

# **Eine systematische Übersichtsarbeit über osteopathische manuelle Therapie bei Pneumonie**

## **MASTER - THESIS**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science**

**im Universitätslehrgang Osteopathie**

vorgelegt von

**Jürg Christian Kafader**

Matrikelnummer: 01565289

**Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung**

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin: Katharina Wimmer MSc



Flüeli-Ranft, 23. Oktober 2019

## Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jürg Christian Kafader, geboren am 3. Oktober 1968 in Stans, NW (Schweiz) erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

## Danksagung

Ich danke herzlich meiner lieben Frau für ihre treue Unterstützung während des Studiums.

Dario, Heidi, Katalin und Urs danke ich für die Durchsicht, die Korrekturverschlüsse und Anmerkungen zu dieser Arbeit.

Schließlich gilt mein Dank allen, die mich auf meinem Weg gefördert haben.

# Zusammenfassung

## *Hintergrund:*

Lungenentzündung ist die häufigste Todesursache bei Infektionskrankheiten in Europa trotz des Einsatzes von Antibiotika und antiviralen Medikamenten. Vor Antibiotika war die osteopathische manuelle Therapie (OMT) bei der Bekämpfung von Lungenentzündungen erfolgreich.

## *Ziel:*

Mit diesem systematischen Review sollen die Effekte additiver OMT auf die Genesung bei Pneumonie untersucht werden.

## *Material und Methoden:*

Die elektronische Literatursuche wurde im International Journal of Osteopathic Medicine, Journal of the American Osteopathic Association, Journal of Bodywork and Movement Therapies, Osteopathic Medicine and Primary Care Journal, Osteopathic Research Web, OSTMED.DR, PEDro, PubMed sowie scholar google durchgeführt. Eingeschlossen wurden Studien, die OMT mit anderen Interventionen bei Pneumonie verglichen. Das Verzerrungsrisiko und die Art der Effekte wurden untersucht. Ebenso wurden die relevanten Ergebnisse und Studienmerkmale zusammengefasst.

## *Ergebnisse:*

Die Literaturrecherche identifizierte 202 Treffer, von denen acht eingeschlossen wurden, darunter drei Tierversuche, fünf Humanstudien und eine zusätzliche Untergruppenanalyse. Die drei Tierstudien waren erklärend und zeigten eine signifikante Reduktion der Bakterienbelastung in der Lunge mittels Lymphpump Technik ( $p < .05$ ). OMT reduzierte die Mortalität signifikant bei Patienten  $\geq 75$  Jahre ( $p = .005$ ) und bei Patienten mit Lungen Severity-Index V ( $p = .05$ ). OMT verkürzte die Antibiotikatherapie signifikant (Noll et al., 2000) ( $p = .002$ ) und (Noll et al., 2010) ( $p = .05$ ). Zudem war der Krankenhausaufenthalt signifikant kürzer (Noll et al., 2000) ( $p = .014$ ) und (Noll et al., 2010) ( $p = .01$ ).

## *Konklusion:*

Additive OMT hat wahrscheinlich das Potenzial die Dauer des Spitalaufenthaltes und die Dauer der Antibiotikatherapie zu verkürzen.

*Schlüsselwörter:* Effekt, OMT, Osteopathie, Pneumonie, Wirksamkeit.

# Abstract

## *Introduction:*

Pneumonia is the leading cause of death in infectious diseases in Europe, despite the use of antibiotics and antiviral medications. Before antibiotics, osteopathic manual therapy (OMT) was successful in fighting pneumonia. Therefore, the objective of this study was to systematically review and summarize randomized controlled trials (RCTs) and to evaluate latest evidence of additive OMT in pneumonia.

## *Methods:*

The literature was electronically searched in: International Journal of Osteopathic Medicine, The Journal of the American Osteopathic Association, Journal of Bodywork and Movement Therapies, Osteopathic Medicine and Primary Care Journal, Osteopathic Research Web, OSTMED.DR, PEDro, PubMed and scholar google. Included were RCTs which compared OMT with other interventions in pneumonia. The risk of bias and type of effects were examined. The relevant outcomes and study characteristics were summarized.

## *Results:*

The literature search identified 202 references, of which eight were included, inclusive three animal RCTs, five human RCTs and an additional subgroup analysis. All three animal studies were exploratory designed and showed a significant reduction of bacterial burden in the lung of rats using lymph pump technique ( $p < .05$ ). OMT decreased the number of deaths generally and significantly in the age group  $\geq 75$  ( $p = .005$ ) and in the pulmonary severity index V group ( $p = .05$ ). The period of antibiotic therapy (ABT) was in all OMT groups shorter and so was the length of hospital stay (LOS).

## *Conclusion:*

Osteopathy as an adjunctive treatment in pneumonia may have the potential to reduce the length of hospital stay, the duration of antibiotic therapy and the mortality rate.

*Keywords:* OMT, Osteopathy, pneumonia, effectiveness, efficacy.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	I
Danksagung .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Pneumonie .....	2
1.1.1 Ätiologie.....	3
1.1.2 Klassifikationen.....	3
1.1.3 Klinik und Diagnostik .....	4
1.1.4 Prognose .....	5
1.1.5 Komorbidität als Risikofaktor bei CAP .....	6
1.1.6 Immunität.....	7
1.2 Schulmedizinische Therapie .....	8
1.2.1 Medikamentöse Therapie .....	8
1.2.2 Beatmung.....	9
1.2.3 Unterstützende Maßnahmen .....	9
1.3 Osteopathische Therapie.....	10
2 Methodologie .....	13
2.1 Forschungsfrage.....	13
2.2 Forschungsdesign .....	13
2.3 Stichprobenbeschreibung .....	13
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.5 Materialien .....	14
2.6 Validität und Reliabilität .....	16
2.7 Studienablauf.....	16
2.7.1 Literatursuche.....	16
2.7.2 Screening und Eignung der Treffer .....	17
2.8 Datenaufbereitung und Analyse.....	17

3	Resultate .....	17
3.1	Resultate der Literatursuche .....	17
3.2	Beschreibung der Studien.....	20
3.2.1	LPT hemmt <i>Streptococcus pneumoniae</i> in den Lungen von Ratten.....	20
3.2.2	LPT als Zusatz zu Antibiotika bei Pneumonie .....	21
3.2.3	OMT und Antibiotika bei Infektionen der Atemwege in Kindern.....	22
3.2.4	Zusätzliche OMT bei älteren Patienten mit Lungenentzündung .....	23
3.2.5	Nutzen der OMT für hospitalisierte ältere Patienten mit Pneumonie .....	24
3.2.6	Experimentelle Wirksamkeit von OMT bei Pneumonie.....	25
3.2.7	Untergruppen Analyse von MOPSE.....	29
3.2.8	OMT als zusätzliche Behandlung in hospitalisierten Kindern mit Pneumonie in Kambodscha .....	29
3.2.9	LPT hemmt Pneumonie .....	30
3.3	Charakteristiken der eingeschlossenen Studien .....	31
3.3.1	Studiendesign und Setting .....	31
3.3.2	Population .....	33
3.3.3	Interventionen.....	34
3.3.4	Outcome.....	37
3.4	Qualitative Beurteilung der Studien.....	41
3.4.1	Domäne 1: Risk of bias aus dem Prozess der Randomisierung.....	41
3.4.2	Domäne 2: Risk of bias aufgrund von Abweichungen von beabsichtigten Eingriffen .....	41
3.4.3	Domäne 3: Risk of bias aufgrund fehlender Ergebnisdaten .....	42
3.4.4	Domäne 4: Risk of bias bei der Messung des Ergebnisses.....	42
3.4.5	Domäne 5: Risk of bias bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses .....	43
3.4.6	Gesamtrisiko der Verzerrung .....	43
3.5	Identifikation der Wirksamkeiten der Studien .....	44
3.5.1	Pragmatische versus erklärende Studien.....	44
3.5.2	Vergleichende Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit .....	47
3.6	Effekte der Interventionen.....	48

3.6.1	Dauer des Spitalaufenthaltes .....	48
3.6.2	Dauer der Antibiotikatherapie .....	50
3.6.3	Mortalität im Spital .....	51
3.6.4	Bakterielle Last in der Lunge .....	52
4	Diskussion und Konklusion .....	53
	Literaturverzeichnis.....	58
	Tabellenverzeichnis .....	65
	Abbildungsverzeichnis .....	66
	Abkürzungsverzeichnis .....	67
	ANHANG short english version.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>



# 1 Einleitung

Unter den Infektionskrankheiten in Europa weist die Pneumonie die höchste Todesrate auf. (Torres, Peetermans, Viegi, & Blasi, 2013). Besonders gefährdet sind PatientInnen mit einer progredienten Pneumonie, mit Vorerkrankungen oder wenn die Pneumonie im Spital erworben wurde (Arancibia et al., 2000). Die Therapie orientiert sich am Erreger und beinhaltet Antibiotika bei Bakterienbefall und antivirale Medikamente bei Risikopatienten mit Influenza. Unterstützend wird die Sauerstoffgabe bei arterieller Hypoxämie, Antikoagulation bei Immobilität sowie Atemtherapie und frühzeitige Mobilisation empfohlen (Hoffken et al., 2009). Hingegen wird eine manuelle Behandlung in der aktuellen deutschen Leitlinie nicht diskutiert (Ewig et al., 2016).

Ein Blick zurück nach Amerika vor 100 Jahren. Während der Spanischen Grippe, zeigt sich, dass die manuelle osteopathische Behandlung gemäß Smith (2000) in Bezug zur allopathischen Behandlung sehr erfolgreich war. Die Mortalität bei Influenza betrug: 0.25% mit osteopathisch manipulativer Therapie (OMT) und 5% ohne OMT, bei Pneumonie: 10% mit OMT und 33% bis 75% ohne OMT. Dabei weist Mark Alain Déry (2008) darauf hin, dass die Statistik von 1920 nicht den heutigen Standards entspricht und die Zahlen mit Vorsicht zu genießen sind. Hingegen ist Michael M. Patterson (2005) der Meinung, auch wenn die historischen Daten mit Vorsicht betrachtet werden müssen, der Unterschied zwischen Osteopathie und der damaligen Allopathie beachtlich bleibt. Er gibt zu bedenken, dass wir heute trotz Impfungen, den antiviralen Medikamenten sowie Antibiotika die Atemwegserkrankungen und deren Komplikationen noch nicht beherrschen. Jedenfalls sehen Patterson und andere Autoren in der manipulativen Osteopathie ein Potenzial. Darum haben sie die OsteopathInnen immer wieder aufgefordert, zu forschen und die Evidenzlage zu klären (D'Alonzo, 2004; Déry, 2008; Patterson, 2005).

Donald R. Noll hat mehrfach über den Nutzen der OMT bei PatientInnen mit einer Pneumonie geforscht. In einer Pilotstudie wurden erste Hinweise darauf gefunden, dass OMT die Dauer der antibiotischen Therapie und den Krankenhausaufenthalt verkürzen kann (Noll, Shores, Bryman, & Masterson, 1999). In drei weiteren Studien konnten diese Hinweise erhärtet werden (Noll, Degenhardt, & Johnson, 2016; Noll et al., 2010; Noll et al., 2004). Auf der Suche nach dem Wirkmechanismus stand in der Studie von 2004 die Frage im Vordergrund, ob OMT den Immunglobulin M und Immunglobulin G Antikörper bei grippegeimpften älteren Menschen erhöhen könnte, was nicht der Fall war. Dementgegen konnten Saggio et al. (2011) eine statistisch signifikante Erhöhung von Immunglobulin A (IgA) durch OMT, bestehend aus je fünf Minuten Occipitotantal-Release und Rib Raising (RR) sowie zehn Minuten Lymphpump-Techniken (LPT), bei gestressten Personen feststellen.

Allerdings kommt eine Versuchsreihe mit Ratten, welche mit *Streptococcus pneumoniae* infiziert wurden, zum Schluss, dass LPT in Kombination mit Antibiotika der reinen Antibiotikatherapie überlegen ist (Hodge et al., 2015). Genauso konnte gegenüber weiteren Untersuchungen gezeigt werden, dass mittels LPT die Leukozyten-Konzentration gesteigert werden kann (Bearden, 2008; Downey et al., 2008; Hodge et al., 2010; Noll & Johnson, 2005). Ebenso fanden Schander et al. (2012) eine vermehrte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren durch die Anwendung von LPT.

Yao et al. (2014) veröffentlichten einen systematischen Review über Pneumonie und OMT. Das Ziel war einerseits die Effektivität und Wirkungsweise von OMT bei Pneumonie darzustellen und andererseits ein Behandlungsschema zu implementieren. Es wurden osteopathische Studien bis 2010 eingeschlossen. Eine qualitative Beurteilung der eingeschlossenen Studien fehlt. Im Studienprotokoll von Noll et al. (2008) zur Multicenter Osteopathic Pneumonia Study in the Elderly (MOPSE) werden einerseits historische Informationen zur Behandlung als auch Studien zum Thema dargestellt und andererseits der Behandlungsablauf in MOPSE erläutert und begründet.

Für die PatientInnen und Menschen mit erhöhtem Risiko wie auch für die Behandler ist es gut zu wissen, welche präventiven Maßnahmen und Behandlungsoptionen mit welcher Wirksamkeit zur Verfügung stehen. Die Osteopathie stellte vor der Einführung des Penicillins eine wirksame Behandlungsmöglichkeit dar. Allerdings wird in den aktuellen Leitlinien eine manuelle Behandlung als begleitende Therapie nicht diskutiert. Jedoch gibt es einige klinische Versuche neueren Datums zum Thema Atemwegsinfektionen und Immunität (z.B. Lymphpumpe), welche die Osteopathie stützen (Breithaupt et al., 2001; Hodge et al., 2015; Noll et al., 2004). Um die Qualität und Aussagekraft dieser und weiteren Studien zu prüfen, scheint ein systematischer Review angebracht. Daher soll diese Übersichtsarbeit ein Beitrag zur aktuellen Evidenzlage von Techniken, Behandlungs-Algorithmen und zu erwarteten Effekten bei Pneumonie liefern.

## 1.1 Pneumonie

Die Pneumonie ist eine Entzündung des Lungenparenchyms. Dabei kann sich die Entzündung auf ein Lungensegment beschränken, aber auch größere Einheiten wie einen Lungenlappen, einen Lungenflügel oder gar beide Flügel umfassen. Falls zusätzlich zum Parenchym die Atemwege in der Lunge betroffen sind, wird von einer Bronchopneumonie gesprochen. Außerdem erstreckt sich die Entzündung bei der interstitiellen Pneumonie auf das interalveolären oder perivaskulären Bindegewebe (Kumar, Abbas, Fausto, & Mitchell, 2007, p. 509; *Pädiatrie*, 2002, p. 317).

### 1.1.1 Ätiologie

Häufigste Ursachen einer Pneumonie im deutschen Sprachraum sind Mikroorganismen wie Bakterien und Viren. Weniger häufig sind Aspiration von Magensaft sowie Pilz- oder Parasitenbefall (Hoffken et al., 2009, p. e9). Seltener Ursachen sind chemische oder physikalische Reize und Allergien. Hier wird auch meistens die Bezeichnung Pneumonitis gebraucht (Roche Lexikon Medizin, 2006). In Deutschland ist das Bakterium *Streptococcus (S.) pneumoniae* für 40 bis 50% aller ambulant erworbene Pneumonien, auch Community Acquired Pneumonia (CAP) genannt, verantwortlich. Weiter kann in fünf bis zehn Prozent der Fälle *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* oder *Enterobacteriaceae* als Erreger identifiziert werden. Darüber hinaus wurde in 11.6% aller mikrobiologisch gesicherten CAP Fälle eine virale Pneumonie registriert, wobei Inflenzaviren neben den Respiratory Syncytial Virus und Adenoviren am häufigsten nachgewiesen wurden (Hoffken et al., 2009, pp. e9-e10).

### 1.1.2 Klassifikationen

Pneumonien werden in Bezug zum Ort der Infektion eingeteilt. Einerseits wird in ambulant erworbene Pneumonie CAP und andererseits im Krankenhaus erworbene nosokomiale Pneumonie, auch als Hospital Acquired Pneumonia (HAP) bezeichnet, sowie in Pneumonie unter Immunsuppression (Ewig et al., 2016) unterschieden.

Die CAP ist definiert durch den Erwerb des Infekts außerhalb des Krankenhauses bei immunkompetenten PatientInnen. Dabei ist die größte Subgruppe der CAP die in Alters- und Pflegeheimen erworbene Pneumonie englisch *Nursing Home-Acquired Pneumonia (NHAP)*. Zuweilen wird sie auch als *Institution-Acquired Pneumonia* oder *Healthcare-Associated Pneumonia* bezeichnet. Diese Subgruppe wurde definiert, da für diese Gruppe ein erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger angenommen wurde. Heute zeigt sich, dass der Vorhersagewert überschätzt wurde. Die NHAP unterscheidet sich von der CAP durch das Alter (>65 Jahre), die Funktionalität und die Komorbidität. Für die Funktionalität ist die Bettlägerigkeit das Hauptmerkmal. Demnach besitzen NHAP PatientInnen, die zwölf und mehr Stunden pro Tag im Bett verbringen, die höchste Letalität (Ewig et al., 2016).

Die CAP wird in S3-Leitlinien von 2016 in drei Subgruppen 1a, 1b und 2 eingeteilt. In der Gruppe 1a sind PatientInnen mit ausreichender Funktionalität, definiert als Bettlägerigkeit bis zwölf Stunden pro Tag. Entsprechend wird der Schweregrad der Erkrankung mit dem CRB-65 Score erhoben. Daneben werden PatientInnen mit schlechter Funktionalität, definiert als Bettlägerigkeit von zwölf oder mehr Stunden/Tag und/oder NHAP in die Subgruppe 1b eingeschlossen. Da die Schweregradbestimmung mit dem CRB-65 in dieser Gruppe zu wenig aussagekräftig ist, soll mit der Messung der Oxygenierung und dem

erfassen potenzieller Komorbiditäten ergänzt werden. Demgegenüber befinden sich die PatientInnen mit schwerer Komorbidität und mit ungünstiger Prognose und somit palliativen Therapiezielen. Diese PatientInnen werden in die Subgruppe 2 eingeteilt (Ewig et al., 2013; Ewig et al., 2016).

Daneben ist die HAP als eine Pneumonie definiert, die sich erst mehr als 48 Stunden nach der stationären Aufnahme und bis zu drei Monaten nach Entlassung entwickelt hat. Immerhin zählt HAP zu den häufigsten Infektionen im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts. Darunter nimmt die durch invasive Beatmung verursachte Pneumonie, englisch Ventilator-Associated Pneumonia (VAP), eine Sonderstellung ein (Dalhoff et al., 2018, p. 22).

Eine Pneumonie mit schwergradiger Immunsuppression ist von CAP und HAP zu unterscheiden. Denn eine Pneumonie CAP oder HAP hat bei PatientInnen mit Immundefiziten und/oder immunsuppressiven Therapien ein breiteres Erregerspektrum. Durch die Immunsuppression können opportunistische Erreger invasive Infektionen hervorrufen. Opportunistische Erreger sind Erreger, deren Pathogenität unter physiologischen Bedingungen gering ist. Jedenfalls hat die Behandlung mit zytotoxischen Therapien bei malignen Tumoren und Autoimmunkrankheiten und die Transplantationen in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Somit ist die Zahl der PatientInnen in dieser Klasse kontinuierlich gestiegen. Ebenso hat auch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) seinen Beitrag zum Anstieg geleistet (Dalhoff, Marxsen, & Steinhoff, 2007).

### 1.1.3 Klinik und Diagnostik

Die Symptome der Pneumonie sind breit und beinhalten: Atemwegssymptome wie Husten mit oder ohne Auswurf, Dyspnoe, atemabhängige thorakale Schmerzen; Allgemeinsymptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber oder Hypothermie, sowie grippale Symptome wie Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Diarrhoen, Palpitationen und Kreislaufbeschwerden; im Weiteren Desorientiertheit insbesondere bei älteren Personen (Ewig et al., 2016, p. 156). Eine sichere Diagnose der Pneumonie anhand der Symptomatik ist nicht möglich. Obwohl die Zuverlässigkeit des Nachweises eines Infiltrats mittels einer Röntgen-Thorax-Aufnahme begrenzt ist, wird dies zur Erkennung von Komplikationen wie Pleuraerguss, Lungenabszess sowie pulmonalen Begleiterkrankungen empfohlen. Auch die Sonografie des Thorax hat sich als Diagnose und Verlaufskontrolle für nicht zentrale Geschehen als geeignet erwiesen. Demgegenüber wird das Patientenmanagement anhand des Letalitätsrisikos geleitet. Dazu werden weitere Informationen wie der funktionellen Status, potenzielle instabile Komorbiditäten, insbesondere Herz- und Nierenerkrankungen, sowie die Oxygenierung und der CRB-65

Score berücksichtigt. CRB-65 ist ein Akronym für die darin angewandten Kriterien. Demnach beinhaltet der CRB-65-Index vier Kriterien: Bewusstseinsbeeinträchtigung, Atemfrequenz  $\geq 30/\text{min}$ , diastolischer Blutdruck  $\leq 60 \text{ mm Hg}$  oder systolischer Blutdruck  $< 90 \text{ mm Hg}$ , und Alter  $\geq 65$  Jahre. Ist das Letalitätsrisiko erhöht, wird zu einer stationären Behandlung geraten. Indes besteht eine intensivmedizinische Therapienotwendigkeit, wenn mehr als zwei der neun Minor-Kriterien der American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America erfüllt sind. Bei dieser CAP wird von einer schweren CAP gesprochen. Im Gegensatz dazu wird eine ambulant behandelbare CAP als aCAP bezeichnet und entspricht einer leichten Pneumonie. Demnach ist eine mittlere Pneumonie weder schwer noch leicht. Weiter wird bei der aCAP in mit und ohne Komorbidität differenziert. Schließlich orientiert sich eine mikrobiologische Diagnostik an der Klassifikation, der Komorbidität und dem Schweregrad der Pneumonie (Ewig et al., 2016, pp. 157-166).

#### 1.1.4 Prognose

Bei jungen, gesunden und aktiven Menschen heilt eine CAP normalerweise ohne Komplikationen aus. Gleichwohl dient die antimikrobielle Therapie dazu, die Krankheitsdauer zu verkürzen und schwere Verläufe zu verhindern. Ebenfalls kann bei Verdacht oder gesicherter Diagnose auf eine virale Erkrankung, eine frühzeitig begonnene antivirale Therapie, den Verlauf verkürzen. (Ewig et al., 2016, pp. 167, 169). Weiter können im Rahmen einer sekundären Pneumonie, d.h. mit Vorerkrankung, diese Komorbiditäten wie Lungen-, Herz-, Nieren- oder Immunerkrankungen sowie Bettlägerigkeit den Verlauf erschweren. Ferner ist bei einer HAP mit widerstandsfähigen Spitalkeimen zu rechnen, welche den Verlauf erschwerend beeinflussen können. Übrigens nimmt eine/r von zwei PatientInnen, welche eine HAP auf der Intensivstation entwickelt haben, einen lebensbedrohenden Verlauf (Ewig et al., 2016).

Bei hospitalisierten PatientInnen beträgt die mediane Zeit bis zur klinischen Stabilität 72 Stunden (Halm et al., 1998). Als klinisch stabil wurden in der Studie von Halm et al. (1998) alle PatientInnen eingestuft, welche alle sieben Kriterien (systolischen Blutdruck  $\geq 90 \text{ mm Hg}$ , höchster Puls  $\leq 100$  Schläge/min, Atemrhythmus  $\leq 24$  Zyklen/min, höchste Temperatur  $\leq 38^\circ\text{C}$ , Sauerstoffsättigung  $\geq 90\%$ , Essensaufnahme oral oder mittels Sonde und die Rückkehr des mentalen Status zum Zustand vor der aktuellen Erkrankung) erfüllten. Dauert diese Phase länger wird von einem Therapieversagen gesprochen. Dabei wird zwischen zwei primären Therapieversagen unterschieden: Erstens, die progrediente Pneumonie. Sie verläuft trotz antimikrobieller Therapie mit zunehmender klinischer Verschlechterung, und kann zu respiratorischer Insuffizienz und/oder schwerer Sepsis sowie septischem Schock führen. Außerdem entwickeln fünf bis zehn Prozent aller hospitalisierten CAP Patienten eine progrediente Pneumonie. Zweitens, die verzögert ansprechende Pneumonie, wo die

klinische Stabilität erst nach 72 Stunden erreicht wird. Hierzu benötigen bis zu zwei Drittel dieser PatientInnen eine intensivmedizinische Behandlung. Überdies zeichnet sich ein sekundäres Therapieversagen durch ein initiales Ansprechen und erneuter Verschlechterung aus. Dabei wird die persistierende von einer rezidivierenden Pneumonie unterschieden. Letztere ist durch mindestens zwei getrennte Episoden innerhalb eines Jahres gekennzeichnet (Ewig et al., 2016).

