
63. Zick SM, Alrawi S, Merel G, Burris B, Sen A, Litzinger A, Harris RE. Relaxation acupressure reduces persistent cancer-related fatigue. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011.
64. Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):Cd002962.
65. Zhang CS, Xia J, Zhang AL, Yang AW, Thien F, Li Y, Wu D, Cai J, DaCosta C, Xue CC. Ear Acupressure for Perennial Allergic Rhinitis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2014;28(4):e152-e7.

66. Zhong J, Liu S, Lai D, Lu T, Shen Y, Gong Q, Li P, Zhang Q. Ear Acupressure for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021;2021:6699749.
67. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with allergic rhinitis: a pragmatic randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(5):535-43.
68. Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kohnen R, Seufert J, Hempen CH, Leonhardy H, Nögel R, Joos S, Hahn E, Schuppan D. Acupuncture and Chinese herbal medicine in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized-controlled clinical trial. *Allergy*. 2004;59(9):953-60.
69. 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.
70. Feng S, Han M, Fan Y, Yang G, Liao Z, Liao W, Li H. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(1):57-62.
71. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364-9.
72. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Gräve M, Hultsch T, Wahn U. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):274-80.
73. Grouin JM, Vicaut E, Devillier P. Comparison of scores associating symptoms and rescue medication use for evaluating the efficacy of allergy immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: results from five trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):254-63.
74. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, Merk H, Olze H, Schlenter W, Stock P, Ring J, Wagenmann M, Wehrmann W, Mösges R, Pfaar O. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16-24.
75. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):881-8.
76. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, Dykewicz MS, Fineman SM, Lee RE, Li JT, Portnoy JM, Schuller DE, Lang D, Tilles SA. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):105-14.
77. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):682-8.e6.
78. Kröz M, Feder G, von Laue H, Zerm R, Reif M, Girke M, Matthes H, Gutenbrunner C, Heckmann C. Validation of a questionnaire measuring the regulation of autonomic function. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:26.

79. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med.* 1995;41(10):1359-66.
80. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, Kroenke K, Wolinsky FD. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health Serv Res.* 2005;40(2):577-91.
81. Kristoffersen AE, Stub T, Salamonsen A, Musial F, Hamberg K. Gender differences in prevalence and associations for use of CAM in a large population study. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:463.
82. Bishop FL, Lewith GT. Who Uses CAM? A Narrative Review of Demographic Characteristics and Health Factors Associated with CAM Use. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7(1):11-28.
83. Liang Y, Lenon GB, Li M, Yang AWH. Feasibility of self-administered acupressure for allergic rhinitis: a pilot randomized controlled trial and lessons learnt for future studies. *Acupunct Med.* 2022;40(2):142-51.
84. Irnich D, Beyer A. [Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia]. *Schmerz.* 2002;16(2):93-102.
85. Hsiu H, Hsu WC, Chen BH, Hsu CL. Differences in the microcirculatory effects of local skin surface contact pressure stimulation between acupoints and nonacupoints: possible relevance to acupressure. *Physiol Meas.* 2010;31(6):829-41.
86. Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I. Acupressure at the Meridian Acupoint Xiyangguan (GB33) Influences Near-Infrared Spectroscopic Parameters (Regional Oxygen Saturation) in Deeper Tissue of the Knee in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:370341.
87. Liang Y, Lenon GB, Yang AWH. Acupressure for respiratory allergic diseases: a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med.* 2017;35(6):413-20.
88. Yung TY, Zhang H, Tang LC, Zhang L, Law CO, Tam WM, Chan CW, Chen HC, Lee MH, Ziea TC, Ng FL, Lin ZX. Acupuncture and herbal moxibustion for the treatment of 'BiQiu' (allergic rhinitis symptoms) in a Hong Kong Chinese medicine clinic: a randomized controlled trial. *Chin Med.* 2019;14:50.
89. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, Israel E, Kaptchuk TJ. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(2):119-26.
90. Takeuchi H, Jawad MS, Eccles R. The effects of nasal massage of the "yingxiang" acupuncture point on nasal airway resistance and sensation of nasal airflow in patients with nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol.* 1999;13(2):77-9.
91. Heffler E, Brussino L, Del Giacco S, Paoletti G, Minciullo PL, Varricchi G, Scadding G, Malvezzi L, De Virgilio A, Spriano G, Puggioni F, Fornero M, Rolla G, Canonica GW. New drugs in early-stage clinical trials for allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(3):267-73.
92. KBV - Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätssicherung der Akupunktur. 2022 https://www.kbv.de/html/themen_1125.php. Accessed February 12, 2022.
93. Liang Y, Lenon GB, Yang AWH. Self-administered acupressure for allergic rhinitis: study protocol for a randomized, single-blind, non-specific controlled, parallel trial. *Trials.* 2019;20(1):382.
94. Ferrari L, Broughton N. Possible mechanism(s) for acupressure PONV prophylaxis. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):677-8.
95. 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.
96. Pfab F, Hammes M, Bäcker M, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Tölle 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.
97. Carlsson CP, Wallengren J. Therapeutic and experimental therapeutic studies on acupuncture and itch: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(9):1013-6.
98. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003;12(2):59-69.
99. Li AH, Zhang JM, Xie YK. Human acupuncture points mapped in rats are associated with excitable muscle/skin-nerve complexes with enriched nerve endings. *Brain Res.* 2004;1012(1-2):154-9.
100. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, Maeda Y, Nierhaus T, Liang F, Witt CM. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI--a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One.* 2012;7(4):e32960.
101. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage.* 2009;47(3):1077-85.
102. Lin WC, Yeh CH, Chien LC, Morone NE, Glick RM, Albers KM. The Anti-Inflammatory Actions of Auricular Point Acupressure for Chronic Low Back Pain. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:103570.
103. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Churchill DL, Howe AK. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol.* 2006;207(3):767-74.
104. Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJ, Moore CI, Kennedy DN, Rosen BR, Kwong KK. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp.* 2000;9(1):13-25.
105. Liu J-H, Gu J-W, Hu Q, Yue G-L, Liu L, Tu X, He C-S, Du J-P. Effect of catgut implantation at "Yingxiang"(LI20) on lower airway remodeling in allergic rhinitis rats. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research / [Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian jii].* 2020;45:461-7.
106. Liang FH, Hou XR, Li LH, Liang X, Lu YW, Yang H, Zhang Y. [Acupoint Injection at "Yingxiang"(LI 20) and "Yintang"(GV 29) May Relieve Nasal Allergic Symptoms Possibly by Down-regulating Expression of Histamine Receptor H 1 and H 4 in Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2018;43(4):231-5.
107. Zhao L, Liu L, Xu X, Qu Z, Zhu Y, Li Z, Zhao J, Wang L, Jing X, Li B. Electroacupuncture Inhibits Hyperalgesia by Alleviating Inflammatory Factors in a Rat Model of Migraine. *J Pain Res.* 2020;13:75-86.
108. Kagitani F, Uchida S, Hotta H. Afferent nerve fibers and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010;157(1-2):2-8.
109. Sarin S, Udem B, Sanico A, Toghiani A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):999-1016.
110. Chen J, Larson ED, Anderson CB, Agarwal P, Frank DN, Kinnamon SC, Ramakrishnan VR. Expression of Bitter Taste Receptors and Solitary Chemosensory Cell Markers in the Human Sinonasal Cavity. *Chem Senses.* 2019;44(7):483-95.
111. Mosimann BL, White MV, Hohman RJ, Goldrich MS, Kaulbach HC, Kaliner MA. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase

- in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(1 Pt 1):95-104.
112. Udem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1521-34.
113. Shin W. The effect of convalescent meridian acupressure after exercise on stress hormones and lactic acid concentration changes. *J Exerc Rehabil.* 2013;9(2):331-5.
114. Maa SH, Wang CH, Hsu KH, Lin HC, Yee B, Macdonald K, Abraham I. Acupressure improves the weaning indices of tidal volumes and rapid shallow breathing index in stable coma patients receiving mechanical ventilation: randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:723128.
115. Tan JY, Suen LK, Wang T, Molassiotis A. Sham Acupressure Controls Used in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Critique. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132989.
116. Nordio M, Romanelli F. Efficacy of wrists overnight compression (HT 7 point) on insomniacs: possible role of melatonin? *Minerva Med.* 2008;99(6):539-47.
117. Peoples AR, Culakova E, Heckler CE, Shayne M, O'Connor TL, Kirshner JJ, Bushnow PW, Morrow GR, Roscoe JA. Positive effects of acupressure bands combined with relaxation music/instructions on patients most at risk for chemotherapy-induced nausea. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4597-605.
118. Suen L, Wang W, Cheng KKY, Chua MCH, Yeung JWF, Koh WK, Yeung SKW, Ho JYS. Self-Administered Auricular Acupressure Integrated With a Smartphone App for Weight Reduction: Randomized Feasibility Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(5):e14386.
119. Hu W, Ying X, Sun J, Fan B, Guo R. Self-administered acupressure for chronic severe functional constipation: A study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(25):e26349.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lukas Friedemann Israel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Wirksamkeit und Machbarkeit von Körperakupressur bei Heuschnupfen – eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie - Effectiveness and Feasibility of Body Acupressure in Seasonal Allergic Rhinitis – a Randomized Controlled Exploratory Study* 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/innen 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 der Erstbetreuerin, 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 Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Lukas Friedemann Israel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Israel L, Rotter G, Förster-Ruhrmann U, Hummelsberger J, Nögel R, Michalsen A, Tissen-Diabaté T, Binting S, Reinhold T, Ortiz M, Brinkhaus B. Acupressure in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled exploratory trial. *Chinese Medicine*. 2021

