

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

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis und die weitere Nutzung von Komplementärmedizin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Martins geb. Melcher

aus Ostercappeln

Datum der Promotion: 05.06.2016

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	3
1. KURZFASSUNG	3
2. ABSTRACT.....	4
3. EINLEITUNG	6
4. METHODEN	7
Studie 1: Homöopathie bei Depression: Eine randomisierte, teilweise doppelblinde, placebokontrollierte, vierarmige Studie (DEP-HOM).....	7
Studie 2: Die ärztliche Behandlungserwartung als Prädiktor für das Behandlungsergebnis.....	9
Studie 3: Einflussfaktoren auf die weitere Nutzung von Akupunktur und ein positives Behandlungsergebnis bei Patienten mit Gon- und Coxarthrose.....	10
5. ERGEBNISSE	11
Studie 1: Homöopathie bei Depression: Eine randomisierte, teilweise doppelblinde, placebokontrollierte, vierarmige Studie (DEP-HOM).....	11
Studie 2: Die ärztliche Behandlungserwartung als Prädiktor für das Therapieergebnis. .	12
Studie 3: Einflussfaktoren auf die weitere Nutzung von Akupunktur und ein positives Behandlungsergebnis bei Patienten mit Gon- und Coxarthrose.....	15
6. DISKUSSION	16
Schlussfolgerung.....	18
7. LITERATURVERZEICHNIS	19
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	24
ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	25
ORIGINALPUBLIKATIONEN	27
Homeopathy for depression. A randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study (DEP-HOM).....	
Can I help you? Physicians' expectations as predictor for treatment outcome.	
Factors influencing further acupuncture usage and a more positive outcome in patients with osteoarthritis of the knee and the hip: a three years follow-up of a randomized pragmatic trial.....	
LEBENS LAUF	58
PUBLIKATIONS LISTE	60
DANKSAGUNG	61

ZUSAMMENFASSUNG

1. KURZFASSUNG

Hintergrund und Zielsetzung: Die Wirksamkeit einer Behandlung setzt sich zusammen aus den spezifischen Effekten der Intervention und unspezifischen Effekten. Die unspezifischen Effekte scheinen einen bedeutsamen Anteil an der Wirksamkeit komplementärmedizinischer Verfahren zu haben. Akupunktur und Homöopathie gehören zu den am meisten genutzten Therapieverfahren der Komplementärmedizin. Diese Dissertation widmet sich Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis und die weitere Nutzung von Komplementärmedizin am Beispiel von Akupunktur und Homöopathie. Zu den untersuchten Faktoren zählen Anamnese, ärztliche Behandlungserwartung und diverse Patientencharakteristika inklusive der Behandlungsmotivation.

Methoden: Durchgeführt wurden drei Studien: eine randomisierte, teilweise doppelblinde, placebokontrollierte, vierarmige Studie zu Homöopathie und Anamnesetechniken bei moderaten Episoden majorer Depression, eine Re-Analyse von zusammengeführten Daten aus vier randomisierten, pragmatischen Studien zur Akupunktur bei chronischen Schmerzen durch Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, LWS-Beschwerden, Gon- und Coxarthrose und eine Dreijahresnachbefragung zu einer randomisierten, pragmatischen Studie zu Akupunktur bei chronischen Schmerzen durch Gon- und Coxarthrose. Die statistische Auswertung erfolgte mittels explorativer und konfirmatorischer Verfahren. Zum Einsatz kamen Gruppenvergleiche (t-Test, Chi-Quadrat-Test, ANOVA, vereinfachtes lineares Modell) sowie lineare und multiple logistische Regressionsanalysen.

Ergebnisse: Die Studie zu Homöopathie und verschiedenen Anamnesetechniken bei Depressionen wurde vorzeitig beendet und bei geringer Fallzahl explorativ ausgewertet. Sie ergab keine klinisch relevanten oder für alle Endpunkte konsistenten Ergebnisse für die Vergleiche von ausführlicher homöopathischer mit kurzer konventioneller Anamnese und von Homöopathie mit Placebo. Positive Prädiktoren für das Langzeitergebnis von Akupunktur bei chronischen Schmerzen durch Gon- und Coxarthrose waren höhere Schulbildung ($p = 0,005$), der Wunsch nach Medikamentenreduktion als Behandlungsmotivation ($p = 0,016$), die Nutzung zusätzlicher Therapien wie Walking oder Jogging ($p < 0,001$), Gymnastik ($p = 0,025$) und Operation ($p = 0,005$) sowie die Zuordnung als Akupunkturresponder ($p < 0,001$). Ein vorheriger Behandlungserfolg mit Akupunktur als Behandlungsmotivation zeigte sich als Prädiktor für die weitere Nutzung von Akupunktur (Odds Ratio 2,5; 95% CI 1,6; -3,9). In

beiden Studien zur Akupunktur beeinflusste eine hohe Schmerzstärke zu Studienbeginn das Therapieergebnis negativ. Die hohe ärztliche Behandlungserwartung zeigte sich als Prädiktor der Schmerzreduktion bei chronischen Schmerzen durch Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, LWS-Beschwerden und Gon- und Coxarthrose unabhängig von der durchgeführten Behandlung ($p < 0,001$). Die ärztliche Behandlungserwartung wurde beeinflusst von Patientencharakteristika wie Alter, Schulbildung und krankheitsbedingten Faktoren.

Schlussfolgerung: Vor dem Hintergrund dass Behandlungsergebnisse aus spezifischen und nicht-spezifischen Effekten resultieren, könnte die gezielte Nutzung der gefundenen Einflussfaktoren die Behandlungsergebnisse komplementärmedizinischer Verfahren verbessern.

2. ABSTRACT

Background and Objective: Treatment success depends both on specific effects, caused by the intervention, and non-specific effects. Non-specific effects seem to have a considerable impact on the effectiveness of complementary and alternative medicine (CAM). Acupuncture and homeopathy belong to the most frequently used methods of CAM. This thesis aims to identify factors influencing outcome and further usage of CAM looking at acupuncture and homeopathy. Among the factors examined are case history, physician's expectations and patient's characteristics including treatment motivation.

Methods: Three studies were conducted: 1) a randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study on homeopathy and different types of case taking in patients with moderate episodes of major depression, 2) a re-analysis of pooled data from four randomized, pragmatic trials on acupuncture for chronic pain due to headache, neck pain, low back pain and osteoarthritis of the knee or the hip, and 3) a three-year follow-up on a randomized, pragmatic trial on acupuncture for chronic pain due to osteoarthritis of the knee or the hip. Statistical analyses included exploratory and confirmative procedures as group comparisons (t-test, chi-square-test, ANOVA, generalized linear models) and linear and multiple logistic regression.

Results: The study on homeopathy and case taking in patients with depression was terminated earlier because of recruitment difficulties. For this reason exploratory analyses were conducted. Overall, no consistent or clinically relevant results across all outcomes between homeopathic versus conventional case taking and homeopathic Q-potencies versus placebo were observed.

Higher education ($p = 0.005$), not wanting to use medication ($p = 0.016$), using additional therapies as walking or running ($p < 0.001$), exercises ($p = 0.025$) and surgery ($p = 0.005$) and being an acupuncture responder ($p < 0.001$) increased the long-term outcome of acupuncture for chronic pain due to osteoarthritis of the knee or the hip. Further acupuncture treatment was predicted by previous success of acupuncture (Odds Ratio 2.5; 95% CI 1.6; -3.9). High baseline pain predicted a worse outcome in both studies on acupuncture.

