

✉ J. Hummelsberger², M. Wullinger², M. Ortiz¹, F. Pfab^{3,4,6}, D. Irnich^{5,6}, B. Hauswald⁶,
 J. Gleditsch⁶, C.-H. Hemen², S. Binting¹, B. Brinkhaus¹

Akupunktur bei Patienten mit allergischer Rhinitis

Analyse der Studienintervention und Syndrommuster der randomisierten Multicenter Studie (ACUSAR)

Acupuncture in patients with allergic rhinitis

Analysis of study interventions conducted and syndrome patterns identified by a randomized multicenter study (ACUSAR)

Zusammenfassung

Hintergrund: In der DFG-geförderten ACUpuncture in Seasonal Allergic Rhinitis (ACUSAR) Studie bei Patienten mit allergischer Rhinitis war Akupunktur wirksamer im Vergleich zu Sham-Akupunktur und zu einer Kontrollgruppe, die nur Bedarfsmedikation erhielt. In diesem Artikel werden die Studienintervention, die zugrunde liegenden theoretischen Überlegungen der Chinesischen Medizin und auch die Lehren für weitere Studien und die Praxis dargestellt.

Studiendesign: Dreiarmlige, randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie mit einem Follow-up von 16 Wochen im ersten Jahr und weiteren acht Wochen im Folgejahr.

Studienzentren: Sechs Kliniken bzw. Universitätsambulanzen und 32 Privatpraxen in Deutschland.

Studienintervention: Insgesamt wurden 422 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis und nachgewiesener Allergie gegen Birken- und Gräserpollen in drei Gruppen randomisiert: Die Akupunkturgruppe erhielt zwölf semi-standardisierte Behandlungen (vier obligatorische Punkte, mindestens drei von acht fakultativen Basis-Punkten und mindestens drei andere lokale, Ohr- oder Fernpunkte und bei Bedarf eine „Rescue“ Medikation (RM) (Cetirizin). Die Sham-Akupunkturgruppe wurde zwölfmal an Nicht-Akupunkturpunkten genadelt (genau vorgegebene Punkte, streng oberflächliche Nadelung, beidseits mindestens fünf bis sieben Punkte) und konnte RM einnehmen, die Wartelistengruppe erhielt acht Wochen nur RM und wurde dann nach dem Akupunkturschema behandelt. Die Studienintervention wurde im Rahmen eines Delphi-Prozesses festgelegt, an dem fünf Experten von zwei größeren Akupunkturgesellschaften und drei Experten in Studienmethodologie teilnahmen.

Ergebnisse: Die häufigsten Syndromdiagnosen waren „Wind-Kälte“ und „Wind-Hitze“ im Funktionskreis (FK) Lunge mit je 37 % der Patienten. Bei der Behandlung der Akupunkturgruppe wurden die vorgegebenen obligatorischen Basispunkte in 97 % der Behandlungen genadelt (Di 4, Di 11, Di 20, EX-KH 3 *Yintang*). Gb 20, Le 3, Ma 36, Lu 7 und Mi 6 waren die am häufigsten gewählten optionalen Akupunkturpunkte. Durchschnittlich wurden in einer Akupunkturbehandlung 15,7 (\pm 2,5) Nadeln gesetzt, bei der Behandlung mit Sham-Akupunktur 10,0 (\pm 1,6).

Schlussfolgerung: In der Akupunkturgruppe entsprachen die gestellten Diagnosen sowie die Punkteauswahl den klinischen Erfahrungen in der Behandlung der SAR. In der Akupunkturgruppe wurden mehr Akupunkturpunkte als in der Sham-Akupunkturgruppe eingesetzt. Beides sind mögliche Gründe für die höhere Wirksamkeit der Verum-Akupunktur in dieser Studie.

Schlüsselwörter

Akupunktur, randomisierte kontrollierte Studie, saisonale allergische Rhinitis, Studienintervention, Sham-Akupunktur, Chinesische Medizin, Syndromdiagnose

Abstract

Background: Acupuncture was efficient and superior to sham acupuncture and a control group in the ACUpuncture in Seasonal Allergic Rhinitis (ACUSAR) trial. The article aims to inform about the study intervention, the underlying therapeutic ideas and clinical consequences.

Design: Three-armed, randomized, controlled multi-center-trial with a 16-week follow-up during the SAR season in the first trial year and an 8 week follow-up during the SAR season in the following year.

Setting: Outpatient or private clinics in Germany.

Intervention: 422 Patients with seasonal allergic rhinitis on birch and grass pollen have been randomized to fall into 3 groups: 12 sessions of semi-standardised acupuncture plus rescue medication (RM, Cetirizine) or 12 sessions of sham acupuncture plus RM or RM alone during the initial two months of the study. Study intervention was defined in a Delphi consensus procedure including five experts from two major German acupuncture associations and three experts on trial methodology and statistics. A consensus between the need for standardisation and individualisation was defined using a semi-standardised treatment in the acupuncture group: 4 obligatory acupuncture points, \geq 3 out of 8 facultative basic points and \geq 3 facultative local or distant acupuncture points. Sham acupuncture consisted in superficial needling of at least 5 of 7 predefined, bilateral, distant non-acupuncture points. Needling characteristics such as point location, needling time, manipulation and achieved 'De Qi' had to be documented after each session.

Results: CM syndrome diagnosis reported most frequently were 'Wind-Cold invading the lung' and 'Wind-Heat invading the lung' (37 % each). In the acupuncture group all basic obligatory points were used in 97 % of cases (LI 4, LI 11, LI 20, EX-HN 3 *Yintang*). The most frequently used basic optional acupuncture points were GB 20, LIV 3, ST 36, LU 7 and SP 6. The total number of needles used was higher in the acupuncture group (15.7 \pm 2.5) compared to the sham acupuncture group (10.0 \pm 1.6).

Conclusions: CM syndrome diagnoses and point selection in the acupuncture group of the trial corresponded to clinical experiences in CM treatment of SAR. Point location and a higher number of needles in the acupuncture group compared to the sham acupuncture group may have influenced the positive trial results.