Beitrag im Einzelnen: Ich, Lukas Friedemann Israel, war unter der Leitung von Dr. Miriam Ortiz und Prof. Dr. Benno Brinkhaus maßgeblich an der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der *Studie Acupressure in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled exploratory trial* beteiligt. Dies beinhaltete die Bewerbung der Studie, die Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen, die Durchführung der Einschlusstelefonscreenings, die Planung und Durchführung der Einschlussuntersuchungen, die Akupressurschulungen, sowie die quantitative Datenerhebung im Rahmen der Einschlussuntersuchungen und des Telefonmonitorings. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte maßgeblich in enger Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Benno Brinkhaus, Frau Dr. Miriam Ortiz, Frau Dr. Gabriele Rotter und Frau Tissen-Diabaté, M.sc unter Mitwirkung der weiteren Co-Autorinnen und Autoren. Unter der Leitung von Frau Dr. Miriam Ortiz war ich federführend für die Konzeption und Erstellung der ersten kompletten Version des Manuskripts, einschließlich aller Tabellen und Abbildungen zuständig. Während des Veröffentlichungsprozesses war ich für die weiteren Überarbeitungen verantwortlich, die in Abstimmung mit den Co-Autorinnen und -Autoren durchgeführt wurden.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020**

Selected Editions: SCIE, SSCI

Selected Categories: **“INTEGRATIVE and COMPLEMENTARY MEDICINE”**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 29 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Journal of Ginseng Research	3,121	6.060	0.002710
2	Chinese Medicine	1,925	5.455	0.001700
3	PHYTOMEDICINE	15,074	5.340	0.009700
4	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	4,572	4.667	0.003020
5	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY	45,538	4.360	0.019390
6	BMC Complementary and Alternative Medicine	14,616	3.659	0.013490
7	PLANTA MEDICA	15,387	3.352	0.004390
8	INTEGRATIVE CANCER THERAPIES	2,626	3.279	0.002610
9	Journal of Integrative Medicine-JIM	1,244	3.034	0.001330
10	Journal of Herbal Medicine	787	3.032	0.000760
11	Chinese Journal of Natural Medicines	2,816	3.000	0.002520
12	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine	22,221	2.629	0.017090

13	JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE	5,856	2.579	0.003650
14	COMPLEMENTARY THERAPIES IN MEDICINE	4,403	2.446	0.004480
14	Complementary Therapies in Clinical Practice	2,275	2.446	0.002700
16	Integrative Medicine Research	931	2.368	0.001180
17	Acupuncture in Medicine	1,579	2.267	0.001270
18	Chinese Journal of Integrative Medicine	2,875	1.978	0.002130
19	Explore-The Journal of Science and Healing	1,075	1.775	0.001010
20	Homeopathy	588	1.444	0.000270
21	JOURNAL OF MANIPULATIVE AND PHYSIOLOGICAL THERAPEUTICS	3,239	1.437	0.001830
22	European Journal of Integrative Medicine	1,301	1.314	0.001470
23	ALTERNATIVE THERAPIES IN HEALTH AND MEDICINE	1,372	1.305	0.000740
24	Complementary Medicine Research	190	1.211	0.000270
25	Holistic Nursing Practice	923	1.000	0.000680
26	Boletin Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas	452	0.905	0.000270
27	Journal of Traditional Chinese Medicine	2,096	0.848	0.001250
28	ACUPUNCTURE & ELECTRO- THERAPEUTICS RESEARCH	177	0.143	0.000020
29	BMC Complementary Medicine and Therapies	241	Not Available	0.000000


Druckexemplar(e) der Publikation(en)

RESEARCH

Open Access



Acupressure in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled exploratory trial

Lukas Israel¹, Gabriele Rotter¹, Ulrike Förster-Ruhrmann², Josef Hummelsberger³, Rainer Nögel³, Andreas Michalsen¹, Tatjana Tissen-Diabaté¹, Sylvia Binting¹, Thomas Reinhold¹, Miriam Ortiz^{1*†}  and Benno Brinkhaus^{1†}

Abstract

Background: Acupuncture has shown beneficial effects for seasonal allergic rhinitis (SAR); however, it is time and cost intensive. We investigated feasibility and effects of self-administered body acupressure as a self-care technique that stimulates acupuncture points with manual pressure in SAR patients.

Methods: We conducted a two-armed randomized controlled exploratory trial to compare effects of self-administered acupressure over 4 weeks at five acupuncture points plus rescue medication (RM) with cetirizine compared to RM alone in SAR patients. Among other outcome parameters, we assessed disease-related quality of life (Rhinitis Quality of Life Questionnaire [RQLQ]), overall SAR symptoms by a visual analogue scale (VAS) and a rescue medication score (RMS) after 4 and 8 weeks.

Results: Forty-one SAR patients (mean age 38.5 ± 10.0 years, $n = 21$, 51.2% women) were randomized. Compared to RM alone ($n = 21$), acupressure plus RM ($n = 20$) was associated with relevant improvements after 4 weeks, shown by the difference between groups in adjusted means of RQLQ: -0.9 points (95% CI -1.6 to -0.2 ; $p = 0.011$) and VAS overall SAR symptoms: -21.6 mm (95% CI -36.3 to -6.8 ; $p = 0.005$). The RMS was lower in the acupressure group than in the control group: 1.9 points (95% CI -3.8 to -0.1 ; $p = 0.120$). Group differences decreased slightly until week 8. The acupressure was feasible and safe.

Conclusion: Results of this exploratory study indicate that self-applied acupressure is feasible, may improve disease-specific quality of life and reduce disease-related symptoms as well as anti-allergic medication intake in SAR patients. High-quality confirmatory studies including a sham-control group are needed in the future.

Trial registration DRKS-ID: DRKS00014310. Date of registration in DRKS: 2018/04/24. Investigator sponsored/initiated trial (IST/IIT): yes. Ethics approval/approval of the ethics committee: Approved (leading) Ethics Committee No. EA1/033/18, Ethik-Kommission der Charité -Universitätsmedizin Berlin. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00014310

Keywords: Acupressure, Chinese medicine, Rhinitis quality of life, Seasonal allergic rhinitis

*Correspondence: miriam.ortiz@charite.de

†Miriam Ortiz and Benno Brinkhaus contributed equally to this work

¹Institute of Social Medicine, Epidemiology, and Health Economics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

Background

Allergic rhinitis, in its intermittent and perennial forms (traditionally termed seasonal and perennial) is a highly prevalent disease [1] that affects up to 30% of Europeans [2] and 12–30% of US Americans [3]. It is a high-cost



medical condition that, in the United States, results in expenditures of a minimum of \$11.2 billion US annually [4]. Although prevention strategies have been defined [5] and consensus therapy guidelines have been implemented [6, 7], many patients fail to obtain full symptom relief [8], and up to 20% of individuals with allergic rhinitis remain highly impaired [9]. Therefore, many patients use complementary medicine treatments, such as acupuncture, to improve seasonal allergic rhinitis (SAR) symptoms, and acupuncture is often used in Germany (17% lifetime prevalence) for SAR conditions [10, 11]. Previous trials have shown that acupuncture can lead to improvements in disease-specific quality of life by reducing SAR symptoms as well as a reduction in anti-allergic medication [12, 13]. Therefore, acupuncture has been recommended as an optional treatment in the new clinical practice guidelines developed by the American Academy of Otolaryngology [7].

Similarly, acupressure has been a legitimate component of Chinese medicine (CM) since its inception and represents a non-invasive manipulation technique in which manual pressure is used to stimulate acupuncture points along meridians on the body or ear [14]. Compared to massage therapy (MT) which is applied on less specific parts of the body to soften tissue and reduce pain, acupressure within the practice of CM stimulates biologically active points and can help reduce concentrations of stress hormones [15, 16]. Acupressure has shown therapeutic effects for patients with perennial allergic rhinitis (ear acupressure), chemotherapy-induced nausea and vomiting, primary dysmenorrhoea and cancer-related fatigue as well as for the induction of labour (body acupressure) [17–21]. A systematic review of four randomized controlled trials (RCTs) ($n = 160$) in patients with allergic rhinitis or asthma suggested that acupressure leads to better symptom alleviation than 1% ephedrine nasal drops plus thermal therapy [22].

Because acupuncture has shown positive effects for SAR, we hypothesized that self-administered acupressure represents a potential therapeutic and cost-effective option for SAR patients. Therefore, the aim of the study was to investigate the feasibility and effects of self-administered acupressure of the body (acupressure) in patients with SAR.

Methods

Design

In this two-armed, controlled exploratory prospective trial, we randomized SAR patients to an acupressure plus rescue medication (RM) group (acupressure group) or RM alone group (control group). In the acupressure group, acupressure was self-administered daily over 4 weeks, in addition to RM. After 4 weeks, patients

could opt to continue the acupressure until the end of week 8. The control group received RM alone. All patients received follow-up until week 8. After completing the 8-week study period, the control group was given the option to receive acupressure training (waiting list design) (Additional file 1).

The trial was conducted at the Charité outpatient clinic for Complementary and Integrative Medicine in Berlin during the birch and grass pollen season in 2018 and in 2019. All study patients were informed individually about the study by the study physician, and they provided written informed consent. After completing the trial, all patients received 30€ as reimbursement for costs due to study participation (e.g., travel expenses).