In patients with chronic pain due to headache, neck pain, low back pain and osteoarthritis of the knee or the hip pain reduction was predicted by physician's high expectations independent of the treatment. Patient's characteristics like age, education and disease-related factors influenced physician's expectations.

Conclusion: Considering specific and non-specific effects as components of the overall treatment outcome, this thesis's results may help to improve treatment outcomes by implementing them consciously.

3. EINLEITUNG

Die Komplementärmedizin umfasst eine Vielzahl verschiedener medizinischer Denkschulen und Therapiekonzepte, die nicht zum Repertoire der konventionellen Medizin zählen, von unterschiedlichen Theorien, Philosophien und Erfahrungen abgeleitet sind und dem Gesundheitserhalt und der Therapie dienen [1-3]. Die Angaben zur Nutzung von Komplementärmedizin variieren auf Grund uneinheitlicher Definitionen der Komplementärmedizin in den Befragungen, teilweise nicht-repräsentativen Stichproben und weiterer methodischer Einschränkungen [4-6]. Es werden Prävalenzen von < 10 % bis > 80 % angegeben [4-6]. Die Ermittlung exakter Nutzungsdaten ist ein Ziel aktueller Forschung [7].

Dass eine nennenswerte Nutzung von Komplementärmedizin stattfindet spiegelt sich auch im ärztlichen Angebot von Komplementärmedizin wider [8, 9]. Zu den häufig angewendeten Methoden zählen Akupunktur und Homöopathie [5, 10]. In Deutschland waren im Jahr 2014 waren insgesamt 13.946 Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Akupunktur sowie 7.067 Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Homöopathie registriert [11]. Das entspricht für die Zusatzbezeichnung Akupunktur 7,8 % (respektive 3,4 % für Homöopathie) aller ambulant tätigen Ärzte [11]. Führende Beweggründe zur Inanspruchnahme von Akupunktur und Homöopathie sind Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Depressionen [5, 12].

Im Kontrast zu den Nutzungszahlen steht die Kontroverse über die Wirksamkeit und die Wirkmechanismen von Komplementärmedizin [13]. So zeigten Linde et al. in einer Metaanalyse, dass nicht alle Behandlungseffekte der Homöopathie unspezifischen Effekten wie zum Beispiel dem Placeboeffekt zuzuschreiben sind [14]. Im Gegensatz dazu sahen Shang et al. keinen spezifischen Effekt homöopathischer Behandlungen im Vergleich zu konventionellen Behandlungen [15]. Nuhn et al. untersuchten in einem systematischen Review randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) die Größe des Placeboeffekts bei homöopathischen und konventionellen Interventionen und kamen zu dem Schluss, dass sich diese bei homöopathischen und konventionellen Interventionen nicht unterscheidet [16].

Für die Wirksamkeit von Akupunktur existieren zahlreiche klinische Studien unterschiedlicher Qualität und mit divergierenden Ergebnissen [17]. Gegenüber Wartelistenkontrollgruppen oder Patienten mit Routineversorgung ist Akupunktur bei Hüft-, Gon- und Handarthrose oder chronischen Rückenschmerzen der Lendenwirbelsäule überlegen [18]. Vickers et al. zeigten 2012 in einer Patientenlevel-Daten-Metaanalyse mit nahezu 18.000 Patienten aus 29 RCTs,

dass Akupunktur gegen Nacken-, Schulter- oder Rückenschmerzen, Arthrose oder chronischem Kopfschmerz auch spezifisch wirksam ist, allerdings mit kleiner Effektgröße [17].

Die Wirksamkeit einer Behandlung setzt sich zusammen aus dem spezifischen Effekt des Verums oder der Intervention und einer Vielzahl weiterer Effekte, die häufig vereinfacht als Placeboeffekt, unspezifische Effekte oder Kontexteffekte zusammengefasst werden [19-22]. Homöopathie und Akupunktur zählen zu den Behandlungsmethoden, deren Wirkung derzeit zu einem nennenswerten Anteil durch Kontexteffekte erklärt wird [7, 16]. Der Einfluss von Kontexteffekten auf das Behandlungsergebnis ist ein aktueller Forschungsbereich der Komplementärmedizin [23]. Zu diesen Kontexteffekten zählen unter anderem die Bedeutung der Behandlung, die der Patient ihr zuschreibt (meaning response), die Arzt-Patientenbeziehung, die Applikationsart und die Inszenierung der Behandlung (Behandlungsumgebung) [19-22, 24]. Diese Effekte interagieren miteinander [19, 22]. Sie sind abhängig von patienten- und therapeuten-eigenen Faktoren [21, 22, 25].

Ziel dieser Dissertation ist die Suche nach Faktoren, die das Therapieergebnis und die weitere Nutzung von Komplementärmedizin beeinflussen. Dafür wurden drei Studien durchgeführt: Studie 1 vergleicht die ausführliche homöopathische Anamnese mit einer kurzen konventionellen Anamnese sowie die Gabe homöopathischer Q-Potenzen mit Placebo bei moderaten Episoden majorer Depression. Studie 2 untersucht den Einfluss der ärztlichen Behandlungserwartung auf das Therapieergebnis bei Patienten mit chronischen Schmerzen durch Gon- oder Coxarthrose, Schmerzen der unteren Lendenwirbelsäule (LWS-Schmerzen), Nacken- oder Kopfschmerzen und analysiert welche Patientencharakteristika die ärztliche Behandlungserwartung beeinflussen. Studie 3 identifiziert Prädiktoren für die langfristige weitere Nutzung von Akupunktur und ein besseres Langzeitergebnis.

4. METHODEN

Studie 1: Homöopathie bei Depression: Eine randomisierte, teilweise doppelblinde, placebokontrollierte, vierarmige Studie (DEP-HOM).

DEP-HOM ist eine randomisierte, teilweise doppelblinde, placebokontrollierte, vierarmige Studie mit 2x2-faktoriellem Versuchsplan und einer Dauer von sechs Wochen pro Patient. Eingeschlossen wurden Frauen und Männer im Alter von 18-65 Jahren mit einer psychiatrisch diagnostizierten majorer Depression, deren Schweregrad zu Studienbeginn mittels Hamilton Depression Ranking Scale (HAM-D) [26] als moderat eingestuft wurde und die den weiteren Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Zu diesen gehörten unter anderem jegliche

Einnahme von Psychopharmaka (mit Ausnahme von 1,5 mg Lorazepam /d als Notfallmedikation), weitere psychiatrische Diagnosen und eine gleichzeitige Psychotherapie. Wie in Abbildung 1 beschrieben erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 2:1:2:1 in vier Gruppen.

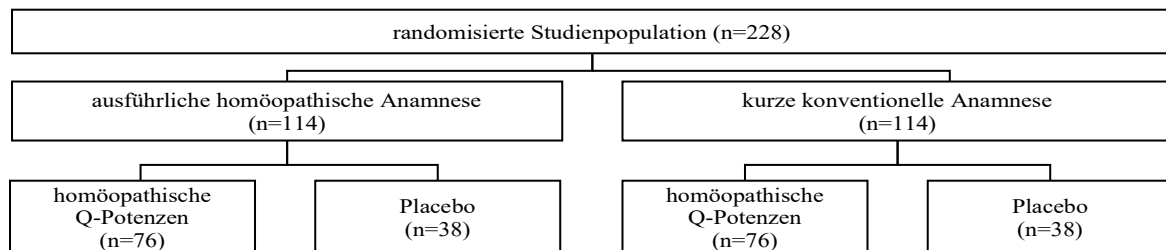


Abbildung 1: Studiendesign von DEP-HOM mit Rekrutierungszielen laut ursprünglichem Prüfplan.

