

Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial

Hinman RS, McCrory P, Pirootta M, Relf I, Forbes A, Crossley KM, Williamson E, Kyriakides M, Novy K, Metcalf BR, et al.

Corresponding Author: Rana S. Hinman, PhD, Centre for Health, Exercise and Sports Medicine, Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, University of Melbourne, Victoria 3010, Australia (ranash@unimelb.edu.au)

JAMA: the journal of the American Medical Association 2014;312:1313–22. Trial Registration: anzctr.org.au Identifier: ACTRN12609001001280

Importance: There is debate about benefits of acupuncture for knee pain.

Objective: To determine the efficacy of laser and needle acupuncture for chronic knee pain.

Design, Setting, and Participants: Zelen-design clinical trial (randomization occurred before informed consent), in Victoria, Australia (February 2010 – December 2012). Community volunteers (282 patients aged ≥ 50 years with chronic knee pain) were treated by family physician acupuncturists.

Interventions: No acupuncture (control group, $n=71$) and needle ($n=70$), laser ($n=71$), and sham laser ($n=70$) acupuncture. Treatments were delivered for 12 weeks. Participants and acupuncturists were blinded to laser and sham laser acupuncture. Control participants were unaware of the trial.

Main Outcomes and Measures: Primary outcomes were average knee pain (numeric rating scale, 0 [no pain] to 10 [worst pain possible]; minimal clinically important difference [MCID], 1.8 units) and physical function (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, 0 [no difficulty] to 68 [extreme difficulty]; MCID, 6 units) at 12 weeks. Secondary outcomes included other pain and function measures, quality of life, global change, and

1-year follow-up. Analyses were by intention-to-treat using multiple imputation for missing outcome data.

Results: At 12 weeks and 1 year, 26 (9 %) and 50 (18 %) participants were lost to follow-up, respectively. Analyses showed neither needle nor laser acupuncture significantly improved pain (mean difference; -0.4 units; 95 % CI, -1.2 to 0.4 , and -0.1 ; 95 % CI, -0.9 to 0.7 , respectively) or function (-1.7 ; 95 % CI, -6.1 to 2.6 , and 0.5 ; 95 % CI, -3.4 to 4.4 , respectively) compared with sham at 12 weeks. Compared with control, needle and laser acupuncture resulted in modest improvements in pain (-1.1 ; 95 % CI, -1.8 to -0.4 , and -0.8 ; 95 % CI, -1.5 to -0.1 , respectively) at 12 weeks, but not at 1 year. Needle acupuncture resulted in modest improvement in function compared with control at 12 weeks (-3.9 ; 95 % CI, -7.7 to -0.2) but was not significantly different from sham (-1.7 ; 95 % CI, -6.1 to 2.6) and was not maintained at 1 year. There were no differences for most secondary outcomes and no serious adverse events.

Conclusions and Relevance: In patients older than 50 years with moderate or severe chronic knee pain, neither laser nor needle acupuncture conferred benefit over sham for pain or function. Our findings do not support acupuncture for these patients.

Stellungnahme des Wissenschaftszentrums Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur

Im Oktober 2014 publizierte die australisch-englische Forschergruppe um Rana Hinman eine negative Studie zur Behandlung der schmerzhaften Kniegelenksarthrose mit Akupunktur in der renommierten Fachzeitschrift *Journal of the American Medical Association* JAMA [1]. Auf der Grundlage einer Fragebogen-Erhebung konnten 282 Patienten, jeweils älter als 50 Jahre, mit Knieschmerzen identifiziert werden. Diese wurden im Anschluss zunächst einer von vier Behandlungsgruppen zugeordnet (randomisiert) und erst im Anschluss befragt, ob sie an der Studie in dem ihnen zugelassenen Studienarm teilnehmen möchten (sogenanntes Zelen-Design). Neben einer Kontrollgruppe wurden drei Interventionsgruppen etabliert, in welchen entweder eine zwölfwöchige (ein bis zwei Behandlungen die Woche, acht bis zwölf Behandlungen in Summe) Nadel-, Laser oder Schein-Laserakupunktur durchgeführt wurde. Die Kontrollgruppe wurde im Glauben gelassen, dass sich weitere Befragungen und Tests auf die Fragebögen zu Beginn beziehen und wussten nichts von den anderen drei Gruppen. Die Patienten in den Lasergruppen wussten nicht, ob es sich um einen Verum- oder Scheinlaser handelt. Die Akupunkteure waren geschult, das Akupunkturschema konnte auf der Grundlage einer Punktevorauswahl individuell gestaltet werden (eine Kombination aus lokalen Punkten, Fernpunkten, segmentalen Punkten und übergeordneten Akupunkturpunkten). In den Lasergruppen wurde ein Laserpen verwendet, welcher in seiner Funktionsfähigkeit gegenüber allen Beteiligten verblindet war. Die Laserdosis in der Verumgruppe betrug ca. 0.2 J pro Punkt.