To generate the randomization schedule, we used SAS 9.4 (Copyright 2002–2012 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Patients were registered and then randomized in a 1:1 allocation ratio by a computer-generated randomization process in the study centre. The allocation was performed in the study centre by a study nurse at Charité – Universitätsmedizin, Berlin and was concealed. The study physician was informed about the randomization result using consecutive numbering codes for each patient. Personal data were saved in a Microsoft Access database.

Study patients

Patients were recruited mainly by subway advertisements, digital media, posters and flyers at the University Campus of the Charité in Berlin Mitte. The inclusion criteria were as follows: age 18 to 60 years; a diagnosis of SAR with a symptom duration of at least two years; IgE positivity to grass and birch pollen determined by either a skin-prick test or a RAST-resp. CAP-test; moderate to severe SAR symptom severity during the previous year and during the last 7 days, each defined as symptom severity rated between 30 and 70 mm on a visual analogue scale (VAS, 0–100 mm, 0 = no symptoms 100 = worst/maximal symptoms); and indication for oral intake of antihistamines and/or cortisone as anti-allergic treatment. The main exclusion criteria were perennial AR, chronic rhinosinusitis, allergic asthma and/or moderate to severe atopic dermatitis, other pulmonary diseases, autoimmune disorders whose symptoms resembled SAR, severe acute and/or chronic diseases, specific immunotherapy during the duration of the study, pregnancy or breastfeeding and acupuncture treatment or the use of any complementary medicine for SAR during the duration of the study.

Study intervention acupressure

Following a modified consensus Delphi approach, four experienced CM experts from two German medical

acupuncture societies developed the standardized acupressure procedure for this trial. This included the choice of five acupressure points acupoints LI-4, LI-11, LI-20, Gb-20 and Ex-HN 3 (Yintang) as well as the duration, frequency and intensity of acupressure. According to CM theories, all five points represent effective tools to treat SAR. LI-4 (Hegu) is essential to move Qi and improve blood circulation and, like other acupoints, it expels wind which includes allergic diseases such as SAR in Western medicine [23]. It has been shown that LI-4 may lead to improvement of respiratory function [24]. LI-11 clears heat, reduces itch and is known for its immune modulating and anti-inflammatory effects [23]. LI-20 liberates the nose and lungs [23] and may have, like Ex-HN 3 (Yintang), positive effects on pathological airway remodelling [25]. Ex-HN 3 (Yintang) reduces wind and is used for nasal discomfort such as allergic rhinitis, obstruction and sinusitis [23]. Gb-20 distributes wind, clears heat and is used for all forms of headache as well as infections of the upper airway [23]. It may have analgesic effects by decreasing the number of mast cells and macrophages [26]. Each patient assigned to the acupressure group received individual acupressure training lasting 20–30 min. This included an introduction to CM and a thorough demonstration of the acupressure points and technique, including the exact pressure to apply. In addition, detailed instructions in written form and video for domestic use were given by a study physician qualified in CM. During the 4-week acupressure period, patients were required to apply acupressure daily at all five determined points for a minimum of 20 min per day. They were permitted to choose either two daily sessions of 10 min or one session of 20 min (Table 1).

Oral cetirizine 10 mg (maximum two times daily) and an oral corticoid (prednisolone 5 mg, which is no longer recommended, if cetirizine alone did not adequately control SAR symptoms) were provided on demand as RMs for both groups. No other RM was used.

Outcome measurements

After the baseline assessment, outcomes were measured after 4 and 8 weeks with standardized questionnaires (RQLQ, Short Form-36 [SF-36], Trait-Havelhöher Konstitutionsfragebogen [T-HKF]) and weekly with standardized patient diaries (RMS, RQLQ week 2, VAS overall SAR symptoms, Total Nasal Symptom Severity [TNSS] and Total Non-Nasal Symptom severity [TNNSS]) (Additional file 1).

The validated RQLQ assesses disease-specific quality of life, including functional (physical, emotional and social) problems that are troublesome to adults with SAR, on a range of 0–6 points. The RQLQ contains seven domains (activity limitation, sleep problems,

general discomforts, practical problems, nose and eye symptoms, and emotional function) with 28 items that are equally weighted and expressed as a score ranked from 0 (no impairment) to 6 (severe impairment). Lower values indicate better status. An average change in RQLQ score of 0.5 per domain and for the total score has been defined as the minimum clinically important difference (MCID) [27].

We rated the intake of anti-allergic drugs using the validated RMS (range 0–3) from weeks 1 to 4 and in week 8. The RMS comprises the daily mean SAR medication usage, in which the medication is evaluated by a point system ranging from 0 to 3 (no rhinitis medication [0 points]; cetirizine, 10 mg/d [1 point]; cetirizine, 20 mg/d [2 points]; oral steroid for SAR [3 points]). The point value of each day is represented only by the drug with the highest point value [28, 29].

Overall SAR symptom severity was assessed and rated on a validated VAS (0 mm = no symptoms to 100 mm = worst symptoms) [30]. Based on a strong correlation between the RQLQ and the VAS and a corresponding RQLQ MCID of 0.5 points, a change of 23 mm in the VAS was considered clinically important [31].

To assess the severity of patients' nasal and non-nasal symptoms, we evaluated four nasal symptoms (sneezing, rhinorrhoea, nasal congestion, and nasal itching) and four non-nasal symptoms (eye itching, watery eyes, palatine itching, ear itching) using a four-point Likert scale that ranged from "no symptoms" [0 points] to "severe symptoms" [3 points]. Values were summed up to a maximum score of 12 points for the TNSS resp. TNNSS [32]. According to Meltzer et al., a threshold of 3.6 points on a TNSS scale of 0–12 or a 30% difference in maximum TNSS change from baseline was recommended by the Agency for Healthcare Research and Quality to define an MCID [33]. The German version has not been validated.

The validated T-HKF consists of 18 items and three subscales (orthostatic-circulatory, rest/activity and digestive regulation), allowing the evaluation of autonomous functions (e.g., vertigo, thermoregulation), including chronobiological aspects. The results range from 18 points (low autonomous regulation) to 54 points (high autonomous regulation). Higher values indicate less impairment [34].

To assess the validated health-related quality of life, we used the SF-36 (range 0–100, MCID 5 points) [35]. It consists of 36 questions with two sum scores (physical and mental) and eight health-related domains (vitality, physical function, physical pain, role [physical and emotional], social functioning, mental well-being, and general health perception). Higher values indicate better quality of life [36].

Table 1 Acupressure points and application modes

Point	Mode 1		Mode 2
	Session 1 (10 min)	Session 2 (10 min)	One session (20 min)
Ex-HN 3 (<i>Yintang</i>)	2 min	2 min	4 min
LI-4 (<i>Hegu</i>)	Right hand 2 min	Left hand 2 min	Each side 2 min
LI-11 (<i>Quchi</i>)	Right arm 2 min	Left arm 2 min	Each side 2 min
LI-20 (<i>Yingxiang</i>)	Bilateral 2 min	Bilateral 2 min	Bilateral 4 min
Gb-20 (<i>Fengchi</i>)	Bilateral 2 min	Bilateral 2 min	Bilateral 4 min

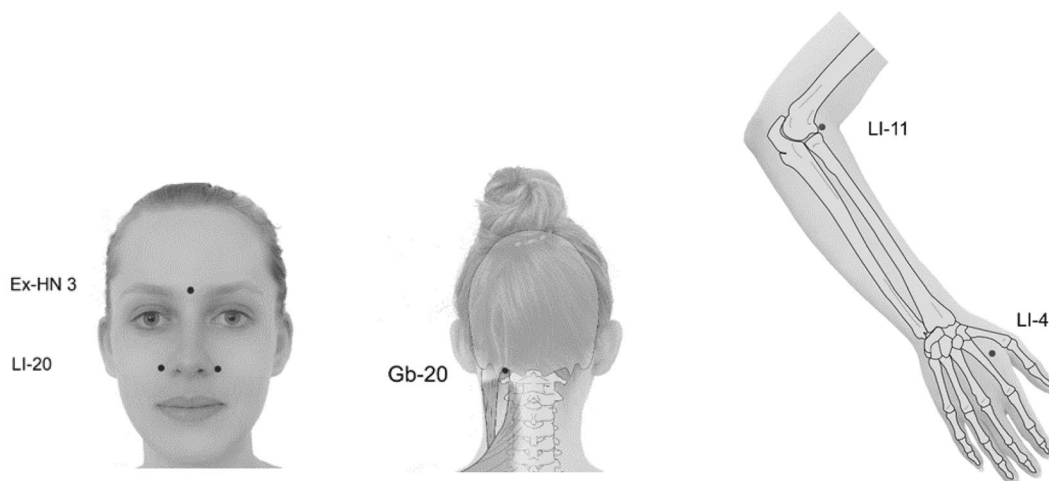
Ex-HN 3: extraordinary point 3 (hall of impressions)

LI-20: large intestine 20 (receiving fragrance)

LI-11: large intestine 11 (pool at the bend)

LI-4: large intestine 4 (junction valley)

Gb-20: gallbladder 20 (wind pool)



Images published with the kind permission of AKUDEX, Kevin Hua

Further assessments

Therapy-related adverse events (AEs) and the feasibility, intensity and frequency of acupressure were assessed with patients’ diaries during the first 4 weeks and at week 8. In addition, standardized questions about the acupressure modality (which points, frequency, etc.), perceived effectiveness of acupressure regarding SAR, feasibility, safety and the potential need for further training were included in the 5- to 10-min telephone interviews after weeks 1 and 3.