Alle Patienten und das gesamte Studienteam waren bezüglich der verabreichten Medikation für die gesamte Studiendauer verblindet. Zur Anamneseerhebung erfolgte die Entblindung des behandelnden Studienarztes. Das übrige Studienteam blieb auch bezüglich der angewandten Anamnesetechnik verblindet. Zu jedem der vier Termine während der sechswöchigen Studiendauer füllten alle Patienten identische Anamnesebögen aus. Außerdem ermittelten die Studienpsychologinnen den aktuellen Schweregrad der Depression mittels HAM-D und schätzten mittels Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) [27] die Suizidalität ein. Die Anamnesetechniken unterschieden sich bezüglich Zeit (60-90 min. vs. 30 min.) und Fragetechnik des Studienarztes. Die individuelle homöopathische Medikation wurde im Anschluss an die Konsultation ausgewählt und dem Patienten zugeschickt. Sie konnte im Verlauf der Studie verändert werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Einschätzung des Depressionsschweregrads mittels HAM-D nach sechs Wochen Studienteilnahme. Sekundäre Endpunkte waren der HAM-D nach zwei und vier Wochen, die Einordnung des Therapieergebnisses als Responder bei einer Reduktion des HAM-D um $\geq 50\%$ oder Remission bei einem HAM-D von < 8 zu Studienende, der Beck-Depressions-Inventar (BDI) [28] sowie der Short Form-12 Gesundheitsfragebogen (SF-12) [29] jeweils nach zwei, vier und sechs Wochen. Zu Studienbeginn wurden die Erwartungen an das Behandlungsergebnis vom Studienarzt und von den Patienten erhoben. Über die gesamte Studiendauer wurden unerwünschte Therapieereignisse dokumentiert.

Der Auswertungsplan der Studie sah eine Intention-to-treat-Analyse (ITT) bei einer laut Fallzahlschätzung nötigen Fallzahl von $n=228$ vor [30]. Der ursprüngliche Auswertungsplan

wurde nachträglich abgewandelt, da die notwendige Fallzahl nicht rekrutiert werden konnte und die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Es erfolgte eine ausschließlich explorative Datenanalyse mittels vereinfachter linearer Modelle (generalized linear models, GLM) für jeden Endpunkt. Somit wurden keine Signifikanzniveaus festgelegt und auf Adjustierungen wurde verzichtet.

Studie 2: Die ärztliche Behandlungserwartung als Prädiktor für das Behandlungsergebnis.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden gepoolte Daten aus vier großen pragmatischen, randomisierten, kontrollierten Studien des Modellvorhabens Akupunktur der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2000-2005 zur Untersuchung der Wirksamkeit von Akupunktur bei Schmerzen, ausgelöst durch Gon- oder Coxarthrose, LWS-Schmerzen, Nackenschmerzen oder Kopfschmerzen, verwendet und re-analysiert [31-34]. Abbildung 2 zeigt das Design der vier Studien aus dem Modellvorhaben Akupunktur. Der Patienteneinschluss erfolgte nach jeweils diagnosespezifischen Ein- und Ausschlusskriterien und bei schriftlichem Einverständnis der Patienten. Im Anschluss erfolgte die zentrale telefonische Randomisierung in die Interventions- und die Wartelistenkontrollgruppe. Patienten, die eine Randomisierung ablehnten, wurden einer dritten Studiengruppe zugeordnet. Diese nicht randomisierte Studiengruppe erhielt die gleiche Behandlung wie die Interventionsgruppe. Sie war kein Bestandteil der hier beschriebenen Analyse. Die Interventionsgruppe erhielt bis zu 15 Akupunktursitzungen innerhalb der ersten drei Studienmonate und wurde angewiesen, in den folgenden drei Monaten keine Akupunktur zu nutzen. Für die Wartelistenkontrollgruppe galt dies umgekehrt: In den ersten drei Studienmonaten sollte keine Akupunkturbehandlung erfolgen, in den folgenden drei Monaten erhielten die Patienten bis zu 15 Akupunktursitzungen. Alle Patienten sollten während der gesamten Studiendauer wie gewohnt medizinische Routineversorgung in Anspruch nehmen.

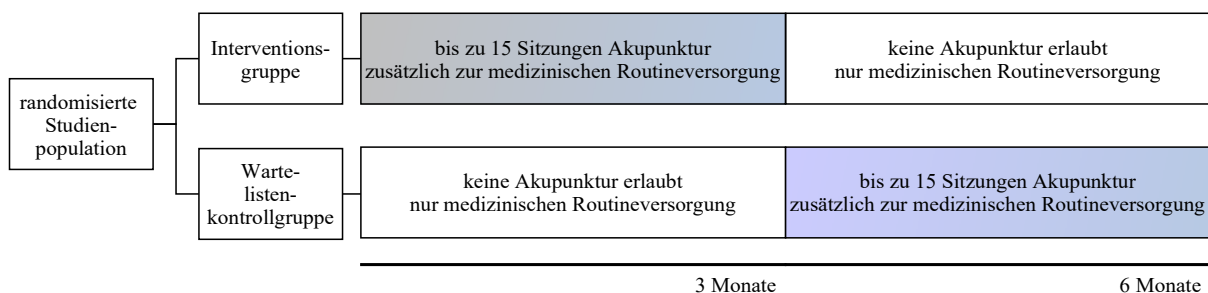


Abbildung 2: Design der verwendeten Studien aus dem Modellvorhaben Akupunktur.

Die primären Endpunkte der vier Studien des Modellvorhabens waren diagnosespezifisch und somit unterschiedlich. Als primärer Endpunkt für die Re-Analyse diente die in allen vier Studien erhobene Short Form-36 (SF-36) Subskala für Schmerz nach drei Monaten [29]. Die SF-36 Subskala für die körperliche Funktion nach drei Monaten diente als sekundärer Endpunkt [29]. Zu Studienbeginn wurden soziodemographische Daten und die ärztliche Erwartung an das Behandlungsergebnis erhoben. Diese wurde auf einer Sieben-Punkte-Skala erfasst und für die Analyse in drei Erwartungskategorien unterteilt: 1) deutliche Verbesserung der Beschwerden (=geheilt oder symptomfrei ohne Medikation), 2) mäßige Verbesserung der Beschwerden (=Symptomfreiheit unter Medikation oder Linderung der Symptome) und 3) keine Verbesserung der Beschwerden (=Verhinderung der Schmerzzunahme, Verlangsamung der Schmerzprogredienz oder Verbesserung des Allgemeinzustands ohne Symptomveränderung). Die statistische Auswertung erfolgte nach listenweiser Löschung fehlender Werte für die gepoolten Intention-to-treat-Populationen (ITT). Der Vergleich von Patientencharakteristika in den drei Erwartungskategorien erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und univariater Varianzanalyse (ANOVA) für kontinuierliche Variablen. Zur Untersuchung des Einflusses der ärztlichen Behandlungserwartung auf das Behandlungsergebnis wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable diente die Veränderung des Schmerzes gemessen mit der SF-36 Subskala für Schmerz, respektive die Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemessen mit der SF-36 Subskala für körperliche Funktion, zwischen Studienbeginn und drei Monaten Studiendauer. Alle weiteren erhobenen Daten dienten als unabhängige Variablen, die blockweise in die lineare Regression aufgenommen wurden.