Zielparameter waren die durchschnittliche Schmerzintensität der vorangegangenen Woche (numerische Ratingskala) sowie die physikalische Kniegelenksfunktion (WOMAC-Score). Zu den Nebenzielparametern zählten weitere Schmerzintensitäten in Ruhe und unter Belastung sowie verschiedene Parameter der Lebensqualität.

Zwölf Wochen nach Therapiebeginn konnte eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität (30–37 %) in allen drei Behandlungsgruppen und eine signifikante Verbesserung der Funktion (ca. 30 %) durch Nadelakupunktur im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden, nicht jedoch im Vergleich der Behandlungen untereinander. In einer Nachbeobachtung nach einem Jahr konnten keine signifikanten Unterschiede der Hauptzielparameter zur Kontrollgruppe beobachtet werden (im Vergleich zum Einschluss war die Schmerzintensität deskriptiv 20–25 % verringert, die Funktionalität in der Nadelakupunkturgruppe deskriptiv ca. 28 % verbessert). Es wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet.

Die Autoren folgern: „In patients older than 50 years with moderate or severe chronic knee pain, neither laser nor needle acupuncture conferred benefit over sham for pain or function. Our findings do not support acupuncture for these patients.“

Die von JAMA in einem peer-review-Verfahren ausgewählten Leserbrief (Letter) wurden in der Ausgabe vom 10. Februar 2015 veröffentlicht: Dort schreibt Dr. He, dass die individuelle Wahl der Akupunkturpunkte sowie deren Durchführung nicht aktuellen Ansprüchen standardisierter Akupunkturschemata genüge [2]. In der Studie werden keine Behandlungsdetails wie beispielsweise Stich-

tiefe oder *deqi*-Sensation angegeben. Es wurde keine Elektrostimulation verwendet. Die Frequenz der Behandlungen innerhalb der zwölf Wochen variierte mit acht bis zwölf Behandlungen stark. He folgert, dass die Studie von Hinman lediglich belegt, dass eine unsystematische Akupunkturbehandlung keinen signifikanten klinischen Benefit erbringt.

Baxter und Tumilty kritisieren die Wahl des Laserregimes [3]. Aus Sicht der Autoren ist eine mindestens 2,5-fache Dosis (0,5 J pro Punkt) nötig, um mit Laserakupunktur eine adäquate Schmerzlinderung zu erzielen. Zudem könne Akupunktur nicht als alleinige Therapie in der Behandlung der Osteoarthritis des Knies gesehen werden, sondern sollte im Rahmen eines multimodalen Settings angewandt werden.

In einem weiteren Letter wird auf die klinische Wirksamkeit der Behandlung eingegangen [4]. Fleckenstein und Banzer merken an, dass die von Hinman et al. diskutierten klinischen Schwellenwerte möglicherweise deutlich zu hoch angenommen wurden. Im Vergleich wurde in anderen Studien eine Schmerzreduktion von 25–30 % als klinisch relevant eingestuft. Zudem steht die Studie von Hinman im Widerspruch zum höheren Evidenzgrad einer etablierten Meta-Analyse [5], in welcher Akupunktur eine moderate Effektstärke in der Therapie der Osteoarthritis zugeschrieben wird.

Lao und Yeung schreiben in ihrem Letter, dass Hinman et al. eine ihrer Hypothesen nicht berichten: Sie wollten die Überlegenheit der Nadelakupunktur nach zwölf Wochen gegenüber der Kontrollgruppe belegen [6]. Obwohl dies aus den Studienergebnissen ersichtlich wird, gehen die Autoren um Hinman in ihrer anschließenden Bewertung nicht darauf ein. Zudem bemängeln die Autoren die Rationale für eine Nachbeobachtung nach erst einem Jahr: es sei nicht anzunehmen dass acht bis zwölf Behandlungen einen Effekt erzielen, der bis zu einem Jahr anhalte.