Keywords

Acupuncture, randomised controlled trial, seasonal allergic rhinitis, study intervention, sham acupuncture, Chinese medicine, syndrome patterns

¹Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité-Universitätsmedizin Berlin; ²Internationale Gesellschaft für Chinesische Medizin, SMS, München;

³Klinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München; ⁴Institut für Umweltmedizin und Allergologie, Helmholtz Zentrum München/TUM, ZAUM-Zentrum für Allergologie und Umwelt, München;

⁵Klinik für Anästhesiologie, Ludwig Maximilians Universität, München; ⁶Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur, DÄG/A, München

Einleitung

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde eine Reihe von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zur Wirksamkeit der Akupunktur bei allergischer Rhinitis durchgeführt. Allerdings war nach genauer Analyse der bis 2008 publizierten Studien im Rahmen von zwei Übersichtsarbeiten aus wissenschaftlicher Perspektive unklar, ob Akupunktur bei allergischer Rhinitis wirksam ist [1, 2]. Die bis 2008 publizierten Studien hatten zum Teil gravierende methodologische Schwächen, wie z. B. zu kleine Studienpopulationen oder Fehlen von Kontrollgruppen. Die Symptome allergischer Krankheiten werden auf der Grundlage umfassender klinischer Erfahrungen und Traditionsbelegen [3] nach den Methoden der Chinesischen Medizin diagnostiziert. Grundsätzlich wird die allergische Rhinitis als durch einen äußeren pathogenen Faktor („klimatischer Exzess“, „sechs äußere Agentien“) ausgelöst betrachtet („Krankheitsästchen“). Zusätzlich wird eine weitere, tiefere Pathogenese angenommen („Krankheitswurzel“), meist eine energetische Erschöpfung, die im FK Lunge, FK Niere oder FK Milz wurzelt. Abhängig vom Syndrommuster wird zur Reduktion der Symptome saisonal intensiv mit Akupunktur behandelt, meist werden zwischen 10 und 25 Akupunkturpunkte der Körper- und Mikrosystemakupunktur (z. B. Ohr) verwendet. Meist werden ein bis zwei Sitzungen/Woche durchgeführt. In der klinischen Praxis werden meist zusätzlich komplexe chinesische Arzneimittelrezepturen verordnet [3]. Eine im Jahr 2004 publizierte Pilotstudie zeigte eine Responderrate von 80,8 % bei einer Kombination von Akupunktur und chinesischen Arzneimitteln [4] bezüglich des primären Zielparameters der krankheitsspezifischen Lebensqualität (RQLQ). Ziel der randomisierten Multicenter Studie ACUSAR (ACUSAR) war es, bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis (SAR, Heuschnupfen) zu untersuchen, ob eine semi-standardisierte Akupunktur zusätzlich zu Bedarfsmedikation wirksamer ist als eine standardisierte Sham-Akupunktur plus Bedarfsmedikation (Rescue Medication, RM) oder eine Bedarfsmedikation allein. Die ACUSAR-Studie war die erste Akupunkturstudie, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wurde. Ziel dieses Artikels ist, die in der Studie ausgewählte und tatsächlich eingesetzte Akupunktur zu beschreiben und diese dann kritisch aus Sicht der Chinesischen Medizin zu diskutieren.

Methodik

Die detaillierte Studienmethodik wurde bereits ausführlich beschrieben [5, 6]. Patienten in der Akupunktur und Sham-Akupunktur waren hinsichtlich der Studienintervention verblindet. Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nach einer zentralisierten Randomisierung (2:1:1-Ratio) einer der drei Gruppen zugeteilt. Voraussetzung für die Teilnahme eines Studienarztes war die Fähigkeit, eine chinesische Syndromdiagnose und Akupunktur durchzuführen. Laut Studienprotokoll mussten die teilnehmenden Studienärzte folgende Kriterien erfüllen:

1. Akupunktur A-Diplom (140 Stunden Ausbildung)
2. mindestens drei Jahre praktische Erfahrung mit Akupunktur
3. 50 % der Ärzte mussten mindestens eine zertifizierte 350-Stunden-Ausbildung haben (B-Diplom)
4. 50 % der Ärzte mussten bereits Erfahrung mit klinischen Studien haben
5. Alle Studienärzte mussten an einer Prüfartztschulung teilnehmen, in der über die Studienmethodik, die Studieninterventionen und die Standards in klinischen Studien informiert wurde.

Vor Beginn der Studie schickten wir einen Fragebogen zur Ausbildung und Erfahrung in konventioneller Medizin, Akupunktur und Chinesischer Medizin an alle teilnehmenden Ärzte.

Um einen Konsens für die Studienintervention zu finden, wurde vor Studienbeginn ein modifizierter Delphi-Prozess [7] indiziert. An dieser Konsensusgruppe waren Akupunktur-Experten der Internationalen Gesellschaft für Chinesische Medizin (Societas Medicinae Sinensis, SMS) und der Deutschen Ärztegesellschaft für Akupunktur (DÄGfA) sowie Experten für Epidemiologie, Studienmethodik und Statistik beteiligt.

Basis des Entwurfs zur Studienintervention waren Vorerfahrungen aus Pilotstudien [4], Lehrbücher [8] und Befragungen chinesischer und internationaler Experten im Fachgebiet.

Vor der Akupunktur führten die teilnehmenden Studienärzte bei allen Patienten eine chinesische Diagnostik durch, um die individuelle Syndromdiagnose zu definieren, zu dokumentieren und die Auswahl der Akupunkturpunkte anzupassen [8]. Sowohl die Akupunktur als auch die Sham-Akupunktur erfolgten für jeden Patienten in jeweils zwölf Therapiesitzungen (Dauer 20 bis 30 Minuten) über acht Wochen; in den ersten vier Wochen sollten zwei Therapiesitzungen pro Woche erfolgen, in den folgenden vier Wochen jeweils eine Therapiesitzung pro Woche. Patienten der Wartelistengruppe erhielten in den ersten Wochen nach Randomisierung nur eine Bedarfsmedikation mit Cetirizin, aber keine Akupunktur; in den Wochen 9 bis 16 erhielten sie dann dieselbe Behandlung wie die Akupunkturgruppe.