Studie 3: Einflussfaktoren auf die weitere Nutzung von Akupunktur und ein positives Behandlungsergebnis bei Patienten mit Gon- und Coxarthrose.

Grundlage für diese Studie war eine der pragmatischen, randomisierten kontrollierten Studien aus dem Modellvorhaben Akupunktur, die bereits in der Methodik zur Studie 2 beschrieben wurden. Im Jahr 2007 erfolgte eine postalische Dreijahresnachbefragung der randomisierten Population der Studie „Akupunktur in der Routineversorgung bei Patienten mit Gon- und Coxarthrose“ [32]. Inhalt war eine erneute Erhebung des Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC-Index) [35] als primärer Endpunkt, des SF-36 Fragebogens mit den Subskalen Schmerz, körperliche Funktion und soziale Funktion [29] sowie Angaben zur Zufriedenheit mit der Akupunkturbehandlung und zur Inanspruchnahme von Therapien im Nachbefragungszeitraum. Des Weiteren wurde die Einteilung der Patienten

in Responder, entsprechend einer Reduktion des WOMAC-Index $\geq 50\%$ in der Erhebung nach 6 Monaten, und Nicht-Responder für die Auswertung genutzt. Da es sich um eine reine Beobachtung handelte, gab es für den Nachbefragungszeitraum keine erneute Intervention. Fehlende Werte wurden imputiert. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Anhand einer bivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden Variablen bestimmt, die die weitere Nutzung von Akupunktur mitbestimmen. Die Beeinflussung des WOMAC-Index nach drei Jahren wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse ermittelt.

5. ERGEBNISSE

Studie 1: Homöopathie bei Depression: Eine randomisierte, teilweise doppelblinde, placebokontrollierte, vierarmige Studie (DEP-HOM).

Von den 448 Interessenten erfüllten 211 die im Telefonscreening abgefragten Einschlusskriterien nicht und 176 wollten nach näherer Information zum Studienablauf nicht mehr teilnehmen. Zur Einschlussuntersuchung kamen 61 Interessenten, von denen 44 in die Studie eingeschlossen wurden und 37 die Studie wie vorgesehen beendeten. Nach 6 Monaten Rekrutierung waren 19,3 % der geplanten 228 Patienten eingeschlossen. Zum geplanten Ende der Rekrutierungsphase im Februar 2012 wären hochgerechnet weniger als 100 Patienten eingeschlossen worden. Deshalb wurde die Studie im März 2011 vorzeitig beendet.

Die eingeschlossenen Patienten waren hauptsächlich weiblich (72,7 %), im Durchschnitt 46,5 (SD 10,6) Jahre alt und hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 8,9 (SD 10,0) Jahren. Der Gruppenvergleich ergab geringfügig bessere Ergebnisse für Placebo für den HAM-D ($\Delta = 1,3$ (95 % CI -1,5; 4,0)) und den BDI ($\Delta = 0,8$ (95 % CI -4,1; 5,7)) der Studienwochen 2-6, aber geringfügig bessere Ergebnisse für Verum für die SF-12 Subskalen geistige Gesundheit ($\Delta = 0,0$ (95 % CI -4,7; 4,7)) und körperliche Funktionsfähigkeit ($\Delta = 3,7$ (95 % CI -0,2; 7,6)) der Studienwochen 2-6. In der Verumgruppe gab es geringfügig mehr Fälle von Respondern und remittierten Patienten. Der entsprechende Vergleich der Anamnesetechniken ergab Hinweise auf ein leicht besseres Ergebnis für die konventionelle Anamnese gemessen an HAM-D ($\Delta = 0,9$ (95 % CI -1,5; 3,3)) und BDI ($\Delta = 2,3$ (95 % CI -2,8; 7,4)), sowie bei den Odds Ratios für Response (OR = 0,5 (CI 95 % 0,2; 1,28)) und Remission (OR = 0,6 (95 % CI 0,28; 1,29)). Tabelle 1 zeigt den Gruppenvergleich. Die Ergebnisse der statistischen Analysen sind rein explorativ und bei der geringen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren. Die Auszählung der

berichteten unerwünschten Ereignisse ergab keinen Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe.

Tabelle 1: Gruppenvergleiche (gepoolte Gruppen) von Homöopathie vs. Placebo und ausführlicher homöopathischer vs. kurzer konventioneller Anamnese nach 2, 4 und 6 Wochen.

Messinstrumente	Homöopathische Q-Potenzen vs. Placebo	Homöopathische vs. konventionelle Anamnese
	Geschätzte durchschnittliche Differenz (Δ) (95% CI-Intervalle)	
HAM-D Woche 2	-0,1 (-3,5; 3,3)	3,7 (0,7; 6,8)
HAM-D Woche 4	1,8 (-1,5; 5,2)	1,9 (-1,3; 5,2)
HAM-D Woche 6	2,0 (-1,2; 5,2)	-3,1 (-5,9; -0,2)
HAM-D Woche 2-6	1,3 (-1,5; 4,0)	0,9 (-1,5; 3,3)
BDI Woche 2	0,6 (-3,8; 5,0)	6,3 (1,9; 10,8)
BDI Woche 4	1,7 (-4,6; 8,0)	2,8 (-3,6; 9,3)
BDI Woche 6	0,2 (-5,8; 6,2)	-2,2 (-8,4; 4,0)
BDI Woche 2-6	0,8 (-4,1; 5,7)	2,3 (-2,8; 7,4)
SF-12 mentale Funktion Woche 2	2,7 (-2,7; 8,2)	-6,0 (-11,3; -0,7)
SF-12 mentale Funktion Woche 4	-0,8 (-6,7; 5,0)	2,3 (-3,8; 8,4)
SF-12 mentale Funktion Woche 6	-1,8 (-8,6; 4,9)	3,9 (-2,4; 10,2)
SF-12 mentale Funktion Woche 2-6	0,0 (-4,7; 4,7)	0,1 (-4,5; 4,6)
SF-12 körperliche Funktion Woche 2	2,8 (-3,1; 8,7)	1,9 (-3,7; 7,6)
SF-12 körperliche Funktion Woche 4	7,3 (2,4; 12,2)	4,0 (-1,1; 9,2)
SF-12 körperliche Funktion Woche 6	1,1 (-3,7; 5,9)	1,1 (-3,8; 6,0)
SF-12 körperliche Funktion Woche 2-6	3,7 (-0,2; 7,6)	2,4 (-1,6; 6,3)
Responderraten (HAM-D Reduktion >50%)	Odds Ratio (95% CI-Intervalle)	
Responder Woche 2	4,47 (1,18; 16,90)	0,24 (0,08; 0,69)
Responder Woche 4	1,08 (0,24; 4,80)	0,64 (0,17; 2,46)
Responder Woche 6	0,88 (0,17; 4,58)	0,81 (0,17; 3,81)
Responder Woche 2-6	1,62 (0,51; 5,18)	0,50 (0,20; 1,28)
Remission (HAM-D <8)	Odds Ratio (95% CI-Intervalle)	
Remission Woche 2	2,64 (0,77; 9,02)	0,35 (0,11; 1,08)
Remission Woche 4	1,49 (0,46; 4,84)	0,28 (0,09; 0,85)
Remission Woche 6	3,95 (0,90; 17,45)	2,27 (0,49; 10,57)
Remission Woche 2-6	2,49 (1,11; 5,58)	0,60 (0,28; 1,29)

HAM-D = Hamilton Depression Ranking Scale [26], Werte < 0 stehen für einen Vorteil von homöopathischer Q-Potenz oder homöopathischer Anamnese. BDI = Beck Depressions Inventar [28], Werte < 0 stehen für einen Vorteil von homöopathischer Q-Potenz oder homöopathischer Anamnese. SF-12 = Short Form-12 Gesundheitsfragebogen [29], Werte > 0 stehen für einen Vorteil von homöopathischer Q-Potenz oder homöopathischer Anamnese.