Der Pneumonia Severity Index (PSI) wurde entwickelt, um CAP PatientInnen mit geringem Risiko für Tod oder andere unerwartete Ereignisse zu identifizieren. Hier werden die PatientInnen in fünf Risiko-Klassen eingeteilt. Dabei besitzt die Risiko-Klasse eins das kleinste Risiko. Die Einteilung basiert auf zwei Schritten. Zuerst werden alle PatientInnen welche älter als 50 Jahre sind mit Begleiterkrankungen wie neoplastische Erkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Nieren- oder Lebererkrankung oder mit einem der Befunde: Veränderter Mentalstatus, Puls  $\geq 125/\text{min}$ , Atemfrequenz  $\geq 30/\text{min}$ , Systolischer Blutdruck  $\geq 90\text{mm Hg}$  und Temperatur  $\leq 35^\circ\text{C}$  oder  $\geq 40^\circ\text{C}$  von der Risiko-Klassen eins getrennt. Im zweiten Schritt kommt ein Punktesystem zur Anwendung. Hier werden Punkte für Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Befunde der physischen Untersuchung, Labor und Röntgenbefunde berücksichtigt. Die erreichte Punktzahl führt zur folgenden Klassifizierung: Klasse zwei  $\leq 70$  Punkte, Klasse drei 71-90 Punkte, Klasse vier 91-130 Punkte und Klasse fünf  $>130$  Punkte. Die Autoren sehen darin ein Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Spitaleinweisung (Fine et al., 1997).

#### 1.1.5 Komorbidität als Risikofaktor bei CAP

Der Lebensstil als auch eine Komorbidität können das Risiko an einer CAP zu erkranken steigern. Beispielsweise sind die Chancen im Vergleich zur Ersterkrankung, nach einer CAP Erkrankung erneut daran zu erkranken, doppelt bis sechsfach so hoch. Ebenfalls haben PatientInnen mit chronischen Atemwegserkrankungen wie Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Bronchitis oder Asthma ein um das zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko. Genauso können chronische kardiovaskuläre Erkrankungen das Risiko bis zum Dreifachen erhöhen. Zudem verdoppeln zerebrovaskuläre Erkrankungen das Risiko. Darüber hinaus scheinen Schluckstörungen, besonders mit zunehmendem Alter, das Risiko für CAP massiv (bereinigter Odds Ratio: 11.9) zu erhöhen. Auch chronische Nieren- und/oder Lebererkrankungen erhöhen das Risiko. Schließlich führt eine Immunsuppression, sei es durch Medikamente oder HIV zu einem gesteigerten Risiko (Torres et al., 2013).

### 1.1.6 Immunität

Die Exposition der tiefen Atemwege gegenüber Mikroorganismen ist durch die große und gut durchlässige Oberfläche vorgegeben. Ein System lokaler und systemischer Abwehrmechanismen verhindert beim Gesunden die Entwicklung pulmonaler Infektionen, solange nicht eine übermäßige Erregerdosis oder Erregervirulenz die Mukosa-Barriere überwindet (Dalhoff et al., 2007). Dies hat auch Still (1902, p. 54) erkannt und als Ursache eine gestörte Ver- und Entsorgung der Körperflüssigkeiten und inadäquate nervale Innervation ausgemacht, welche zu einem den Erregern freundlichen Milieu führt.

Die Immunantwort wird in eine unspezifische oder angeborene und spezifische oder erworbene Abwehr eingeteilt (McGeown, 2007, pp. 43-48). Die unspezifische Abwehr kann in fünf Mechanismen aufgeteilt werden. Erstens die physikalischen Barrieren wie die Mukussekretion und die epithelialen Flimmerhaare, welche dem Eindringen eines Erregers entgegenwirken. Dann die Entzündung, welche eine Ansammlung von Reaktionen auf die Zell- und Gewebeschädigung ist. Infektionen können auch über den Hypothalamus eine systemische Antwort wie Fieber auslösen, welches die Phagozytose steigert. Die Phagozytose ist der Mechanismus zur Entfernung von fremden Organismen und Zelltrümmern durch die Granulozyten und Monozyten. Die Zahl dieser Leukozyten wird durch eine Entzündung erhöht. Durch die Bestimmung der Leukozytenzahl, kann eine Entzündung erkannt werden. Weiter führt die Aktivierung des Komplementsystems zur direkten Abtötung des Keims und zu dessen Phagozytose. Killerzellen sind unspezifisch und können Viren erkennen und zerstören. Als letztes gibt es noch weitere unspezifische Immunregulatoren wie zum Beispiel die Interferone, welche die Replikation der Viren hemmen oder Lymphokine, welche die unspezifische Immunantwort beschleunigen (McGeown, 2007, pp. 43-48; Silbernagl & Despopoulos, 1991, pp. 66-72).

Die spezifische Immunabwehr beruht auf der Fähigkeit des Immunsystems, Antigene, also körperfremde Moleküle, zu erkennen und einen spezifischen Abwehrmechanismus aufzubauen. Dabei wird die humorale Abwehr mit B-Lymphozyten und Antikörperproduktion von der zellulären Abwehr mit T-Lymphozyten und zellvermittelter Immunität unterschieden. Dabei verwenden B-Lymphozyten Immunglobuline, z.B. IgA in der Schleimhaut der Atemwege, um molekulare Strukturen zu erkennen, die als Antigene bekannt sind. Werden Antigene von den B-Zellrezeptoren entdeckt, produzieren die B-Lymphozyten Antikörper, welche die entsprechenden Antigene erkennen und die Fremdmoleküle neutralisieren. Einige B-Lymphozyten werden zu Gedächtniszellen, welche noch Jahre später, bei einer spezifischen Bedrohung angeregt werden können. Ein B-Lymphozyt kann nur auf einen Typ von Antigenen reagieren (McGeown, 2007, pp. 43-48; Silbernagl & Despopoulos, 1991, pp. 66-72). Daneben werden T-Lymphozyten aktiv, wenn ihre Rezeptoren bestimmte

Antigene entdecken. Dazu müssen die Antigene den Helferzellen, wie z.B. den dendritischen Zellen präsentiert werden. T-Lymphozyten reifen im Thymus und werden in Milz und Lymphknoten gespeichert. Entsprechend können T-Lymphozyten Helferzellen, Gedächtniszellen, zytotoxische oder regulatorische Zellen sein (McGeown, 2007, pp. 43-48; Silbernagl & Despopoulos, 1991, pp. 66-72).

## 1.2 Schulmedizinische Therapie

Die antimikrobielle Therapie und die Sicherstellung des Gasaustausches sind die primären Maßnahmen bei Pneumonie. Daneben gelten Frühmobilisation und die Behandlung von Komorbiditäten als unterstützende Maßnahmen (Ewig et al., 2016).

### 1.2.1 Medikamentöse Therapie

Initial wird heutzutage beim Vorliegen einer Pneumonie die antimikrobielle Therapie stark empfohlen. Beim Vorliegen einer leichten CAP wird zu einer Monotherapie, bei leichter CAP und definierten Komorbiditäten oder mittelschwerer CAP zu einer kombinierten Therapie geraten. Hingegen soll bei hospitalisierten Patienten mit einer mittelschweren CAP oder schweren CAP die Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum mit breitem Spektrum intravenös begonnen werden und nach klinischem Ansprechen auf eine orale Verabreichung gewechselt werden. Überdies kann zusätzlich zur antibakteriellen Therapie eine frühzeitige antivirale Therapie und der Einsatz von Neuraminidase-Inhibitoren erfolgen, wenn zum Zeitpunkt der Einweisung ins Spital eine hohe Influenza-Aktivität besteht. Hingegen muss bei Verdacht auf eine Aspirationspneumonie oder bei Ausbrüchen wie Legionellen mit entsprechendem Erreger gerechnet werden. Demnach ist die entsprechend Diagnostik und Therapie in das Behandlungskonzept einzuschließen (Ewig et al., 2016, pp. 30-31, 44, 156; Hoffken et al., 2009, p. e47).

Im weiteren Verlauf wird eine Fokussierung der Therapie empfohlen. Die Fokussierung der antimikrobiellen Therapie bedeutet, dass die Therapie sich gezielt auf den/die ursächlichen Erreger richtet. Begründet wird dies durch eine bessere Wirksamkeit, geringere Resistenzbildung, herabgesetzten unerwünschter Wirkungen und tiefere Kosten (Ewig et al., 2016, pp. 40-41). Die Dauer der antimikrobiellen Therapie beträgt bei leichter und mittelschwerer CAP fünf bis sieben Tage abhängig von der klinischen Stabilität. Ebenfalls etwa sieben Tage dauert die Therapie bei schwerer CAP, wenn diese anschlägt. Jedenfalls soll die antimikrobielle Therapie mindestens zwei Tage über die klinische Stabilität fortgeführt werden (Ewig et al., 2016, pp. 43-44).



### 1.2.2 Beatmung

Bei der Pneumonie häufig anzutreffen sind schwere Gasaustauschstörungen. Zum einen kann ein Sauerstoffmangel im Blut, bedingt durch die zu geringe Diffusionsleistung, das akute hypoxämische Versagen mit Hyperventilation verursachen. Zum anderen kann die Erschöpfung der Atemmuskulatur zu einem ventilatorischen Versagen mit hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz führen, was sich als ein zu hoher Kohlendioxid Gehalt im Blut äußert. Als unterstützende Maßnahme steht die Beatmung zur Verfügung. Dabei wird die nicht Invasive Beatmung bei hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und COPD sehr empfohlen. Die nicht Invasive Beatmung ist bei jedem viertem Fall hypoxämischem Versagen erfolgreich und eine Intubation kann umgangen werden. Hingegen ist die Invasive Beatmung angezeigt, wenn ein akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome) vorliegt. Dieses ist gekennzeichnet durch eine akute entzündliche Lungenverletzung, welche zum Verlust von belüftetem Lungengewebe führt. Als Maß für die Schädigung der Lunge wird der Horovitz-Quotient benutzt. Dabei wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $paO_2$ ) durch die Sauerstoffkonzentration der Einatemungsluft ( $FiO_2$ ) dividiert. Werte unter 300mm Hg führen unter anderem zur Diagnose akutes Lungenversagen. Jedes akute Atemversagen im Rahmen einer Pneumonie führt zur künstlichen Beatmung (Bellani et al., 2016; Ewig et al., 2016, pp. 46-49).

### 1.2.3 Unterstützende Maßnahmen

Als unterstützende Therapiemaßnahme wird die Frühmobilisation bei CAP stark empfohlen. Sie ist ab dem Zeitpunkt der klinischen Stabilität indiziert. Als Frühmobilisation gilt: mindestens 20 Minuten pro Tag außerhalb des Betts z.B. im Lehnstuhl sitzend. Weiter soll die Therapie mit Acetylsalicylsäure, bei vorbestehender kardiovaskulärer Indikation, weitergeführt oder gestartet werden. Bei Hospitalisierten mit kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Therapie mit Acetylsalicylsäure in Erwägung gezogen werden. Systemische Steroide sollen bei zunehmender Obstruktion bei COPD oder Asthma eingesetzt werden. Jedoch soll im Rahmen einer Influenza-Pneumonie auf systemische Steroide verzichtet werden (Ewig et al., 2016, pp. 49-52).

Das Ziel der Atem-Physiotherapie ist die Sekretionsbefreiung der Atemwege und dabei den Widerstand in den Atemwegen zu reduzieren, den Gasaustausch zu verbessern und das Atmen zu erleichtern. Die Behandlung beinhaltet die Kombination aus Perkussion, dem strategischen Positionieren der Patientin/des Patienten zur Schleimableitung, sowie Husten und Atemtechniken (Chaves et al., 2013; Guessous et al., 2008; van der Lee, Hill, & Patman, 2017).

### 1.3 Osteopathische Therapie

Die OsteopathInnen haben schon vor der Einführung von Antibiotika PatientInnen mit Pneumonie manuell behandelt. A. T. Still nennt in „Osteopathy Research and Practice“ und „The Philosophy and Mechanical Principles of Osteopathy“ keine Techniken, sondern er beschreibt seine Sicht, wie die Krankheit entsteht und welche Strukturen darum normalisiert werden sollen. Die Pneumonie beginnt laut Still damit, dass die sensorischen Nerven der Lungen irritiert sind. Die fortschreitende Irritation führt zur Kontraktion der Blut- und Lymphgefäße und mündet in einer Stauung, einem Ödem in der Lunge. Aus diesem Milieu entwickelt sich dann eine Entzündung und eine generelle Verspannung der Muskulatur, welche ihrerseits die physiologischen Funktionen von Nerven (Vagus, Sympathikus, Phrenicus und sensomotorische Nerven), Venen, Arterien und den Gasaustausch in der Lunge einschränken. Daher besteht die Behandlung aus der Verbesserung der Ver- und Entsorgung über den Blut-Lymphkreislauf sowie der nervalen Versorgung der Lunge und des Brustkorbes. Bei der Beschreibung der Behandlung startet Still mit der Justierung aller dorsalen Rippengelenke und des Schlüsselbeines. Anschließend werden der elfte und zwölfte Brustwirbel korrigiert. Als nächstes wird der fünfte Lendenwirbel mit Kreuzbein und danach die lumbale Muskulatur inklusive Zwerchfell behandelt. Weiter wird der Atlas und dann alle Brustwirbel in die richtige Position gebracht, bevor die restlichen Halswirbel justiert werden. Dann werden die Weichteile der Axilla und zum Schluss die Maxilla behandelt. (Still, 1902, p. 54; 1910, pp. 70-72).

Die osteopathische Forschung zu Beginn des 20. Jahrhunderts suchte nach Übereinstimmungen von gefundenen somatischen Dysfunktionen und deren Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität. Aufgefallen sind dabei mechanische Einschränkungen des Brustkorbes, der Brustwirbelsäule und der oberen Halswirbelsäule, eine verringerte Zwerchfellbewegung, reduzierte Zirkulation mit venösem und lymphatischem Stau sowie eine herabgesetzte Weiterleitung von neurologischen Impulsen durch autonom regulierte Reflexe. Dies wurde als Grund für die reduzierte Effektivität der Immunabwehr gesehen. Demzufolge entwickelten die OsteopathInnen Techniken, welche diesen somatischen Dysfunktionen normalisierten und somit auch die Immunabwehr der Erkrankten zu verbessern. Empfohlen wurden zwei Behandlungen pro Tag von je maximal 15 Minuten Dauer. Hingegen sollten Schwerkranke öfters dafür kürzer behandelt werden (Mueller, 2013; Noll et al., 2008; Ward, 1937).

Kuchera und Kuchera (1994, pp. 42-46) empfehlen am Anfang der osteopathischen Pneumonie die Behandlung folgender drei Ziele in den Vordergrund zu stellen: Reduktion der Stauung, Herabsetzen der sympathetischen Hyperaktivität auf das Parenchym der Lunge und Verringerung der mechanischen Behinderung der Atembewegung des

Brustkorbes. Diese Ziele können mit den verschiedenen Variationen der Technik Rib Raising (RR) erreicht werden. Die Hemmung der sympathischen Hyperaktivität ist nach Kuchera und Kuchera Voraussetzung für die weitere Behandlung, welche einen myofaszialen Release des thorakalen Inletts und des thorakolumbalen Überganges beinhaltet. Danach wird das Zwerchfell normalisiert. Im Anschluss werden alle Gelenke des Brustkorbes und des Schultergürtels überprüft und behandelt. Darauffolgend werden Hinterhaupt, Atlas und Axis normalisiert. Ferner stehen Leber- und Milzpump-Techniken zur Entgiftung und Steigerung der Zirkulation der weißen Blutkörperchen oder eine Kompression des Hinterhaupts zur Steigerung der Vagus Aktivität zur Verfügung. Schließlich können verschiedene Lymphpump-Techniken (LPT) eingesetzt werden, um die Entstauung zu beschleunigen. Überdies werden vorsichtig angewandte myofasziale Techniken bevorzugt, da kurze und schnelle mechanische Impulse von kleinem Bewegungsausmaß das sympathische Nervensystem aktivieren. Weiter werden im historischen Teil der Übersichtsarbeit von Noll et al. (2008) die Aussage von Kuchera und Kuchera über die osteopathische Behandlung gestützt. Außerdem nennen Noll et al. (2008) neben den zu behandelnden Regionen und Strukturen drei spezifische Techniken: RR, *Doming the Diaphragm* und LPT, welche bei der Behandlung der Pneumonie zur Anwendung kamen.

Die LPT spezifische Wirkung wie Mobilisierung von Entzündungsmediatoren und von Leukozyten des darmassoziierten lymphatischen Gewebes sowie die signifikante Steigerung der Leukozytenzahl als auch die Reduktion der Bakterienlast in der Lunge wurde in Tierversuchen nachgewiesen (Hodge et al., 2010; Hodge et al., 2015; Huff, Schander, Downey, & Hodge, 2010; Knott, Tune, Stoll, & Downey, 2005; Schander et al., 2012; Schander, Gummelt, & Hodge, 2011; Schander, Padro, King, Downey, & Hodge, 2013). Darüber hinaus konnte in weiteren Studien nachgewiesen werden, dass LPT die Antikörper Reaktion nach Impfungen (Pneumokokken und Hepatitis B) beschleunigt und die Ausschüttung von IgA in gestressten Menschen signifikant steigert (Jackson et al., 1998; Measel, 1982; Saggio et al., 2011).

Das RR wird von Noll et al. (2008) als älteste beschriebene Technik für die Behandlung von Atemwegsinfektionen bezeichnet. Wird das RR langsam mit 30 Zyklen pro Minute appliziert, hat es eine hemmende Wirkung auf den Sympathikus und hat die Tendenz die Druckschmerzempfindung zu dämpfen. Wird hingegen im Rhythmus von 120 Zyklen pro Minuten behandelt entsteht eine Sympathikus aktivierende Wirkung. Dabei werden durch das RR die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und die parasympathische Aktivität nicht beeinflusst. Ferner wird das RR von den meisten PatientInnen gut toleriert und führt zu einer Steigerung der Vitalkapazität (Albones, Gosling, & Cornall, 2005; Chin et al.,

2019; Farthing, Gosling, Williams, & Vaughan, 2006; Henderson et al., 2010; Williams, Gosling, Farthing, & Vaughan, 2006).

Das Doming vom Zwerchfell fördert die Beweglichkeit und das Ausmaß der Atemexkursion des gesamten Brustkorbes sowie des Zwerchfells und führt zu erhöhter Atemkapazität. Zusätzlich wurde eine gesteigerte Beweglichkeit der dorsalen Muskelkette sowie der Lenden- und Halswirbelsäule festgestellt (Gonzalez-Alvarez et al., 2016; Mancini et al., 2019; Marizeiro, Florencio, Nunes, Campos, & Lima, 2018; Rocha et al., 2015).

## 2 Methodologie

### 2.1 Forschungsfrage

Diese Übersichtsarbeit will die aktuelle Evidenzlage von Techniken und Behandlungs- Algorithmen klären und Informationen zu den zu erwarteten Effekten von osteopathischen additiven Behandlungen bei Pneumonie liefern. Daraus entstand folgende Forschungsfrage:

Wie effektiv sind osteopathisch manuelle Maßnahmen als additive Behandlung bei Pneumonie?

### 2.2 Forschungsdesign

Diese Arbeit wurde als systematischen Review konzipiert. Die Kriterien zur Studienauswahl, das Vorgehen bei der Literatursuche und Selektion wurden im Voraus beschrieben. Ebenso wurden die Kriterien zur Beurteilung der Studien anhand der Forschungsfrage vorab bestimmt.

### 2.3 Stichprobenbeschreibung

In dieser Arbeit wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) auf Englisch und Deutsch, welche der Fragestellung entsprachen berücksichtigt. Dabei wurden sowohl veröffentlichte als auch unveröffentlichte Studien eingeschlossen. Ferner wurde kein Limit bezüglich des Datums der Veröffentlichung gesetzt.

### 2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Art der Studien: Es wurden randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt.

Art der Studienteilnehmenden: Als Stichproben wurden Menschen oder Tiere, welche an Pneumonie erkrankt waren, akzeptiert.

Art der Intervention: Studien mit verschiedenen Ansätzen und Behandlungsprotokollen innerhalb der manuellen Osteopathie wurden eingeschlossen.

Art des Outcomes: Die Studien sollten mindestens ein Outcome aufweisen, welches folgenden Kategorien zugeordnet werden konnte: Experimentelle Wirksamkeit, pragmatische Wirksamkeit, vergleichende Wirksamkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Sprache: Der Zugang zum Volltext auf Deutsch oder Englisch wurde vorausgesetzt.

Zeitraum: Es gab kein Limit bezüglich des Datums der Veröffentlichung.

Ausgeschlossen wurden Studien, welche keine osteopathische manuelle Behandlung beinhalten und die Studienteilnehmer nicht an Pneumonie erkrankt waren.

## 2.5 Materialien

Die methodologische Qualität der Volltexte wurde mit dem Risk-of-bias-tool (RoB 2.0) Ausgabe 9. Oktober 2018 der Cochrane Kollaboration beurteilt (Higgins, Savović, Page, & Sterne, 2018). Das RoB2 ist in fünf Domänen gegliedert, welche das Risiko zur Verzerrung des Resultats abschätzen. Diese sind: 1. Verzerrung aus dem Prozess der Randomisierung, 2. Verzerrung aufgrund von Abweichungen von beabsichtigten Eingriffen, 3. Verzerrung aufgrund fehlender Ergebnisdaten, 4. Verzerrung bei der Messung des Ergebnisses und 5. Verzerrung bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses. Außerdem besteht die zweite Domäne aus zwei Armen. Der erste Arm ist für Studien gedacht, welche die Auswirkung der Zuweisung zur Intervention untersuchen und eine Intention-To-Treat (ITT) Analyse durchgeführt wurde. Der zweite Arm wurde für Studien kreiert, bei welchen die ausgewerteten PatientInnen die zugewiesenen Behandlungen auch tatsächlich erhalten haben und eine Per-Protocol (PP) Analyse durchgeführt wurde (Higgins, Sterne, et al., 2018, p. 2).

Jede Domäne besteht aus sogenannten Signal-Fragen. Diese haben das Ziel Informationen herauszufiltern, welche für die Beurteilung des Risikos der Verzerrung relevant sind. Dabei werden Signal-Fragen mit Ja, wahrscheinlich Ja, wahrscheinlich Nein, Nein oder keine Information beantwortet. Die Vorlage ist so aufgebaut, dass zu jeder Signal-Frage die Antwort markiert und optional begründet werden kann. Der hierarchische Aufbau der Signal-Fragen bildet die Basis für die Einschätzung des Verzerrungsrisiko in der entsprechenden Domäne. Entsprechend steht für jede Domäne ein Flussdiagramm zur Verfügung. Dieses beinhaltet die Signal-Fragen und Antworten, welche bei der Einschätzung des Verzerrungsrisikos herangezogen werden können. RoB 2.0 kennt drei mögliche Risikoeinschätzungen: *low risk of bias*, *some concerns* und *high risk of bias*. Diese werden in grafischen Darstellungen mit den Ampelfarben grün für *low risk of bias*, gelb für *some concerns* und rot für *high risk of bias* visuell dargestellt (Higgins, Sterne, et al., 2018, pp. 3, 18).