Die Akupunktur wurde semi-standardisiert (Tabelle 1) durchgeführt. Obligatorische Punkte waren Di 4, Di 11, Di 20 beidseitig und Ex-HN 3 (*Yintang*). Außerdem mussten mindestens drei aus einer Auswahl von acht

TABELLE 1 ACUSAR-Studie: Eigenschaften der an der Studie teilnehmenden Ärzte und Bewertung der Intervention (n = 46)

	Mittelwert; Median (Range)/n (%)
Anzahl der Akupunktursitzungen/Zentrum	65; 48 (12–174)
Anzahl der Akupunktur- und Sham-Akupunktursitzungen/Zentrum	94; 72 (12–252)
Patienten/Zentrum	6; 46 (27–69)
Alter (Jahren)	47+/-10; 46 (27–69)
Frauen	24 (52 %)
Ärztliche Tätigkeit seit x Jahren (vor Studienbeginn)	20+/-11; 19 (1–46)
Postgraduierten-Spezialisierung („Facharzt“)	31 (67 %)
Postgraduierten-Ausbildung in	
– Akupunktur	31 (67 %)
– Naturheilkunde	19 (42 %)
– Homöopathie	2 (4 %)
B-Diplom (mindestens 350 Stunden Ausbildung)	33 (73 %)
Dauer Akupunkturausbildung (Stunden)	672+/-462; 500 (140–2.550)
Akupunkturlehrer in anerkannten Postgraduierten-Kursen	16 (35 %)
Anwendung der Akupunktur seit x Jahren (vor Studienbeginn)	14+/-7; 15 (1–30)
Teilnahme an früheren klinischen Studien	
– allgemein	34 (74 %)
– zu Akupunktur	24 (52 %)
– mit Randomisierung	29 (63 %)
– mit Sham- oder Placebo-Akupunktur	21 (46 %)
Mitgliedschaft in Fachverbänden	
– insgesamt	38 (83 %)
– Deutsche Ärztegesellschaft für Akupunktur (DÄGfA)	16 (35 %)
– Internationale Gesellschaft für Chinesische Medizin (SMS)	16 (35 %)
– Deutsche Gesellschaft für Akupunktur und Neuraltherapie (DGfAN)	4 (9 %)
– mehrere Akupunktur-Gesellschaften	9 (20 %)
– andere	10 (22 %)
Von den Studienärzten mit Akupunktur behandelte Patienten (im Jahr vor der Studie)	
– insgesamt	420; 150 (15–5.000)
– Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis	58; 20 (0–550)
Im Praxisalltag angewendete Therapien (%)	
– Akupunktur	41 % (5–100 %)
– andere traditionelle chinesische Therapien (z. B. chinesische Arzneimitteltherapie)	28 % (1–95 %)
– andere komplementäre Therapien	23 % (1–90 %)
– Schulmedizin	41 % (2–100 %)
Chinesische Diagnose vor der Behandlung	
– immer	24 (52 %)
– häufig	20 (43 %)
– selten	2 (4 %)
– nie	0

TABELLE 2 ACUSAR-Studie: Syndromdiagnosen nach Chinesischer Medizin (CM) (n = 422)

CM-Symptomkonfigurationen bei ACUSAR-Patienten		n (%)	
Patienten mit einem Syndrom		117 (27,7)	
Patienten mit zwei Syndromen		217 (51,4)	
Patienten mit drei Syndromen		88 (20,9)	
Gruppe	CM-Syndrommuster	Syndrom Rang 1* n(n = 422) n (%)	CM-Syndrommuster (alle) (n = 815) n (%)
I.	Wind-Kälte (<i>fenghan</i>)	156 (37,0)	221 (27,1)
II.	Wind-Hitze (<i>fengre</i>)	155 (36,7)	238 (29,2)
III.	Hitze im FK Leber (<i>ganre</i>)	33 (7,8)	105 (12,9)
IV.	chronische Hitze (<i>re</i>), energetische Schwäche des Yin (<i>yinxu</i>)	16 (3,8)	37 (4,5)
V.	chronische Hitze im FK Lunge (<i>feire</i>)	21 (5,0)	55 (6,7)
VI.	energetische Schwäche des Qi der FK Lunge und Milz (<i>fei pi qi xu</i>)	36 (8,5)	132 (16,2)
VII.	energetische Schwäche des Yang des FK Niere (<i>shenyang xu</i>)	5 (1,2)	27 (3,3)

*Rang 1 = das wichtigste genannte Syndrom

Gruppe	kombinierte CM-Syndrommuster	kombinierte CM-Syndrommuster Rang 1 und 2* (n = 305)
A	Wind-Kälte (<i>fenghan</i>) & Wind-Hitze (<i>fengre</i>) im FK Lunge (<i>fei</i>)	74 (24,3)
B	Wind-Hitze (<i>fengre</i>) & energetische Schwäche des Qi der FK Lunge und Milz (<i>fei pi qi xu</i>)	38 (12,5)
C	Wind-Kälte (<i>fenghan</i>) & energetische Schwäche des Qi der FK Lunge und Milz (<i>fei pi qi xu</i>)	47 (15,4)
D	Wind-Hitze (<i>fengre</i>) & Hitze im FK Leber (<i>ganre</i>)	45 (14,8)
E	andere	101 (33,1)