Studie 2: Die ärztliche Behandlungserwartung als Prädiktor für das Therapieergebnis.

Insgesamt wurden 9.900 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49,6 (SD \pm 13,7) Jahren in die Studie eingeschlossen. Davon waren 5083 (50,9 %) der Interventionsgruppe zugeordnet.

Die Zahl der behandelnden Ärzte betrug 2782. Es zeigte sich keine Interaktion zwischen der ärztlichen Erwartungshaltung und der Zuordnung zur Behandlungsgruppe ($p = 0,65$).

Die lineare Regression wurde daher ohne Berücksichtigung dieser Interaktion gerechnet. Sie ergab, dass sich das Therapieergebnis zwischen den Erwartungskategorien 1 (deutliche Verbesserung der Beschwerden) und 2 (mäßige Verbesserung) signifikant unterschied. Das finale Modell erklärte 35,9 % der Gesamtvarianz und zeigte eine um durchschnittlich 3,29 Punkte höhere Schmerzreduktion für Patienten der Erwartungskategorie 1 im Vergleich zu denen der Erwartungskategorie 2 (95 % CI 2,17; 4,41; $p < 0,001$); standardisierter Regressionskoeffizient $\beta = 0,06$). Die einflussreichsten Prädiktoren waren die Schmerzstärke zu Studienbeginn und die Behandlungsgruppe (Akupunkturbehandlung im Vergleich zur Wartelistenkontrolle) mit standardisierten Regressionskoeffizienten von $\beta = - 0,6$ (respektive 0,29). Die Analysen zur ärztlichen Erwartungshaltung als Prädiktor der Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigten ähnliche Ergebnisse.

Der Vergleich von Patientencharakteristika in den drei Erwartungskategorien ergab, dass jüngeres Alter ($p < 0,001$), höhere Bildung ($p < 0,001$), kürzere Krankheitsdauer ($p < 0,001$), weniger Schmerz zu Studienbeginn ($p < 0,001$) und weniger Begleiterkrankungen die Wahrscheinlichkeit für eine bessere Behandlungserwartung des Arztes signifikant beeinflussen. Auch die Art der Diagnose (Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Arthrose oder LWS-Schmerzen) unterschied sich in den unterschiedlichen Erwartungskategorien (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Vergleich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn in den drei Erwartungskategorien.

	Kategorien der ärztlichen Behandlungserwartung			p*
	Deutliche Verbesserung (n=3316)	Moderate Verbesserung (n=6013)	Keine Verbesserung (n=479)	
Alter M (SD)	46,4 (13,4)	51,1 (13,6)	53,6 (12,9)	<0,001
Weibliches Geschlecht	68,5%	67,4%	64,9%	0,23
Schulbildung (> 10 Jahre)	36,9%	29,8%	28,1%	<0,001
Akademischer Abschluss	25,4%	24,0%	22,8%	0,27
Einzelhaushalt	15,7%	16,7%	16,3%	0,48
Krankheitsdauer M (SD)	6,8 (7,9)	8,5 (9,2)	7,9 (9,2)	<0,001
Diagnose				<0,001
LWS-Schmerzen	26,9%	28,6%	37,6%	
Nackenschmerzen	35,1%	33,9%	36,5%	
Kopfschmerzen	34,1%	30,8%	19,6%	
Arthrose	3,9%	6,6%	6,3%	
Schmerz zu Studienbeginn (100 = schmerzfrei) M (SD)	42,60 (21,9)	40,35 (21,5)	36,77 (18,7)	<0,001
Begleiterkrankungen				
Krebserkrankung	3,6%	4,6%	6,3%	<0,05
Hypertonie	19,4%	26,3%	28,5%	<0,001
Myokardiale Perfusionsstörung	4,0%	6,3%	8,4%	<0,001
Herzinfarkt	1,3%	2,1%	2,8%	<0,01
Herzinsuffizienz	2,4%	5,0%	6,3%	<0,001
Schlaganfall	1,4%	2,2%	3,1%	<0,01
Durchblutungsstörung der unteren Extremität	7,8	10,7	12,1	<0,001
Asthma bronchiale	12,2%	13,7%	15,4%	<0,05
Diabetes mellitus	2,6%	4,3%	6,5%	<0,001
Andere	42,2%	46,5%	47,4%	<0,001
Gründe für die Inanspruchnahme von Akupunktur				
Frühere erfolgreiche Akupunkturbehandlung	31,5%	30,5%	30,9%	0,65
Vorschlag des Arztes	73,2%	72,6%	75,3%	0,41
Versagen anderer Therapien	50,8%	52,7%	49,8%	0,16
Vorschlag von Freunden oder Verwandten	31,0%	29,2%	23,9%	<0,01
Wunsch nach ganzheitlicher Behandlung	58,2%	58,0%	59,7%	0,79
Wunsch nach Reduktion der Medikamente	84,0%	84,4%	83,6%	0,85
Andere Gründe	12,2%	13,1%	13,4%	0,43
Komplementärmedizinische Behandlung 12 Monate vor Studienbeginn				
Komplementärmedizin allgemein	23,9%	25,7%	27,6%	0,08
Akupunktur	11,0%	11,5%	12,7%	0,51
Homöopathie	7,0%	6,3%	4,5%	0,09
Andere	8,5%	11,4%	13,5%	<0,001

*= Drei-Gruppenvergleich mit Chi-Quadratstest für kategoriale und ANOVA für kontinuierliche Variablen.

(M = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, p = P-Wert).

Studie 3: Einflussfaktoren auf die weitere Nutzung von Akupunktur und ein positives Behandlungsergebnis bei Patienten mit Gon- und Coxarthrose.

Für die Dreijahresnachbefragung wurden 613 der ehemals 632 Patienten angeschrieben. Es antworteten 500 (81,6 %): 82,6 % aus der ehemaligen Akupunktur-Interventionsgruppe und 80,5 % aus der ehemaligen Wartelisten-Kontrollgruppe. Die Teilnehmer waren im Durchschnitt 65,4 (SD ± 10,5) Jahre alt und zu 60,2 % weiblich. Der Gruppenvergleich ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen nach drei Jahren im Hinblick auf Alter, Geschlecht und das Behandlungsergebnis für den Datensatz mit imputierten Werten. Dies zeigt, dass eine Wartezeit von drei Monaten auf die Akupunkturbehandlung keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis nach drei Jahren hatte und ein Zusammenschluss beider Studiengruppen für die weiteren Analysen zulässig war.