Das Gesamtrisiko der Verzerrung eines Outcomes wird ebenfalls mit den oben erwähnten drei Einschätzungen beurteilt. *Low risk of bias* wird vergeben, wenn alle Domänen mit *low risk of bias* geschätzt wurden. *Some concerns* wird angewandt, wenn mindestens eine Domäne mit *some concerns* aber keine Domäne mit *high risk of bias* beurteilt wurde. *High risk of bias* wird vergeben, wenn mindestens eine Domäne mit *high risk of bias* beurteilt wurde oder wenn mehrere Domänen mit *some concerns* beurteilt wurden, so dass das

Vertrauen in das Ergebnis erheblich sinkt (Higgins, Sterne, et al., 2018, p. 4). Zur Einschätzung des Risikos der Verzerrung wurde die auf der Internetseite riskofbias.info bereitgestellte Vorlage verwendet.

Die Wirksamkeit einer Intervention kann unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden. Zunächst steht die experimentelle Wirksamkeit (Efficacy) für die Wirksamkeit unter Laborbedingungen mit hoher interner Validität. Diese Versuche werden auch als erklärende Studien bezeichnet. Dem gegenüber steht die pragmatische Wirksamkeit (Effectiveness), welche sich auf die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen der täglichen Routine bezieht und eine hohe externe Validität aufweist (Schäfer & Schöttker-Königer, 2015, pp. 5-6; Scherfer & Bossmann, 2011, pp. 98-104). Studien, welche im RCT Format durchgeführt wurden, beinhalten erklärende und pragmatische Aspekte. Dabei bilden beide Aspekte die Endpunkte eines Kontinuums, wobei die Realität einer Studie meist dazwischen zu finden ist (Thorpe et al., 2009). Da die Aussage einer pragmatischen Studie eine höhere Relevanz im Behandlungsalltag hat, sollte sie daher auch von einer erklärenden Studie unterschieden werden (Scherfer & Bossmann, 2011, pp. 99-104). In dieser Übersichtsarbeit wird der Test von Gartlehner, Hansen, Daniel Nissman, Lohr, and Carey (2006) benutzt, um die erklärende von den pragmatische RCTs zu unterscheiden. Dieser Test besteht aus sieben Punkten, welche die Kriterien zur pragmatischen Wirksamkeit (Effectiveness) darstellen: 1. Population aus der Grundversorgung, 2. Weniger strenge Zulassungskriterien, 3. Gesundheitsoutcomes, 4. klinisch relevante Behandlungsmodalitäten, 5. Auswertung von unerwünschten Ereignissen, 6. Angemessene Stichprobengröße zur Beurteilung eines minimal wichtigen Unterschieds aus der Patientenperspektive und 7. Intention-to-treat analysis. Jeder Punkt wird beurteilt, ob die Kriterien erfüllt werden oder nicht. Wenn sechs von sieben Punkten erreicht werden, wird die Studie als pragmatisch eingestuft. Werden fünf oder weniger Punkte erreicht sind die Merkmale einer pragmatischen Studie zu schwach, um als solche eingestuft zu werden. (Gartlehner et al., 2006). Daneben stellt die vergleichende Wirksamkeit (Comperative Effectiveness) die Wirksamkeit zweier Therapieoptionen, welche beide das Potenzial zur Best-Practice aufweisen, gegenüber. Dabei ist die Patientenperspektive der Outcomes maßgebend. In den als pragmatisch eingestuften Studien werden daher die Outcomes mit Hilfe der Charakteristika, wie sie im Artikel „Comparative Effectiveness Research: Externer Validität auf der Spur“ beschrieben sind, verwendet (Witt, Treszel, & Wegscheider, 2011). Weiter gehört in den Bereich der Wirksamkeit auch die Wirtschaftlichkeit. Darunter wird das Aufwand/Kosten-Nutzen Verhältnis einer Intervention verstanden (Schäfer & Schöttker-Königer, 2015, p. 6).

## 2.6 Validität und Reliabilität

Das Risk of Bias Tool 1.0 (RoB 1.0) wurde zur Beurteilung der methodologischen Qualität von randomisierten Studien durch die Cochrane Kollaboration entwickelt und 2008 eingeführt. Das RoB 2.0 ist eine Weiterentwicklung von RoB 1.0. Es wird heute für alle systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs der Cochrane Kollaboration genutzt (Higgins et al., 2016). Für RoB 2.0 steht eine Reliabilitätsstudie noch aus. Bei RoB 1.0 stellte Hartling et al. (2013) eine niedrige Interrater Übereinstimmung fest, jedoch kommt Zeng et al. (2015) in seiner Übersichtsarbeit zum Schluss, dass das RoB 1.0 das zur Zeit beste Instrument zur qualitativen Beurteilung von RCTs ist.

Gartlehner und Kollegen entwickelten für die Agency for Healthcare Research and Quality ein Instrument mit sieben Effektivitäts-Kriterien, um pragmatische Studien zu identifizieren. Das Instrument wurde anschließend validiert, getestet und die diagnostischen Parameter für fünf, sechs und sieben erfüllte Kriterien erhoben. Dabei führten im Versuch sechs erfüllte Kriterien zur besten Ausgewogenheit zwischen Sensitivität (0.72) und Spezifität (0.83) bei einer positiven Likelihood-Ratio von 4.3 und negative Likelihood-Ratio von 0.3 (Gartlehner et al., 2006).

## 2.7 Studienablauf

Der systematische Review lief in drei Phasen ab. Zuerst wurde die Literatur gesucht, dann die Treffer anhand des Titels und der Zusammenfassung durchleuchtet und am Ende der Volltext auf die Eignung überprüft. Von den eingeschlossenen Treffern wurde eine qualitative Beurteilung vorgenommen, die Kategorien der Wirksamkeiten ermittelt und eine Zusammenfassung erstellt.

### 2.7.1 Literatursuche

Die elektronische Literatursuche wurde im Zeitraum von Januar bis März 2019 durchgeführt. Die elektronischen Datenbanken von OSTMED.DR, Osteopathic Research Web (ORW), PubMed, scholar google, und PEDro sowie die Onlinemedien: The Journal of the American Osteopathic Association (JAOA), International Journal of Osteopathic Medicine (IJOM), Journal of Bodywork and Movement Therapies (JBMT), Osteopathic Medicine and Primary Care Journal (OM-PC) wurden mittels Schlüsselwörter durchsucht. Als Suchstrategie wurde mit folgender Kombination gestartet: Pneumonia AND "osteopathic manipulative" OR "osteopathic manipulation" OR "manual therapie". Auf den osteopathischen Seiten wurde mit Pneumonia die Suche begonnen. Die verschiedenen Suchmaschinen benutzen unterschiedliche Filter. Dabei wurden die Filter so gesetzt, dass möglichst klinische Studien angezeigt wurden. Tauchten anschließend weitere



Schlüsselwörter und Synonyme während der Literatursuche auf, wurde die Suche entsprechend angepasst. Die Literatursuche wurde für jede Datenquelle dokumentiert mit Datum der Suche, Kombination der Suchbegriffe, aktivierte Filter und der Anzahl der Resultate. Die Treffer wurden im Zitierprogramm EndNote gespeichert und bearbeitet. Danach wurde eine zweite Literatursuche in den Referenzen der eingeschlossenen Dokumente durchgeführt.

### 2.7.2 Screening und Eignung der Treffer

Zuerst wurden die doppelten Treffer aussortiert. Dann wurden Titel und Zusammenfassung der Treffer anhand der Ein- und Ausschlusskriterien durchleuchtet. Die Gründe für den Ausschluss wurden dokumentiert. Zuletzt wurde der Volltext der noch eingeschlossenen Treffer begutachtet und in begründeten Fällen dokumentiert ausgeschlossen. (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Group, 2009).

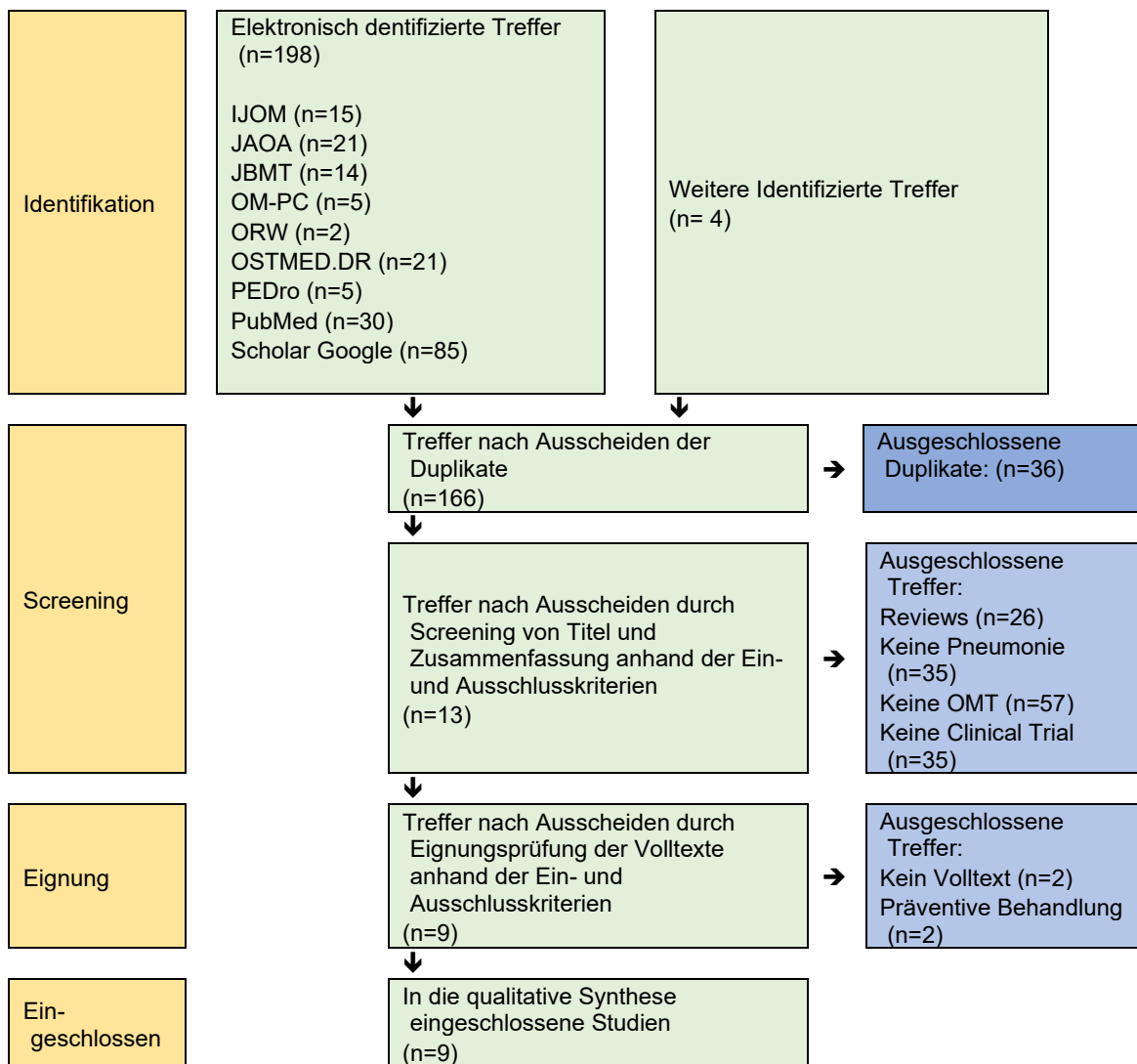
## 2.8 Datenaufbereitung und Analyse

Einerseits wurde die methodologische Qualität ausgewählter Outcomes der eingeschlossenen Artikel mittels RoB 2.0 Ausgabe 9. Oktober 2018 der Cochrane Kollaboration beurteilt (Higgins, Savović, et al., 2018). Andererseits wurden die Studien anhand der Effektivness-Kriterien eingestuft und nach weiteren Wirksamkeiten durchsucht. Anschließend wurden Übersichten zu den Themen: Design, Klassifikation der Pneumonie, Intervention, Behandlungsdauer, Kontrollbehandlung, Outcome Messung und Resultat (Effektgröße) erarbeitet. Zuletzt wurden die Charakteristik der Studien mit relativen und absoluten Häufigkeiten sowie die wichtigsten Outcomes dargestellt.

# 3 Resultate

## 3.1 Resultate der Literatursuche

Mit der elektronischen Literatursuche im Januar 2019 wurden 198 Artikel identifiziert. Die Suchergebnisse sind mit den Suchbegriffen und den entsprechenden elektronischen Quellen in Tabelle 1 dargestellt. Zusätzlich wurden vier Artikel in der Literatur der gesichteten Arbeiten gefunden. Anschließend wurden die Duplikate (n=36) ausgeschieden. Danach wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden Studien (n=166) anhand der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Dabei wurden Reviews (n=26), Studien ohne Pneumonie (n=35), Studien ohne OMT Studien (n=57) und Studien ohne Clinical Trial Profil (n=35) ausgeschlossen. Die Studien wurden jeweils jenem Ausschlussgrund zugeordnet, welcher als erster erkannt wurde. Schließlich wurden von den verbleibenden Studien (n=13) wegen fehlendem Volltext (n=2) und Studien präventiver Forschung (n=2) ausgeschlossen.



IJOM= International Journal of Osteopathic Medicine; JAOA = Journal of America Osteopathic Association; JBMT = Journal of Bodywork and Movement Therapies; OM-PC = Osteopathic Medicine and Primary Care Journal; ORW = Osteopathic Research Web; PEDro = Physiotherapy Evidence Database

Abbildung 1: Flussdiagramm des Selektionsprozesse angepasst nach Moher et al. (2009)

Tabelle 1: Treffer der elektronischen Literatursuche

Nr.	Name der Quelle, URL	Suchbegriffe und Filter	Treffer	Datum
#1	IJOM, journalofosteopathicmedicine. com	pneumonia <i>in All Content</i>	15	11.01.2019
#1	JAOA, jaoa.org	pneumonia <i>in All Content</i>	172	11.01.2019
#2		Pneumonia, <i>Original Contribution</i> , osteopathic manipulation	21	11.01.2019
#1	JBMT, bodyworkmovementtherapies. com	pneumonia <i>in All Content</i>	14	12.01.2019
#1	OM-PC, om-pc.biomedcentral.com	Pneumonia	6	11.01.2019
#2		Pneumonia AND Clinical Trial	5	11.01.2019
#1	ORW, osteopathicresearch.org	<i>All fields:</i> pneumonia	2	19.01.2019
#1	OSTMED.DR, ostemed- dr.contentdm.oclc.org	<i>All fields:</i> pneumonia	876	11.01.2019
#2		<i>Title:</i> pneumonia	21	11.01.2019
#1	PEDro, search.pedro.org.au/advance d-search	<i>Abstract &amp; Title:</i> pneumonia AND Therapy: manipulation AND <i>Method:</i> clinical trial	5	12.01.2019
#1	PupMed, ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	pneumonia AND omt	9	12.01.2019
#2		pneumonia AND "osteopathic manipulation"	2	12.01.2019
#3		pneumonia AND "physical therapy"	170	12.01.2019
#4		pneumonia AND "physical therapy" Filters activated: Clinical Trial	17	12.01.2019
#5		pneumonia AND "manual therapy"	2	12.01.2019
		Summe	30	
#1	scholar.google.ch	allintitle: pneumonia "osteopathic manipulation"	4	11.01.2019
#2		allintitle: pneumonie physiotherapie	0	11.01.2019
#3		allintitle: pneumonia physiotherapy	60	12.01.2019
#4		allintitle: pneumonia "manual therapy"	0	12.01.2019
#5		allintitle: pneumonia "physical therapy"	21	12.01.2019
#6		allintitle: pneumonia massage	0	12.01.2019
		Summe	85	

Ferner wurde auf der Suche nach Volltexten zu zwei veröffentlichten Zusammenfassungen eine Dissertation mit den entsprechenden Versuchen gefunden und eingeschlossen. Am Schluss wurden neun Artikel davon drei Tierstudien (Creasy et al., 2013; Schander, 2014; Hodge et al., 2015), fünf Humanstudien (Kline, 1965; Noll et al., 2010; Noll et al., 1999; Noll, Shores, Gamber, Herron, & Swift, 2000; Orsini-Rosenberg, 2016) und eine Veröffentlichung (Noll et al., 2016), welche die Outcomes einer bereits eingeschlossenen Studie in neuen

Untergruppen stratifiziert darstellt, eingeschlossen. Das Flussdiagramm (Abbildung 1) fasst den Selektionsprozess der Treffer zusammen.

## 3.2 Beschreibung der Studien

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien vorgestellt (Tabelle 2). Dabei werden Hintergrundinformationen über die Versuchsgruppen, die Interventionen, die Methodik und die untersuchten Parameter beschrieben.

### 3.2.1 LPT hemmt *Streptococcus pneumoniae* in den Lungen von Ratten.

Caitlin Creasy und KollegInnen veröffentlichten 2013 im *Lymphatic Research and Biology* unter dem Titel „Thoracic and abdominal lymphatic pump techniques inhibit the growth of *Streptococcus pneumoniae* bacteria in the lungs of rats“ einen Versuch am Rattenmodell. Die Studie wurde durch die „Institutional Animal Care and Use Committee“ genehmigt und in Übereinstimmung mit der „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Publication no. 85-23, revised 1996)“ durchgeführt. Die ForscherInnen wollten herausfinden, ob die thorakale (Th-LPT) oder die abdominale (Ab-LPT) Lymphpumpen-Technik zu einer Reduktion der bakteriellen Last in den Lungen von akut erkrankten Ratten führt. Die Wirkung wurde primär anhand der Colony-Forming Units (CFU) des *Streptococcus pneumoniae* gemessen. Dazu wurden die Ratten am vierten Tag nach der Infektion eingeschläfert und die CFU der Lungen quantifiziert. Des Weiteren wurden am vierten Tag nach der Infektion Blutproben auf das Total der weißen Blutzellen (WBC), differenzierte Leukozyten, Lymphozyten, Polymorphonukleare und Monozyten untersucht. Die Versuchstiere waren „Male inbred Fischer 344“ Ratten mit einem Gewicht zwischen 200 und 300 Gramm mit einem Jugularvenen-Dauerkatheter ohne klinische Zeichen einer Erkrankung. Die Infektion erfolgte unter Narkose durch die Nase mit  $1 \times 10^8$  *Streptococcus pneumoniae* CFU. Vierundzwanzig Stunden danach wurden die Ratten in vier Gruppen Kontrolle (NT), Sham, Ab-LPT und Th-LPT eingeteilt. Indes fehlen Angaben zur Aufteilung der Ratten in die verschiedenen Gruppen. Die Gruppen bestanden aus je acht bis 13 Ratten. Die Ratten der Gruppen Sham, Ab-LPT und Th-LPT wurden am Tag eins, zwei und drei jeweils einmal täglich behandelt. Die Behandlung fand unter Narkose statt. Wobei die Tiere der Scheinbehandlung während vier Minuten so wie bei der LPT gehalten wurden, jedoch ohne eine Kompression auszuführen. Dagegen wurde bei der Ab-LPT-Gruppe unterhalb des Zwerchfells im Rhythmus von einer Kompression pro Sekunde während vier Minuten die abdominale Lymphpumpe angewandt. Darüber hinaus bestand die Behandlung der Th-LPT-Gruppe aus einer einminütigen Massage des Brustkorbes und des Zwerchfells sowie daraufhin drei Minuten lang eine Abfolge von 20 Sekunden LPT im Sekundenrhythmus am Brustkorb und zehn Sekunden Pause, um die Atmung zu erlauben.

Hingegen erhielt die Kontrollgruppe weder eine Behandlung noch eine Narkose. Die CFU war in der Ab-LPT-Gruppe sowie der Th-LPT-Gruppe signifikant kleiner ( $p < .05$ ) als in der LT-Gruppe oder der Kontrollgruppe.

### 3.2.2 LPT als Zusatz zu Antibiotika bei Pneumonie

Lisa M. Hodge und ihr Team veröffentlichen 2015 ein Forschungsprojekt unter dem Titel „Lymphatic pump treatment as an adjunct to antibiotics for pneumonia in a rat model“ im JAOA. Die Zielsetzung war herauszufinden, ob eine Kombination von Antibiotika und LPT die bakterielle Last in den Lungen von Ratten mit akuter Pneumonie reduzieren kann. Als primärer Outcome wurden die CFU vom *Streptococcus pneumoniae* in der Lunge und Milz 48, 72 und 96 Stunden nach der Infektion gezählt. Zusätzlich wurde das Blut der Ratten 48, 72 und 96 Stunden nach der Infektion gesammelt und analysiert. Die Versuchsreihe wurde an „Male inbred Fischer 344“ Ratten mit einem Körpergewicht von 200 bis 300 Gramm und ohne klinische Zeichen einer Erkrankung vollzogen. Zudem hatten alle Ratten einen Jugularvenen Dauerkatheter.

Zuerst wurde für jeden Endpunkt 48, 72 und 96 Stunden nach der Infektion eine Gruppe definiert. Anschließend wurden jede Gruppe in die drei Subgruppen Kontrolle, Sham und LPT eingeteilt. Danach wurden die Subgruppen wiederum anhand der geplanten Interventionen in Antibiotika und Phosphat buffered saline (PBS) aufgeteilt. Indessen gibt der Artikel über Art und Weise der Gruppeneinteilung keine Auskunft. Die Fallzahlberechnung ergab, dass acht Ratten pro Subgruppe und 144 Ratten insgesamt benötigt wurden. Die Intervention in der Subgruppe Antibiotika bestand aus 40mg/kg Levofloxacin und aus PBS als Scheinbehandlung in der PBS Subgruppe. Levofloxacin ist ein antibiotisch wirksamer Arzneistoff. Die verabreichte Dosis wurde in einer gesonderten Studie ermittelt. Die Injektionen wurden 24, 48 und 72 Stunden nach der Infektion gespritzt. Zum gleichen Zeitpunkt wurden auch die gruppenabhängigen Interventionen getätigt. Dabei wurde die LPT-Gruppe zuerst intravenös anästhesiert und dann während vier Minuten mit der abdominalen LPT mit ungefähr einer Pumpbewegung pro Sekunde behandelt. Daneben bestand die Scheinbehandlung ebenfalls aus einer intravenösen Anästhesie gefolgt von einer leichten Berührung am Bauch ohne Pumpbewegung für vier Minuten. Hingegen wurden die Tiere der Kontrollgruppe weder anästhesiert noch manuell behandelt. Signifikante Unterschiede ( $p < .05$ ) der Anzahl CFU der Lunge (Mittelwert [SD]) zwischen den Gruppen LPT plus PBS ( $0.9 \times 10^6$  [ $0.3 \times 10^6$ ]) und Kontrolle plus PBS ( $4.2 \times 10^6$  [ $1.0 \times 10^6$ ]) waren 96 Stunden nach der Infektion ermittelt worden. Dabei reduzierte das Antibiotikum die Bakterienlast gegenüber allen PBS-Gruppen signifikant ( $< .05$ ). Überdies reduziert LPT plus Antibiotika die Anzahl CFU der Lunge signifikant gegenüber allen anderen Gruppen ( $p < .05$ ).

### 3.2.3 OMT und Antibiotika bei Infektionen der Atemwege in Kindern

Die Studie von Charles A. Kline wurde 1965 unter dem Titel „Osteopathic manipulative therapy, antibiotics, and supportive therapy in respiratory infections in children: comparative study“ im JAOA veröffentlicht. Die Studie hatte zum Ziel: Erstens die Wirksamkeit im Alltag zwischen OMT ohne Antibiotikatherapie (ABT) und OMT mit ABT zu überprüfen und zweitens ob ein Zusammenhang zwischen viszerosomatischen Reflex und somatischer Dysfunktionen erkennbar ist. Als Outcome wurde die Erholungszeit in Tagen sowie die Dauer der Antibiotikaabgabe ebenfalls in Tagen gemessen. Dazu wurden Kinder und Jugendliche im Alter zwischen einem Tag und 16 Jahren, die mit einer vorläufigen Diagnose einer Atemwegserkrankung ins Kirksville Osteopathic Hospital aufgenommen wurden, als geeignet eingestuft und bei Zustimmung in die Studie aufgenommen.