*Rang 1 und 2 = das wichtigste und zweitwichtigste Syndrom

fakultativen Basispunkten eingesetzt werden. Zusätzlich konnten die Studienpatienten an drei weiteren lokalen und/oder Fernpunkten und/oder Ohrakupunkturpunkten behandelt werden. Die Auswahl der fakultativen und zusätzlichen Akupunkturpunkte erlaubte eine Anpassung der Therapie an die Syndromdiagnose. Jeder verwendete Akupunkturpunkt wurde dokumentiert. Es wurden sterile Einmalnadeln verwendet, deren Länge und Durchmesser nicht vorgegeben waren, aber ebenfalls dokumentiert wurden. Während der Behandlung sollte das *deqi*-Nadelgefühl ausgelöst werden, die Nadeln sollten mindestens einmal manipuliert werden. Die penetrierende Sham-Akupunktur bestand aus einer oberflächlichen bilateralen Nadelung mit kurzen Nadeln (≤ 20 mm Länge) an vordefinierten Nicht-Akupunkturpunkten (Tabelle 2). Die vordefinierten sieben Punkte lagen nicht im Bereich des Gesichts bzw. des Kopfes, um eine Wirkung über Reflexzonen auszuschließen. Von diesen sieben Punkten sollten mindestens fünf Punkte von den Studienärzten nach eigenem Ermessen ausgewählt werden. Die Studienärzte wurden angewiesen, bei der Sham-Akupunktur ein *deqi*-Nadelgefühl zu vermeiden und keine Nadelmanipulation durchzuführen. Alle teilnehmenden Studienärzte erhielten vor Beginn der Studie eine detaillierte Einweisung in die Studie einschließlich der Studienintervention. Insbesondere die Sham-Akupunktur wurde detailliert beschrieben und anhand von Videomaterial demonstriert. Studienpatienten aller drei Gruppen durften maximal zweimal pro Tag Cetirizin bei Bedarf nehmen. Wenn die Allergiesymptome mit Cetirizin nicht ausreichend beherrscht werden konnten, war die zusätzliche Einnahme eines oralen Kortikosteroids (Prednison 10 mg) möglich. Die Studienpatienten wurden angewiesen, jegliche anti-allergische Medikation in einem Tagebuch zu dokumentieren. Andere anti-allergische Medikamente oder zeitgleiche Behandlung mit Verfahren der komplementären Medizin (Homöopathie, Phytotherapie, Moxibustion u. a.) waren nicht erlaubt.

Alle Studienpatienten füllten standardisierte Fragebögen vor Beginn (Baseline), nach acht, 16 und 52 Wochen aus. Hauptzielparameter in der ACUSAR-Studie waren die Mittelwerte des Fragebogens zur spezifischen Lebensqualität, dem **Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)** [9] und die Mittelwerte der Bedarfsmedikation, dem **Rescue Medication Score (RMS)** [10] in der siebten und achten Woche nach der Randomisierung. Der RMS wurde auf Grundlage der täglichen Einnahme von Bedarfsmedikation ermittelt. Dazu wurden auf einer 4-Punkte-Skala folgende Punkte vergeben: keine RM: 0 Punkte; je Tablette Cetirizin 10 mg/Tag: 1 Punkt; je Tablette Prednison 10 mg: 3 Punkte. Der Patientenfragebogen enthielt ferner eine Visuelle Analog Skala (VAS, 0–100 mm) zur Erfassung der Gesamtintensität des Heuschnup-

fens sowie der Einzelsymptome von Nase, Augen, Rachen und Lunge. Die allgemeine krankheitsspezifische Lebensqualität wurde durch die Deutsche Version des SF-36 erfasst [11,12].

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Haupt- und Nebenzielparameter wurden bereits publiziert [6]. Hier zeigte sich eine signifikante und nach acht Wochen klinisch relevante Wirksamkeit der Akupunktur gegenüber der Sham-Akupunktur und der Gruppe, die nur eine Bedarfsmedikation erhielt. Insgesamt wurden 422 Patienten (Gruppenverteilung: Akupunkturgruppe 212, Sham-Akupunkturgruppe: 102, Warteliste (RM) 108; davon 60 % Frauen, Durchschnittsalter 33 ± 8 Jahr) zwischen März 2008 und Mai 2009 in die Studie aufgenommen. 46 auf Akupunktur spezialisierte Studienärzte aus 6 Krankenhausambulanzen und 32 Privat- und Kassenpraxen nahmen an der Studie teil. Die meisten Studienärzte arbeiteten in Bayern (n = 21) und Berlin (n = 16) gefolgt von Nordrhein-Westfalen (n = 5), Brandenburg (n = 3) und Sachsen (n = 1). Die meisten Studienzentren rekrutierten zwischen 4 und 10 Patienten (n = 15), gefolgt von Zentren, die mehr als 20 Patienten rekrutierten (n = 9), zwei und drei Patienten (n = 8) und zwischen 10 und 20 Patienten (n = 6).

Die Charakteristika der 46 Ärzte, die an der Studie teilnehmen, finden sich in Tabelle 1. Die Studienärzte hatten im Median 500 Stunden (Range zwischen 140 und 2.550 Stunden) Akupunturausbildung absolviert, bevor sie an der Studie teilnahmen. 33 Ärzte (73 %) hatten ein Akupunktur-B-Diplom. Sechzehn (36 %) der Ärzte hatten in speziellen und akkreditierten post-universitären Ausbildungskursen Akupunktur unterrichtet. Die Studienärzte führten seit im Durchschnitt 14 Jahren (1–30 Jahre) Akupunktur in ihrer Praxis oder Ambulanz durch und behandelten durchschnittlich 150 (15–5.000) Patienten jährlich und durchschnittlich 20 (0–550) Patienten mit SAR mit Akupunktur im Jahr vor Studienteilnahme. Fünfundvierzig Studienärzte (96 %) gaben an, dass sie entweder häufig (43 %) oder immer (52 %) eine individualisierte Chinesische-Medizin-Diagnose vor Beginn der Akupunktur durchführen. Alle 422 Patienten der Studie erhielten eine Diagnose nach der Chinesischen Medizin (Tabelle 2). Bei 334 Patienten (79 %) wurden entweder ein (27 %) oder zwei (51 %) Syndrommuster dokumentiert. Die am häufigsten dokumentierten Syndrommuster waren „Wind-Kälte im FK Lunge“ und „Wind-Hitze im FK Lunge“ (jeweils 37 %), gefolgt von „Energetische Erschöpfung im FK Milz und FK Lunge“ (9 %) und „Hitze im FK Leber“ (8 %).

Die Patienten in der Akupunkturgruppe erhielten im Rahmen der Studie insgesamt 2.455 Akupunkturbehandlungen (Tabelle 3). Gemäß dem

Studienprotokoll wurden alle Patienten sowohl mit vorgeschriebenen als auch mit fakultativen Körperakupunkturpunkten behandelt. Im Durchschnitt wurden 15,7 (\pm 2,5) Akupunkturpunkte (Mittelwert und Standardabweichung) pro Therapiesitzung gestochen, die Behandlung dauerte im Durchschnitt 24,4 Minuten (\pm 4,4). Die Anzahl der Nadeln pro Therapiesitzung blieb über den Behandlungszyklus unverändert. Bei nahezu allen Patienten (> 93 %) wurde ein „deqi“-Gefühl ausgelöst und bei mehr als 80 % wurden die Nadeln manipuliert. Die eingesetzten Nadeln waren überwiegend 21 bis 30 mm (84 %) lang. Die Basispunkte wurden in 97 % der Behandlungen eingesetzt, Di 4 und Di 11 wurden bei allen Patienten gestochen (Tabelle 4).