Tabelle 3: Prädiktoren für den WOMAC-Index nach drei Jahren.

	b (SD)	β	p
Schulbildung (10 Jahre oder weniger vs. über 10 Jahre)	-5,913 (2,097)	-0,090	0,005
Begleiterkrankungen (nein vs. ja)	3,887 (2,057)	0,058	0,059
WOMAC-Index zu Studienbeginn	0,653 (0,035)	0,589	0,000
Zuordnung als Akupunkturresponder (nein vs. ja)	-13,694 (1,682)	-0,254	0,000
Behandlung auf Empfehlung von Freunden (nein vs. ja)	3,671 (1,948)	0,058	0,060
Behandlung um Medikation zu vermeiden (nein vs. ja)	-4,930 (2,036)	-0,075	0,016
Behandlung im Nachbefragungszeitraum (nein vs. ja)	-4,777 (1,692)	-0,087	0,005
Weitere Therapien im Nachbefragungszeitraum			
Operation (nein vs. ja)	-5,183 (1,826)	-0,088	0,005
Gymnastik (nein vs. ja)	-4,076 (1,813)	-0,070	0,025
Walken oder Joggen (nein vs. ja)	-7,975 (2,238)	-0,112	0,000
Chiropraktik oder manuelle Therapie (nein vs. ja)	11,965 (3,164)	0,116	0,000

Konsequente manuelle Elimination von Variablen mit $p < 0,10$ ($n = 513$). Regressionskoeffizienten (b , β) < 0 bedeuten eine Reduktion des WOMAC-Index und somit eine Reduktion der Beschwerden. b = nicht standardisierter Regressionskoeffizient, β = standardisierter Regressionskoeffizient, p = p-Wert, SD = Standardabweichung).

Von allen Teilnehmern berichteten 202 (40,4 % des nicht-imputierten Datensatzes) über die Inanspruchnahme von Akupunktur im Nachbefragungszeitraum. Die bivariate logistische Regressionsanalyse mit imputierten Werten erklärte 7,2 % der gesamten Varianz und ergab einen Prädiktor für die weitere Nutzung von Akupunktur: den Behandlungserfolg mit Akupunktur vor Studienbeginn (OR = 2,46; 95 % CI 1,56; 3,88). In der Analyse ohne imputierte Werte erhöhte auch die Empfehlung von Ärzten oder Freunden die Wahrscheinlichkeit für die

weitere Nutzung von Akupunktur, während ein höherer Bildungsgrad diese Wahrscheinlichkeit reduzierte.

Die Prädiktoren für die Veränderung des WOMAC-Index nach drei Jahren zeigt Tabelle 3. Die Analyse erklärte 54,3 % der Varianz. Ein positiver Prädiktor war die Zuordnung als Akupunktur-Responder sechs Monate nach Studienbeginn. Hier zeigte sich mit einem standardisierten Regressionskoeffizienten $\beta = -0,254$ die höchste Korrelation zur Symptomlinderung. Im Gegensatz dazu war eine hohes Beschwerdemaß zu Studienbeginn der einflussreichste negative Prädiktor ($\beta = 0,589$). Das Modell ohne imputierte Werte ergab ähnliches: Akupunkturbehandlung im Nachbefragungszeitraum sowie Gymnastik und Operation als weitere Therapien waren hier jedoch keine signifikanten Prädiktoren.

6. DISKUSSION

Ziel dieser Dissertation war die Suche nach Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis und die weitere Nutzung von Komplementärmedizin. Dies wurde am Beispiel von Akupunktur und Homöopathie durchgeführt. In den drei durchgeführten Studien konnten zahlreiche Einflussfaktoren ermittelt werden. Dazu zählen unter anderem die ärztliche Behandlungserwartung, krankheitsbedingte Faktoren wie die Schmerzstärke zu Studienbeginn, Begleittherapien wie körperliche Betätigung (Jogging, Walking, Gymnastik), die Behandlungsmotivation wie der Wunsch nach Medikamentenreduktion durch Akupunktur oder das Versagen bisheriger Therapien und Patientencharakteristika wie Alter, Bildungsniveau, Begleiterkrankungen und ein gutes Ansprechen auf Akupunkturbehandlung (Zuordnung als Responder). Ein vorheriger Behandlungserfolg mit Akupunktur zeigte sich als Prädiktor für die weitere Nutzung von Akupunktur. Außerdem konnten Einflussfaktoren auf die ärztliche Erwartungshaltung identifiziert werden.

Unerwartet waren die Erkenntnisse zur Durchführbarkeit von Homöopathiestudien: Die DEP-HOM-Studie war nach aktuellem Kenntnisstand einzigartig mit ihrem Ansatz, gleichzeitig den spezifischen Effekt homöopathischer Q-Potenzen und ausführlicher homöopathischer Anamnese zu untersuchen. Weitere Stärken waren unter anderem das placebokontrollierte, anteilig doppelblinde vierarmige Studiendesign, das mit der Randomisierung, der sechswöchigen Studiendauer und dem HAM-D als primärem Endpunkt den Leitlinien für die Untersuchung von Medikamenten bei Depressionen entspricht [36]. Wegen Rekrutierungsschwierigkeiten wurde DEP-HOM jedoch bei einer Fallzahl von n=44 vorzeitig beendet und lediglich explorativ ausgewertet. Ursprünglich war bei einer Fallzahl von n=228

eine konfirmatorische Statistik geplant [30]. Die Rekrutierungsschwierigkeiten resultierten zum einen aus der sehr langen Liste von Ein- und Ausschlusskriterien. Dazu gehörte die psychiatrisch gesicherte Diagnose der majoren Depression, der Ausschluss psychiatrischer Komorbiditäten sowie der regelmäßigen Einnahme von Psychopharmaka. Ein weiterer Grund für die Rekrutierungsschwierigkeiten war die Konkurrenz um Studienteilnehmer mit zwei weiteren, zeitgleich angelaufenen Studien zur Behandlung von Depressionen mit finanzieller Entschädigung für die Teilnehmer. Zur Vermeidung von Selektionsbias war im DEP-HOM-Protokoll ein solcher Teilnahmeanreiz nicht vorgesehen. Die Rekrutierungsschwierigkeiten konnten auch durch eine stärker offensive Rekrutierung mittels Praxiskooperationen, Radio- und Fernsehpräsenz und Werbung in Zeitungen und der U-Bahn nicht ausgeglichen werden. Zum vorzeitigen Studienende ergab sich für DEP-HOM eine Einschluss-Screening-Quote von $44/448 = 9,8\%$. Derart niedrige Quoten sind aus anderen Homöopathiestudien bekannt, während aus Depressionsstudien zu konventionellen Therapien mit beispielsweise 43% deutlich höhere Quoten berichtet werden [37-39]. Für die Durchführung qualitativ hochwertiger klinischer Studien zur Homöopathie scheint eine andere Rekrutierungsstrategie oder die Möglichkeit einer längeren Studienlaufzeit bei hoher finanzieller Ausstattung nötig zu sein.

Zu den Stärken der beiden Studien zur Akupunktur zählen das pragmatische, randomisierte kontrollierte Studiendesign und das mit chronischen Schmerzen, bedingt durch Gon- oder Coxarthrose, Schmerzen der unteren Lendenwirbelsäule (LWS-Schmerzen), Nackenschmerzen oder Kopfschmerzen klinisch und sozioökonomisch bedeutsame Diagnosespektrum [40]. Die Studie zum Einfluss der ärztlichen Behandlungserwartung auf das Therapieergebnis hebt sich im Vergleich zu anderen Studien zu diesem Thema durch ihren großen Datensatz von $n = 9900$ und 2782 beteiligten Ärzten hervor (siehe beispielhaft [41, 42]). Den Zusammenhang von hoher ärztlicher Behandlungserwartung und Therapieergebnis zeigten auch Studien zu konventionellen Behandlungsmethoden. Er wird in diesen durch die gute Prognosefähigkeit der beteiligten Ärzte oder als Curaboeffekt erklärt [41, 42]. Die gute Prognosefähigkeit scheint in Anbetracht der gefundenen Ergebnisse kein ausreichender Erklärungsansatz zu sein, da der Zusammenhang von hoher ärztlicher Behandlungserwartung und Therapieergebnis der Adjustierung für prognosebestimmende Variablen standhielt. Als Curaboeffekt beschreiben Graz et al. das Phänomen des Zusammenhangs von ärztlichem Behandlungsoptimismus und dem Heilerfolg [42]. Er kann den Kontexteffekten zugeordnet werden [19, 20, 22].