Die 252 PatientInnen wurden in drei gleichgroße Gruppen eingeteilt. Allerdings fehlen nähere Angaben zur Randomisierung. Gruppe A wurde mit OMT und unterstützender Therapie, Gruppe B mit Antibiotika und unterstützender Therapie und Gruppe C mit OMT, Antibiotika und unterstützender Therapie behandelt. Die Intervention OMT bestand aus der Technik RR. Dabei wurden die Kinder unter zwei Jahren in den ersten 48 Stunden für 90 Sekunden alle drei Stunden, die zwei- bis zehnjährigen für zwei Minuten alle vier Stunden und die über zehnjährigen für zwei Minuten alle sechs Stunden behandelt. Anschließend wechselte das Behandlungsintervall zu sechs bis acht Stunden. Zusätzlich wurde bei den Kindern unter zwei Jahren einmal pro Tag die Rippen vollständig mobilisiert. Die sieben Antibiotika wurden in Rotation und nach dem Zufallsprinzip eingesetzt. Zur unterstützenden Therapie gehörten die gute Krankenpflege und Ernährung sowie, je nach Notwendigkeit, die Verabreichung von Flüssigkeit, Salicylate, Fiebersenker, Beruhigungsmittel und Sauerstoff. Die Resultate wurden nach den Krankheitsbildern Pneumonie, Trachea-Bronchitis, Bronchitis und/oder Bronchiolitis, akute und chronische Tonsillitis und/oder Naso-Pharyngitis, generalisierte obere Atemwegsinfekte sowie nichtchirurgische Infektionen kategorisiert. Schließlich waren in der Kategorie der Pneumonie 47 PatientInnen eingeschlossen. Die durchschnittliche Erholungszeit in der Gruppe A betrug 9.2 Tage, in der Gruppe B 8.3 Tage und 6.4 Tage in der Gruppe C. Nebenbei betrug die längste Erholungszeit 22 Tage. Weiter gab es keine Todesfälle in der Kategorie Pneumonie. Außerdem berichtet Kline, dass er einen Zusammenhang zwischen somatischen Dysfunktionen im Bereich vom zweiten bis zum achten Brustwirbel und der Pneumonie fand, aber keine einzelne spezifische Dysfunktion.

### 3.2.4 Zusätzliche OMT bei älteren Patienten mit Lungenentzündung

Dies ist die erste einer ganzen Reihe von Studien die Donald R. Noll als Hauptprüfer über Erkrankungen der Atemwege publizierte. Der Artikel wurde 1999 im JAOA mit dem Titel „Adjunctive osteopathic manipulative treatment in the elderly hospitalized with pneumonia: a pilot study“ gedruckt. Beabsichtigt war es einzuschätzen, ob ältere Menschen mit einer akuten Pneumonie von OMT profitieren können. Daneben galt es auch herauszufinden, welche Outcomes sich dafür eignen. Daher wurde eine ganze Liste von Beobachtungsmerkmalen herangezogen: Dauer der Leukozytose (Tage), Veränderung des Lungeninfiltrats mittels Röntgenbilder (verschlechtert, gleich, verbessert, aufgelöst), Verschiedene Lungenfunktionstests, Dauer des Fiebers  $>37.5^{\circ}\text{C}$  (Tage), Anzahl fiebrige Tage (Tage), Dauer intravenöser (i. v.) ABT (Tage), Dauer oraler ABT (Tage), Gesamtdauer der ABT (Tage) und Mortalität. Als Endpunkte der Studie wurden Ende der ABT, Entlassung aus dem Krankenhaus oder Tod festgelegt.

Die PatientInnen im Alter von 60 Jahren oder darüber mit einer akuten neuen Pneumonie, CAP, HAP oder NHAP wurden auf verschiedenen Abteilungen des Krankenhauses über neun Monate rekrutiert. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit einem neuen Lungeninfiltrat (radiologisch diagnostiziert), sowie mindestens zwei der folgenden Symptome: Fieber, Leukozytose, neuer Husten oder akuter Verschlechterung des mentalen Status. Hingegen nicht teilnehmen konnten PatientInnen, welche zusätzlich an einem Lungenabszess, Bronchiektasie, Tuberkulose, Lungenkrebs, einem akuten Knochenbruch oder an Knochenmetastasen erkrankt waren.

Die StudienteilnehmerInnen (n=21) wurden auf die OMT-Gruppe (n=11) und Kontrollgruppe (n=10) zufällig verteilt. Allerdings wurde der Prozess der Randomisierung nicht näher beschrieben. Ursprünglich war geplant, die Kontrollgruppe in zwei Untergruppen Light-Touch (LT) (n=3) und No-Touch (n=7) zu spalten. Da die Gruppen nicht vergleichbar waren, wurde auf eine Aufarbeitung dieser Daten verzichtet. Die Gruppenzugehörigkeit blieb dem behandelnden Arzt, dem Krankenhauspersonal sowie dem Patienten verdeckt. Zudem wurde die Intervention durch dritte Fachpersonen, ausgebildet in osteopathischer manipulativer Medizin, ausgeführt. Die Behandlung der OMT-Gruppe bestand aus konventioneller Therapie, einer strukturellen Untersuchung, einer fünf-minütigen befundorientierten osteopathischen Behandlung, einer zehn bis maximal fünfzehn Minuten dauernden standardisierten osteopathischen Behandlung. Dabei beinhaltete das Standardprotokoll der Reihe nach: bilaterale Inhibition der paraspinalen Muskulatur, bilateral RR, myofaszialer Release des Zwerchfells, Dekompression der subokzipitalen Kondylen, Weichteiltechniken am Nacken, bilateraler myofaszialer Release anterior am thorakalen Inlett sowie thorakale Lymphpumpe. Daneben erhielt die Subgruppe LT die

konventionelle Behandlung, eine strukturelle Untersuchung, sowie die Anwendung einer leichten Berührung an den gleichen Körperstellen und im gleichen zeitlichen Rahmen entsprechend dem Standardprotokoll der OMT-Gruppe. Das Standardprotokoll wurde in der OMT und LT-Gruppe zweimal täglich an Wochentagen sowie am Samstag und Sonntag einmal pro Tag angewendet. Hingegen erhielt die Subgruppe No-Touch nur die konventionelle Behandlung (NKB). Die konventionelle Behandlung (KB) bestand, aus der dem Krankheitsbild angepassten schulmedizinischen Behandlung geleitet durch den zuständigen Mediziner/die zuständige Medizinerin. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der demografischen Daten, der Begleiterkrankungen sowie der Schwere der Klassifikation der Pneumonie. Einziges statistisch signifikantes Resultat zeigte sich in der mittleren Dauer gemessen in Tage der oralen antibiotischen Therapie OMT 8.2(±5.2), Kontrolle 0.8(±1.3) zu Gunsten der Kontrollgruppe (p=.04).

### 3.2.5 Nutzen der OMT für hospitalisierte ältere Patienten mit Pneumonie

Diese Studie ist die Fortsetzung der Studie, welche unter Punkt 3.2.4 beschrieben wurde. Die im Jahr 2000 im JAOA erschiene Studie „Benefits of osteopathic manipulative treatment for hospitalized elderly patients with pneumonia“ hatte die Absicht, die experimentelle Wirksamkeit von OMT bei älteren hospitalisierten PatientInnen mit Pneumonie zu erforschen. Dabei wurde die Dauer des Spitalaufenthalts sowie die Dauer der ABT, unterteilt in intravenös, oral und gesamt gemessen in Tagen, als primäre Outcomes gewählt. Sekundär wurden die Daten für die Veränderung des radiologischen Lungeninfiltrats (schlechter, gleich, besser, aufgelöst), die Leukozytenzahl (n/ $\mu$ l), Temperaturveränderung (<99.4°F oder  $\geq$ 99.4°F  $\approx$  37.5°C), Tachypnoeveränderung ( $\leq$ 22 oder >22 Atmungen/min), Tachykardieveränderung ( $\leq$ 100 oder >100 Schläge/min), Last der somatischen Dysfunktionen (keine, mild, moderat, stark) und Mortalität erhoben. Weiter wurden die Endpunkte mit Entlassung aus dem Krankenhaus, beatmungspflichtiges Atemversagen und Todesfall fixiert.

Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber, die mit einer akuten Pneumonie ins Spital eingeliefert und initial mit intravenösen Antibiotika therapiert wurden, sind für diese Studie gesucht worden. Darüber hinaus musste, ein neues Lungeninfiltrat, anhand einer Röntgendiagnostik sowie mindestens zwei der folgenden Zeichen: neuer respektive verstärkter Husten, Fieber  $\geq$  99.4°F, Leukozytose und/oder akute Veränderung des mentalen Status, vorhanden sein um eingeschlossen zu werden. Indessen wurde ausgeschlossen, wer an einem Lungenabszess, Bronchiektasie, Tuberkulose, Lungenkrebs, Knochenmetastasen, einer akutem Rippen- oder Wirbelbruch erkrankt war.



Die aufgenommenen PatientInnen (n=58) wurden auf zwei Gruppen OMT (n=28) und LT (n=30) randomisiert. Hingegen fehlen im Artikel genaue Angaben zur Randomisierung. Überdies wurden keine signifikanten Unterschiede in den Merkmalen der Gruppen berichtet. Die Interventionen beinhalteten für beide Gruppen eine konventionelle Behandlung unter der Leitung des/der zuständigen Arztes/Ärztin. Das Behandlungsprotokoll der OMT-Gruppe begann mit einer strukturellen Untersuchung gefolgt von einer osteopathischen Standardbehandlung von zehn bis fünfzehn Minuten in folgender Reihenfolge: bilateraler Inhibition der paraspinalen Muskulatur, bilateral RR, myofasziärer Release des Zwerchfells, Dekompression der subokzipitalen Kondylen, Weichteiltechniken am Nacken, bilateraler myofasziärer Release anterior am Thoracic-Inlett sowie thorakale Lymphpumpe. Abgeschlossen wurde die Sitzung mit der Behandlung der somatischen Dysfunktionen anhand des zu Beginn der Behandlung gemachten strukturellen Befundes. Ebenfalls wurde die Kontrollgruppe LT als erstes strukturell untersucht, wobei die somatischen Dysfunktionen nicht behandelt wurden. Anschließend wurde das LT Protokoll appliziert, welches eine leichte Berührung an den gleichen Körperstellen und im gleichen zeitlichen Rahmen wie das Standardprotokoll der OMT-Gruppe beinhaltete. Dazu wurde die Intervention bei beiden Gruppen auf dem Rücken liegenden im Bett zweimal täglich, sieben Tage die Woche vorgenommen. Dabei erreichten mehrere Outcomes ein statistisches signifikantes Ergebnis. Der Mittelwert der Dauer des Spitalaufenthaltes betrug in der OMT-Gruppe 6.6(±2.9) Tage und in der Kontrollgruppe 8.6(±2.9) Tage (p=.014). Höchst signifikante Resultate zeigte die mittlere Gesamtdauer der antibiotischen Therapie OMT-Gruppe 6.1(±2.3) Tage und der Kontrollgruppe 8.1(±2.5) Tage (p=0.003) und die mittlere Dauer der intravenösen Antibiotika Verabreichung OMT 5.3(±2.2) Tage und Kontrolle 7.3(±2.8) Tage (p=.002).

### 3.2.6 Experimentelle Wirksamkeit von OMT bei Pneumonie

Die multizentrische Studie wurde unter dem Titel „Efficacy of osteopathic manipulation as an adjunctive treatment for hospitalized patients with pneumonia“ im OM-PC von Noll et al. (2010) publiziert. Weiter wurde die unter dem Kürzel MOPSE bekannte Studie im [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Register als doppelt verblindeter, randomisierter, kontrollierter Versuch eingetragen ("Is Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) Beneficial for Elderly Patients Hospitalized With Pneumonia?," 2018). Die TeilnehmerInnen sowie das zuständige Spitalpersonal inklusive Ärzte und Ärztinnen waren verblindet. Zur primären Messung wurden die Daten der Dauer des Spitalaufenthaltes (die Tage von der Aufnahme bis zur Entlassung), der Dauer bis zur klinischen Stabilität in Tagen und die Punkte eines Fragebogens zur funktionellen und symptomatischen Erholung erhoben. Dabei galt die klinische Stabilität als erreicht, wenn alle sieben Parameter den kritischen Wert

durchschritten hatten. Die kritischen Werte waren für den systolischen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg, höchster Puls  $\leq 100$  Schläge/min, Atemrhythmus  $\leq 24$  Zyklen/min, höchste Temperatur  $\leq 38^\circ\text{C}$ , Sauerstoffsättigung  $\geq 90\%$ , Essensaufnahme oral oder mittels Sonde und die Rückkehr des mentalen Status zum Zustand vor der aktuellen Erkrankung. Der validierte Fragebogen beinhaltete Aussagemöglichkeiten zu den Symptomen Husten, Atmung, Sputum Produktion, pleurale Brustkorbschmerzen und Müdigkeit. Sekundär wurden die Dauer der ABT, i. v., oral und insgesamt, die 60-Tage Wiederaufnahmerate, die höchste Tagestemperatur, die höchste Atemfrequenz, die Anzahl weißer Blutkörperchen, der PSI und der Erfolg der Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit ermittelt. Ferner wurden sicherheitsbezogene Ergebnisse im Spital durch die Spitalangestellten überwacht und zusätzlich 24 Stunden nach der Entlassung mit einem Fragebogen erhoben. Zudem wurden die Entlassung aus dem Krankenhaus, Todesfall und beatmungspflichtiges Atemversagen als Endpunkte definiert.

In den sieben teilnehmenden Spitälern wurden Personen zuerst ab 60 Jahren, nach zehn Monaten ab 50 Jahren rekrutiert, welche mit einer Pneumonie hospitalisiert wurden. Die Einschlusskriterien beinhalteten ein neues Lungeninfiltrat, röntgenologisch diagnostiziert, sowie mindestens zwei der folgenden Symptome: Neuer oder verstärkter Husten, Fieber  $\geq 38^\circ\text{C}$ , pleurale Brustschmerzen, neue physische Befunde der Brustkorbuntersuchung (Rasseln, Keuchen, Pfeifen oder bronchiale Atemgeräusche), Atemfrequenz  $\geq 25$ /min, verschlechterter mentaler oder funktionaler Zustand, Leukozyten  $> 12'000$  Zellen/mm<sup>3</sup>. Dem gegenüber wurden PatientInnen mit HAP, VAP, Lungenabszess, fortschreitender Lungenfibrose, Bronchiektasie, Lungentuberkulose, Lungenkrebs, bösartigen Metastasen, unkontrollierten metabolischen Knochenerkrankungen, aktueller Rippen- oder Wirbelfraktur, pathologischen Brüchen in der Vergangenheit, früherer Studienteilnahme, Atemversagen zur Studie nicht zugelassen.

Der Umfang der Stichproben wurde geschätzt auf 96 Subjekte pro Gruppe anhand des Medians in LOS von sechs bzw. neun Tagen. Weiter wurde angenommen, dass bis 20% einen anderen als den Endpunkt Spitalaustritt als erstes erreichen. Darum wurde die Stichprobengröße von 120 Subjekten pro Gruppe anvisiert. Die TeilnehmerInnen (n=406) wurden aus 3426 Personen ausgewählt. Weiter wurde die zufällige Zuteilung in drei Gruppen OMT (n= 135), LT (n= 136) und NKB (n= 135) mit Computer gestützten Blöcken der Größe drei bis sechs vorgenommen. Die Blöcke wurden den Spitälern zugeteilt. Darüber hinaus wurde die Zuteilung in lichtdichten versiegelten Briefumschlägen aufbewahrt und nach der Aufnahme in die Studie geöffnet. Die Baseline Analyse ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede mit Ausnahme von zwei kleineren Störgrößen: Aspirationsrisiko LT>NKB (p=.05) für ITT Analyse sowie gegenwärtiger Alkoholkonsum

OMT<LT und OMT<NKB ( $p=.03$ ) für PP Analyse. Die Intervention in der NKB-Gruppe bestand nur aus der konventionellen Behandlung inklusive ABT angeleitet durch den zuständigen Arzt/die zuständige Ärztin. Daneben erhielt die OMT-Gruppe zusätzlich zur konventionellen Therapie zweimal täglich ein standardisiertes OMT Protokoll von maximal 15 Minuten und eine befundbezogene OMT Behandlung von maximal fünf Minuten. Das standardisierte OMT Protokoll setzte sich aus folgenden Techniken in der beschriebenen Reihenfolge zusammen: Thorakolumbale Weichteiltechniken, RR, myofaszialer Release des Zwerchfells, Weichteiltechniken an der Halswirbelsäule, subokzipitale Dekompression, myofaszialer Release am thorakalen Inlett, thorakale LPT sowie pedale LPT. Zudem wurde die Auswahl der Techniken in einer gesonderten Publikation dargestellt (Noll et al., 2008). Dagegen wurde die LT-Gruppe zusätzlich zur konventionellen Behandlung zweimal täglich mit leichten Berührungen behandelt. Die Berührungsorte entsprachen den Körperstellen der OMT-Techniken und wurden im gleichen zeitlichen Rahmen wie die OMT appliziert. Die PatientInnen der LT und OMT Gruppen lagen während der Behandlung im Krankenbett auf dem Rücken. Allerdings wurden nur in den PP Analysen statistisch signifikante Ergebnisse gefunden. Einerseits für die Dauer des Spitalaufenthaltes wurde mittels multipler Vergleiche eine signifikante Reduktion ( $p=.01$ ) des Median der Tage (95% Konfidenzintervall [KI]) der OMT-Gruppe (3.5 [3.2-4.0]), gegenüber der NKB-Gruppe (4.5 [3.9-4.9]) aber nicht gegenüber der LT-Gruppe (3.9 [3.5-4.8]) errechnet. Andererseits wurde für die Dauer der intravenösen antibiotischen Therapie eine signifikante Reduktion ( $p=.05$ ) zwischen der OMT-Gruppe (3.0 [2.7-3.5]) und der NKB-Gruppe (3.5 [3.2-3.9]) gefunden. Überdies sind bei den Sicherheitsoutcomes allgemeine milde Begleiterscheinungen wie Muskelkater oder Schmerzen in der OMT-Gruppe häufiger anzutreffen ( $p=.003$ ) (Häufigkeit von milden Begleiterscheinungen / Gruppengröße [relative Häufigkeit]: OMT 19/88[22%], LT 6/86 [7%], NKB 5/76 [7%]). Demgegenüber zeigen schwere unerwünschte Ereignisse in der PP Analyse signifikante Unterschiede der Häufigkeit (Anzahl Ereignisse / Gruppengröße [relative Häufigkeit]) zu Gunsten der OMT-Gruppe gegenüber der NKB-Gruppe für beatmungspflichtige Atemnot ( $p=.04$ : OMT 1/96 [1%], LT 2/95[2%], NKB 9/127 [7%]) als auch für Todesereignisse ( $p=.008$ : OMT 0/96 [0%], LT 3/95[3%], NKB 10/127 [8%]). Indes sticht in Bezug auf die Verblindung die signifikante Übereinstimmung ( $p=.0001$ ) von geratener und tatsächlicher Gruppenzugehörigkeit bei den TeilnehmerInnen, welche glauben ihre Zuteilung erkannt zu haben, heraus. (NKB 40/49 [82%], OMT 47/69 [68%], LT 38/62 [61%]).

Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Treffer

Autor, Jahr	Design	Population	Interventionen	Primäre Outcomes
Creasy et al., 2013	RCT	Mit S. pneumoniae infizierten Ratten	- NT - LT - Th-LPT - Ab-LPT	- CFU - Leukozyten Analyse
Hodge et al., 2015	RCT	Mit S. pneumoniae infizierten Ratten	- NT + ABT - LT + ABT - Ab-LPT + ABT - NT - LT - Ab-LPT	- CFU Lunge - CFU Milz - Komplette Blutzellen Analyse
Kline, 1965	RCT	≤ 16 Jahre Hospitalisiert Atemwegsinfekt	- OMT + KB ohne ABT - OMT mit ABT + KB - ABT + KB	- LOS (Tage) - ABT in Abhängigkeit des Medikaments (d)
Noll. et al., 1999	RCT Pilot	≥60 Jahre Hospitalisiert mit CAP, HAP, NHAP	- NKB (LT + KB) - OMT + KB	- LOS (Tage) - Leukozytose (Tage), - Veränderung Lungeninfiltrat, - Lungenfunktionstest, (FEV <sub>1</sub> ) - Fieber (Tage), - ABT i. v. (Tage), - ABT oraler (Tage), - ABT. Gesamt (Tage), - Todesfälle (n))
Noll et al., 2000	RCT Pilot	≥60 Jahre Hospitalisiert mit CAP, HAP, NHAP	- NKB - OMT + KB	- LOS (Tage) - ABT gesamt (Tage) - ABT i. v. (Tage) - ABT oral (Tage)
Noll et al., 2010	RCT	≥50 Jahre Hospitalisiert mit CAP	- NKB - LT + KB - OMT + KB	- LOS (Tage) - Dauer bis zur klinischen Stabilität (Tage) - Symptomatic and functional recovery score questionnaire (Punkte)
Noll, et al., 2016	N/A	≥50 Jahre Hospitalisiert mit CAP	- NKB - LT + KB - OMT + KB	- LOS (Tage) - Beatmungsrate (n) - Mortalität (n)
Orsini-Rosenberg, 2016	RCT Pilot	> 5 Jahre Hospitalisiert mit CAP	- OMT + KB - NKB	- LOS (Tage) - Dauer Fieber (Tage) - Dauer Tachypnoe (Tage) - Dauer bis Sauerstoffsättigung > 90% SatO <sub>2</sub>
Schander, 2014	RCT	Mit S. pneumoniae infizierten Ratten	- NT - LT - Ab-LPT	- CFU - Leukozyten Anzahl (Lunge, Milz, BALF) - Entzündungs-parameter im BALF
Ab-LPT = Abdominale Lymphpump-Technik ABT = Antibiotika Therapie BALF = Bronchioalveolare Spülflüssigkeit KB = Konventionelle Behandlung NKB = Nur Konventionelle Behandlung CFU = Kolonie Bildende Einheit			LOS = Dauer des Spitalaufenthaltes LT = Leichte Berührung N/A = nicht anwendbar NT = Nicht therapiert OMT = Osteopathische manuelle Therapie Th-LPT = Thorakale Lymphpump-Technik	

### 3.2.7 Untergruppen Analyse von MOPSE

2016 veröffentlichten Noll, Degenhard und Johnson eine Untergruppenanalyse zur MOPSE Studie unter dem Titel „Multicenter Osteopathic Pneumonia Study in the Elderly: Subgroup Analysis on Hospital Length of Stay, Ventilator-Dependent Respiratory Failure Rate, and In-hospital Mortality Rate“ im JAOA. Da der Nutzen von OMT vermutlich abhängig ist vom Alter oder dem Schweregrad der Erkrankung war das Ziel dieser Untergruppen Analyse die Charakteristiken des Patienten/der Patientin aufzuzeigen, welche/r am wahrscheinlichsten von einer osteopathischen Behandlung profitieren könnte. Der Aufbau des klinischen Versuchs wurde oben (3.2.6) beschrieben. Für die Untergruppen Analyse wurden die Outcomes: Dauer des Spitalaufenthaltes, Rate der beatmungspflichtigen Atemversagen und Rate der Todesfälle im Spital verwendet. Danach wurden die Subgruppen aus Alter (50-74 Jahre oder  $\geq 75$  Jahre), dem Pneumonia Severity Index mit den Klassen (I-II, III, IV und V) sowie dem Typ der Pneumonie CAP und NHAP gebildet. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der TeilnehmerInnen über die Subgruppen nach Alter, PSI Klasse und Pneumonie Typ ( $p \geq .50$ ). Die signifikanten Resultate dieser Studie sind in der PP Analyse zu finden. Dabei war die Dauer des Spitalaufenthaltes in der Subgruppe 50-74 Jahre kürzer ( $p = .006$ ) in der OMT-Gruppe als in der NKB-Gruppe (Median relativer Tage [95%KI]: OMT 2.9 [2.6-3.4], LT 3.7 [2.9-4.5], NKB 4.0 [3.4-4.8]). Ebenso war in der Subgruppe PSI-Klasse IV die Dauer des Spitalaufenthaltes in der OMT-Gruppe signifikant ( $p = .01$ ) kürzer als in der NKB-Gruppe OMT 3.8 [3.4-4.5], LT 4.8 [3.7-5.8] und NKB 4.0 [4.2-6.2]). Genauso war die Mortalität in der Subgruppe der über 75-jährigen in der OMT-Gruppe signifikant tiefer ( $p = .005$ ) als in der NKB-Gruppe (Anzahl Fälle / Gruppengröße [relative Häufigkeit]: OMT 1/66 [2%], LT 2/68 [3%], NKB 9/67 [13%]). Gleichfalls war in der Subgruppe PSI-Klasse V die Mortalität in der OMT-Gruppe signifikant ( $p = .05$ ) kleiner als in der NKB-Gruppe (OMT 1/22 [5%], LT 2/15 [13%], NKB 6/19 [32%]).