To assess the health-economic aspect of acupressure, we investigated the direct costs due to RM use between weeks 1 and 4 in both groups as an additional outcome. The self-reported amount of RM use was monetarily assessed by using net cost per daily dose published by the Scientific Institute of the AOK (WIdO) [37].

Statistical analysis

We determined the sample size primarily by considering logistics. We assumed that 20–30 patients per group (40–60 patients in total) were adequate to assess the feasibility and preliminary effect estimates of the acupressure. This sample size allowed a post hoc determination of moderate to large effects (effect size [Cohen’s d] 0.65–0.75, alpha 5%, 2-sided, assuming a power of 80% and performing a t-test) for the RQLQ.

Analysis was carried out based on the full analysis set (FAS) following an intention-to-treat principle with all randomized patients. Patients were evaluated according to their randomization assignment (independent of the performed acupressure). Missing data were not replaced. All data were analysed descriptively for each group and the whole study population. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare continuous groups on

follow-up measures with the respective baseline value, if existing, as a covariate. The results from ANCOVA are presented as adjusted means, 95% CIs and 2-sided p-values for group differences. Confidence intervals and (2-sided) p-values were interpreted exploratively. Binary outcomes (RQLQ responder analysis) were analysed using logistic regression with the baseline value as a covariate. The outcome RMS was evaluated descriptively due to the special measurement structure. In a post hoc analysis, we calculated the effect size based on adjusted means (Cohen's *d*) for the RQLQ outcome after week 4 [38]. Since no baseline value existed to adjust for RM costs, an unpaired t-test analysis without baseline adjustment was performed for group comparisons. Due to the skewed distribution of cost variables, the corresponding p-value was based on 1000 mean bootstrap samples. Statistical analysis was performed with R (version 3.6.3) [39] and SPSS (version 26).

Results

In total, 503 SAR patients were screened by telephone by the study staff; 66 met the criteria for an initial visit. After carefully checking the patients to ensure they met the inclusion and exclusion criteria, 41 patients were enrolled ($n=14$ between April and June in 2018; $n=27$ between April and July in 2019) and assigned to the acupuncture group ($n=20$) or the control group ($n=21$). We registered four dropouts after inclusion in the study: two in the acupuncture group (one in week 4 and one in week 8) and two in the control group before week 4 (Fig. 1).

Overall, baseline characteristics were comparable between groups. Fifty-one percent of the study population ($n=21$ [$n=10$ acupuncture group, $n=11$ control group]) had used anti-allergic medication over 14 days prior to baseline. Antihistamines were used most frequently (71%, $n=15$ [$n=9$ acupuncture group, $n=6$ control group]), followed by cromoglicic acid (14%, $n=3$ [$n=2$ acupuncture group, $n=1$ control group]) and nasal cortisone spray ($n=1$; control group). None of the patients had used oral corticoids. Baseline data for the RQLQ, VAS overall SAR symptoms, TNSS and TNNSS showed comparable severity in both groups (Table 2).

Acupuncture was shown to be easily carried out and integrated into daily routines after a thorough introduction and training. Most patients (68%) preferred a single 20-min session daily, whereas 32% applied two or more sessions of 10 min daily. The individual daily acupuncture duration was 16 min on average (16.9 min in week 1 and 16.1 min in week 4). Altogether, 9 patients (47%) reported initial problems and difficulties regarding the acupuncture technique.

To harmonize the way of reporting and for clarity, we decided to only show values at baseline, in weeks

4 and 8 in the figures. We found a noticeable decrease in the RQLQ total score in both groups over the study period (Table 3 and Fig. 2). However, after week 4, the group difference in adjusted means reached 0.9 points (CI 95%, -1.6 to -0.2 ; $p=0.011$) in favour of the acupuncture group and thus reached the MCID of 0.5 points. The RQLQ responder rates reached 82.4% in the acupuncture group versus 36.8% in the control group (Fig. 3). The effect size for the RQLQ total score based on adjusted means showed overall high values [$d=0.9$] (Table 3). The highest effect sizes after 4 weeks were found for the RQLQ domains sleep [$d=1.1$], emotional function [$d=1.0$] and nasal score [$d=0.9$].

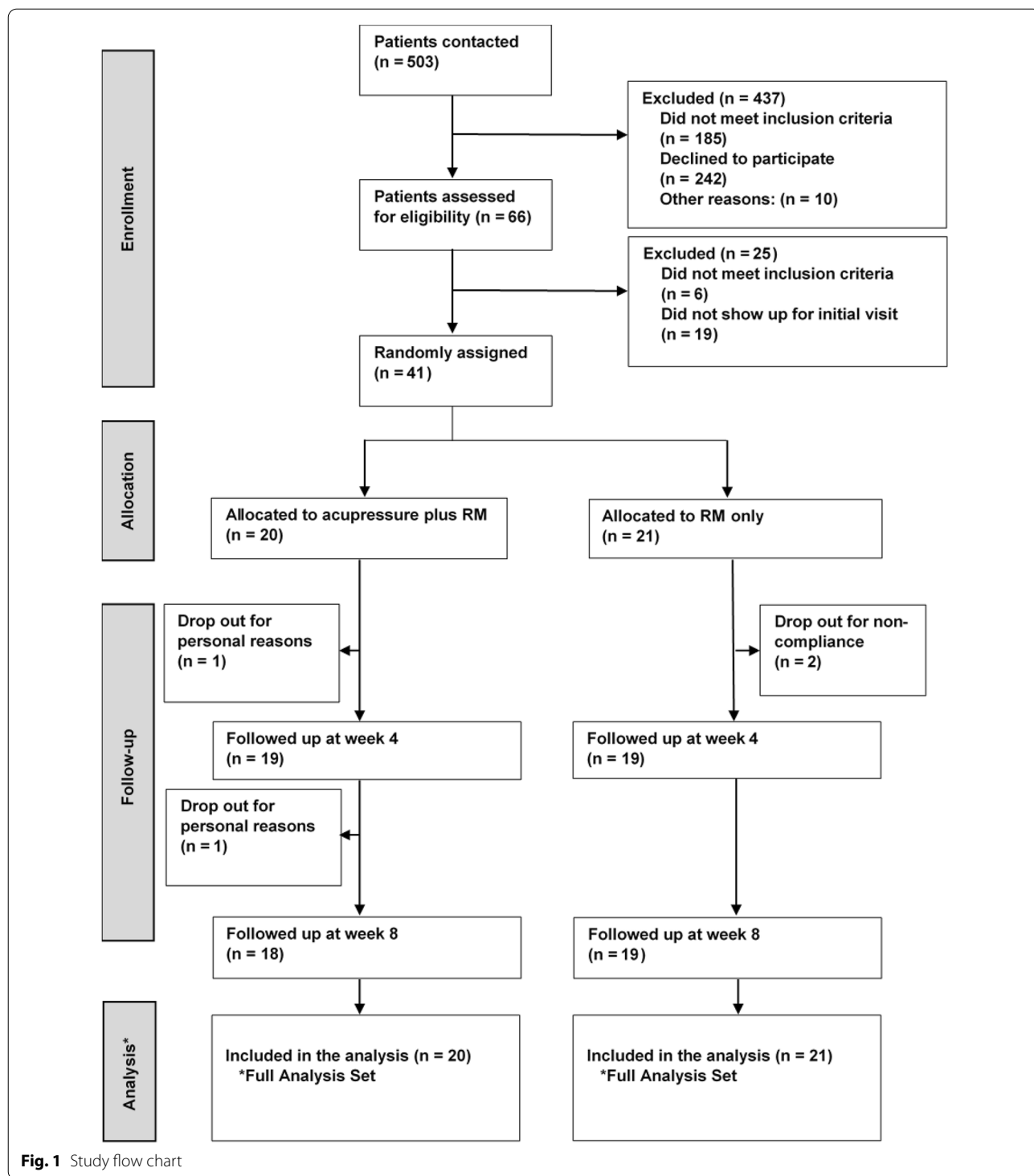
The VAS for overall SAR symptoms, the TNSS and the TNNSS showed lower values in the acupuncture group than the control group and highlighted differences between groups in favour of the acupuncture group after week 4: VAS -21.6 mm (95% CI -36.3 to -6.8 ; $p=0.005$); TNSS -2.3 points (95% CI -3.7 to -0.8 ; $p=0.003$); and TNNSS -1.4 points (CI 95% -2.6 to -0.2 ; $p=0.026$) (Table 3 and Figs. 4, 5). The T-HKF total score and SF-36 showed only minor or no differences between groups (Table 3).

After week 4, the acupuncture group showed a lower RMS than the control group (mean RMS 0.1 ± 0.3 vs. 2.0 ± 3.8 , group difference of adjusted means of 1.9 points, CI 95% -3.8 to -0.1 ; $p=0.120$) (Table 3). During the 4-week intervention period, RM was used by 36% (week 1) to 11% (week 4) of the patients in the acupuncture group and by 47% (week 1) to 37% (week 4) of the patients in the control group. In week 8, none of the patients in the acupuncture group used RM, while 22% of the patients in the control group still did.

After 4 weeks, 76% of the patients considered the acupuncture "effective" or "very effective", and 88% were very satisfied or satisfied with the acupuncture. Those estimations persisted until week 8.

No serious AEs were observed during the entire study period. According to the patients' diaries, 3 (16%) patients in the acupuncture group recorded therapy-related minor AEs (nausea [$n=2$] and mild pain at the acupuncture points [$n=3$]), which did not necessitate therapeutic intervention.