In 95 % der Behandlungen wurden mehr als drei Akupunkturadeln der obligatorischen Basispunkte eingesetzt. Zusätzlich wurden in 63 % fakultative lokale und in 81 % Fernpunkte akupunktiert. In 39 % der Fälle wurden die Patienten mit einer zusätzlichen Ohrakupunktur behandelt. Die am häufigsten eingesetzten fakultativen Akupunkturpunkte waren Gb 20, Le 3, Ma 36, Mi 6.

Die Patienten in der Sham-Akupunkturgruppe erhielten im Rahmen der Studie insgesamt 1.145 Behandlungen (Tabelle 5). Im Durchschnitt wurden die Patienten mit 10,0 \pm 1,6 Nadeln (Mittelwert und Standardabweichung) pro Therapiesitzung behandelt, die durchschnittliche Interventionsdauer war 23,7 \pm 3,6 Minuten. Die durchschnittliche Nadellänge betrug entweder allein oder in Kombination \leq 15 mm (59 %) und 15 bis 21 mm (46 %). Die am häufigsten eingesetzten Sham-Akupunkturpunkte waren „Deltoideus“, „Oberarm“, „Oberschenkel I“, „Oberschenkel II“ und „Oberschenkel III“.

In den ersten acht Wochen war die Anzahl der Patienten, die entweder 10 mg und/oder 20 mg Cetirizin einnahmen, am niedrigsten in der Akupunkturgruppe (71 %), gefolgt von der Sham-Akupunkturgruppe (76 %) und der RM-Gruppe (83 %). Orale Steroide wurden nur von drei Studienpatienten eingenommen (je ein Patient pro Gruppe). Insgesamt 27 Studienpatienten (16 Akupunktur, vier Sham-Akupunktur und sieben RM) nahmen nicht erlaubte Antiallergika, meist topische Steroide und Cromoglycinsäure, allerdings an weniger als zwölf Studientagen insgesamt.

Diskussion

Eine genaue Analyse der ACUSAR Studie belegt, dass trotz der Vorgaben die teilnehmenden Studienärzte hinsichtlich Ausbildung und Erfahrung mit Akupunkturbehandlungen eine heterogene Gruppe war. Die durchschnittliche Qualifikation und Behandlungserfahrung lag deutlich über dem Durchschnitt der in Deutschland praktizierenden Akupunkturärzte (Zusatzbezeichnung Akupunktur: 200 Stunden).

TABELLE 3 ACUSAR-Studie: Behandlung in der Akupunkturgruppe I

	Alle Sitzungen n = 2.455 n (%) / mw \pm sd	Sitzung 1 n = 210 n (%) / mw \pm sd	Sitzung 6 n = 205 n (%) / mw \pm sd	Sitzung 12 n = 201 n (%) / mw \pm sd
Anzahl der Nadeln	15,7 \pm 2,5	15,7 \pm 2,5	15,8 \pm 2,5	15,7 \pm 2,7
Dauer der Sitzung (min)	24,4 \pm 4,4	24,3 \pm 4,5	24,5 \pm 4,6	24,6 \pm 4,7
Länge der eingesetzten Nadeln*	n = 2.455	n = 210	n = 205	n = 201
\leq 20 mm	1.784 (72,7)	156 (72,9)	151 (73,7)	147 (73,1)
21 bis 30 mm	2.053 (83,6)	171 (81,4)	173 (84,4)	162 (81,0)
31 bis 40 mm	846 (34,5)	70 (33,3)	70 (34,2)	75 (37,5)
\geq 40 mm	103 (4,2)	10 (4,8)	9 (4,4)	10 (5,0)
Manuelle Stimulation	n = 2.455	n = 210	n = 205	n = 200
– keine	259 (10,5)	16 (7,6)	25 (12,2)	32 (16,0)
– eine	1.966 (80,1)	172 (81,9)	162 (79,0)	152 (76,0)
– mehr als eine	230 (9,4)	22 (10,5)	18 (8,8)	16 (8,0)
Deqi („Erreichen des Qi“)	n = 2.455	n = 210	n = 205	n = 200
– leicht hervorgerufen	2.276 (92,9)	186 (88,6)	191 (93,2)	189 (94,5)
– schwer hervorgerufen	169 (6,9)	23 (11,0)	14 (6,9)	10 (5,0)
– konnte nicht hervorgerufen werden	10 (0,4)	1 (0,5)	0	1 (0,5)