### 3.2.8 OMT als zusätzliche Behandlung in hospitalisierten Kindern mit Pneumonie in Kambodscha

Theresia Orsini-Rosenberg (2016) führte diese Pilotstudie im Rahmen ihres Masterstudiums in Osteopathie durch. Das Hauptziel dieser Arbeit war, die Effektivität der Osteopathie als zusätzliche Behandlung im Vergleich zur rein konventionellen medizinischen Therapie bei Kindern unter fünf Jahren mit einer akuten CAP in Kambodscha zu untersuchen. Dazu wurden fünf primäre Outcomes: Dauer des Spitalaufenthaltes, Dauer des Fiebers, Dauer der Tachypnoe, Zeit bis zur Sauerstoffsättigung  $>90\%$  sowie zwei sekundäre Outcomes: Häufigkeit von nosokomialen Infektionen und Diagnose von chronischer Lungenerkrankungen bei Entlassung festgelegt. Als Endpunkte wurden Entlassung, Studienabbruch und Tod definiert. Die Messwerte wurden von einem Forscher,

welcher die Gruppenzugehörigkeit nicht kannte, aus der Patientenakte extrahiert. In die Studie wurden zwischen Januar und März 2016 45 Kinder im Alter von einem Tag bis 5 Jahre, welche an einer aCAP erkrankt waren, eingeschlossen. Ausgenommen wurden Kinder mit zusätzlicher Diagnose wie: Lungenabszess, Tuberkulose, jeglicher Art von Krebs, Knochenbrüchen und begründetem Verdacht auf HAP. Die Gruppenzuteilung wurde mit identischen, zufällig gemischten, versiegelten Kuverts vorgenommen. Dabei wurden der OMT Gruppe 23 und der NKB Gruppe 22 Kinder zugeteilt. Die NKB und OMT Gruppe wurde gemäß den Spitalrichtlinien behandelt. Allerdings wurde die OMT Gruppen zusätzlich osteopathisch behandelt. Die osteopathische Behandlung dauerte 15 bis 20 Minuten. Sie wurde einmal täglich an fünf Tagen in der Woche durchgeführt. Die OMT bestand einerseits aus sechs standardisierten osteopathischen Techniken: Paraspinale Weichteiltechnik, RR, Doming Zwerchfell, subokzipitaler Dekompression, myofaszialer Release des thorakalen Inletts und leichte interkostale Effleurage der unteren Rippen. Wobei mindestens eine der sechs Techniken in jeder Behandlung appliziert werden musste. Andererseits wurde die osteopathische Behandlung entsprechend dem osteopathischen Befund mit nicht standardisierten osteopathischen Techniken ergänzt, um die Bedürfnisse der Kinder abzudecken. Die ITT Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der OMT und NKB Gruppen für die primären Outcomes. Jedoch ist die mittlere Dauer für alle primäre Outcomes in der OMT Gruppe kürzer. In der OMT Gruppe erkrankten signifikant weniger Kinder an zusätzlichen im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Das zweite sekundäre Outcome Häufigkeit von chronischen Lungen Erkrankungen bei Entlassung stellte sich als unbrauchbar heraus. Überdies wurden die Daten anhand vier vordefinierter Untergruppen analysiert. Die Untergruppen bestanden aus: radiologisch vs. klinischer WHO Definition, mit vs. ohne künstliche Beatmung, mit vs. ohne chronische Herzerkrankung sowie mit vs. ohne chronischer Lungenerkrankung. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### 3.2.9 LPT hemmt Pneumonie

Die Dissertation von Arthur Schander „Lymphatic Pump Treatment Enhances the Lymphatic and Immune System and Ameliorates Disease Severity in a Rat Model of Respiratory Infection“ enthält vier Versuchsreihen, die Schander und sein Team durchgeführt haben. Im Kapitel fünf der Dissertation wird eine Versuchsreihe mit infizierten Ratten beschrieben, welche mit dem Kurztitel „LPT inhibits pneumonia“ Aufnahme in diese Übersichtsarbeit fand. Das Ziel aller Experimente war, den Mechanismus zu erkunden, wie LPT bei einer akuten Streptokokken Pneumonie einen Schutz bereitstellt.

Die Versuche wurden durch die „Institutional Animal Care and Use Committee“ genehmigt. Die Tiere wurden nach dem „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH

Publication no. 85-23, revised 1996)“ gehalten und ernährt. Alle Versuche wurden an „Male inbred Fischer 344“ Ratten, 250 bis 300 Gramm schwer, mit einem Jugularvenen Dauerkatether versehen und ohne klinische Zeichen einer Erkrankung vollzogen. Pro Gruppe und Versuch wurden mindestens fünf Ratten benötigt. Zuerst erfolgte unter Narkose die Infektion durch die Nase mit  $1 \times 10^8$  *Streptococcus pneumoniae* CFU. Dann wurden nach 24 Stunden die Ratten in drei Gruppen LPT, Sham und Kontrolle aufgeteilt. Weiter machte Schander keine Angaben zur Randomisierung. Anschließend erhielten die LPT-Gruppe täglich eine vier-minütige Ab-LPT Behandlung unter Narkose. Hingegen wurde die Sham-Gruppe einmal am Tag vier Minuten lang unter Narkose leicht am Bauch berührt. Demgegenüber erhielt die Kontrollgruppe weder eine Behandlung noch eine Narkose.

Das primäre Ziel war, die bakterielle Verteilung sowie den Effekt von LPT auf die Beseitigung der bakteriellen Last nach unterschiedlichen Behandlungsfrequenzen zu messen. Dazu wurde die CFU der Lunge und der Milz am zweiten, dritten und vierten Tag nach der Infektion homogenisiert und auf die bakterielle Last hin untersucht. Die Ratten wurden entweder einen, zwei oder drei Tage hintereinander behandelt. Die Euthanasie (tierschutzgerechte Tötung) fand am darauffolgenden Tag nach der letzten Behandlung statt. Anschließend wurden Lunge und Milz präpariert. Zusätzlich wurde in den Lungen und der Milz der Tiere, welche über drei Tage behandelt wurden, die Gesamtzahl der Leukozyten und die Anzahl der CD4 + T-Zellen, CD8 + T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und Neutrophile Granulozyten mittels Durchflusszytometrie gemessen. Die broncho-alveoläre Spülflüssigkeit (BALF) wurde ebenfalls von diesen Ratten gesammelt und auf Entzündungsmediatoren untersucht. Weiter wurden die Anzahl lebensfähigen Zellen, Makrophagen, Neutrophile und Lymphozyten aus dem BALF bestimmt. Zusätzlich wurde, um die metabolische Aktivität der alveolären Makrophagen zu bestimmen, vom vierten Tag BALF isoliert und in vitro stimuliert und deren Überstand auf IL-6 und Nitrit Produktion untersucht. Allerdings war das einzige signifikante Ergebnis die *Streptococcus pneumoniae* CFU der Lunge in der Ab-LPT-Gruppe niedriger als in der LT-Gruppe oder der Kontrolle ( $p < .05$ ).

### 3.3 Charakteristiken der eingeschlossenen Studien

Dieser Abschnitt vergleicht die Eckpunkte der untersuchten Studien. Es wird den Fragen nachgegangen wie die Studien aufgebaut sind, wer und was beobachtet wurde und womit wurde gemessen.

#### 3.3.1 Studiendesign und Setting

Alle eingeschlossenen Studien wurden als vergleichende, randomisierte, kontrollierte Versuche durchgeführt. Davon wurden vier Feldstudien (Kline, 1965; Noll et al., 2010; Noll

et al., 1999; Noll et al., 2000) in osteopathischen Gemeindespitalern in den Vereinigten Staaten von Amerika und eine Studie im Angkor Kinderspital in Kambodscha (Orsini-Rosenberg, 2016) durchgeführt. Wobei die Studie von Noll et al. aus dem Jahre 2010 als multizentrische Studie in sieben Krankenhäusern angelegt war. Demgegenüber stehen die drei Studien von Creasy et al. (2013), Schander (2014) und Hodge et al. (2015), die als Grundlagenstudien in einem geschützten Labor konzipiert waren. Die Interventionen der Armen werden in Tabelle 3 dargestellt. Drei Studien (Noll et al., 1999; Noll et al., 2000; Orsini-Rosenberg, 2016), wurden mit zwei Armen, ein Arm mit OMT und der andere Arm mit NKB, ausgewertet.

Zudem wurden die vier Studien von Hodge et al. (2015), Kline (1965), Noll et al. (2010) und Schander (2014) mit drei Armen durchgeführt. Dabei beinhaltete der dritte Arm bei Hodge et al., (2015), Noll et al. (2010) und Schander (2014) neben OMT und NKB eine osteopathische Scheinbehandlung mittels LT. Hingegen benutzte Creasy et al. (2013) vier Arme in seiner Studie, wobei zwei Arme unterschiedlichen OMT Protokollen folgten. Weiter wurden die Gruppen mit den Interventionen Antibiotika mit OMT und Antibiotika ohne OMT in allen Studien verwendet. Als dritthäufigste Vergleichsgruppe (n=4) wurde Antibiotika mit LT eingesetzt. Kline (1965) war der einzige, welcher in einer Humanstudie einen Arm OMT ohne Antibiotika einsetzte. Ebenfalls nur in einer Studie wurde eine zweite osteopathische Technik als Vergleichsgruppe durchgeführt.

In den Versuchen mit Ratten wurden die Behandlungsendpunkte zeitlich genau definiert. Während Creasy et al. (2013) für alle Gruppen nach drei aufeinander folgenden Behandlungstagen den Endpunkt setzt, um verschiedene Behandlungsprotokolle zu vergleichen, benutzten Hodge et al. (2015) und Schander (2014) für jede Gruppe einen anderen Endpunkt, um den Effekt der Behandlungsdauer aufzuzeigen.



Tabelle 3: Häufigkeit der verwendeten Interventionen

Arm	Studien									n(%)
	Creasy et al., 2013	Hodge et al., 2015	Kline, 1965	Noll et al., 1999	Noll et al., 2000	Noll et al., 2010	Noll et al., 2016	Orsini-Rosenberg, 2016	Schander, 2014	
OMT ohne Antibiotika			1							1(14)
OMT & Antibiotika	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1	1	1	1	1		1 <sup>a</sup>	7(100)
Antibiotika ohne OMT	1	1	1	1	1	1	1		1	7(100)
LT & Antibiotika	1	1				1	1		1	4(57)
Thorakale LPT & Antibiotika	1									1(14)
Anzahl Arme	4	3	3	2	2	3	3		3	
<sup>a</sup> OMT = Abdominale LPT	1	1							1	3(43)
OMT = Osteopathische Manuelle Therapie, LT = Leichte Berührung, LPT = Lymphpump Technik										

### 3.3.2 Population

Die Populationen in den Studien waren auf der einen Seite Menschen, welche auf Grund einer Atemwegsinfektion oder Pneumonie ins Spital aufgenommen wurden (Kline, 1965; Noll et al., 2010; Noll et al., 1999; Noll et al., 2000; Orsini-Rosenberg, 2016) und auf der anderen Seite gesunde Laborratten (Creasy, Schander, Orłowski, & Hodge, 2013; Hodge et al., 2015; Schander, 2014) mit der Bezeichnung „Male inbred Fischer 344“, die zu Beginn des Versuchs nasal mit *Streptococcus pneumoniae* geimpft wurden (Tabelle 4).

Die Berechtigung zur Studienteilnahme bei den Studien mit Menschen wurden einerseits mit vorläufiger Diagnose eines Atemwegsinfektes bei Spitalaufnahme (Kline, 1965), akute Pneumonie bei Spitalaufnahme (Noll et al., 1999; Noll et al., 2000) und akute CAP oder NHAP (Noll et al., 2010) sowie akute CAP (Orsini-Rosenberg, 2016) bei Spitalaufnahme und andererseits mit dem Alter der PatientInnen ein Tag bis 16 Jahre (Kline, 1965), ein Tag bis fünf Jahre (Orsini-Rosenberg, 2016) 60 Jahre und älter (Noll et al., 1999; Noll et al., 2000) und 50 Jahre und älter (Noll et al., 2010) definiert. Dabei wurde in folgenden Studien auch Ausschlusskriterien beschrieben: In der Studie von Noll et al. (1999) wurden Patienten mit Lungenabszess, Bronchiektasie, Tuberkulose, Lungentumor, akuten Frakturen und Knochenmetastasen ausgeschlossen. Diese Kriterien wurden in der Folgestudie (Noll et al., 2000) übernommen. Wobei akute Frakturen durch akuter Rippen- oder Wirbelfraktur präzisiert wurde. Weiter wurde für die MOPSE Studie diese Ausschlusskriterien ergänzt mit fortgeschrittener Lungenfibrose, unkontrollierten metabolischen Knochenkrankheiten, vorherigen pathologischen Frakturen, Atemversagen, vorherige Studienteilnahme, nosokomialer Pneumonie und VAP (Noll et al., 2010). Orsini-Rosenberg (2016) schließt

Kinder mit HAP, Lungenabszess, Tuberkulose, alle Arten von Krebs sowie Rippen und andere Frakturen aus.

*Tabelle 4: Population in den Studien, Anzahl (%)*

Population	Kline, 1965	Noll et al., 1999	Noll et al., 2000	Noll et al., 2010	Orsini-Rosenberg, 2016	Total
Ausgewertete TeilnehmerInnen	47(8%)	21(4%)	58(10%)	387(70%)	41(7%)	554(100%)
Frauen		15	28	213	10	266(48%)
Männer		6	30	174	31	241(44%)
Nicht definiert	47					47(8%)
Altersgruppen						
≤ 5 Jahre					41	41(7%)
≤ 16 Jahre	47					47(8%)
≥ 50 Jahre		21	58	387		466(84%)
≥ 60 Jahre		21	58			79(14%)
Alters Subgruppen						
50-74 Jahre				186		186(36%)
≥ 75 Jahre				201		201(39%)
Diagnose Pneumonie						
Pneumonie nicht spezifiziert	47					47(8%)
Ambulant erworben		8	31	306	41	386(70%)
Im Pflegeheim erworben		9	25	81		115(21%)
Im Spital erworben		4	2			6(1%)

Insgesamt wurden 554 PatientInnen, aufgeteilt auf Kline (1965) n=47; Noll et al. (1999) n=21; Noll et al. (2000) n=58, Noll et al. (2010) n=406 und Orsini-Rosenberg (2016) n=41 mit der Diagnose Pneumonie eingeschlossen. Die Diagnose CAP (n=386[70%]) ist vor der NHAP (n=115[21%]), den nicht differenzierten (n=47[8%]) und der HAP (n=6[1%]) am häufigsten beschrieben worden. Der Anteil Patientinnen (n=266) lag mit 48 Prozent deutlich höher als der Anteil männlichen Patienten (n=241) mit 44 Prozent. Bei acht Prozent der TeilnehmerInnen n=47 war das Geschlecht nicht definiert. Die Altersstruktur der Stichproben ist durch die Ein- und Ausschlusskriterien gegeben und entspricht den bekannten Risikogruppen Kinder und ältere Menschen. Die Altersgruppe 50 Jahre und älter stellt mit 466 PatientInnen (84%) die größte Gruppe dar. In der Subgruppenanalyse wurden zusätzlich die 50 bis 74-jährigen von den 75-jährigen und ältere differenziert.

### 3.3.3 Interventionen

In allen Studien wurde mindestens in einem Arm eine oder mehrere osteopathische manuelle Techniken von einem Experten in osteopathischer manueller Medizin angewandt. Dieser Arm wird in dieser Übersichtsarbeit durchwegs als OMT-Gruppe bezeichnet. Es

kamen verschieden osteopathische Anwendung und Abfolgen zum Einsatz. Am häufigsten in sieben von acht Studien kamen Lymphpump Techniken (Th-LPT in vier Studien, Ab-LPT in drei Studien und Pedale-LPT in einer Studie) zum Einsatz. Gleichwohl wurde die Technik RR in allen vier Humanstudien benutzt.

*Tabelle 5: Häufigkeit der verwendeten und beschriebenen OMT Verfahren*

OMT Verfahren	Kline, 1965	Noll et al., 1999	Noll et al., 2000	Noll et al., 2010	Orsini-Rosenberg, 2016	Creasy et al., 2013	Schander, 2014	Hodge et al.; 2015	Häufigkeit
Thorakolumbale Weichteiltechniken				A					1
Inhibition der paraspinalen Muskulatur		A	A		X				2
Rib Raising	A	B	B	B	X				4
Vollständige Mobilisation der Rippen	(B)								1
Zwerchfell, myofaszialer Release		C	C	C	X				3
Subokzipitale Dekompression		D	D	E	X				3
Nacken Weichteiltechniken		E	E	D					3
Thorax-Inlett, myofaszialer Release		F	F	F	X				3
Thorakale Lymphpump Technik		G	G	G		A'			4
Pedale Lymphpump Technik				H					1
Abdominale Lymphpump Technik						A	A	A	3
Interkostale Effleurage, Lymphtechnik					X				
Zusätzlich Befundorientierte Behandlung		H	H	I	Y				3
A, B, ... = Behandlungsreihenfolge; X = Standardisierte Technik, Y = nicht standardisierte Techniken									

Eine standardisierte Abfolge von osteopathischen Techniken war in vier Studien beschrieben (Creasy et al., 2013; Noll et al., 1999; Noll et al., 2000; Noll et al., 2010). Creasy et al. (2013) wendeten vor der Thorakalen Lymphpumpe eine Massage des Brustkorbes und des Zwerchfells an. Die Standardabfolgen bei Noll et al. (2010); Noll et al. (1999); Noll et al. (2000) beinhalteten sieben Techniken, wobei 2010 eine achte Technik hinzugefügt wurde und die Techniken Nummer vier und fünf abgetauscht wurden. Dabei wurde für die Standardabfolge ein Zeitlimit von zehn maximal fünfzehn Minuten vorgegeben. Hingegen setzte Kline (1965) primär das RR bei jeder Behandlung ein. Zusätzlich wurden bei den unter Zweijährigen einmal pro Tag die Rippen vollständig mobilisiert, ohne die angewandten Techniken näher zu beschreiben. Demgegenüber benutzte Orsini-Rosenberg (2016) sechs standardisierte Techniken, wovon mindestens eine pro Behandlung eingesetzt wurde. Die Abfolgen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Zusätzlich zur osteopathischen Standardbehandlung wurde in den Studien von Noll eine befundbasierte osteopathische Behandlung appliziert. In der Studie von Noll et al. (1999) wurden dazu zwei bis drei Sitzungen veranschlagt. Die Festlegung der Anzahl osteopathischer Behandlungen lag in der Studie Noll et al. (2000) ganz im Ermessen des

Osteopathen. Im Gegensatz dazu gehörte in der Studie Noll et al. (2010) die befundbezogene Therapie zu jeder Sitzung mit einem Zeitlimit von maximal fünf Minuten dazu. Auch bei Orsini-Rosenberg (2016) bestand die Möglichkeit nicht standardisierte Techniken befundbasierend anzuwenden.

Bei den Ratten wurde in allen Studien die osteopathische Technik Ab-LPT angewandt. Eine Ausnahme ist die Studie von Creasy et al. (2013), welche neben der Ab-LPT-Gruppe noch eine zweite OMT-Gruppe mit der Intervention Th-LPT aufweist. Weiter wurde in vier Studien (57%) ein Arm mit Scheinbehandlungen in die Auswertung miteinbezogen. Die Scheinbehandlungen entsprachen der Abfolge der entsprechenden OMT Behandlung jeder Studie. Anstatt die osteopathischen Techniken auszuführen, wendete der/die OsteopathIn nur eine leichte Berührung an den entsprechenden Körperstellen an. Darüber hinaus wurde in allen sieben Studien (100%) je ein Arm für die konventionelle Behandlung mit Antibiotika aber ohne OMT respektive Scheinbehandlung sowie ein Arm für OMT mit Antibiotika-Therapie benutzt.

*Tabelle 6: Übersicht der zeitlichen Behandlungsparameter*

Studie & Spezifikationen	Intervall	Anzahl Behandlungen pro Tag	Behandlungsdauer	
			Nach Schema	Befundorientiert
Kline, 1965				
< 2 Jahre	Alle 3h	8	1 ½ Min	Unbestimmt
2 – 10 Jahre	Alle 4h	6	2 Min	Unbestimmt
10 – 16 Jahre	Alle 6h	4	2 Min	Unbestimmt
10 -- 16 Jahre: nach den ersten 48 Stunden	Alle 6-8h	3-4	2 Min	Unbestimmt
Noll et al., 1999				
≥ 60 Jahre: Montag bis Freitag	Unbestimmt	2	10-15 Min	offen
≥ 60 Jahre: Samstag und Sonntag	Unbestimmt	1	10-15 Min	offen
Noll et al., 2000				
≥ 60 Jahre: Alle Tage	Unbestimmt	2	10-15 Min	offen
Noll et al, 2010				
≥ 50 Jahre: Alle Tage	≥6h	2	15 Min	5 Min
Orsini-Rosenberg, 2016				
≤ 5 Jahre: an 5 Tagen pro Woche	1x pro Tag	1		15-20 Min
Creasy et al., 2013				
Ab 24 h Postinfektion bis Endpunkt	24h	1	4 Min	keine
Hodge et al., 2015				
Ab 24h Postinfektion bis Endpunkt	24h	1	4 Min	keine
Schander, 2014				
Ab 24h Postinfektion bis Endpunkt	24h	1	4 Min	keine

Die Behandlungsfrequenz (Tabelle 6) variiert je nach Studie zwischen alle vier Stunden bei Kindern bis 2 Jahre (Kline, 1965) und einmal täglich an Wochenenden (Noll et al., 1999) sowie auch innerhalb der Studie abhängig von Alter, Dauer des Aufenthaltes im Spital oder vom Wochentag. Orsini-Rosenberg (2016) wählte eine Behandlungsdauer von 15 bis 20

Minuten. Die Kinder wurden einmal pro Tag und an fünf Tagen in der Woche behandelt. Konsistente Rahmenbedingungen für die osteopathische Behandlung respektive Scheinbehandlung herrschten in den Studien von Noll et al. (2000) und Noll et al. (2010) sowie in den Versuchen mit den Ratten. Die Behandlungsdauer für Standardprozedur erhöht sich mit dem Alter, bis zweijährig eineinhalb Minuten, zwei bis 16-jährige zwei Minuten und 50-jährige und älter bis 15 Minuten. Die befund orientierte Behandlung wurde einzig bei der MOPSE Studie auf fünf Minuten beschränkt.

Das Intervall der Behandlung nimmt mit dem Alter ab. Kinder bis zweijährig werden alle drei Stunden, zwei bis 10-jährige alle vier Stunden, zehn bis 16-jährige alle sechs bis acht Stunden (Kline, 1965) und 50-jährige und älter ein bis zweimal pro Tag behandelt, wobei zweimal pro Tag die Regel darstellt (Noll et al, 1999, Noll et al., 2000; Noll et al., 2010). Demgegenüber haben die drei Rattenstudien untereinander einheitliche Behandlungsparameter. Alle 24 Stunden fand eine Behandlung von vier Minuten Dauer statt.

#### 3.3.4 Outcome

Dieser Abschnitt beginnt mit den gemeinsamen primären Outcomes der Studien am Menschen. Danach werden die Outcomes der einzelnen Studien beschrieben und zum Schluss werden die Studien mit Ratten dargestellt.