Although RM is well established and comparably inexpensive, the health-economic analysis of the direct weekly costs of RM showed noticeable differences between groups. Over the course of the study, we assessed mean direct costs of 0.14 € per week/per person in the acupuncture group and 0.90 € per week/per person in the control group ($p=0.044$; 1.05 € vs. 0.34 € in week 1, 1.14 € vs. 0.04€ in week 4 and 0.52 € vs. 0.00 € in week 8, in favour of the acupuncture group).



Discussion

The results of this exploratory study indicate that self-applied acupressure is feasible and may improve disease-specific quality of life and reduce disease-related symptoms as well as anti-allergic medication intake

in SAR patients. In addition, self-applied acupressure showed high overall adherence and a good safety profile.

To the best of our knowledge, our study is the first exploratory RCT on SAR that compares self-applied acupressure to RM alone using outcome parameters that

Table 2 Baseline characteristics

	All patients (n = 41)	Acupressure (n = 20)	Control (n = 21)
Mean age (SD), y	38.5 (10.0)	38.6 (10.6)	38.4 (9.7)
Female, n (%)	21.0 (51.2)	9.0 (45.0)	12.0 (57.1)
Mean BMI (SD), kg/m ²	23.6 (4.2)	24.1 (4.7)	23.2 (3.7)
Mean duration of SAR (SD), y	21.2 (9.6)	22.8 (10.0)	19.7 (9.2)
Mean time since first diagnosis (SD), y	16.6 (9.6)	16.6 (9.6)	16.6 (9.9)
Allergy			
To birch and grass only, n (%)	12 (29.3)	9 (45.0)	3 (14.3)
To birch, grass and others, n (%)	29 (70.7)	11 (55.0)	18 (85.7)
Confirmation of allergy			
Prick test, n (%)	39 (95.1)	19 (95.0)	20 (95.2)
IgE/RAST test, n (%)	4 (9.8)	1 (5.0)	3 (14.3)
Therapy			
Prior desensitisation, n (%)	23 (56.1)	14 (70.0)	9 (42.9)
CAM use ever before, n (%)	19 (46.3)	11 (55.0)	8 (30.1)
Prior acupuncture treatment, n (%)	20 (48.8)	10 (50.0)	10 (47.6)
For SAR, n (%)	7 (17.0)	2 (10.0)	5 (23.8)
For other diagnosis, n (%)	13 (31.7)	8 (40.0)	5 (23.8)
Prior acupressure treatment, n (%)	3 (7.3)	2 (10.0)	1 (4.8)
For SAR, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
For other diagnosis, n (%)	3 (7.3)	2 (10.0)	1 (4.8)
Outcome parameters			
Mean RQLQ overall score (SD) ^a	2.4 (0.9)	2.5 (0.8)	2.3 (1.0)
Mean VAS score (SD), mm ^a	51.1 (12.2)	50.5 (11.3)	51.6 (13.3)
Symptom severity score			
Mean TNSS/nasal score (SD) ^a	7.1 (2.1)	7.1 (2.1)	7.1 (2.2)
Mean TNNSS/non-nasal score (SD) ^a	3.7 (2.3)	4.1 (2.8)	3.3 (1.7)
Mean SF-36 score			
Physical health, mean (SD) ^b	49.3 (6.3)	48.7 (5.8)	49 (6.8)
Mental health, mean (SD) ^b	47.9 (8.1)	47.0 (7.7)	48.8 (8.7)
Mean T-HKF score			
Autonomic functioning, total, mean (SD)	41.8 (3.9)	40.5 (4.1)	43 (3.3)
Acupressure considered effective, n (%)	35 (75.0)	17 (85.0)	18 (85.7)
Expectation of significant recovery, n (%)	19 (46.3)	10 (50.0)	9 (42.9)
Years of recruitment, n (%)			
2018, n (%)	14 (34.1)	4 (20.0)	10 (47.6)
2019, n (%)	27 (65.9)	16 (80.0)	11 (55.0)

BMI body mass index, CAM complementary and alternative medicine, RQLQ Rhinitis Quality of Life Questionnaire, SAR seasonal allergic rhinitis, SF-36 Short form-36 Health Survey, VAS visual analog scale for overall SAR symptoms, TNSS total nasal symptom severity, TNNSS total non-nasal symptom severity, y years

^a Lower value indicates better status

^b Higher value indicates better status

have been utilized in previous large high-quality trials on acupuncture in SAR [13, 22, 40]. The strength of this trial included an adapted consensus Delphi approach with CM experts to select acupressure points that were highly standardized in regard to the location, duration, frequency and intensity of the acupressure intervention. In addition, acupressure was easily applicable, as only five points were used, and patients were able to apply

acupressure regardless of their location. Patients were instructed and motivated thoroughly through a teaching session, a manual session and a DVD with details on the acupressure technique. Throughout patients' diaries, telephone calls and questionnaires, we ensured adherence to the intervention by assessing the correct acupressure modality frequently and systematically. Patient compliance was high, and overall AEs remained low. Allowing

Table 3 Outcome measurements

Outcome	N ^a	Adjusted means (95% CI)			P value
		Acupressure	Control	Difference between groups Acupressure vs. control	
RQLQ total score (0–6) ^b (MCID 0.5)					
After 2 weeks	38	1.4 (1.1 to 1.7)	1.7 (1.4 to 2.0)	– 0.3 (– 0.8 to 0.1)	0.133
After 4 weeks	36	1.0 (0.5 to 1.5)	1.9 (1.4 to 2.3)	– 0.9 (– 1.6 to – 0.2)	0.011
After 8 weeks	35	0.7 (0.3 to 1.1)	1.2 (0.8 to 1.6)	– 0.5 (– 1.1 to 0.1)	0.113
RMS (0–3) ^{b,d}					
After 4 weeks	37	0.1 (– 1.1 to 1.3)	2.0 (0.7 to 3.3)	– 1.9 (– 3.8 to – 0.1)	0.120
After 8 weeks	35	0.0 (– 1.5 to 2.0)	1.8 (0.4 to 3.0)	– 1.8 (– 4.0 to 0.3)	0.080
VAS score (0–100) mm ^b					
After 2 weeks	38	36.5 (27.2 to 45.9)	39.0 (29.7 to 48.3)	– 2.5 (– 15.7 to 10.7)	0.708
After 4 weeks	38	20.0 (9.6 to 30.4)	41.6 (31.2 to 52.0)	– 21.6 (– 36.3 to – 6.8)	0.005
After 8 weeks	33	16.7 (5.0 to 28.4)	31.3 (19.3 to 43.4)	– 14.6 (– 31.4 to 2.1)	0.085
TNSS (0–12) ^b					
After 2 weeks	38	4.3 (3.3 to 5.3)	5.2 (4.2 to 6.2)	– 0.8 (– 2.2 to 0.6)	0.231
After 4 weeks	38	3.0 (2.0 to 4.0)	5.3 (4.2 to 6.3)	– 2.3 (– 3.7 to – 0.8)	0.003
After 8 weeks	34	2.1 (0.9 to 3.3)	4.1 (3.0 to 5.3)	– 2.0 (– 3.7 to – 0.4)	0.019
TNNSS (0–12) ^b					
After 2 weeks	38	1.7 (1.0 to 2.5)	2.7 (2.0 to 3.5)	– 1.0 (– 2.1 to 0.1)	0.076
After 4 weeks	38	1.2 (0.3 to 2.1)	2.6 (1.8 to 3.5)	– 1.4 (– 2.6 to – 0.2)	0.026
After 8 weeks	33	1.1 (0.2 to 1.9)	1.9 (1.1 to 2.7)	– 0.9 (– 2.0 to 0.3)	0.137
THK-F (18–54) ^c autonomic functioning					
After 4 weeks	36	41.5 (40.2 to 42.8)	40.9 (39.7 to 42.1)	0.6 (– 1.2 to 2.4)	0.505
After 8 weeks	35	41.9 (40.6 to 43.3)	41.3 (40.0 to 42.7)	0.6 (– 1.3 to 2.6)	0.527
SF-36 (0–100) ^c Phys. component					
After 4 weeks	36	55.5 (52.8 to 58.1)	51.7 (49.2 to 54.2)	3.8 (0.2 to 7.4)	0.041
After 8 weeks	35	53.9 (51.7 to 56.0)	53.5 (51.4 to 55.6)	0.3 (– 2.7 to 3.4)	0.818
SF-36 (0–100) ^c mental component					
After 4 weeks	36	47.2 (42.8 to 51.6)	48.6 (44.4 to 52.7)	– 1.4 (– 7.5 to 4.7)	0.649
After 8 weeks	35	48.7 (44.6 to 52.8)	50.8 (46.8 to 54.8)	– 2.1 (– 7.9 to 3.6)	0.457
Outcome	N ^a	RQLQ-related Outcomes			P value
		Acupressure	Control	Difference between groups Acupressure vs. control	
RQLQ responder rates (%) ^c					
After week 4	36	82.4	36.8	45.6	
RQLQ effect size ^{c,e}					
After week 4	36		0.9		
After week 8	35		0.6		

RQLQ Rhinitis Quality of Life Questionnaire, RMS rescue medication score, non-adjusted means, VAS visual analog scale for overall SAR symptoms, TNSS total nasal symptom score, TNNSS total non-nasal symptom score, THK-F trait-constitution questionnaire of Havelhöhe, SF-36 Short form-36 Health Survey, MCID minimal clinically important difference