Der Anteil einer hohen ärztlichen Behandlungserwartung an der Schmerzreduktion erscheint mit 3,3 Punkten zunächst gering, denn als klinisch relevante Schwelle wird eine

Schmerzreduktion von 5 Punkten und mehr angesehen [29]. Unter Berücksichtigung der Vielzahl der Kontexteffekte und ihrer Interaktion, erscheint dieser Beitrag zur Schmerzreduktion jedoch bedeutsam zu sein [19, 20, 22]. Besonders in diesem Zusammenhang ist die fehlende Erhebung der Patientenerwartung an das Therapieergebnis zu Studienbeginn als nachteilig zu sehen. Die Patientenerwartung zählt ebenfalls zu den Kontexteffekten und kann ein weiterer Prädiktor oder Effektmodifizierer für das Therapieergebnis sein [19, 20, 22, 41, 43, 44].

Die zweite Studie zur Akupunktur hebt sich durch ihren langen Nachbefragungszeitraum von 36 Monaten hervor. Ebenso wie nach sechs Monaten unterschied sich die Gruppe mit direkter Akupunkturbehandlung im Behandlungsergebnis nicht von der Wartelistenkontrollgruppe [32]. Somit konnte gezeigt werden, dass ein um drei Monate verspäteter Beginn der Akupunkturbehandlung keinen Einfluss auf das Langzeitergebnis von Akupunktur bei durch Gon- oder Coxarthrose bedingten Schmerzen hat. Als Einflussfaktoren auf das Langzeitergebnis fanden sich unter anderem die weitere Nutzung von Akupunktur im Nachbefragungszeitraum sowie ein gutes Ansprechen auf die Akupunkturbehandlung (Zuordnung als Responder nach 6 Monaten). Ob dieser Einfluss auf das Langzeitergebnis allein durch die vermehrte Anwendung von Akupunktur als symptomatische Behandlung oder durch eventuelle Langzeiteffekte von Akupunktur erklärt werden kann ist mit dem pragmatischen, offenen Studiendesign nicht zu beantworten [45]. Allerdings bestärkt das bessere Langzeitergebnis für Akupunkturresponder die Hypothese eines Langzeiteffekts [45]. Eine weitere Schwäche der Studie ist die fehlende Erhebung einiger möglicher Einflussfaktoren auf die weitere Nutzung von Akupunktur wie die Behandlungserwartungen, das Zutrauen zur Akupunkturbehandlung und die Kostenerstattung für Akupunktur im Nachbeobachtungszeitraum. Die mit 7,2 % geringe Aufklärungsquote (Nagelkerkes $R^2 = 0,072$) der logistischen Regression zur weiteren Nutzung von Akupunktur wäre unter Einbezug dieser Variablen vermutlich höher ausgefallen.

Schlussfolgerung

Diese Arbeit identifizierte zahlreiche zu den nicht-spezifischen Effekten zählende Faktoren, die das Therapieergebnis von Komplementärmedizin beeinflussen könnten. Sie trägt zur interessanten Frage der unspezifischen Faktoren und ihrer zukünftigen Nutzung bei.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Falkenberg T, Lewith G, Roberti di Sarsina P, von Ammon K, Santos-Rey K, Hok J, Frei-Erb M, Vas J, Saller R, Uehleke B. Towards a pan-European definition of complementary and alternative medicine--a realistic ambition? *Forsch Komplementmed.* 2012;19 Suppl 2:6-8.
2. WHO. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine 2000. (Accessed 2015-10-19, at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66783/1/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf).
3. NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health). NCCAM Strategic Plan for 2011-2015. (Accessed 2015-10-20, at: <https://nccih.nih.gov/about/plans/2011/introduction.htm?lang=en>).
4. Eardley S, Bishop FL, Prescott P, Cardini F, Brinkhaus B, Santos-Rey K, Vas J, von Ammon K, Hegyi G, Dragan S, Uehleke B, Fonnebo V, Lewith G. A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU. *Forsch Komplementmed.* 2012;19 Suppl 2:18-28.
5. Frass M, Strassl RP, Friehs H, Mullner M, Kundi M, Kaye AD. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: a systematic review. *Ochsner J.* 2012;12(1):45-56.
6. Linde K, Alscher A, Friedrichs C, Joos S, Schneider A. [The use of complementary and alternative therapies in Germany - a systematic review of nationwide surveys]. *Forsch Komplementmed.* 2014;21(2):111-8.
7. Fischer FH, Lewith G, Witt CM, Linde K, von Ammon K, Cardini F, Falkenberg T, Fonnebo V, Johannessen H, Reiter B, Uehleke B, Weidenhammer W, Brinkhaus B. High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:46.
8. Thanner M, Nagel E, Loss J. [Complementary and alternative medicine in the German outpatient setting: extent, structure and reasons for provision]. *Gesundheitswesen.* 2014;76(11):715-21.
9. Linde K, Alscher A, Friedrichs C, Wagenpfeil S, Karsch-Volk M, Schneider A. Belief in and use of complementary therapies among family physicians, internists and orthopaedists in Germany - cross-sectional survey. *Fam Pract.* 2015;32(1):62-8.

10. Hartel U, Volger E. [Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany--findings of a representative population-based survey]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004;11(6):327-34.
11. Bundesärztekammer. *Ärztestatistik 2014.* (Accessed 2015-10-19, at: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2014/Stat14AbbTab.pdf).
12. Becker-Witt C, Ludtke R, Weissshuhn TE, Willich SN. Diagnoses and treatment in homeopathic medical practice. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004;11(2):98-103.
13. Hansen K, Kappel K. The proper role of evidence in complementary/alternative medicine. *J Med Philos.* 2010;35(1):7-18.
14. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet.* 1997;350(9081):834-43.
15. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-32.
16. Nuhn T, Ludtke R, Geraedts M. Placebo effect sizes in homeopathic compared to conventional drugs - a systematic review of randomised controlled trials. *Homeopathy.* 2010;99(1):76-82.
17. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Witt CM, Linde K. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1444-53.
18. Cummings M. Modellvorhaben Akupunktur--a summary of the ART, ARC and GERAC trials. *Acupunct Med.* 2009;27(1):26-30.
19. Linde K. [The specific placebo effect]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2006;49(8):729-35.
20. Scriba PC. [Placebo and the relationship between doctors and patients. Overview]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2012;55(9):1113-7.
21. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):403-18.

22. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375(9715):686-95.
23. Fischer F, Lewith G, Witt CM, Linde K, von Ammon K, Cardini F, Falkenberg, T.
24. Fonnebo V, Johannessen H, Reiter B, Uehleke B, Weidenhammer W, Brinkhaus B. [A research roadmap for complementary and alternative medicine - what we need to know by 2020]. *Forsch Komplementmed*. 2014;21(2):e1-16.
25. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med*. 2002;136(6):471-6.
26. Witt CM, Schutzler L, Ludtke R, Wegscheider K, Willich SN. Patient characteristics and variation in treatment outcomes: which patients benefit most from acupuncture for chronic pain? *Clin J Pain*. 2011;27(6):550-5.
27. Weyer G (eds). *Internationale Skalen für Psychiatrie / hrsg. vom Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum*. Göttingen: Beltz Test. 2005.
28. Posner K, Brent C, Lucas C, Gould M, Stanley B, Brown G, Fisher P, Zelazny J, Burke A, Oquendo M, Mann J. Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität (C-SSRS). 2009. (Accessed 2009-09-12, at: http://cssrs.columbia.edu/docs/CSSRS_1_14_09_Already_Enrolled_Subjects.pdf).
29. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. *Beck Depressions-Inventar (BDI-II)*. Frankfurt / Main: Harcourt Test Services. 2006.
30. Bullinger M, Kirchberger I. *SF-36 Health Survey*. Göttingen: Hogrefe. 1998.
31. Adler UC, Kruger S, Teut M, Ludtke R, Bartsch I, Schutzler L, Melcher F, Willich SN, Linde K, Witt CM. Homeopathy for depression--DEP-HOM: study protocol for a randomized, partially double-blind, placebo controlled, four armed study. *Trials*. 2011;12:43.
32. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture for patients with chronic neck pain. *Pain*. 2006;125(1-2):98-106.
33. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3485-93.
34. Witt CM, Jena S, Selim D, Brinkhaus B, Reinhold T, Wruck K, Liecker B, Linde K, Wegscheider K, Willich SN. Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain. *Am J Epidemiol*. 2006;164(5):487-96.

35. Jena S, Witt CM, Brinkhaus B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia*. 2008;28(9):969-79.
36. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R. [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 1996;55(1):40-9.
37. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2002. (Accessed 2015-10-25, at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003526.pdf)
38. Siebenwirth J, Ludtke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J. [Effectiveness of a classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial]. *Forsch Komplementmed*. 2009;16(5):315-23.
39. Katz T, Fisher P, Katz A, Davidson J, Feder G. The feasibility of a randomised, placebo-controlled clinical trial of homeopathic treatment of depression in general practice. *Homeopathy*. 2005;94(3):145-52.
40. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):135-44.
41. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
42. Galer BS, Schwartz L, Turner JA. Do patient and physician expectations predict response to pain-relieving procedures? *Clin J Pain*. 1997;13(4):348-51.
43. Graz B, Wietlisbach V, Porchet F, Vader JP. Prognosis or "curabo effect?": physician prediction and patient outcome of surgery for low back pain and sciatica. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(12):1448-52; discussion 53.
44. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, Willich SN, Melchart D. 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.

45. Sherman KJ, Cherkin DC, Ichikawa L, Avins AL, Delaney K, Barlow WE, Khalsa PS, Deyo RA. Treatment expectations and preferences as predictors of outcome of acupuncture for chronic back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(15):1471-7.
46. Leung L. Neurophysiological basis of acupuncture-induced analgesia--an updated review. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012;5(6):261-70.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Friederike Martins, geb. Melcher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis und die weitere Nutzung von Komplementärmedizin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Frau Friederike Martins geb. Melcher hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Adler UC, Krüger S, Teut M, Lüdtke R, Schützler L, Martins F, Willich SN, Linde K, Witt CM. Homeopathy for depression. A randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study (DEP-HOM). PLoS one 2013

Beteiligung insgesamt ca. 20 %

- Datengewinnung
- Studienmanagement
- Ergebnisinterpretation und substantieller wissenschaftlicher Beitrag
- Manuskriptrevision

Publikation 2:

Witt CM, Martins F, Willich SN, Schützler L. Can I help you? Physicians' expectations as predictor for treatment outcome. Eur J Pain 2012

Beteiligung insgesamt ca. 25 %

- Datenauswertung
- Manuskriptrevision

Publikation 3:

Martins F, Kaster T, Schützler L, Witt CM. Factors influencing further acupuncture usage and a more positive outcome in patients with osteoarthritis of the knee and the hip: a three years follow-up of a randomized pragmatic trial. Clin J Pain 2014

Beteiligung insgesamt ca. 80 %

- Datenauswertung
- Ergebnisinterpretation
- Manuskriptentwurf
- Manuskriptrevision

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

ORIGINALPUBLIKATIONEN

Die Originalpublikationen werden in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht, da kein Nutzungsrecht für eine Zweitveröffentlichung vorliegt.

Adler UC, Krüger S, Teut M, Lüdtke R, Schützler L, Martins F, Willich SN, Linde K, Witt CM.

Homeopathy for depression. A randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study (DEP-HOM).

PLoS one 2013

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074537>

Witt CM, Martins F, Willich SN, Schützler L.

Can I help you? Physicians' expectations as predictor for treatment outcome.

Eur J Pain 2012

<http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00152.x>

Martins F, Kaster T, Schützler L, Witt CM.

Factors influencing further acupuncture usage and a more positive outcome in patients with osteoarthritis of the knee and the hip: a three years follow-up of a randomized pragmatic trial.

Clin J Pain 2014

<http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000062>

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

Adler UC, Kruger S, Teut M, Ludtke R, Bartsch I, Schützler L, **Melcher F**, Willich SN, Linde K, Witt CM, Homeopathy for depression--DEP-HOM: study protocol for a randomized, partially double-blind, placebo controlled, four armed study. *Trials* 2011;12:43.

Witt CM, **Martins F**, Willich SN, Schützler L. Can I help you? Physicians' expectations as predictor for treatment outcome. *Eur J Pain* 2012, Nov;16:1455-66.

Adler UC, Krüger S, Teut M, Lüdtke R, Schützler L, **Martins F**, Willich SN, Linde K, Witt CM, Homeopathy for depression. A randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study (DEP-HOM). *PLoS one* 2013, Sep; 8 (9): e74537.

Martins F, Kaster T, Schützler L, Witt CM. Factors influencing further acupuncture usage and a more positive outcome in patients with osteoarthritis of the knee and the hip: a three years follow-up of a randomized pragmatic trial. *Clin J Pain* 2014, Nov; 30 (11): 953-9.

DANKSAGUNG

Allen voran danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Claudia Witt für die kompetente Betreuung dieser Arbeit. Ihre Offenheit und Flexibilität und die schnellen Antworten auf Fragen jeder Art haben mich stets motiviert und mir das Arbeiten erleichtert. Ich danke Iris Bartsch, Katja Icke und Beatrice Eden für die freundliche Einarbeitung und Integration in ihr Team während der Datenerhebung und die viele Unterstützung während der gesamten Arbeitszeit. Ein besonderer Dank gilt Lena Schützler, die mir von Beginn an mit Rat und Tat zur Seite stand, mir viel beigebracht hat und eine gute Freundin wurde.

Ich danke Kristina Norman für die freundschaftliche und fachliche Begleitung von der Themenfindung bis zur Korrekturlesung. Außerdem danke ich meiner Schwester Imke Kattelman für ihre vielfältige Unterstützung vom Korrekturlesen bis zur Kinderbetreuung. All meinen Freunden danke ich für offene Ohren, motivierende Worte und ihre Geduld. Für ihren Zuspruch, ihre stete Ansprechbarkeit und die Kinderbetreuung danke ich meinen lieben Eltern von ganzem Herzen. Auch bei meinen Schwiegereltern möchte ich mich bedanken. Meinem Mann Ronald danke ich für seinen Glauben an mich, seine Geduld und all die freie Zeit, die er mir verschafft hat, um diese Arbeit zu schreiben.