In den Humanstudien wurden mehrere primäre Outcomes verwendet. Diese wurden nicht immer explizit als solche deklariert. Als gemeinsame Variablen aller vier Studien erscheinen die Dauer des Spitalaufenthaltes (n=5[100%]) und die Dauer der ABT (n=5[100%]). Die Dauer der Genesung (Time Periode Required for Recovery) maß Kline (1965) in Tagen. Der Autor machte in seinem Artikel keine Angaben, welche Kriterien für den Start oder das Ende der Periode angewendet wurden. Darum bleibt die Frage ungeklärt, ob die die Dauer der Genesung der Dauer des Spitalaufenthaltes entspricht. Allerdings würde dafürsprechen, dass die Durchschnittswerte sich im Rahmen der anderen Humanstudien befinden. Die Tabelle 7 gibt Auskunft über die Outcomes und deren Häufigkeit in den eingeschlossenen Studien. In vier von fünf Studien (80%) wurde die Dauer der i. v. ABT gemessen. Am dritthäufigsten (n=3[60%]) wurde die Dauer der oralen ABT erhoben. Die Endpunkte Entlassung und Tod wurden in allen Artikel (n=5[100%]), die der beatmungspflichtigen Atemnot in zwei Artikeln (40%) beschrieben.

Die Dauer des Aufenthaltes im Spital (LOS) wird von Noll et al. (1999) als zweckmäßiger Outcome gewertet, um die Wirksamkeit zu messen. Der Aufenthalt beginnt in den Studien von Noll mit der Aufnahme ins Spital oder im Falle einer HAP am Tag der Diagnose und endet am Tag des Spitalaustritts. Gemessen wird dabei die Anzahl Tage des Aufenthaltes

(Noll et al., 1999; Noll et al., 2000). Überdies beschreiben Noll et al. (2010) in ihrem Artikel, dass die PatientInnen schon nach Hause geschickt wurden, bevor sie vollständig kuriert waren. Weshalb die Autoren den Outcome Dauer bis zur klinischen Stabilität (Time to Clinical Stability) hinzufügten. Dabei orientierten sie sich an der Arbeit von Halm et al. (1998). Bei diesem Outcome werden die Tage ab Eintritt bis zur Erreichung der klinischen Stabilität gezählt. Als klinisch stabil wird eingestuft, wer folgende sieben Kriterien erfüllt: Systolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg, Puls  $\leq 100$  Schläge pro Minute, Atemfrequenz  $\leq 24$  Atmungen pro Minute, Temperatur  $\leq 38^\circ\text{C}$ , Sauerstoffsättigung des Blutes  $\geq 90\%$ , Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme oral oder Sonde und Mentalstatus auf Niveau vor der Pneumonie Erkrankung. Die Dauer der Genesung (Time Period Required for Recovery) maß Kline (1965) in Tagen. Daneben beschrieb Kline die Dauer der ABT in Tagen sowie in Bezug zum Präparat als auch die relative Verteilung der isolierten Organismen.

In der Pilot-Studie von 1999 hatten Noll et al. zur Beurteilung der experimentellen Wirksamkeit zehn Outcomes erhoben: Die Veränderung des Lungeninfiltrates beurteilt anhand des Eintritt Röntgenbildes im Vergleich zum letzten vor der Entlassung veranlassten Bildes mit den Kriterien schlimmer, unverändert, verbessert oder aufgelöst; der Lungenfunktionstest „Forced expiratory volume within the first second“ ( $\text{FEV}_1$ ) am Tag eins und fünf; die Dauer der Leukozytose ( $\text{WBC} > 10^8/\text{mm}^3$ ) in Tage; die Dauer des Fiebers (oral  $> 37.5$ ) an aufeinanderfolgenden Tagen, sowie die einzelnen Tage mit Fieber. Daneben wurde die Dauer des Spitalaufenthaltes, der ABT insgesamt und spezifiziert in oral und intravenös sowie die Anzahl Todesfälle gezählt.

Die Dauer der intravenösen ABT in Tagen und die Dauer des Spitalaufenthaltes in Tagen wurden als primäre Outcomes in der Studie von Noll et al. (2000) gewählt. Sekundär wurden die Leukozytenzahl bei Aufnahme sowie am dritten und fünften Tag gezählt, alle Veränderungen der Vitalzeichen Temperatur, Puls und Atemfrequenz aufgezeichnet und die Veränderung des Lungeninfiltrates von Tag eins zu Tag fünf anhand der Röntgenbilder mit schlimmer, unverändert, verbessert oder aufgelöst beurteilt.

Primäre Outcomes der MOPSE Studie waren: Dauer des Spitalaufenthaltes in Tagen, Dauer bis zur klinischen Stabilität in Tagen, sowie die Punktzahl des Symptomatic and Functional Recovery Score am Tag 14, 30 und 60 nach der Spitalaufnahme. Zusätzlich wurden als sekundäre Outcomes: die Dauer der ABT intravenös und oral, täglich die höchste Temperatur und Atemfrequenz, die Anzahl der Leukozyten sowie die Behandlungsendpunkte Tod und beatmungspflichtige Atemnot festgehalten. Ferner wurden die unerwünschten Ereignisse (UE) und Nebenwirkungen während des Spitalaufenthaltes beobachtet und 24 Stunden nach Spitalentlassung nachgefragt. Der Erfolg der Verblindung wurde ebenfalls 24 Stunden nach Spitalentlassung mittels Fragebogen erhoben.

Tabelle 7: Häufigkeit der benutzten Outcomes der Humanstudien

Outcome	Kline, 1965	Noll et al., 1999	Noll et al., 2000	Noll et al., 2010	Orsini-Rosenberg, 2016	Häufigkeit
Dauer Spitalaufenthalt, Tage	X <sup>1, 3</sup>	X	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X	5 (100%)
Dauer i. v. ABT, Tage	-	X	X <sup>1</sup>	X	X	4 (80%)
Dauer oralen ABT, Tage	-	X	X <sup>1</sup>	-	X	3 (60%)
Dauer ABT, Tage	X <sup>1, 2</sup>	X	X <sup>1</sup>	X	X	5 (100%)
Dauer bis zur klinischen Stabilität	-	-	-	X <sup>1</sup>		1 (20%)
Fragebogen zur symptomatischen und funktionellen Genesung (Punkte)	-	-	-	X <sup>1</sup>		1 (20%)
Veränderung des Lungeninfiltrates (nominal)	-	X	X	-		2 (40%)
Lungenfunktionstest Forced expiratory volume in first second (FEV1)	-	X	-	-		1 (20%)
Dauer des Fiebers in aufeinander folgenden Tagen oral > 37.5°	-	X	-	-		1 (20%)
Dauer des Fiebers in aufeinander folgenden Tagen Achselhöhle > 38°					X	1 (20%)
Anzahl Tage mit Fieber während des Aufenthaltes im Spital	-	X	-	-		1 (20%)
Temperatur Veränderung zu Tag 1	-	-	X	-		1 (20%)
Temperatur Tageshöchstwert	-	-	-	X		1 (20%)
Dauer der Leukozytose Tage mit WBC > 10'800/ml	-	X	-	-		1 (20%)
Leukozytenzahl	-		X	X		2 (40%)
60-Tage Wiederaufnahmerate Anzahl Ereignisse <sup>2</sup>	-	-	-	X		1 (20%)
Atemfrequenz Anzahl Veränderungen	-	-	X	-		1 (20%)
Atemfrequenz Tageshöchstwert <sup>2</sup>	-	-	-	X		1 (20%)
Dauer Tachypnoe, Tage					X	1 (20%)
Pulsfrequenz Anzahl Veränderungen	-	-	X	-		1 (20%)
Anzahl nosokomialer Infektionen					X	1 (20%)
Unerwünschte Ereignisse	-	-	-	X		1 (20%)
Erfolg der Verblindung, Fragebogen	-	-	-	X		1 (20%)
Endpunkte, Anzahl Ereignisse						
Beatmungspflichtige Atemnot	-	-	X	X		2 (40%)
Entlassung	X	X	X	X	X	5 (100%)
Tod, Mortalität	X	X	X	X	X	5 (100%)

<sup>1</sup> Deklarierter primärer Outcome  
<sup>2</sup> Aufgeschlüsselt nach Antibiotika  
<sup>3</sup> Wurde in der Studie als Zeit bis zur Remission beschrieben

ABT = Antibiotikatherapie  
i. v. = intravenös

Neben den primären Outcomes Dauer des Spitalaufenthaltes, Dauer des Fiebers, Dauer der Tachypnoe und Dauer bis zur Sauerstoffsättigung >90% O<sub>2</sub> erhob Orsini-Rosenberg (2016) die Häufigkeit nosokomialer Infekte, die Dauer der ABT i. v. und oral, die Anzahl

Todesfälle als auch die Häufigkeit von neu erworbenen chronischen Lungenerkrankungen bei Entlassung als sekundäre Merkmale.

*Tabelle 8: Häufigkeit der Outcomes in den Studien mit Ratten*

Outcome	Creasy et al, 2013	Hodge et al., 2015	Schander, 2014	Absolute Häufigkeit
Leukozyten, Total (Katheter)	x			1
Leukozyten, differenzial (Katheter)				
Lymphozyten	x	x		2
Polymorphonukläre Zellen	x			1
Monozyten, Zellen/ml	x	x		2
Leukozyten, Zellen/ml		X		1
Neutrophile, Zellen/ml		X		1
Eosinophile, Zellen/ml		X		1
Erythrozyten, Zellen/ml		X		1
Hämoglobin, g/dl		X		1
Hämatokrit, %		X		1
Mittlere Erythrozytenvolumen (MCV), fl		X		1
Mittlers korpuskular Hämoglobin (MCH), pg		X		1
Mittlers Korpuskular Hämoglobingehalt (MCHC), g/dl		X		1
Erythrozytenverteilungsbreite (RDW), %		X		1
Blutplättchen, Zellen/ml		x		1
Mittleres Blutplättchenvolumen (MPV), fl		x		1
Streptococcus pneumoniae CFU Lunge	x	x	X	3
Streptococcus pneumoniae CFU Milz		x	X	2
Leukozyten, Total Lunge			X	1
Leukozyten, Total Milz			X	1
CD4+ T Zellen, Lunge			X	1
CD4+ T Zellen, Milz			X	1
CD8+ T Zellen, Lunge			X	1
CD8+ T Zellen, Milz			X	1
B Zellen, Lunge			X	1
B Zellen, Milz			X	1
Makrophagen, Lunge			X	1
Makrophagen, Milz			X	1
Neutrophile, Lunge			X	1
Neutrophile, Milz			X	1
Anzahl lebensfähige Zellen BALF			x	1
BALF Zellen			x	1
BALF Makrophagen			x	1
BALF Neutrophile			x	1
BALF Lymphozyten			x	1
IL-6			x	1
Nitrit			x	1

Dem gegenüber verglichen alle drei Studien mit Ratten (100%) die Bakterienlast in der Lunge. In zwei Studien (67%) wurden die Surrogat Marker Zahl der Leukozyten, der Monozyten und der Bakterienlast in der Milz ermittelt. Die Restlichen Outcomes wurden jeweils nur in einer der drei Studien erhoben. Zusätzlich untersuchten Creasy et al. (2013) die Leukozyten im Blut des Herzkatheters. Die Experimente von Hodge et al. (2015) und von Schander (2014) haben zusätzlich die Bakterienlast in der Milz gemessen. Während



Schander zusätzlich Entzündungsmediatoren im Lungen- und Milzgewebe analysierte, fokussierten sich Hodge et al. auf die Entzündungsmediatoren im Blut mittels einer kompletten Blutzellenzählung. Die verschiedenen Surrogat Marker sind in Tabelle 8 aufgelistet.

### 3.4 Qualitative Beurteilung der Studien

Das Risiko der Verzerrung wird mit dem RoB 2.0 anhand der fünf Domänen beurteilt. Die Beurteilung wurde für jedes primäre Outcome, welches von Interesse war, durchgeführt. Da die Beurteilungen der verschiedenen Outcomes innerhalb der Studien zu derselben Einschätzung des Bias Risikos kamen, wird in der Beschreibung der Beurteilung Einfachheit halber meist nur auf die Studie Bezug genommen. Schließlich entspricht das Gesamtrisiko der Verzerrung im RoB 2.0 dem höchsten Risiko, welches in einer der Domänen auftaucht. Die Resultate sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

#### 3.4.1 Domäne 1: Risk of bias aus dem Prozess der Randomisierung

Vier Studien (Noll et al., 2016; Noll et al., 2010; Orsini-Rosenberg, 2016; Schander, 2014) beschrieben den Prozess der Randomisierung adäquat und konnte darum mit *low risk of bias* bewertet werden. Eingestuft mit *some concerns* wurden vier Studien. In zwei davon (Noll et al., 1999; Noll et al., 2000) war das Vorgehen bei der Gruppenzuteilung zu wenig genau beschrieben. Bei der älteren Studie sind die Informationen über die Baseline Gruppenunterschiede mangelhaft. In den anderen zwei Studien (Creasy et al. 2013; Hodge et al., 2015) wurde die Verteilung der Baseline Charakteristik für das Gewicht der Ratten zwischen 200 und 300 Gramm nicht beschrieben. Unbekannt diesbezüglich bleibt auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Krankheitsverlauf. Die Studie von Kline (1965) wurde mit *high risk of bias* bewertet, da einzig beschrieben wurde, dass die TeilnehmerInnen durch Zufall in drei gleich große Gruppen aufgeteilt wurden. Hingegen wurden das Vorgehen sowie die Baseline Charakteristiken nicht beschrieben.

#### 3.4.2 Domäne 2: Risk of bias aufgrund von Abweichungen von beabsichtigten Eingriffen

In den Studien mit den Ratten (Creasy et al., 2013; Hodge et al., 2015; Schander, 2014) werden keine Abweichungen von den geplanten Interventionen und Analysen beschrieben, so dass ein *low risk of bias* vergeben wurde. Ebenfalls wurde das Outcome LOS in der Studie von Orsini-Rosenberg (2016) mit *low risk of bias* bewertet. Einerseits wurde keine Scheinbehandlung durchgeführt und somit die Kontrollgruppe nicht per Zufall behandelt. Andererseits zeigt die Baseline Charakteristik ein Durchschnittsalter von  $0.8 \pm 0.3$  Jahren, sodass ein Erraten der Gruppenzugehörigkeit weniger ins Gewicht fällt. Alle Outcomes der

Studien mit dem Studienleiter Noll wurden mit *some concerns* eingestuft. Es liegt in der Natur der manuellen Therapie, dass der/die BehandlerIn weiß, ob er/sie eine Scheinbehandlung oder eine echte Behandlung durchführt. Dementsprechend ist auch die Gruppenzugehörigkeit bekannt. Ebenso kann ein/e PatientIn die Gruppenzugehörigkeit erraten. In der MOPSE Studie haben die Hälfte der Teilnehmenden die Gruppenzugehörigkeit richtig identifiziert. Mit *high risk of bias* wurde die Studie von Kline (1965) beurteilt, da der Autor keine Angaben macht, ob die Gruppenzuteilung vor den PatientInnen verborgen wurde.

### 3.4.3 Domäne 3: Risk of bias aufgrund fehlender Ergebnisdaten

Die Berechnung der Fallzahl wurde nur in den Studien von Hodge et al. (2015), Noll et al. (2010) und Orsini-Rosenberg (2016) beschrieben. Angaben zur Vollständigkeit der Daten und die Handhabung von unvollständigen Daten wurde einzig in der MOPSE Studie (Noll et al., 2010) beschrieben. Bei Orsini-Rosenberg (2016) kann mit Hilfe des Flussdiagramms fehlende Daten ausgeschlossen werden. Der Mangel dieser zwei Faktoren führen bei den anderen Studien zu einer Erhöhung der Verzerrungsgefahr. Weiter zeigt bei der MOPSE Studie und der Untergruppenanalyse (Noll et al., 2016) ein Flussdiagramm die Datenverarbeitung und zusätzlich wurde das Cox proportional hazard Model benutzt, um unvollständige Daten von StudienabbrecherInnen zu integrieren. Diese Studien wurden darum mit *low risk of bias* bewertet. Hodge et al. (2015) beschreiben hingegen nicht, ob die Daten vollständig sind. Darum werden die Outcomes dieser Studie mit *some concerns* eingestuft.

Kline (1965) gibt weder die Größe noch die Zusammensetzung der Gruppen noch die Handhabung von unvollständigen Daten bekannt. Darum wird ein *high risk of bias* vergeben. Ebenso mit *high risk of bias* wurde die Studie von Noll et al. (1999) eingestuft, da die Verarbeitung der Daten von den zwei Todesfällen nicht aufgezeigt wurde. Im Artikel aus dem Jahr 2000 beschrieben Noll et al., dass die Daten von allen Teilnehmenden, welche den Versuch beendet hatten, ausgewertet wurde. Die StudienabbrecherInnen wurden beschrieben, so dass diese Arbeit mit *low risk of bias* taxiert wurde. Die Arbeiten von Creasy et al. (2013) und Schander (2014) wurden mit *some concerns* beurteilt, da sie keinen Hinweis enthalten, ob die Daten vollständig sind oder nicht. Ferner sind die Resultate der CFU Messungen bei Schander (2014) nur in einem Diagramm enthalten und für den Leser nicht genau zu ermitteln.

### 3.4.4 Domäne 4: Risk of bias bei der Messung des Ergebnisses

Bei Kline (1965) fehlt die Beschreibung, mit welchen Kriterien die Dauer der Genesung gemessen wurde. Auch wird nicht dargestellt, ob die Behandlung und die Bestimmung des

Erreichens des Endpunktes von unterschiedlichen Personen oder einer verblindeten Person durchgeführt wurde. Dies führt zur Einstufung *high risk of bias*. Hingegen waren in den drei Studien von Noll et al. für die Aufzeichnung der Daten Spitalpersonal zuständig, welche in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit verblindet waren (Noll et al., 2010; Noll et al., 1999; Noll et al., 2000). Zusätzlich wurde die Behandlungen durch einen externen Osteopathen durchgeführt. Das Risiko wurde daher für die Outcomes dieser drei Studien mit *low risk of bias* bewertet. Hingegen merkt Orsini-Rosenberg (2016) die persönliche Beziehung zum Spitalpersonal an und schließt daraus entstehende Verzerrungen nicht aus. Weshalb ein *some concerns* vergeben wurde. Andererseits fehlte in den drei Studien mit Ratten (Creasy et al., 2013; Hodge et al., 2015; Schander, 2014) der Hinweis, ob der/die AssessorIn verblindet war. Allerdings wurde die Aufbereitung der Proben genauestens beschrieben. Die Surrogate Marker der Blutproben wurden maschinell gemessen, so dass diese Outcomes mit *low risk of bias* taxiert wurden. Dasselbe gilt für das Outcome CFU.

#### 3.4.5 Domäne 5: Risk of bias bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses

*Low risk of bias* wurde für die Dauer der Genesung im Artikel von Kline (1965) vergeben. Da die anvisierten Ergebnisse entsprechend dargestellt wurden.

In den Versuchen von Noll et al. und von Orsini-Rosenberg (2016) wurden jeweils mehrere Outcomes gemessen und die Ergebnisse entsprechend dargestellt (Noll et al., 2016; Noll et al., 2010; Noll et al., 1999; Noll et al., 2000). Abweichungen vom Plan wie beim Lungenfunktionstest (Einsekundenkapazität, FEV1), welcher sich für viele PatientInnen als in der Durchführung zu schwierig herausstellte, wurden gerechtfertigt (Noll et al., 1999). Im Artikel von Noll et al. (2010) werden nicht alle Resultate der Sekundären Outcomes veröffentlicht. Da es sich dabei nicht um Resultate multipler Messung für gleiche Outcomes handelt, wird das Risiko einer Verzerrung als gering eingestuft. Alle in Betracht gezogenen Outcomes der Noll-Studien sowie LOS von Orsini-Rosenberg (2016) werden mit *low risk of bias* bewertet. Auch in den Artikeln von Creasy et al. (2010), Hodge et al. (2015) und Schander (2014) wurden alle geplanten Resultate der Messungen veröffentlicht und werden daher mit *low risk of bias* beurteilt.

#### 3.4.6 Gesamtrisiko der Verzerrung

Bei den ältesten zwei Studien wurde bei allen Outcomes ein hohes Gesamtrisiko der Verzerrung ermittelt. Mit *some concerns* wurde das Gesamtrisiko der restlichen Outcomes eingeschätzt. In der Tabelle 9 ist die Beurteilung der Outcomes zusammengefasst und das Gesamtrisiko in der hintersten Spalte ersichtlich.

Tabelle 9: Risk of bias, Zusammenfassung

Outcome (Autor, Jahr)	Domäne 1: Bias aus dem Prozess der Randomisierung	Domäne 2: Bias aufgrund von Abweichungen von beabsichtigten Eingriffen	Domäne 3: Bias aufgrund fehlender Ergebisdaten	Domain 4: Bias bei der Messung des Ergebnisses	Domain 5: Bias bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses	Gesamtrisiko der Verzerrung
Beatmungspflichtiges Atemversagen, Anzahl (Noll et al., 2010)	low	some	low	low	low	some
Dauer bis zur klinischen Stabilität, Tage (Noll et al., 2010)	low	some	low	low	low	some
Dauer der Antibiotikatherapie, Tage (Noll et al., 1999)	some	some	high	low	low	high
Dauer der Antibiotikatherapie, Tage (Noll et al., 2000)	some	some	low	low	low	some
Dauer des Spitalaufenthaltes, Tage (Noll et al., 1999)	some	some	high	low	low	high
Dauer des Spitalaufenthaltes, Tage (Noll et al., 2000)	some	some	low	low	low	some
Dauer des Spitalaufenthaltes, Tage (Noll et al., 2010)	low	some	low	low	low	some
Dauer des Spitalaufenthaltes, Tage (Orsini-Rosenberg, 2016)	low	low	low	some	low	some
Genesungsdauer, Tage (Kline, 1965)	high	high	high	high	low	high
Haematologische Tests (Hodge et al., 2015)	some	low	some	low	low	some
Leukozytenkonzentration (Creasy et al., 2013)	some	low	some	low	low	some
Leukozytenkonzentration (Schander, 2014)	low	low	some	low	low	some
<i>Streptococcus pneumoniae</i> colony-forming units (Creasy et al., 2013)	some	low	some	low	low	some
<i>Streptococcus pneumoniae</i> colony-forming units (Hodge et al., 2015)	some	low	some	low	low	some
<i>Streptococcus pneumoniae</i> colony-forming units (Schander, 2014)	low	low	some	low	low	some
Todesrate (Noll et al., 2010)	low	some	low	low	low	some

### 3.5 Identifikation der Wirksamkeiten der Studien

Unter diesem Punkt wird zuerst über die Beurteilung der Studien als pragmatische Studien und damit auch die Abgrenzung zu erklärenden Studien berichtet. Danach werden die vergleichenden Studien dargestellt und zum Schluss über die Aspekte der Wirtschaftlichkeit berichtet. Die Tabelle 10 am Ende dieses Unterkapitels zeigt die Verteilung der Wirksamkeiten, wie sie in den nächsten zwei Abschnitten herausgearbeitet wurde.

#### 3.5.1 Pragmatische versus erklärende Studien

Der erste Punkt der Effectivness-Kriterien von Gartlehner et al. (2006), Population aus der Grundversorgung kann für alle eingeschlossenen Human-Studien mit ja beurteilt werden.

Diese Studien wurden in Spitälern mit Grundversorgung durchgeführt. Die Altersstruktur der TeilnehmerInnen entspricht den Fachbereichen Pädiatrie (Kline, 1965; Orsini-Rosenberg, 2016) und Geriatrie oder Innere Medizin bei Noll et al. (1999), Noll et al. (2000) und Noll et al. (2010). Zudem fand die Versorgung in den entsprechenden Abteilungen der Krankenhäuser statt. Diesen Studien gegenüber stehen die Versuche mit den Ratten. Ratten entsprechen nicht der Alltagspopulation in der Humanmedizin und somit wird dieses Kriterium nicht erfüllt.

Weniger strenge Zulassungsbedingungen ist das zweite Kriterium. Kline (1965) nimmt alle ins Spital aufgenommen Kinder mit Verdacht auf Atemwegserkrankungen auf und erfüllt dieses Kriterium. Die Studien von Orsini-Rosenberg (2016), Noll et al. (1999) und Noll et al. (2000) weisen einige Zulassungsbedingungen auf, welche helfen, das Krankheitsbild zu spezifizieren. Daneben werden auch Ausschlusskriterien angewendet, wie zum Beispiel: Metastasierende Knochenkrankheit, welche eine Kontraindikation für OMT darstellen könnte. Die Autoren dieser zwei Studien begründen in keinem ihrer Artikel weder die Zulassungskriterien noch die Einschlusskriterien oder die Ausschlusskriterien. Dies trifft auch auf die MOPSE Studie (Noll et al., 2010) zu. Wobei in diesem Trial zusätzliche Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel HAP und VAP dazukommen und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse herabsetzen. Darum erfüllt die MOPSE Studie im Gegensatz zu den Studien von Noll et al. (1999) und Noll et al. (2000) dieses Kriterium von Gartlehner nicht. Ebenso erfüllen die Studien mit den Ratten dieses Kriterium nicht, da nur die entsprechend gezüchteten Ratten mit definiertem Gewicht und Gesundheitszustand verwendet wurden.