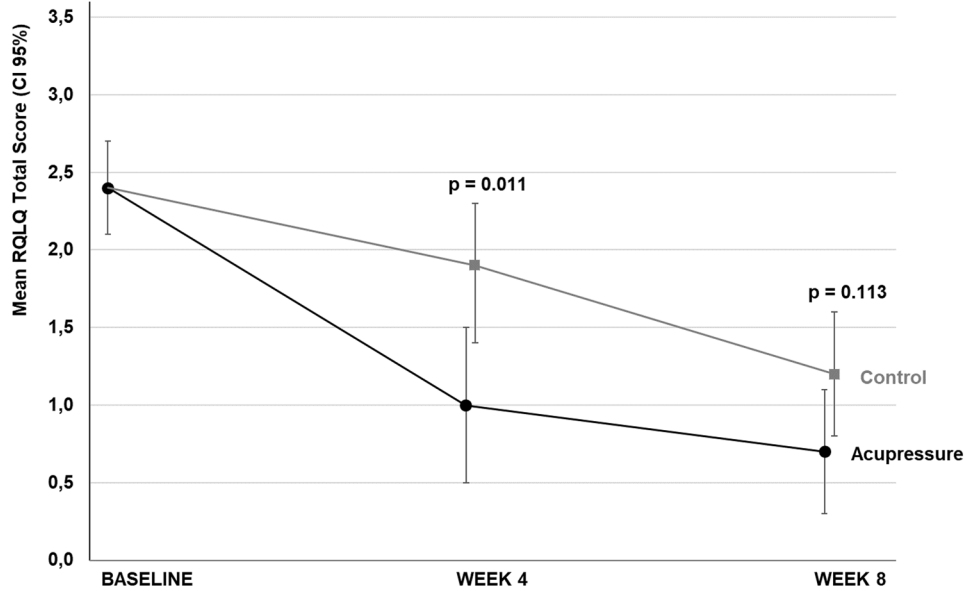
^a Number shown is the number of randomly assigned patients, analysed numbers vary because of missings

^b Lower values indicate better status

^c Higher values indicate better status

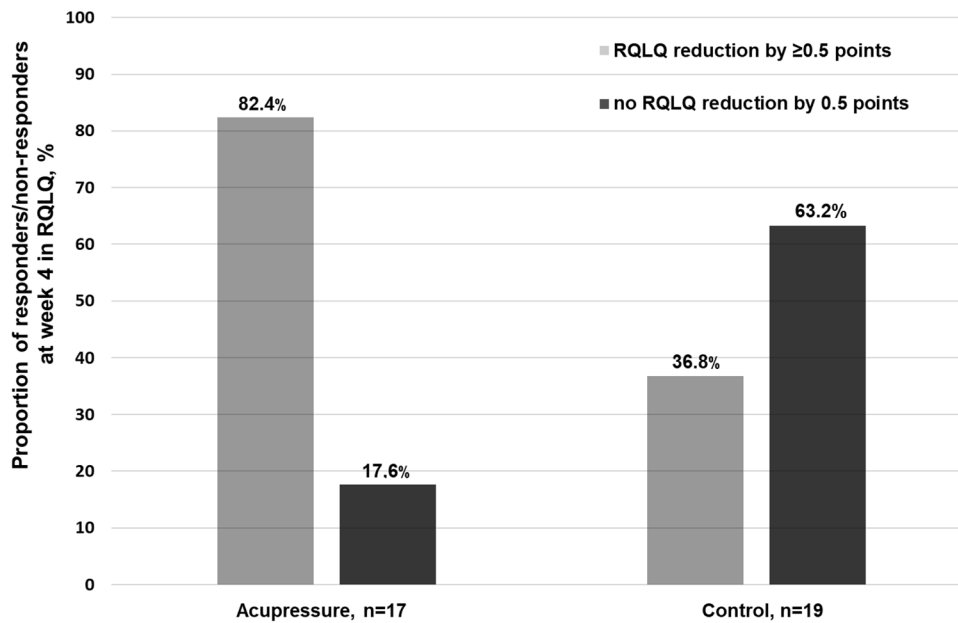
^d Without baseline-adjustment

^e Effect size based on adjusted means



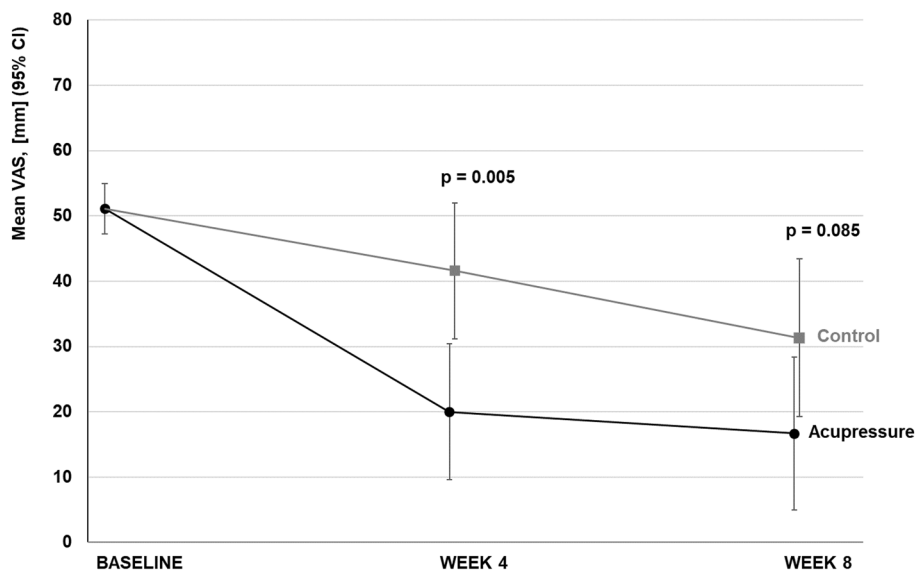
RQLQ = Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. Adjusted means with 95% confidence intervals. Lower values indicate better status.

Fig. 2 RQLQ Total Score at baseline, in weeks 4 and 8. RQLQ Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. Adjusted means with 95% confidence intervals. Lower values indicate better status



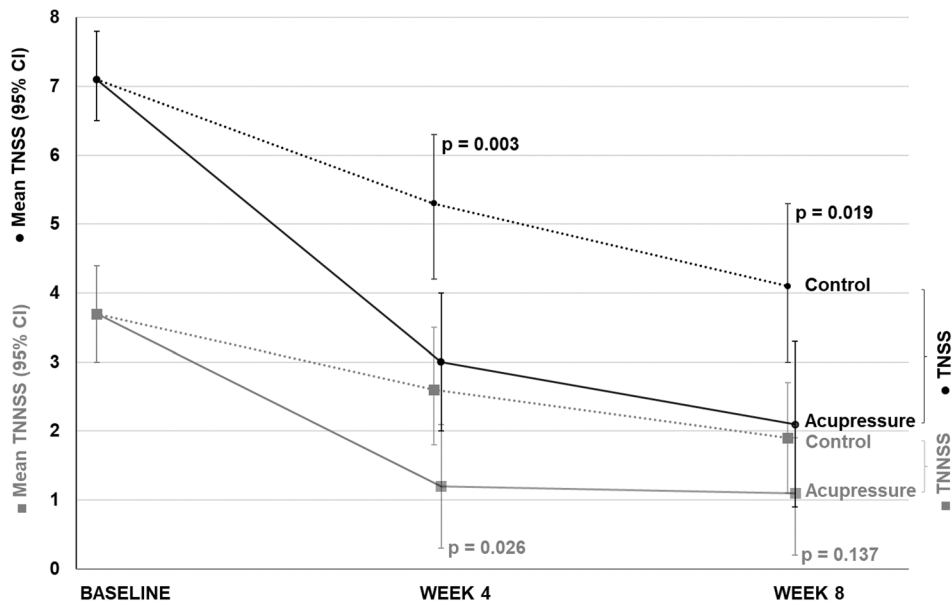
RQLQ = Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. MCID = minimal clinically important difference.

Fig. 3 RQLQ responder vs. non-responder in week 4 (reduction of RQLQ Score at a MCID of 0.5 points). RQLQ Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, MCID minimal clinically important difference



VAS = Visual Analogue Scale [mm] for overall SAR symptoms. Adjusted means with 95% confidence intervals. Lower values indicate better status.

Fig. 4 VAS overall SAR symptoms at baseline, in weeks 4 and 8. VAS Visual Analogue Scale (mm) for overall SAR symptoms. Adjusted means with 95% confidence intervals. Lower values indicate better status



TNSS = Total nasal symptom severity score; TNNSS = Total non-nasal symptom severity score. Adjusted means with 95% confidence intervals. Lower values indicate better status.

Fig. 5 TNSS and TNNSS at baseline, in weeks 4 and 8. TNSS total nasal symptom severity score, TNNSS total non-nasal symptom severity score. Adjusted means with 95% confidence intervals. Lower values indicate better status

the patients a self-treatment saved therapeutic costs [4, 41] and certainly strengthened their self-efficacy and autonomy, which may be a crucial effect of the intervention [42].

The main limitation of this exploratory trial is the use of a waiting list design, with the use of RM in both groups but a lack of a control intervention. Furthermore, the difference in doctor-patient interaction in terms of frequency and time (two telephone calls and an approximately one-hour longer contact in the acupressure group) between the groups entails a limitation for the impact on the results. Thus, these aspects should be balanced between groups when planning confirmative trials with active or sham controls [43]. In addition, we did not establish blinding in our study, which would have further reduced the risk of bias, e.g., performance bias. A single blinding would have been possible with an adequate sham procedure at non-acupuncture points or with using acupressure devices (e.g. bands) which apply pressure with a predetermined force instead of manual pressure [44–46]. A double-blind protocol may be realizable using only videos to demonstrate the real and sham acupressure points, however the study doctor's control of the acupressure technique and assurance of safety would be limited. Therefore, the acupressure procedure in our study could only be standardized and controlled to a certain extent since it was self-applied by the patients at home. Finally, to minimize possible improper operations and reduce the risk of excessive pressure, an acupressure device with a pressure sensor showing the exact acupressure applied could be used [45, 46].