* mehrere Antworten möglich

TABELLE 4 ACUSAR-Studie: Behandlung in der Akupunkturgruppe II

	Alle Sitzungen n (%) / mw \pm sd n = 2.455	Sitzung 1 n (%) / mw \pm sd n = 210	Sitzung 6 n (%) / mw \pm sd n = 205	Sitzung 12 n (%) / mw \pm sd n = 200
Anzahl der Nadeln	12,3 \pm 1,9	12,3 \pm 1,9	12,3 \pm 1,9	12,3 \pm 1,9
Obligatorische Hauptpunkte				
– Di 4 (rechts & links)	2.455 (100)	210 (100)	205 (100)	200 (100)
– Di 11 (rechts & links)	2.455 (100)	210 (100)	205 (100)	200 (100)
– Di 20 (rechts & links)	2.442 (98,2)	206 (98,1)	201 (98,1)	198 (98,5)
– Ex-HN 3 (<i>yintang</i>)	2.432 (99,1)	208 (99,1)	203 (99,0)	199 (99,0)
– eingesetzte Punkte				
– < 7	77 (3,1)	5 (2,4)	7 (3,4)	6 (3,0)
– 7	2.378 (96,9)	205 (97,6)	198 (96,6)	194 (97,0)
Optionale Hauptpunkte				
– Gb 20 rechts	1.531 (62,4)	128 (61,0)	128 (62,4)	126 (63,0)
links	1.507 (61,4)	126 (60,0)	126 (61,5)	124 (62,0)
– Le 3 rechts	1.253 (51,0)	106 (50,5)	105 (51,2)	102 (50,8)
links	1.445 (58,9)	123 (58,6)	121 (59,0)	117 (58,5)
– Lu 7 rechts	1.033 (42,1)	87 (41,4)	87 (42,4)	84 (42,0)
links	913 (37,2)	77 (36,7)	77 (37,6)	74 (37,0)
– Ma 36 rechts	1.250 (50,9)	107 (51,0)	104 (50,7)	102 (51,0)
links	1.125 (45,8)	96 (45,7)	94 (45,9)	92 (46,0)
– Mi 6 rechts	835 (34,0)	73 (34,8)	70 (34,2)	67 (33,5)
links	838 (34,1)	75 (35,7)	71 (34,6)	68 (34,0)
– 3E 17 rechts	48 (2,0)	4 (1,9)	4 (2,0)	4 (2,0)
links	48 (2,0)	4 (1,9)	4 (2,0)	4 (2,0)
– Bl 13 rechts	192 (7,8)	16 (7,6)	16 (7,8)	16 (8,0)
links	192 (7,8)	16 (7,6)	16 (7,8)	16 (8,0)
– Ex-HN 8 rechts	474 (19,3)	40 (19,1)	40 (19,5)	40 (19,4)
links	474 (19,3)	40 (19,1)	40 (19,5)	39 (19,5)
– Eingesetzte Punkte				
– < 3	112 (4,6)	11 (5,2)	9 (4,4)	9 (4,5)
– \geq 3	2.343 (95,4)	199 (94,8)	196 (95,6)	191 (95,5)
Anzahl der Nadeln (zusätzliche optionale Punkte)	3,5 \pm 1,9	3,5 \pm 1,9	3,5 \pm 1,9	3,5 \pm 1,9
Zusätzliche optionale Punkte				
– lokal	1.550 (63,1)	131 (62,4)	129 (62,9)	128 (63,7)
– fern	1.991 (81,1)	169 (80,5)	167 (81,5)	162 (81,0)
– Eingesetzte Punkte				
– < 2	133 (5,5)	12 (5,7)	11 (5,4)	11 (5,5)
– \geq 2	2.292 (94,5)	198 (94,3)	194 (94,6)	190 (94,5)
Zusätzliche Ohrakupunkturpunkte				
– ja	967 (39,4)	82 (39,1)	81 (39,5)	78 (39,0)

Das definierte Akupunktur- und Studien-Protokoll wurde sehr gut umgesetzt und erwies sich als plausibel und praktikabel.

Die semi-standardisierte Akupunktur war acht Wochen nach Studienbeginn bei Patienten mit allergischer Rhinitis deutlich wirksamer im Vergleich zur Sham-Akupunktur und zur ausschließlichen Bedarfsmedikation (RM), was die Resultate der beiden Hauptzielparameter „krankheitsspezifische Lebensqualität“ (RQLQ) und Bedarfsmedikation (RMS) belegen. Diese Effekte waren zu diesem Zeitpunkt klinisch relevant. Akupunktur bietet somit in der Alltagsversorgung von Patienten mit Heuschnupfen eine wirksame Behandlung.

Auch für komplementärmedizinische Therapieverfahren sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sinnvoll und notwendig, um die Wirksamkeit der Behandlung bzw. die Effektivität im Vergleich zu einer Kontrolltherapie einzuschätzen. Wie die ART- und GERAC-Studien gezeigt hatten, sind die spezifischen Effektgrößen aber geringer als ursprünglich angenommen und können abhängig vom Setting, der Qualität der Akupunktur, teil-spezifischen Effekten der Sham-Akupunktur im segmentalen Kontext und psychosomatischen Anteilen bestimmter Schmerzkrankheiten ein Studienergebnis beeinflussen. Umso mehr ist ein sorgfältiges Studiendesign und die Umsetzung notwendig.

Eine große Schwierigkeit aller Akupunkturstudien ist es, die Studieninterventionen festzulegen: Aus einer streng wissenschaftlichen Perspektive wäre eine klare Standardisierung der Akupunktur im Rahmen von Studien zur spezifischen Wirksamkeit einer Methode sinnvoll, um die Ergebnisse in zukünftigen Studien nachprüfen zu können. Aus Sicht der Akupunktur und Chinesischen Medizin ist jedoch die individualisierte Punktauswahl auf der Grundlage einer chinesischen Syndromdiagnose notwendig, um einen optimalen Therapieerfolg zu erreichen [13]. Aus diesem Grund spiegeln randomisierte Studien nur zum Teil die Anwendungsrealität wider und sind daher als Grundlage für Entscheidungen z. B. zur Vergütung von Akupunkturleistungen im Gesundheitssystem nur eingeschränkt geeignet. In der ACUSAR-Studie, ebenso wie in den von uns durchgeführten Acupuncture Randomised Trials (ART) [14–17], bevorzugten wir einen Kompromiss, der uns einerseits eine wissenschaft-

liche Standardisierung und Konsistenz ermöglichte und andererseits eine Individualisierung in Bezug auf die Punktauswahl zuließ. Um diesen gegensätzlichen Ansprüchen zu genügen, wurde für ACUSAR in einem aufwendigen Konsensusprozess zusammen mit führenden Experten der TCM und der wissenschaftlichen Methodik auf der Basis einer intensiven Literaturrecherche ein semi-standardisiertes Akupunkturschema entwickelt, das versucht, beiden Ansprüchen, den wissenschaftlichen und den praktisch-ärztlichen gerecht zu werden.