In der ursprünglichen Veröffentlichung des Studienprotokolls war kein Vergleich zwischen Nadelakupunktur und Scheinlaserakupunktur als Hypothese aufgeführt [7]. Ursprüngliches Ziel der Studie war laut des Letters von Dr. Li ein Wirksamkeitsnachweis der Laserakupunktur. Darüber hinaus stellt auch die Verwendung eines Scheinlasers kein inertes Placebo dar; Wirkeffekte sind daher nicht auszuschließen.

In ihrer Antwort auf die Kommentare schreiben Hinman et al. [8], dass bisherige Studien nicht belegen konnten, dass Zahl der Nadeln oder Art der Stimulation Einfluss auf die Ergebnisse von Akupunkturstudien haben. Somit sehen sie ihr Vorgehen gerechtfertigt. Die Lasereinstellungen entsprechen den Vorgaben der Australischen Fachgesellschaften, sie geben darin Recht, dass die Ergebnisse daher nur auf diese Einstellungen zu beziehen sind. Bezüglich der klinischen Wirksamkeit argumentieren Hinman et al., dass eine eigene Poweranalyse sowie ihre klinische Sicht keine andere Deutung der Ergebnisse zulasse. Dies betrifft auch die Wahl eines einjährigen Beobachtungsintervalls: Hätte Akupunktur nach zwölf Wochen überzeugende Wirkeffekte gezeigt, so wäre wahrscheinlich gewesen, dass diese auch nach einem Jahr noch messbar gewesen wären. In Bezug auf Dr. Li entschuldigen sich Hinman et al. für die Unklarheiten im Studienprotokoll, mit dem Hinweis, sie hätten angenommen, dass auch solche Vergleiche in Betracht gezogen werden. Ferner ziehen die Autoren, auch auf Grundlage weiterer aktueller Studien und Hinweise, die Wahl des Scheinlasers als Kontrollintervention einer Scheinnadelbehandlung vor. Die Autoren denken letztlich nicht, dass ihre Studie in der Wertigkeit der genannten Meta-Analyse überwiegt. Sie stützen ihre Aussage jedoch auf der Überzeugung anderer Ärztesellschaften, welche die Empfehlung der Akupunktur in der Behandlung der Osteoarthritis als ungewiss sehen.

Bereits im November erschien ein Kommentar in der Zeitschrift (*Acupuncture in Medicine*) der englischen Akupunkturgesellschaft BMAS.

Auch in diesem Artikel bewerten die Autoren die Art und Weise, in welcher von Hinman et al. die klinische Wirksamkeit festgelegt wurde, als kritisch [9]. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) welches von Hinman als Referenzgesellschaft genannt wurde, bezieht sich in seinen Bewertungen klinischer Studien auf andere Grenzwerte. Auch Cummings und White gehen auf die Problematik ineter Kontrollverfahren in Akupunkturstudien ein. Cummings und White berichten zudem, dass die responder-rate (die Rate der Patienten die positiv auf die Behandlung ansprechen) bei Hinman bei 76 % der Fälle liegt (versus 32 % in der Kontrollgruppe) und damit einen patientenorientierten Parameter darstellt, um die Wirksamkeit abzubilden. Die Autoren folgern: Die eigentliche Aussage der Hinman-Studie wäre, dass auch mit einer suboptimal durchgeführten Akupunkturbehandlung klinisch relevante Effekte erzielt werden können.

In der Antwort von Hinman et al. in derselben Zeitschrift antworten die Autoren analog zur Antwort auf die Leserbriefe in JAMA [10].

In einem weiteren Letter in *Acupuncture in Medicine* von Zhang et al. werden nochmals verschiedene Gründe aufgeführt, die für ein suboptimales Akupunkturschema sprechen [11]: Anzahl und Frequenz der Behandlungen, Auslösen des *deqi*, fehlende Anlehnung an die STRICTA Kriterien (Leitlinie zur Berichterstattung einer Akupunkturintervention in klinischen Studien), sowie die gewählte Intensität des Akupunkturlasers.

Das Wissenschaftszentrum der Deutschen Ärztesgesellschaft sieht in dieser differenzierten Auseinandersetzung mit so einer komplexen klinischen Studie einen wichtigen Schritt in der weiteren Integration von Akupunktur in das normale schulmedizinische Spektrum:

Die Studie ist, unter Zugrundelegung geltender Standards, qualitativ hochwertig. Die Studie wurde in Bezug auf die Laserintervention doppelt verblindet, die Autoren fanden eine Möglichkeit (Zelen-Design) auch eine Kontrollgruppe zu bilden, die der Studie gegenüber als neutral eingestellt zu bewerten ist.