To date, research on the specific effects of acupressure is limited [47], while for acupuncture, it is assumed that only approximately one-third of the effect is due to specific needle location and needling techniques (e.g., “de-qi” feeling), and two-thirds of the effects are nonspecific (e.g., physiological effects due to skin contact and psychological effects due to increased awareness, continuity, beliefs in the treatment, doctor-patient relationships) [48–50]. Assuming that there are also nonspecific effects of acupressure due to the grade of attention, the doctor-patient time and positive expectations regarding acupressure, we can speculate that unspecific effects played an important role in our study and therefore affected our results to a certain extent. Because we only assessed patient-related outcome parameters, which are highly subjective and subject to placebo effects, our results are potentially unreliable to a certain extent [51]. Nevertheless, “placebo effects can be clinically meaningful” [51] and therefore crucial for improving patients' quality of life.

Because scientific evidence for acupressure in SAR is limited [22], we compared acupressure to larger trials

on acupuncture, such as the ACUSAR trial. This trial was a three-armed RCT (n=422; acupuncture plus RM [n=212], sham acupuncture plus RM [n=102] or RM alone [n=108]) that assessed the effects of 12 acupuncture sessions on disease-related quality of life and symptoms as well as RM use in SAR patients for 8 weeks [13]. While baseline values for the RQLQ and VAS overall SAR symptoms were comparable between ACUSAR and our study, we found much lower RQLQ values for acupressure in our study than acupuncture in ACUSAR at week 8, while group differences within the studies (acupressure versus control, acupuncture versus control) remained comparable. A meta-analysis of 13 trials on SAR and perennial allergic rhinitis with acupuncture interventions of 4 to 10 weeks duration (n=2365) as well as a recent two-armed RCT (n=175) on 12 acupressure sessions over 4 weeks in SAR patients showed RQLQ values comparable to our results regarding differences between groups when compared to standard care or waiting lists [12, 52]. Results of a large 3-armed pragmatic partly randomized trial in 5237 allergic rhinitis patients compared two randomized arms including acupuncture plus routine care (n=487) and routine care only (n=494) to one non-randomized arm with acupuncture plus routine care (n=4256) and showed comparable response rates for disease-specific quality of life to acupressure after 3 months as found in our study after 2 months. Group differences in nasal and non-nasal symptom severity scores were most noticeable after week 4 and were comparable to a three-armed multicentre RCT in 238 patients, including active acupuncture, sham acupuncture and a waiting list control on acupuncture in allergic rhinitis patients [40].

In our study, nasal symptoms improved more under acupressure than non-nasal symptoms, which may be related to the choice of acupressure points. While LI 20 is indicated and often used to relieve nasal symptoms in acupuncture, Ex-HN 3 (Yintang) is also used to treat discomfort of the nose and, less specifically, to treat eye discomfort in general [23]. In addition to the effects within the CM system (mobilization of qi, expelling of wind, immune modulating and anti-inflammatory effects) [23], potential mechanisms of action such as reduction of pathological airway remodelling, downregulation of H1 and H4 receptor proteins and analgesic effects have been recently shown for acupoints LI 4, LI20, Ex-HN 3 (Yintang) and Gb20 [24–26, 53]. The greater decrease in RM intake in the acupressure group may be due to a stronger symptom alleviation through the acupressure or due to the possible motivation in the acupressure group to address symptoms with acupressure rather than with anti-allergic drugs. However, reduced RM intake

decreases the risk of potential anti-allergic drug-related AEs [54], which could have a considerable positive impact on disease-related quality of life.

Although the daily costs of anti-allergic drugs (RM) in our study remained generally low, the costs of RM in the acupressure group were six times lower than those in the control group, which demonstrates the health-economic potential of acupressure in SAR.

To date, the physiology and mechanism of the effect of acupressure are largely unexplored, whereas the possible effects of acupuncture within the central nervous system and allergen response on a molecular level have been demonstrated in several studies [55–58]. Research on the structure of acupuncture points (APs) indicates a strong concentration of terminal nerve fibres of type A β , A δ and C at the sites of an AP or along the meridians [59], whose stimulation could trigger neurological and molecular responses [60–62] and may mediate the expression of inflammatory cytokines and neuropeptides [63]. For acupuncture, it is assumed that needle rotation leads to the stretching of fibroblasts, which triggers mechano-sensory signal transduction, resulting in neuromodulation [64]. Acupressure does not penetrate the skin, but as it has a mechanical impact on a larger area, it might stimulate all three fibres, particularly the free ending A δ fibres, which are cold and pressure sensitive, and the C fibres, which are sensitive to heat and responsive to histamine-induced itch [65]. Stimulating these nerve endings could lead to pain inhibition mechanisms and reduce itching, the main symptom in SAR [61]. Studies have shown that acupressure can modulate blood circulation on the body surface and significantly increase regional oxygen saturation compared to acupressure on non-acupoints [66, 67]. Taken together, we assume that the mechanisms of acupressure might pertain to immunological and neurological functions [61]. However, further experimental research is required to understand the underlying mechanisms of acupressure.

Conclusion

The results of this exploratory study indicate that self-applied acupressure is feasible and may improve disease-specific quality of life and reduce disease-related symptoms as well as anti-allergic medication intake in SAR patients. In addition, acupressure was relatively safe and reduced costs for anti-allergic medications. The overall and specific effects of acupressure in SAR should be investigated in further high-quality confirmatory studies that include a sham-control group.

Abbreviations

AEs: Adverse events; ANCOVA: Analysis of covariance; CM: Chinese medicine; Ex-HN 3: Extraordinary point; FAS: Full analysis set; LI-20: Large intestine-20;

MCID: Minimal clinically important difference; MT: Massage therapy; RCT: Randomized controlled trial; RM: Rescue medication; RMS: Rescue Medication Score; RQLQ: Rhinitis Quality of Life Questionnaire; SAR: Seasonal allergic rhinitis; SF-36: Short Form-36; T-HKF: Trait-constitution questionnaire of Havelhöhe; TNSS: Total nasal symptom score; TNNSS: Total non-nasal symptom score.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00536-w>.

Additional file 1. Study design and data assessment schedule.

Acknowledgements

We thank all patients for being part of this study, and we gratefully acknowledge the work of our study nurse Margit Cree and of Anna-Lena Lang.

Authors' contributions

LI, MO and BB participated in developing the study design and protocol. Specific tasks and responsibilities: study concept and general trial coordination (MO, BB), patients' training in acupressure (LI, MO), statistical expertise and analysis (TT-D, SB), data management (SB), drafting of the manuscript (LI, MO), revision of the manuscript (LI, RN, JH, UR-F, TR, GR, SB, TT-D, MO, BB) and overall medical responsibility (BB). All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The study was investigator-initiated by the Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics of the Charité and kindly supported in part by the German acupuncture society Societas Medicinae Sinensis (SMS), Munich, which had no influence on the study design and methodology.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Code availability

Not applicable.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study and its amendments were approved by the local ethics review board and yielded a positive vote (Charité ethics commission, EA1/033/18, 19.03.2018 resp. 07.05.2018) based on the Declaration of Helsinki and ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice. Written informed consent was obtained from all individual patients included in the study.

Consent for publication

All authors have consented to the publication of the manuscript.

Competing interests

Rainer Nögel is a member of the executive board of the SMS. All other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Institute of Social Medicine, Epidemiology, and Health Economics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Germany. ²Department for Otolaryngology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charité Platz 1, 10117 Berlin, Germany. ³Societas Medicinae Sinensis (SMS) e.V. - International Society for Chinese Medicine, Franz-Joseph-Straße 38, 80801 Munich, Germany.