In Anlehnung an die Behandlung der für allergische Rhinitis typischen individuellen Syndrommuster, aber auch nach bewährten Akupunkturregeln (Bsp. Lokale Punkte vs. sog. Fern-Punkte) wurde das oben vorgestellte Akupunkturschema entwickelt. Nachvollziehbar für Ärzte, die ein individualisiertes Therapievorgehen befürworten, wurden optionale Basis-Akupunkturpunkte vorgegeben: diese sollten die zugrunde liegenden pathologischen Syndrommuster, insbesondere energetische Erschöpfung des Qi im FK Lunge, Milz oder Blockaden des Qi im FK Leber behandeln. Einige Punkte wie 3E 17, EX-KH-8 sollten lokal auf die Augensymptomatik wirken. Auch hier wichen 4,6 % der Studienärzte vom Schema ab. Die Möglichkeit zur Nutzung weiterer indizierter Punkte wurde in ca. 95 % der Behandlungen genutzt, was für eine differenzierte, hochqualitative Akupunktur der Studienärzte spricht. Es ist auch möglich, dass viele Ärzte diese Punkte in ihrer Praxis außerhalb der Studie auswählen. Bei Analyse der durchgeführten Behandlungen scheint das semi-standardisierte Akupunkturschema nachvollziehbar gewesen zu sein. Sowohl das Basisschema als auch die zusätzlichen Behandlungsoptionen wurden von den Studienärzten in nahezu vollem Umfang umgesetzt. Dennoch gab es Ärzte, die von den Vorgaben abwichen, was zum einen auf die große Varianz der Akupunkturschulungen als auch auf den großen therapeutischen Individualanspruch zurückzuführen sein mag. Bisher wurde allerdings nicht belegt, dass ein starres Akupunkturschema einer individualisierten Akupunktur unterlegen ist. Es sollten daher dringende Studien bei SAR durchgeführt werden, in denen eine semi-standardisierte Akupunktur vs. standardisierte Akupunktur miteinander verglichen wird. Auch wäre es sinnvoll, klassische Körperakupunktur gegen Mikrosysteme zu vergleichen.

Außer der ACUSAR-Studie waren vorab nur drei Studien [18–20] publiziert worden, in denen bei SAR Akupunktur gegen eine Sham-Intervention verglichen wurde. Im Gegensatz zu den beiden „negativen“ Studien von Wiliamson et al. und Magnusson et al., wurde in den beiden aktuell vorliegenden Studien mit einem signifikanten Therapieeffekt der Akupunktur gegenüber der Sham-Akupunktur [6, 20], eine ähnliche, aber nicht völlig identische semi-standardisierte Akupunktur eingesetzt, die auf der individuellen Diagnostik und Diagnose der Chinesischen Medizin beruhen. Dies kann ein Hinweis auf die Wichtigkeit der Syndromdiagnose und die entsprechend differenzierte Therapie sein. Möglicherweise ist auch ein Grund des Ergebnisses zugunsten der Akupunktur vs. Sham-Akupunktur, dass in ACUSAR ein Teil der Sham-Punkte relativ weit von den relevanten Dermatomen entfernt ist.

Noch schwieriger als das Akupunkturschema ist es eine Sham-Akupunktur zu definieren. Jede Nadelinsertion löst neurophysiologische Effekte aus, segmentale Verschaltungen machen es schwer, wirkliche Sham-Areale zu finden. Hier wurden die Erfahrungen aus den Allergy- und ART-Studien sowie die Expertise ausgewiesener Spezialisten im Bereich der Mikrosystemakupunktur einbezogen. Dennoch haben die hier gewählten Sham-Punkte offensichtlich eine gewisse Wirksamkeit, die wahrscheinlich unspezifisch-physiologisch durch den Nadelstich bzw. durch die Patien-

TABELLE 5A Akupunkturpunkte der ACUSAR-Studie

Punktekategorie	Punkte	Auswahl
Akupunkturhauptpunkte (obligatorisch)	L.I. 4, L.I. 11, L.I. 20, EX-HN 3 <i>Yintang</i>	bilateral außer <i>Yintang</i> , insgesamt 7 Punkte
Akupunkturhauptpunkte (fakultativ)	EX-HN 8 <i>Bitong</i> , GB 20, LIV 3, LU 7, ST 36, SP 6, SJ 17, BL 13	uni- od. bilateral, mindestens 3 Punkte
zusätzliche lokale Akupunkturpunkte (fakultativ)	BL 2, GB 1, 14, EX-HN 5 <i>Taiyang</i> , SI 18, SJ 23, ST 2, weitere Punkte LU 1, 5, St 44, GB 41, 34, 37, LIV 2, LIV 5, KID 3, 7, BL 12, 20, 23, 26, 40, SP 9, Ren 6, 17, 22, 20, SJ 5, 6, weitere Punkte	mindestens 3 Punkte (lokale und entfernte zusätzliche Punkte) uni- oder bilateral
zusätzliche Ohrakupunktur (fakultativ)	Allergiepunkt <i>Shen men</i> -Punkt Thymus-Punkt ACTH-Punkt weitere Punkte	

TABELLE 5B Penetrierende Sham-Akupunktur der ACUSAR-Studie

Name des Scheinakupunkturpunktes	Bereich	Auswahl
Deltoides Oberarm	Mitte des Ansatzes von M. deltoideus (LI 14) am Acromion (zwischen LI und SJ Meridian) Mittellinie zwischen den Akupunkturpunkten LU 3 und LI 14	
Oberschenkel I	6 <i>cun</i> oberhalb der Patella-Oberkante (zwischen dem Meridian Milz – Magen)	5 von 7 vorgeschlagenen Punkten sollten bilateral genadelt werden (insgesamt 10 Punkte)
Oberschenkel II	5 <i>cun</i> oberhalb der Patella-Oberkante (zwischen dem Meridian Milz – Magen)	
Oberschenkel III	4 <i>cun</i> oberhalb der Patella-Oberkante (zwischen dem Meridian Milz – Magen)	
Rücken I	5 <i>cun</i> lateral von Th 8	
Rücken II	5 <i>cun</i> lateral von L 1	

ten-Arzt-Interaktion und den sogenannten Settingeffekt (die Umgebungsbedingungen, in denen Akupunktur durchgeführt wird) entstehen.