Gesundheitsoutcomes, welche funktionelle Fähigkeiten messen, ist der Inhalt von Kriterium drei. In den ausgewerteten Human-Studien können die Mortalität, Rate der beatmungspflichtigen Atemversagen und in der MOPSE Studie zusätzlich der Symptomatic and Functional Recovery Score (primärer Outcome) und die Wiederaufnahmerate als Gesundheitsoutcomes aus Patientenperspektive bezeichnet werden. Daneben können aus volkswirtschaftlicher Sicht auch die Dauer des Spitalaufenthaltes zu den Gesundheitsoutcomes gezählt werden. Die MOPSE Studie und die Studie von Orsini-Rosenberg (2016) erfüllt dieses Kriterium. Die Studien von Noll et al. (1999) und Noll et al. (2000) hingegen fokussieren ihr Interesse mehr auf symptomatische Parameter und Labordaten. Die Studien mit den Ratten stützen sich rein auf Labordaten.

Unter Kriterium vier wird begutachtet, in wieweit die Studie klinisch relevante Behandlungsmodalitäten beinhaltet. Alle Studien mit Menschen in der USA wurden in osteopathischen Kliniken durchgeführt und könnten daher die reale Welt der Therapie in osteopathischen Kliniken widerspiegeln. Dem gegenüber erklärt Noll et al. (1999), dass

heute die Anwendung der manuellen Osteopathie bei Erkrankungen der Atemwege zur Ausnahme und nicht mehr zum Standard gehören. Wie dies anfangs der 1960-iger Jahre war, beschreibt Kline in seinem Artikel nicht. Die Intervention sollte einerseits so gewählt werden, wie sie im Klinikalltag angewandt wird und andererseits den Regeln der Kunst folgen. Die osteopathische Kunst kann beschrieben werden als Auftrag: Merze alle Hindernisse, die der Gesundheit im Wege stehen aus und Sorge für eine optimale humorale Ver- und Entsorgung sowie für ein gut funktionierendes Nervensystem (Still, 1902, p. 34). Noll et al. (1999), Noll et al. (2000) und Noll et al. (2010) decken diese Anforderungen ab, indem neben einer Standardabfolge auch Befund bezogene osteopathische Behandlungen zum Behandlungsplan gehörten. Kline (1965) benutzte das RR als Standard, welche durch eine „vollständige Mobilisation der Rippen“ ergänzt wurde und so dem osteopathischen Gedanken nahekommt. Die Dauer und die Frequenz der einzelnen Behandlungseinheiten entsprechen den Möglichkeiten im Spital. Die Studien erstreckten sich über einen längeren Zeitraum; neun Monate bei Noll et al. (1999), 18 Monate Kline (1965) und Noll et al. (2000) sowie drei Jahre bei Noll et al. (2010), was die pragmatische Ausrichtung dieser Studien hebt. In Kambodscha hingegen ist die Osteopathie nahezu unbekannt und repräsentiert nicht die realen Therapiemöglichkeiten (Orsini-Rosenberg, 2016). Da die Behandlungsmodalitäten ein klinisch relevantes Potenzial haben wird dieses Kriterium als erfüllt angesehen. Die Behandlungsmodalitäten bei den Ratten mit genauen Vorgaben zur Behandlung ohne individualisierten Anteil entsprechen dem Model der erklärenden Studien.

Kriterium fünf, die Auswertung von UE wird nur in der Studie Noll et al. (2010) vorgenommen. Immerhin hat Orsini-Rosenberg (2016) den Tod als Endpunkt und berichtet über deren Umstände. Ebenfalls berichten Noll et al. im Artikel von 1999 über zwei Todesfälle sowie deren Hintergründe und im Artikel von 2000 über einen Todesfall und zwei beatmungspflichtige Atemversagen sowie im Abschnitt Diskussion über beobachtete UE. Keine Angaben zu UE wurde bei Kline (1965) und den Studien mit Ratten gefunden.

Angemessene Stichprobengröße zur Beurteilung eines minimal wichtigen Unterschieds aus der Patientenperspektive ist das sechste Kriterium. Nur zu zwei Studien konnten Angaben gefunden werden, dass die Stichprobengröße im Voraus erhoben wurde. Hodge et al. (2015) hat vorangegangene Versuche mit CFU herangezogen, um die Stichprobengröße zu berechnen. Wobei CFU als erklärender Parameter zu bezeichnen ist. Im ClinicalTrial.gov Register wird die Stichprobengröße der MOPSE Studie mit n=360 angegeben und bezieht sich auf die Dauer der Hospitalisation. Wie groß die Stichprobe für die Variable Symptomatic and Functional Recovery Score sein müsste wird nicht beschrieben. Somit hat nur die MOPSE Studien dieses Kriterium erfüllt. Obwohl Orsini-Rosenberg (2016) den Stichprobenumfang begründet, fand keine Berechnung für ein primäres Outcome statt.

*Tabelle 10: Resultate der Anwendung der Effektivitäts-Kriterien nach Gartlehner et al. (2006)*

	Creasy et al., 2013	Hodge et al., 2015	Kline, 1965	Noll et al., 1999	Noll et al., 2000	Noll et al., 2010	Orsini-Rosenberg, 2016	Schander, 2014
Kriterium 1: Population aus der Grundversorgung	0	0	1	1	1	1	1	0
Kriterium 2: Weniger strenge Zulassungskriterien	0	0	1	1	1	0	1	0
Kriterium 3: Gesundheitsoutcomes	0	0	0	0	0	1	1	0
Kriterium 4: klinisch relevante Behandlungsmodalitäten	0	0	1	1	1	1	0	0
Kriterium 5: Auswertung der unerwünschten Ereignisse	0	0	0	0	0	1	0	0
Kriterium 6: Angemessene Stichprobengröße zur Beurteilung eines minimal wichtigen Unterschieds aus der Patientenperspektive	0	0	0	0	0	1	0	0
Kriterium 7: Intention-to-treat Analyse.	0	0	0	0	0	1	1	0
Anzahl erfüllter Kriterien	0	0	3	3	3	6	4	0

Als letztes und siebtes Kriterium steht die Intention-To-Treat Analyse. Diese wurde in der MOPSE Studie als auch von Orsini-Rosenberg (2016) angewendet. Schliesslich erreichte die MOPSE Studie sechs Punkte (Tabelle 10) und kann nach diesem Test als pragmatische Studie eingestuft werden. Da es sich bei Effectivness (Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen) und Efficiency (Wirksamkeit unter Laborbedingungen) um die Enden eines Kontinuums handelt, kann aus diesem Test geschlossen werden, dass die restlichen Humanstudien eher erklärenden Studien sind. Weiter können die Versuche mit den Ratten als erklärende Studien deklariert werden.

### 3.5.2 Vergleichende Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit

Mit der vergleichenden Effektivität soll die Wirksamkeit zwei oder mehrerer Therapien unter Alltagsbedingungen und Patientenperspektive verglichen werden. Von den eingeschlossenen Studien wird die MOPSE Studie als pragmatisch eingestuft und soll hier weiter untersucht werden. Der erste und dritte primäre Outcome, Dauer des Spitalaufenthaltes und der Symptomatic and Functional Recovery Score besitzt eine Patientenperspektive und zwei der drei Interventionen haben das Potenzial zur Best-Practice nämlich nur konventionelle Behandlung sowie konventionelle Behandlung mit

OMT. Dazu werden die Daten aus der Intention to Treat Analyse berücksichtigt. Die ITT Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede für diese Outcomes. Indes untersuchte keine der eingeschlossenen Arbeiten Aufwand und Ertrag in Bezug auf die verschiedenen Interventionen. Die Zuteilung der Wirksamkeiten zu den Studien wird in Tabelle 11 zusammengefasst.

*Tabelle 11: Häufigkeit der Wirksamkeiten in den Studien*

	Erklärende Wirksamkeit	Pragmatische Wirksamkeit	Vergleichende Wirksamkeit	Wirtschaftlichkeit
Kline, 1965	1			
Creasy et al., 2013	1			
Hodge et al. 2015	1			
Noll et al., 1999	1			
Noll et al., 2000	1			
Noll et al., 2010		1	1	
Noll et al., 2016	1			
Orsini-Rosenberg, 2016	1			
Schander, 2014	1			
Summe n (%)	8 (89%)	1(11%)	1(11%)	0(0)

### 3.6 Effekte der Interventionen

Die Resultate und Effekte der am häufigsten verwendeten Outcomes: die Dauer des Spitalaufenthaltes, die Dauer der Antibiotika Therapie, die Mortalität und bei den Ratten die Bakterielle Last in der Lunge werden in diesem Abschnitt beschrieben.

#### 3.6.1 Dauer des Spitalaufenthaltes

Die Mittelwerte der Dauer der Genesung, welche ideell dem Spitalaufenthalt zugeordnet werden kann, gab Kline (1965) für die Gruppe A mit den Interventionen: OMT und konventionelle Therapie ohne Antibiotika mit 9.2 Tagen an. Gruppe B, welche antibiotische und konventionelle Behandlung erhielt, benötigte 8.3 Tage. In der letzten Gruppe C dauerte die Genesung 6.4 Tage. Die Behandlung der Gruppe C bestand aus OMT, antibiotischer und konventioneller Behandlung. In der zweiarmigen Studie von Noll et al. (1999) verblieben die PatientInnen in der Interventionsgruppe (n=11) im Mittel  $\pm$  SD 13.5 $\pm$ 6.3 Tage und die Kontrolle (n=10) 15.8 $\pm$ 6.4 Tage im Spital und somit konnte keinen signifikanten Unterschied nachgewiesen werden (p>.05). Ebenso konnte Orsini-Rosenberg (2016) keinen signifikanten Unterschied zwischen OMT Mittelwert 4.7 und NKB 6.3 feststellen (p=.19). Die Ergebnisse bei Noll et al. (2000) zeigen (Abbildung 2) für die OMT-Gruppe einen signifikant kürzeren Mittelwert für den Spitalaufenthalt: OMT (n=28) 6.6 $\pm$ 2.94 Tage, Kontrolle (n=30) 8.6 $\pm$ 2.92 Tage (p=.014).



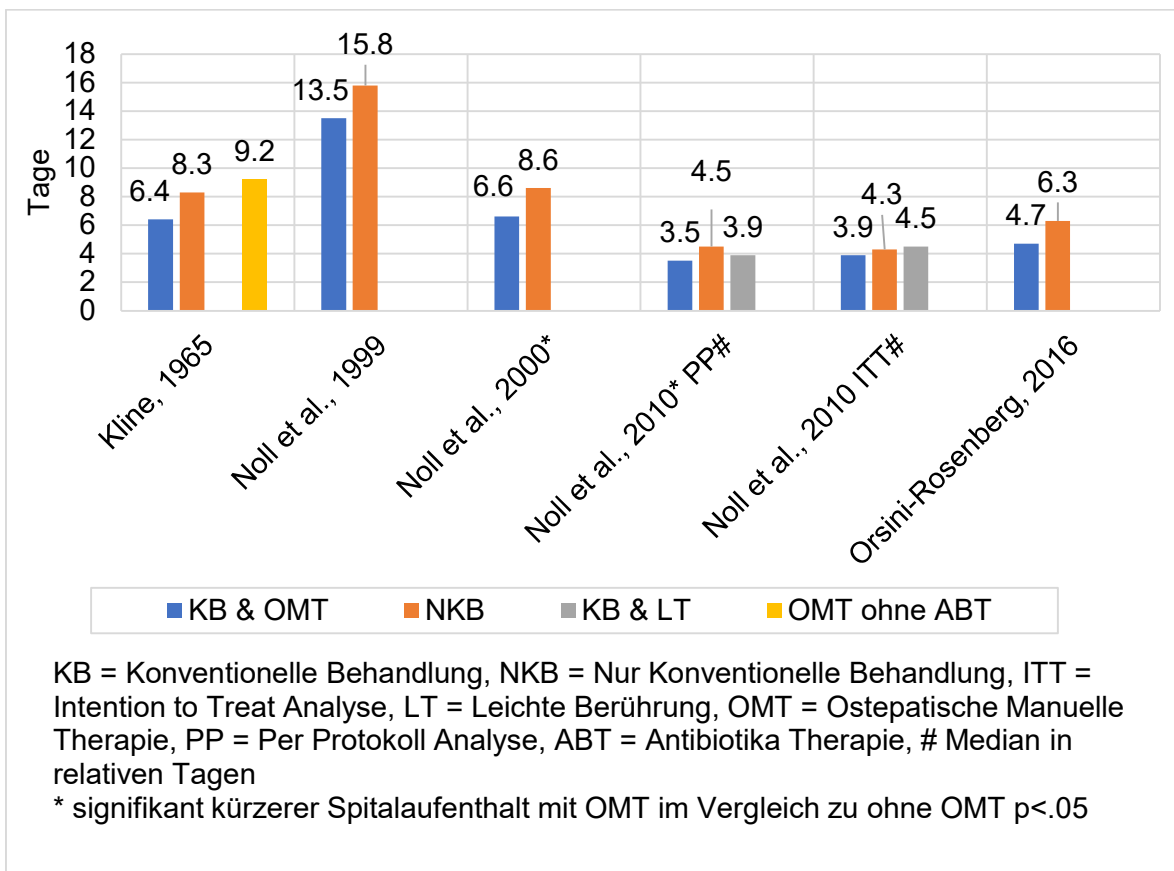


Abbildung 2: Mittlere Dauer des Spitalaufenthaltes

Die ITT Analyse ergab weder für den Aufenthalt noch für die Dauer bis zur klinischen Stabilität einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der MOPSE Studie. Hingegen konnte mit der Per Protokoll Analyse ein signifikanter Unterschied ( $p=0.01$ ) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Mittelwertvergleiche zeigten eine Herabsetzung des Medians für die Dauer des Spitalaufenthaltes (95% Konfidenzintervall [KI]) für die OMT-Gruppe (3.5[3.2-4.0] Tage) gegenüber der NKB Gruppe (4.5 [3.9-4.9] Tage) jedoch nicht gegenüber der LT-Gruppe (3.9[3.5-4.8] Tage). Die Subgruppenanalyse von 2016 konnte für zwei Subgruppen einen signifikant kürzeren Spitalaufenthalt aufzeigen. In der Altersgruppe 50-74 mit der PP Analyse verkürzte sich der Aufenthalt der OMT-Gruppe (median 2.9[2.6-3.4]) gegenüber NKB (median 4.0[3.4-4.8]) signifikant ( $p=0.006$ ). Keine dieser Gruppen unterschied sich jedoch zur LT-Gruppe (median 3.7[2.9-4.5]). Der Spitalaufenthalt der PSI-Klasse IV Untergruppe war für die OMT-Gruppe (median 3.8[3.4-4.5] Tage) signifikant ( $p=0.01$ ) kürzer als bei der NKB-Gruppe (median 5.0[4.2-6.2] Tage) und LT-Gruppe (median 4.8[3.7-5.8] Tage).

### 3.6.2 Dauer der Antibiotikatherapie

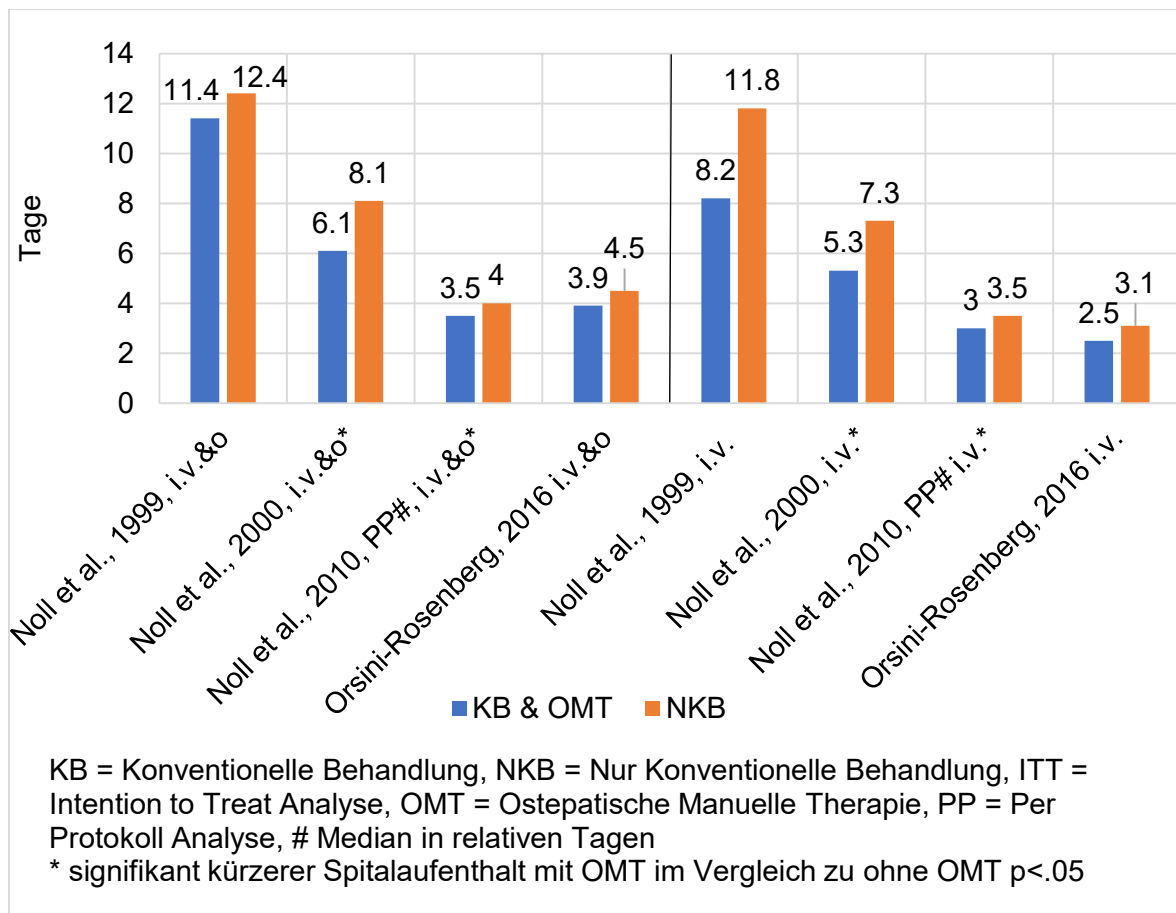


Abbildung 3: Mittlere Dauer der Antibiotikatherapie gesamt und i. v.

Die Daten für die Dauer der Antibiotikatherapie wurden in vier Studien (Noll et al., 2010; Noll et al., 1999; Noll et al., 2000; Orsini-Rosenberg, 2016) erhoben. In der Studie von Noll et al. (1999) wurde eine signifikant ( $p=.04$ ) kürzere orale ABT der Kontrollgruppe ( $0.8 \pm 1.3$  Tage) gegenüber der OMT-Gruppe ( $3.1 \pm 3.0$  Tage) ausgewiesen. Die mittlere Dauer der i. v. ABT, zu finden auf der rechten Seite der Abbildung 3, sowie der oral und i. v. ABT zusammen ist in allen OMT-Gruppen der Studien kürzer (Abbildung 3). Die durchschnittliche Dauer der intravenösen ABT war in der Studie von 2000 für die OMT-Gruppe signifikant ( $p=.005$ ) kürzer (Mittelwert  $\pm$  SD: OMT:  $5.25 \pm 2.17$  Tage, Kontrolle:  $7.33 \pm 2.82$  Tage). Dasselbe gilt für die Gesamtdauer der ABT (OMT:  $6.14 \pm 2.32$  Tage, Kontrolle:  $8.13 \pm 2.52$  Tage,  $p=.003$ ). Wobei in der MOPSE Studie nur die PP Analysen für die intravenöse ABT (median [95%KI]: OMT:  $3.0 [2.7-3.5]$  Tage, NKB:  $3.5 [3.2-3.9]$ ) eine signifikant verkürzte Dauer zeigten ( $p=.05$ ). Kline beschrieb die Dauer der ABT in Bezug zum Präparat sowie die relative Verteilung der isolierten Organismen. Die Therapie mit *Ilosone*, *Erythrocin*, *Terramycin* und *Declomycin* dauerte 6 Tage, mit *Pen\*Vee* Suspension

und *Compocillin*-VK 7.3 Tage und 7.2 Tage mit *Chloromycetin*. Isoliert wurden die Erreger: Coliform bacillus 17%, *Staphylococcus aureus* 20%, Alpha oder Beta *hemolytic streptococci* 35%, *Diplococcus pneumoniae* 10% und andere 18%.

### 3.6.3 Mortalität im Spital

Alle PatientInnen mit Pneumonie in der Studie von Kline (1965) überlebten. Bei Noll et al. (1999) überlebten alle Personen der OMT-Gruppe, hingegen verstarben zwei Personen in der Kontrollgruppe. Eine mit der Begleiterkrankung COPD verstarb an einer Sepsis und der zweite Todesfall mit multiplen Begleiterkrankungen verstarb an einem Nierenversagen. Die Studie von Noll et al. (2000) ereignete sich ein Todesfall in der OMT-Gruppe und in der Kontrollgruppe drei Todesfälle. Ebenfalls verstarb ein Kind der NKB Gruppe bei (Orsini-Rosenberg, 2016) durch Atemversagen auf Grund einer nosokomialer Infektion.

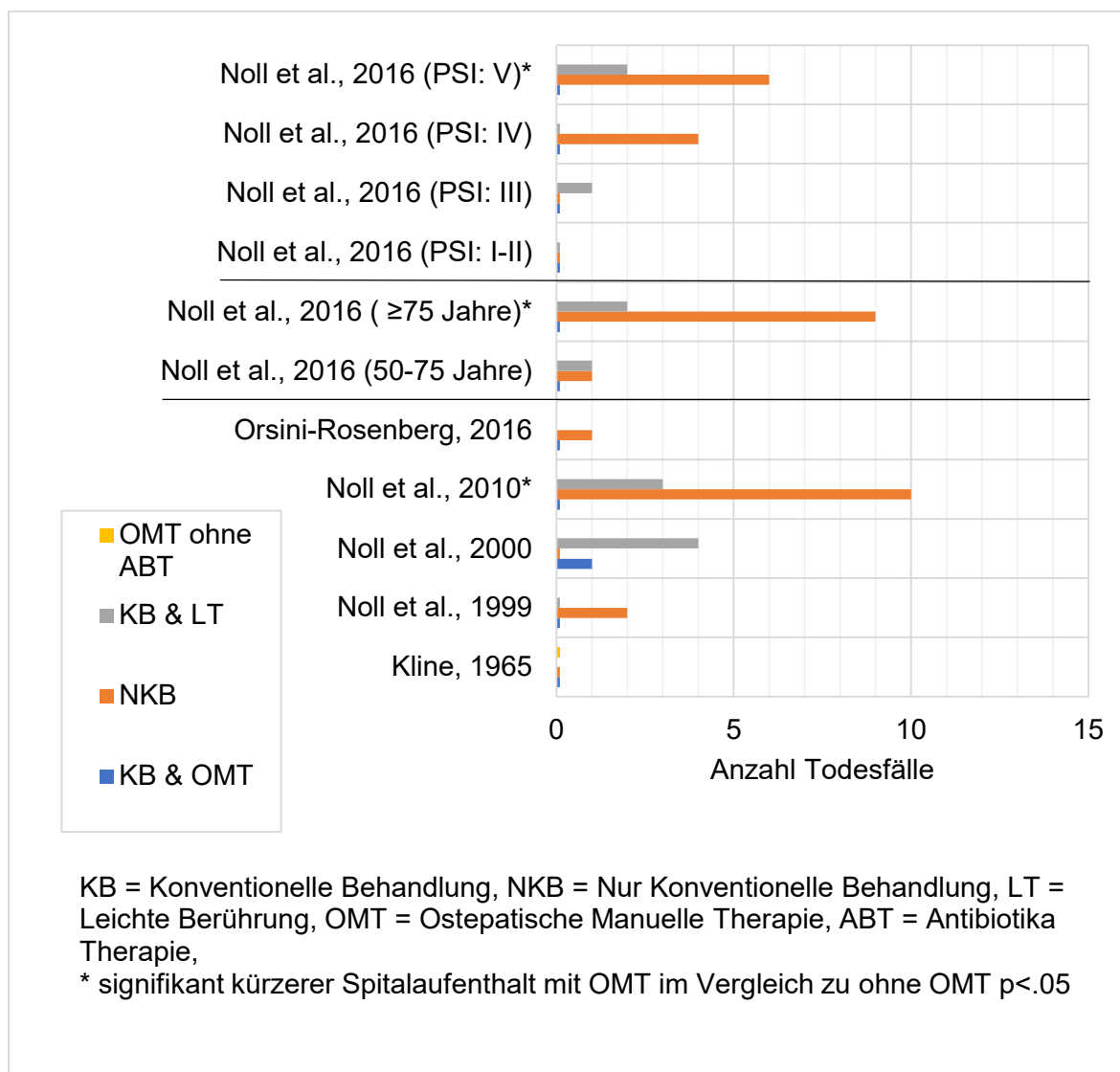


Abbildung 4: Anzahl Todesfälle pro Studie und deren Gruppen

Die Autoren der MOPSE Studie berichten in ihrer ITT Analyse von zwei Verstorbenen in der OMT-Gruppe, drei in der LT-Gruppe und acht in der NKB-Gruppe. Eine Gesamtbetrachtung aller von Noll geleiteten Studien ergibt in der PP Analyse für die Antibiotika mit OMT-Gruppen keine, für die Antibiotika ohne OMT acht und die Antibiotika mit LT drei Todesfällen.