Received: 21 September 2021 Accepted: 10 November 2021

Published online: 18 December 2021

References

- Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and nonallergic rhinitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002;54:1–6.
- Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693–8.
- Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):600–8.
- Blaiss MS. Allergic rhinitis: direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):375–80.
- Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. Allergy prevention. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(9):718–24.
- Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J Int*. 2019;28(7):255–76.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1 Suppl):S1–43.
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):95.
- Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112–22.
- Krouse HJ, Krouse JH. Complementary therapeutic practices in patients with chronic sinusitis. *Clin Excell Nurse Pract*. 1999;3(6):346–52.
- Schäfer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J. Alternative medicine in allergies—prevalence, patterns of use, and costs. *Allergy*. 2002;57(8):694–700.
- Xue CC, Zhang AL, Zhang CS, DaCosta C, Story DF, Thien FC. Acupuncture for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(4):317–24.e1.
- Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM, Roll S, Linde K, Pfaf F, et al. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):225–34.
- Beal MW. Acupuncture and acupressure. Applications to women's reproductive health care. *J Nurse Midwifery*. 1999;44(3):217–30.
- Boguszewski D, Krupiński M, Białoszewski D. Assessment of the effect of Swedish massage and acupressure in rehabilitation of patients with low back pain. Preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2017;19(6):513–21.
- Shin W. The effect of convalescent meridian acupressure after exercise on stress hormones and lactic acid concentration changes. *J Exerc Rehabil*. 2013;9(2):331–5.
- Zhang CS, Xia J, Zhang AL, Yang AW, Thien F, Li Y, et al. Ear acupressure for perennial allergic rhinitis: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(4):e152–7.
- Miao J, Liu X, Wu C, Kong H, Xie W, Liu K. Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud*. 2017;70:27–37.
- Gharloghi S, Torkzahrani S, Akbarzadeh AR, Heshmat R. The effects of acupressure on severity of primary dysmenorrhea. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:137–42.
- Zick SM, Alrawi S, Merel G, Burris B, Sen A, Litzinger A, et al. Relaxation acupressure reduces persistent cancer-related fatigue. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/142913>.
- Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD002962.
- Liang Y, Lenon GB, Yang AWH. Acupressure for respiratory allergic diseases: a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2017;35(6):413–20.
- Lian Y, Chen C, Hammes M, Kolster B. *Bildatlas der Akupunktur - Darstellung der Akupunkturpunkte*. Berlin: KVM - Der Medizinverlag Dr. Kolster Verlags-GmbH; 2013. p. 352.
- Maa SH, Wang CH, Hsu KH, Lin HC, Yee B, Macdonald K, et al. Acupressure improves the weaning indices of tidal volumes and rapid shallow breathing index in stable coma patients receiving mechanical ventilation: randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:723128.
- Liu JH, Gu JW, Hu Q, Yue GL, Liu L, Tu X, et al. Effect of catgut implantation at “Yingxiang” (LI20) on lower airway remodeling in allergic rhinitis rats. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2020;45(6):461–7.
- Zhao L, Liu L, Xu X, Qu Z, Zhu Y, Li Z, et al. Electroacupuncture inhibits hyperalgesia by alleviating inflammatory factors in a rat model of migraine. *J Pain Res*. 2020;13:75–86.
- Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364–9.
- Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):274–80.
- Grouin JM, Vicaut E, Devillier P. Comparison of scores associating symptoms and rescue medication use for evaluating the efficacy of allergy immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: results from five trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):254–63.
- Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: position paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT section, in collaboration with the working group on clinical immunology, allergology and environmental medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16–24.
- Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):881–8.
- Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):105–14.
- Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal clinically important difference (MCID) in allergic rhinitis: agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):682–688.e6.
- Kröz M, Reif M, Pranga D, Zerm R, Schaf F, Baars EW, et al. The questionnaire on autonomic regulation: a useful concept for integrative medicine? *J Integr Med*. 2016;14(5):315–21.
- Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, Kroenke K, Wolinsky FD. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health Serv Res*. 2005;40(2):577–91.
- Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: preliminary results from the IQOLA project. *International quality of life assessment*. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1359–66.
- PharMaAnalyst Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO); 2020.
- Olejnik S, Algina J. Measures of effect size for comparative studies: applications, interpretations, and limitations. *Contemp Educ Psychol*. 2000;25(3):241–86.
- A language and environment for statistical computing Vienna. <https://www.R-project.org/>.
- Choi SM, Park JE, Li SS, Jung H, Zi M, Kim TH, et al. A multicenter, randomized, controlled trial testing the effects of acupuncture on allergic rhinitis. *Allergy*. 2013;68(3):365–74.
- Cardell LO, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15082.
- Bashtian MH, Khadivzadeh T, Aval SB, Esmaily H. Evaluation of acupressure effects on self-efficacy and pregnancy rate in infertile women under in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: a randomized controlled trial. *J Educ Health Promot*. 2018;7:84.
- Tan JY, Suen LK, Wang T, Molassiotis A. Sham acupressure controls used in randomized controlled trials: a systematic review and critique. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132989.
- Nordio M, Romanelli F. Efficacy of wrists overnight compression (HT 7 point) on insomniacs: possible role of melatonin? *Minerva Med*. 2008;99(6):539–47.

45. Mehta P, Dhapte V, Kadam S, Dhapte V. Contemporary acupressure therapy: adroit cure for painless recovery of therapeutic ailments. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(2):251–63.
46. Zhang S, Zhu Q, Zhan C, Cheng W, Mingfang X, Fang M, et al. Acupressure therapy and Liu Zi Jue Qigong for pulmonary function and quality of life in patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):751.
47. Liang Y, Lenon GB, Yang AWH. Self-administered acupressure for allergic rhinitis: study protocol for a randomized, single-blind, non-specific controlled, parallel trial. *Trials.* 2019;20(1):382.
48. Irnich D, Salih N, Offenbächer M, Fleckenstein J. Is sham laser a valid control for acupuncture trials? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:485945.
49. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain.* 2007;128(3):264–71.
50. Paterson C, Britten N. The patient's experience of holistic care: insights from acupuncture research. *Chronic Illn.* 2008;4(4):264–77.
51. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(2):119–26.
52. Feng S, Han M, Fan Y, Yang G, Liao Z, Liao W, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):57–62.
53. Liang FH, Hou XR, Li LH, Liang X, Lu YW, Yang H, et al. Acupoint Injection at "Yingxiang"(LI 20) and "Yintang"(GV 29) may relieve nasal allergic symptoms possibly by down-regulating expression of histamine receptor H 1 and H 4 in nasal mucosa of allergic rhinitis rats. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2018;43(4):231–5.
54. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459–66.
55. Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, et al. 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.
56. Pfab F, Hammes M, Bäcker M, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Tölle TR, et al. Preventive effect of acupuncture on histamine-induced itch: a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1386–8.
57. Carlsson CP, Wallengren J. Therapeutic and experimental therapeutic studies on acupuncture and itch: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(9):1013–6.
58. Zijlstra FJ, van den Berg-de Li, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediat Inflamm.* 2003;12(2):59–69.
59. Li AH, Zhang JM, Xie YK. Human acupuncture points mapped in rats are associated with excitable muscle/skin-nerve complexes with enriched nerve endings. *Brain Res.* 2004;1012(1–2):154–9.
60. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, et al. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI—a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e32960.
61. Irnich D, Beyer A. Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia. *Schmerz.* 2002;16(2):93–102.
62. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage.* 2009;47(3):1077–85.
63. Lin WC, Yeh CH, Chien LC, Morone NE, Glick RM, Albers KM. The anti-inflammatory actions of auricular point acupressure for chronic low back pain. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:103570.
64. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Churchill DL, Howe AK. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol.* 2006;207(3):767–74.
65. Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S. *Taschenlehrbuch Physiologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 880.
66. Hsiu H, Hsu WC, Chen BH, Hsu CL. Differences in the microcirculatory effects of local skin surface contact pressure stimulation between acupoints and nonacupoints: possible relevance to acupressure. *Physiol Meas.* 2010;31(6):829–41.
67. Litscher G, Ofner M, He W, Wang L, Gaischek I. Acupressure at the Meridian Acupoint Xiyangguan (GB33) influences near-infrared spectroscopic parameters (regional oxygen saturation) in deeper tissue of the knee in healthy volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:370341.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Publikation 1: Israel L, Rotter G, Förster-Ruhrmann U, Hummelsberger J, Nögel R, Michalsen A, Tissen-Diabaté T, Binting S, Reinhold T, Ortiz M, Brinkhaus B. Acupressure in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled exploratory trial. Chinese Medicine. 2021

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an all jene aussprechen, die mich im Rahmen meiner Promotion unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Miriam Ortiz und meinem Doktorvater Prof. Dr. Benno Brinkhaus, die mir ermöglichten, am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Universitätsklinik – Charité zu promovieren. Mit ihrer fachlichen Kompetenz, ihren kritischen und konstruktiven Anmerkungen und ihrer persönlichen Unterstützung haben sie maßgeblich zu der Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben. An dieser Stelle möchte ich Dr. Miriam Ortiz meinen tiefsten Dank aussprechen, die mir mit Geduld und höchstem Engagement sowie großem persönlichen Zeitaufwand unentwegt zur Seite stand. Mit Ihren Korrekturen, ihrer stets konstruktiven Kritik und ihrer sehr persönlichen und engmaschigen Betreuung wurde die Qualität meiner Promotion in hohem Maße gefördert.

Ich danke dem ganzen Team der Hochschulambulanz für die Mitarbeit und Unterstützung bei der Durchführung der Studie und für den liebevollen Umgang mit den Patient*innen. Insbesondere möchte ich Margit Cree danken, die als Studiensekretärin maßgeblich an der Rekrutierung und Betreuung der Studienteilnehmer*innen beteiligt war und mir insbesondere bei organisatorischen Fragen mit höchster Kompetenz und Übersicht zur Seite stand. An dieser Stelle möchte ich Anna-Lena Lang meinen außerordentlichen Dank aussprechen, die hinsichtlich Konzeption und Organisation vor Beginn der Studie beachtliche Arbeit geleistet hat.

Des Weiteren danke ich Erika Tolentino Lim für die Englisch-Grammatikprüfung im Rahmen des Veröffentlichungsprozesses und Sazkiza Fathin für die Unterstützung hinsichtlich Dokumentformatierungen. Ich danke meiner Familie, meinen Freundinnen und Freunden für den fortwährenden Rückhalt, den sie mir geboten haben und für die Empathie, Fürsorge und Ermutigungen in belastenden Phasen. Ich danke meiner Mutter, Marie-Luise Israel, für ihre Empathie und Anteilnahme und für das finale Korrekturlesen des Manteltextes.

Ich danke dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie unter Leitung von Prof. Stefan N. Willich für die großteilige Finanzierung dieses Projekts, sowie dem Societas Medicinae Sinensis (SMS) für die finanzielle Unterstützung.

Ich danke allen Teilnehmer*innen dieser Studie für ihre hohe Bereitschaft und ihren geleisteten Zeitaufwand sowie für ihr Vertrauen und ihre Offenheit hinsichtlich der Intervention.