In der Bewertung der Studienqualität fällt auf, dass die Autoren von den Standards in der Berichterstattung von klinischen Studien (CONSORT, STRICTA) abweichen. So ist abgesehen von der mittleren Anzahl der Behandlungen nicht differenzierbar, welche Punkte wie oft und wie tief genadelt wurden, ob ein *deqi* ausgelöst wurde, ob in den Lasergruppen manuell palpirt wurde, u. a.

Bezüglich der Frage, ob diese Studie neues Wissen generiert, kann klar Stellung bezogen werden: Dies ist nicht der Fall. Somit ist auch nicht vollständig nachvollziehbar, weshalb diese Studie angesichts renommierter Vorarbeiten so hoch publiziert wurde.

Entsprechend ist zu kritisieren, dass die Interpretation und Diskussion der Studienergebnisse nicht dem aktuellen Wissensstand gerecht werden. Eine klinische Relevanz lässt sich erst im Vergleich mit Standardtherapieverfahren adäquat einschätzen, an dieser Stelle sprechen die Ergebnisse der Studie von Hinman et al. durchaus für die Anwendung der Akupunktur.

In einer Berechnung von Professor Klaus Linde (TU München, Mitglied des Wissenschaftszentrums) zeigte sich darüber hinaus, dass die Größe der Unterschiede zwischen Nadelakupunktur und Scheinlaserakupunktur in der Hinman-Studie fast genau denen entspricht, die auch in der Meta-Analyse von Andrew Vickers beschrieben wurden. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl (282 versus knapp 1.400 Patienten) der klinischen Studie von Hinman et al. erscheint es logisch, dass diese den feinen Unterschied der Spezifität der Nadelakupunktur im Vergleich zu einer ansonsten im Behandlungssetting analogen Therapie mit einem Scheinlaser aber nicht statistisch absichern kann. Ähnliche Beobachtungen sind aus den Studien im Rahmen der Modellvorhaben bekannt: bei verschiedenen Schmerzindikationen (Migräne, chronischer Rückenschmerz, Spannungskopfschmerz und die schmerzhafte Kniegelenksarthrose) zeigte die Akupunktur

in den ART- und GERAC-Studien eine teilweise Überlegenheit gegenüber konventioneller Therapie sowie Wartelistebedingungen. Im überwiegenden medialen und wissenschaftlichen Echo wurde diese für die Akupunktur sprechende Tatsache jedoch missachtet und stattdessen der Sachverhalt diskutiert, dass Verum-Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur zu unspezifisch war. Die Studie weist erneut auf die Schwierigkeit der Wahl geeigneter Kontrollverfahren in Akupunkturstudien hin. Akupunkturbehandlungen unterliegen starker Beeinflussung behandlungsabhängiger, aber unspezifischer Wirkungen (beispielsweise Bewusstsein, Andersartigkeit, Arzt-Patienten-Beziehung, u. a.). Eine präzise Studienplanung sowie eine offene Diskussion der Ergebnisse sind eine Voraussetzung, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Dr. Johannes Fleckenstein
Stellv. für die Mitglieder des Wissenschaftszentrums
johannes.fleckenstein@ikom.unibe.ch

Literatur

1. Hinman RS, McCrory P, Pirota M, Relf I, Forbes A, Crossley KM, Williamson E, Kyriakides M, Novy K, Metcalf BR et al: Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2014;312(13):1313–22
2. He H: Treating chronic knee pain with acupuncture. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2015;313(6):626
3. Baxter GD, Tumilty S: Treating chronic knee pain with acupuncture. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2015;313(6):626–7
4. Fleckenstein J, Banzer W: Treating chronic knee pain with acupuncture. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2015;313(6):627
5. Vickers AJ, Linde K: Acupuncture for chronic pain. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2014;311(9):955–6
6. Lao L, Yeung WF: Treating chronic knee pain with acupuncture. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2015;313(6):627–8
7. Li YM: Treating chronic knee pain with acupuncture. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2015;313(6):628
8. Hinman RS, Pirota M, Bennell KL: Treating chronic knee pain with acupuncture-reply. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2015;313(6):628–9
9. White A, Cummings M: Acupuncture for knee osteoarthritis: study by Hinman et al represents missed opportunities. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society* 2015;3(1):84–6
10. Hinman RS, Forbes A, Williamson E, Bennell KL: Acupuncture for chronic knee pain: a randomised clinical trial. Authors' reply. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society* 2015;33(1):86–8
11. Zhang Q, Yue J, Lu Y: Acupuncture treatment for chronic knee pain: study by Hinman et al underestimates acupuncture efficacy. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society* 2015