Die ACUSAR-Studie untersucht den Effekt einer Akupunkturbehandlung während der Pollenflugsaison. Aus dem Ansatz der Chinesischen Medizin heraus ist es aber durchaus sinnvoll und in der Praxis bewährt, die zugrunde liegenden Ätiologien auch prophylaktisch im Intervall zu behandeln. Dieser Ansatz sollte zunächst in einer Pilotstudie untersucht werden. In der klinischen Praxis werden häufig chinesische Arzneimittel (CA) mit Akupunktur kombiniert. Hier wäre es wünschenswert, Studien nur mit CA oder in Kombination durchzuführen, um die einzelnen Wirkanteile besser einschätzen zu können.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Akupunktur und Sham-Akupunktur in der ACUSAR-Studie von in der Mehrheit gut ausgebildeten und sehr erfahrenen Studienärzten durchgeführt wurde. Im Durchschnitt wurden deutlich mehr Nadeln in der Akupunkturbehandlung eingesetzt als in der Sham-Akupunktur, was einen Einfluss auf das positive Ergebnis für die Akupunktur gehabt haben kann. Die im Rahmen der Studie durchgeführte Akupunktur stellt unserer Meinung nach einen guten Kompromiss dar zwischen dem wissenschaftlichen Anspruch auf möglichst große Standardisierung einer Intervention in klinischen Studien und der in Deutschland häufig praktizierten Form einer individuellen Akupunktur nach Syndromdiagnose gemäß den Regeln der Chinesischen Medizin.

Danksagung

Wir danken dem gesamten Studienteam, besonders Margit Cree (Studiensekretärin) und Dr. Thomas Reinhold (Gesundheitsökonom) und natürlich allen Autoren des Hauptmanuskripts für ihr außerordentliches Engagement im Rahmen der Studie.

Experten im Consensus-Prozess

Wir danken ebenfalls allen Experten, die im Rahmen des Consensus-Prozesses die Studienintervention gemeinsam festgelegt haben, namentlich: Dr. Jochen Gleditsch, Wien; Dr. Carl-Hermann Hempten, München; Dr. Josef Hummelsberger, München; PD Dr. Dominik Irnich, München; Prof. Dr. Klaus Linde, München; PD Dr. Florian Pfab, München; Prof. Dr. Claudia Witt, Zürich; Dr. Michael Wullinger, Rosenheim und Prof. Dr. Benno Brinkhaus, Berlin.

Teilnehmende Zentren

Ambulanzen aus Kliniken: Kompetenzzentrum für Komplementärmedizin, Innere Medizin II, Technische Universität München, München (A. Eustachi; Y. Li); Hochschulambulanz für Naturheilkunde am Standort Mitte (B. Brinkhaus; M. Ortiz); Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesie der LMU München, München (J. Fleckenstein; D. Irnich; L. Lehmeier); Klinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München (F. Jiang, F. Pfab), Klinik für HNO, Studiengruppe Allergologie, Universitätskrankenhaus Dresden (B. Hauswald), Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin am Knappschaftskrankenhaus Essen (R. Biallowons; G. Dobos; S. Geidies; N. Mey; T. Rampp; F. J. Saha; G. Sütfels).

Private oder GKV Praxen: K. Beyer, Dobra; D. Bourgeois, München; S. Brommer, München; S. Bücken, Berlin; K. Duddeck, Berlin; G. Flemming, Berlin; E. Gabka-Hess, Berlin; A. Hagenow, Elsterwerda; J. Hummelsberger, München; S. Kampik, München; G. Kan, Berlin; C. U. Kraemer, Berlin; R. Kühne, Berlin; R. Lerch, Berlin; B. Linder, Berlin; B. Marsen, Berlin;

A. Mietzner, Berlin; R. Nögel, München; T. Rausch, München; J. Reibig, Falkenberg; F. Schindler, Berlin; C. Schmidt, München; Y.-L. Ser, Berlin; A. Simon, München; B.-T. Stoeckicht-Nguyen, München; W. Stör, Icking; I. Süßdorf-Suchan, Berlin; M. Tortarolo, Berlin; Y. L. v. Hasselbach, München; A. Wessel, Berlin; A. Wiebrecht, Berlin; M. Wullinger, Rosenheim.

Studienförderung

Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Förderschwerpunkts klinischer Studien (Studien Nr. WI 957/16-1).

Trial Register Number

ClinicalTrials.gov: NCT00610584.

Konflikte der Autoren

Keine.

Literatur

- Lee MS, Pittler MH, Shin BC, et al. Acupuncture for allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(4):269–79
- Roberts J, Huissoon A, Dretzke J, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of acupuncture for allergic rhinitis. *BMC Complement Altern Med* 2008;8:13
- Guo H, Liu MP. Mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of allergic rhinitis. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(4):756–60
- Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kohlen R, et al. 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
- Brinkhaus B, Witt CM, Ortiz M, et al. Acupuncture in seasonal allergic rhinitis (ACUSAR) – design and protocol of a randomised controlled multi-centre trial. *Forsch Komplementmed* 2010;17(2):95–102
- Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM, et al. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158(4):225–34
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32(4):1008–15
- Wullinger M, Fatrai A. Allergiebehandlung mit chinesischer Medizin. 1. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2007
- Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, et al. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):843–5
- Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, 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
- Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, et al. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(2 Pt 1):182–8
- Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe; 1998
- Lao L, Berman B, Hammerschlag R. Assessing clinical efficacy of acupuncture: considerations for designing future acupuncture trials. In: Stux G, Hammerschlag R (eds). *Scientific basis of acupuncture*. Berlin: Springer-Verlag; 2000. 187–210
- Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, et al. Acupuncture in Patients with Chronic Low Back Pain – A Randomised Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2006;166(4):450–7
- Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for Patients with Migraine – A Randomised Trial (ART Migraine). *JAMA* 2005;293(17):2118–25
- Melchart D, Streng A, Hoppe A, et al. Acupuncture in Patients with Tension-Type Headache – A Randomised Trial. *BMJ* 2005;331(7513):376–82
- Witt C, Brinkhaus B, Jena S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9480):136–43
- Magnusson AL, Svensson RE, Leirvik C, et al. The effect of acupuncture on allergic rhinitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Chin Med* 2004;32(1):105–15
- Williamson L, Yudkin P, Livingston R, et al. Hay fever treatment in general practice: a randomised controlled trial comparing standardised Western acupuncture with Sham acupuncture. *Acupunct Med* 1996;14:6–10
- Xue CC, English R, Zhang JJ, et al. Effect of acupuncture in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Chin Med* 2002;30(1):1–11