In der Subgruppenanalyse (Noll et al., 2016) wurden in zwei Subgruppen signifikante Unterschiede gefunden (Abbildung 4). In der Altersgruppe  $\geq 75$  ergaben die ITT Analyse ( $p=.005$ ) und PP Analyse ( $p=.004$ ) eine signifikante Differenz der OMT gegenüber der NKB-Gruppe. Die zweite Subgruppe ist die der PSI-Klasse V. Die Vergleiche der OMT- und NKB-Gruppen mit den ITT und PP Analysen ergaben einen signifikanten Unterschied ( $p=.05$ ). Die Werte der OMT-Gruppe (Abbildung 4) waren tiefer als bei der NKB-Gruppe.

#### 3.6.4 Bakterielle Last in der Lunge

Die Bakterielle Last wurde mittels *Streptococcus pneumoniae* Colony-Forming Units (CFU) in dem Lungengewebe von Ratten bestimmt. Creasy et al. (2013) berichteten von einer signifikanten Reduktion der Bakterienlast ( $p<.05$ ) in den Gruppen mit Lymphpump Techniken gegenüber einer Scheinbehandlung und der Kontrolle. Dabei war kein signifikanter Unterschied zwischen abdominaler und thorakaler Lymphpumpe entdeckt worden. Ebenso konnte Schander (2014) feststellen, dass nach drei Behandlungstagen die Bakterienlast in der LPT-Gruppe signifikant kleiner war als in der LT-Gruppe oder der Kontrolle ( $p<.05$ ).

Zum gleichen Ergebnis kam auch Hodge et al. (2015) in ihrer Studie. 96 Stunden nach der Infektion war die Bakterienlast der LPT plus das Scheinmedikament *phosphate buffered Saline* (PBS) signifikant geringer als in der Gruppe, welche nur mit PBS behandelt wurde ( $p<.05$ ). In allen Ratten der Gruppen PBS plus LT und nur PBS konnte nach 96 Stunden noch *Streptococcus pneumoniae* in den Lungen nachgewiesen werden. Frei von *Streptococcus pneumoniae* waren in der in der PBS plus LPT-Gruppe eine (13%), in der Gruppe Antibiotika plus Kontrolle zwei (25%), in der Gruppe Antibiotika plus LT drei (38%) und in der Gruppe Antibiotika plus LPT fünf von acht (63%) Ratten. Ferner konnten Hodge et al. (2015) zeigen, dass die Gruppen mit Antibiotika (Levofloxacin) gegenüber dem PBS bei allen drei Messzeitpunkten signifikant kleinere CFU Werte aufwiesen ( $p<.05$ ). Beim zweiten Messpunkt, 72 Stunden nach Infektion war die Bakterienlast in den Gruppen Antibiotika plus Sham und Antibiotika plus LPT signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe Antibiotika ( $p<.05$ ).

## 4 Diskussion und Konklusion

Diese systematische Übersichtsarbeit hatte zum Ziel, die Effekte von osteopathisch manuellen Maßnahmen als additive Behandlung bei Pneumonie zu untersuchen. Die analysierten Studien zeigten, dass osteopathische manuelle Maßnahmen zu signifikant kürzeren Spitalaufenthalten bei Patientinnen über 60 Jahre führten. Ebenso konnte mit additiver Osteopathie die Dauer der Antibiotika Therapie signifikant verkürzt und die Todesrate reduziert werden. Dabei wurden unter anderem die Techniken LPT und RR am häufigsten angewendet. Alle bis auf Noll et al. (2010) eingeschlossenen Studien beschreiben eine erklärende Wirksamkeit.

Eine Technik spezifische Wirkung zeigen die Versuche von Creasy et al (2013), Hodge et al. (2015) und Schander (2014) mit Ratten auf, wo mittels drei LPT-Behandlungen à vier Minuten die Bakterienlast signifikant reduziert werden konnte. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen abdominaler und thorakaler LPT nachgewiesen. Ob pedale LPT die gleiche Wirkung wie Ab-LPT und Th-LPT entfaltet, bleibt momentan offen. Ebenso ist nicht klar inwieweit die Tierversuche mit Nagern auf den Menschen übertragen werden können. Obwohl die Forschung am Menschen mit Surrogat-Marker der Immunfunktion eine Beeinflussung des Immunsystems durch LPT stützt (Jackson et al., 1998; Measel, 1982; Saggio et al., 2011). Weiter muss in Betracht gezogen werden, dass es sich um gesunde Ratten handelte, welche eine im Voraus ausgetestete Dosis Erreger eingepflegt bekamen. Menschen hingegen erkrankten, weil ihr Immunsystem ineffizient arbeitet oder die Anzahl Erreger zu hoch war. Noll (2013) führte eine Pilotstudie durch, um herauszufinden, ob ein Lymphpump Protokoll bei AltersheimbewohnerInnen die Immunität steigert. Eine signifikante Reduktion wurde nur bei der Anzahl/ $\mu$ l Thrombozyten in der LPT-Gruppe festgestellt ( $p=.004$ ). Die anderen Blutwerte waren gegenüber der LT-Gruppe reduziert jedoch nicht signifikant. Rivers, Treffer, Glaros, and Williams (2008) erforschten den Effekt eines lymphatischen Behandlungsprotokolls mit LPT gegenüber Ruhe als Kontrollbehandlung und konnten eine signifikante Erhöhung des diastolischen Blutdruckes in der LPT-Gruppe nachweisen ( $p=.037$ ). Die Blutwerte ergaben keinen signifikanten Unterschied. Der Einfluss von LPT auf das Immunsystem konnte mit diesen zwei Pilotstudien nicht belegt werden. Pilotstudien dienen in erster Linie zum Sammeln von Erkenntnissen, mit welchen dann eine aussagekräftige Studie geplant werden kann und nur in zweiter Linie, um Effekte nachzuweisen. Auch wenn die Resultate der Tierversuche nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind, zeigt Hodge et al. (2015), dass die Kombination von ABT und LPT signifikant besser abschneiden als LPT oder ABT allein ( $p<.05$ ).

Ein Teil der Studie von Kline (1965) befasste sich mit der Wirkung von RR bei Pneumonie erkrankten Kindern in Bezug auf die Genesungsdauer. Obwohl dieser Artikel nach heutigem

Standard einige Fragen aufwirft, kann anhand der Mittelwerte geschlossen werden, dass eine Kombination aus RR und ABT am schnellsten zur Genesung führt. Zudem fördert RR die Beweglichkeit der Wirbelsäule und des Thorax. Weiter verbessert RR die Atmung, dabei sind die UEs minimal belastend (Chin et al., 2019; Farthing et al., 2006; Lorenzo et al., 2019; Williams et al., 2006). Das Wissen über den Nutzen einzelner Techniken ist wichtig, um diese auch durchdacht anzuwenden. So zum Beispiel beschreibt Still (1910, p. 71), dass nach sorgfältiger Korrektur der obersten vier Rippen und des Schlüsselbeines der Husten stoppt. Stoppt der Husten nicht, war die Behandlung eventuell zu ungenau und müsste demnach wiederholt werden. Um solche Schlüsse ziehen zu können, gilt es solche Vermächtnisse wie der Hustenstopp zu überprüfen. Weiter hilft dieses Wissen auch eine Behandlungsabfolge zu begründen. Still (1910) begründete seine Behandlung mit der Anatomie und seiner praktischen Erfahrung. So stützt sich die Behandlung der Pneumonie seit den Gründerzeiten der Osteopathie auf eine Abfolge von Techniken (Noll et al., 2008; Still, 1910). Die Gegenüberstellung der Behandlungsabfolgen von Still (1910) mit denen von Noll et al. (1999) Noll et al. (2000) und Noll et al. (2010) zeigt das Still mehr Behandlungsorte angibt als Techniken in den Behandlungsabfolgen von Noll et al. (1999) Noll et al. und (2000) Noll et al. (2010). Wobei dies wahrscheinlich durch die jeweils zusätzliche befundbezogene Behandlung kompensiert wurde. Ebenso definiert Orsini-Rosenberg (2016) einerseits standardisierte Techniken und andererseits ließ sie Spielraum offen für weitere Techniken. Bei diesen Studien scheint der Versuch der Forschenden erkennbar zu sein reproduzierbare Behandlungsprotokolle zu nutzen, ohne jedoch die osteopathische Philosophie der individuellen befundbasierten Therapie zu vernachlässigen. Hier könnte die Unterteilung von erklärenden und pragmatischen Studien helfen entsprechende Behandlungsmodalitäten festzulegen. In erklärenden Studien wären sinngemäß normierte Algorithmen von Techniken oder auch nur eine Technik zu verwenden. Während in pragmatischen Studien die befundbasierte Behandlung zur Anwendung kommen müsste.

Die Ergebnisse der Studien Kline (1965), Noll et al. (1999), Noll et al. (2000) und Orsini-Rosenberg (2016) erfüllen die Anforderungen des Effektivens-Kriterien von Gartlehner et al. (2006) nicht, und werden als eher erklärende Studien beurteilt. Dabei verfehlt auch die Studie von Noll et al. (2010) eine klare pragmatische Aussage, da die Fallzahl für die ITT-Analyse zu klein war. Aussagen zur Effektivens beziehen sich neben dem am Praxisalltag orientierten Setting der Studien auch am Outcome, welche die Patientensicht darstellen sollte. Unter der Bezeichnung Patientenperspektive ist auch das Kollektiv von Menschen, z. B. Krankenversicherte oder der Staat, zu verstehen. In der Statistik werden dazu die Intention-To-Treat Analyse verwendet (Witt et al., 2011). Noll et al. (2010) und Noll et al. (2016) hatten für das Outcome Dauer des Spitalaufenthaltes in der ITT Analyse kein

signifikantes Resultat erhalten, wobei die OMT-Gruppe verhältnismäßig immer kürzere Aufenthaltsdauer gegenüber der LT-Gruppe oder der NKB-Gruppe aufwies. Mit der Per-Protokoll Analyse wird die Studie auf der Wirksamkeitsachse pragmatisch-erklärend Richtung erklärend verschoben. Diese Daten zeigen, welche Resultate zu erwarten sind, wenn die Behandlungsprotokolle eingehalten werden.

Bemerkenswert ist, dass der Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen OMT+ABT versus NKB in allen Studien weniger Aufenthaltstage im Krankenhaus in der Gruppe mit OMT verzeichnet waren (Kline, 1965; Noll et al., 1999; Noll et al., 2000; Noll et al., 2010; Orsini-Rosenberg, 2016). Dabei zeigen die Analysen von Noll et al. 2000 ( $p=.014$ ) und Noll et al. 2010 ( $p=.01$ ) signifikant weniger Krankenhaustage. Die Anzahl Tage der ABT wurden einerseits unterteilt nach der Form der Verabreichung intravenös und oral sowie andererseits als Gesamtdauer gemessen. In der MOPSE Studie wurde die Dauer der oralen Antibiotika Therapie nicht bei allen PatientInnen erhoben. Dies weil einige PatientInnen schon vor der vollständigen Genesung mit oraler Antibiotika nach Hause geschickt wurden und somit die Behandlung den Endpunkt die Entlassung aus dem Spital überdauerte. Dadurch mischen sich in der MOPSE Studie die Daten für die Gesamtdauer der ABT von PatientInnen, welche tatsächlich das Ende der oralen Behandlung im Spital beendeten haben, und denen, welche nur bis zum Endpunkt Entlassung erhoben wurden. Mit intravenöser ABT wird die Behandlung im Spital gestartet und bei klinischer Stabilität auf orale Präparate gewechselt. Die Dauer der intravenösen Therapie kann als ein Wert für die Geschwindigkeit der Genesung angesehen werden. Auch bei diesem Outcome ist in den Studien von Noll et al. (1999) Noll et al. (2000) und Noll et al. (2010) die mittlere Dauer zahlenmäßig in der OMT-Gruppe kürzer als in der NKB-Gruppe. Die Studien von Noll et al. (2000) ( $p=.002$ ) und Noll et al. (2010) ( $p=.05$ ) zeigen signifikant weniger intravenöse Therapietage in der OMT-Gruppe. Die Subgruppenanalyse von Noll et al. (2016) weist in die Altersklasse 50-75 Jahre ( $p=.006$ ) und der PSI-Klasse IV ( $p=.01$ ) signifikante kürzere Dauer aus. Die ITT Analyse der MOPSE Studie präsentieren durchwegs kleinere Median-Werte für die OMT-Gruppe, welche aber nicht zu einer signifikanten Aussage reichen. Ein hochsignifikantes Ergebnis aus einer ITT Analyse betrifft die geringere Anzahl Todesfälle in der OMT-Gruppe der Alterssubgruppe 75 Jahre und älter in der MOPSE Studie ( $p=.005$ ) sowie eine signifikant kleinere Todesrate der OMT-Gruppe in der Subgruppe PSI-Klasse V ( $p=.05$ ). In der PSI-Klasse V befinden sich die PatientInnen mit der schwersten Pneumonie. Die drei Studien mit Noll als primärer Investigator geben für die OMT-Gruppe absolut und relativ weniger Todesfälle an als für die NKB-Gruppe.

Auffallend war, dass nur Hodge et al. (2015) und Noll et al. (2010) eine Fallzahlberechnung durchführten. In der MOPSE Studie (Noll et al., 2010) wurden die Daten aus der Studie von

Noll et al. (2000) mit sechs vs. neun Tagen verwendet. Da die PatientInnen während der MOPSE Studie viel früher und mit oralen Antibiotika entlassen wurden, war die Stichprobe für die ITT Analyse zu klein, um signifikante Resultate hervorzubringen und die Effektivität der Osteopathie im Alltag zu demonstrieren. Obwohl die Studien von Noll et al. (1999) Noll et al. (2000) und Noll et al. (2010) viel Ähnlichkeiten aufweisen gab es Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien, den Endpunkten, im osteopathischen Behandlungsprotokoll als auch in der konventionellen Behandlung.

Ein weiterer Faktor ist das Risiko der Verzerrung. Mit der Beurteilung *high Risk of bias* für die Outcome Time of Recovery in der Studie von Kline (1965) sowie LOS und Dauer der ABT bei Noll et al. (1999) sind diese Resultate mit äußerster Vorsicht zu interpretieren. Die Werte für LOS in Orsini-Rosenberg (2016) waren in keiner Gruppe normalverteilt, so dass die Auswertung mit dem t-Test mit Obacht zu betrachten ist.

Die qualitative Beurteilung der Studien mit dem RoB 2.0 war mit einem viel größeren zeitlichen Aufwand verbunden, als von der PEDro Skala oder CASP Checkliste bekannt war. Einerseits musste der Aufbau und die Anwendung kennengelernt werden, wobei die Online Tutoriums hilfreich waren. Andererseits musste beim RoB 2.0 jeder Outcome separat beurteilt werden. Dem gegenüber war der Effektivness-Test von Gartlehner et al. (2006) bedeutend einfacher aufgebaut und anzuwenden. Bei beiden Instrumenten musste immer wieder abgewogen, im Handbuch (RoB 2.0) oder im Artikel (Effektivness Kriterien) nachgeschlagen werden, um schließlich ein Entscheid zu fällen. Die mangelnde Erfahrung mit diesen Instrumenten führt zu einem limitierenden Faktor dieser Arbeit. Die Literatursuche und Selektion der Artikel als auch die qualitative Beurteilung mit dem RoB 2.0 und die Einschätzung mit den Effektivness Kriterien wurden vom Begutachter allein durchgeführt. Wäre ein Team am Werk gewesen, hätte diese Übersichtsarbeit anders ausfallen können. Auffallend ist auch, dass die Studien maßgeblich von zwei Hauptforschern gefördert wurden. Die Studien mit den Ratten wurden alle im osteopathischen Forschungszentrum der Universität North Texas im Labor von Dr. Hodge durchgeführt. Daneben wurden drei Studien mit an Pneumonie erkrankten älteren Menschen von Dr. Noll geleitet. Einerseits kann davon ausgegangen werden, dass die Forscher dadurch eine entsprechende Expertise aufgebaut haben, welches für die Folgestudien genutzt werden konnte. Andererseits zeigt das auch wie klein die Forschung im Gebiet der osteopathischen Behandlung der Pneumonie ist. Die sehr kleine Zahl an Humanstudien schränkt die Aussagekraft dieser Übersichtsarbeit weiter ein. Ferner wurden drei der fünf Humanstudien als Pilotstudien geplant und durchgeführt. Wo naturgemäß Informationen für eine Folgestudie gesammelt werden.



Die Frage, wie effektiv OMT als additive Behandlung ist, kann soweit beantwortet werden, dass experimentell sowohl die Dauer des Spitalaufenthaltes generell und signifikant in einzelnen Subgruppen (50-75-jährige  $p=.006$ ; PSI-IV-Gruppe  $p=.01$ ) und die Dauer der ABT durch die additive OMT verkürzt wird. Außerdem wird die Mortalität der über 50-jährigen signifikant ( $p=.006$ ) herabgesetzt. Um diese Aussagen zu festigen sind die Forscherinnen und Forscher gefordert weitere sowohl erklärende Studien als auch pragmatische Studien zum Abschluss zu bringen. Dazu könnte versucht werden einerseits Fragen zu gewünschten und unerwünschten Wirkungen einzelner Techniken bezüglich Klassifikation, Schweregrad, medikamentösen Therapieversagen und Begleiterkrankungen bei Pneumonie zu beantworten. Andererseits wären auch Kosten-Nutzen-Studien wichtig, um allenfalls die additive osteopathische Behandlung bei Pneumonie zu implementieren.

## Literaturverzeichnis

- Albones, E., Gosling, C., & Cornall, D. (2005). *The short and intermediate term effect of rib raising on lung function on a child with asthma: a comparison case study*. (Master of Health Science (Osteopathy)), School of Health Sciences, Victoria University, Melbourne, (unpublished thesis). Retrieved from <http://vuir.vu.edu.au/id/eprint/740>
- Arancibia, F., Ewig, S., Martinez, J. A., Ruiz, M., Bauer, T., Marcos, M. A., . . . Torres, A. (2000). Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*, *162*(1), 154-160. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9907023
- Bearden, M. K. (2008). *Lymphatic Pump Treatment Mobilizes Leukocytes from the Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue*. (Master of Science), Fort Worth, Tx: University of North Texas Health Science Center, Retrieved from <https://digitalcommons.hsc.unt.edu/theses/471>
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., . . . Group, E. T. (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*, *315*(8), 788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
- Breithaupt, T., Harris, K., Ellis, J., Purcell, E., Weir, J., Clothier, M., & Boesler, D. (2001). Thoracic lymphatic pumping and the efficacy of influenza vaccination in healthy young and elderly populations. *J Am Osteopath Assoc*, *101*(1), 21-25.
- Chaves, G. S., Fregonezi, G. A., Dias, F. A., Ribeiro, C. T., Guerra, R. O., Freitas, D. A., . . . Mendonca, K. M. (2013). Chest physiotherapy for pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*(9), CD010277. doi:10.1002/14651858.CD010277.pub2
- Chin, A. J., Fischione, A. D., Shilian, R., Walter, L. M., Ratay, S. M., Bejanishvili, T. Y., . . . Rowane, M. P. (2019). Tolerance of Rib Raising Among Hospitalized Patients: A Pilot Study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, *119*(1), 19.
- Creasy, C., Schander, A., Orłowski, A., & Hodge, L. M. (2013). Thoracic and abdominal lymphatic pump techniques inhibit the growth of *S. pneumoniae* bacteria in the lungs of rats. *Lymphat Res Biol*, *11*(3), 183-186. doi:10.1089/lrb.2013.0007
- D'Alonzo, J. G. E. (2004). Influenza Epidemic or Pandemic? Time to Roll Up Sleeves, Vaccinate Patients, and Hone Osteopathic Manipulative Skills. *The Journal of the American Osteopathic Association*, *104*(9), 370-371. doi:10.7556/jaoa.2004.104.9.370
- Dalhoff, K., Abele-Horn, M., Andreas, S., Deja, M., Ewig, S., Gastmeier, P., . . . und Robert, K.-I. (2018). Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with

- Nosocomial Pneumonia – Update 2017. *Pneumologie*, 72(1), 15-63. doi:10.1055/s-0043-121734
- Dalhoff, K., Marxsen, J., & Steinhoff, J. (2007). Pneumonien bei Immunsuppression. *Der Internist*, 48(5), 507-518. doi:10.1007/s00108-007-1838-
- Déry, M. (2008). One Hundred Thousand Cases of Influenza With a Death Rate of One-Fortieth of That Officially Reported Under Conventional Medical Treatment. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 108(9), 484-530. doi:10.7556/jaoa.2008.108.9.484
- Downey, H. F., Durgam, P., Williams, A. G., Jr., Rajmane, A., King, H. H., & Stoll, S. T. (2008). Lymph flow in the thoracic duct of conscious dogs during lymphatic pump treatment, exercise, and expansion of extracellular fluid volume. *Lymphat Res Biol*, 6(1), 3-13. doi:10.1089/lrb.2007.1017
- Ewig, S., Bauer, T., Richter, K., Szencsenyi, J., Heller, G., Strauss, R., & Welte, T. (2013). Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *Eur Respir J*, 41(4), 917-922. doi:10.1183/09031936.00065212
- Ewig, S., Hoffken, G., Kern, W. V., Rohde, G., Flick, H., Krause, R., . . . Welte, T. (2016). [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie*, 70(3), 151-200. doi:10.1055/s-0042-101873
- Farthing, R., Gosling, C., Williams, K., & Vaughan, B. (2006). The effect of different rates of application of a rib raising technique on cardiovascular and respiratory measures in asymptomatic individuals. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 9(1). doi:10.1016/j.ijosm.2006.01.006
- Fine, M. J., Auble, T. E., Yealy, D. M., Hanusa, B. H., Weissfeld, L. A., Singer, D. E., . . . Kapoor, W. N. (1997). A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 336(4), 243-250. doi:10.1056/NEJM199701233360402
- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Daniel Nissman, D., Lohr, K. N., & Carey, T. S. (2006). Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. In. Rockville.
- Gonzalez-Alvarez, F. J., Valenza, M. C., Torres-Sanchez, I., Cabrera-Martos, I., Rodriguez-Torres, J., & Castellote-Caballero, Y. (2016). Effects of diaphragm stretching on posterior chain muscle kinematics and rib cage and abdominal excursion: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*, 20(5), 405-411. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0169
- Guessous, I., Cornuz, J., Stoianov, R., Burnand, B., Fitting, J.-W., Yersin, B., & Lamy, O. (2008). Efficacy of clinical guideline implementation to improve the appropriateness

- of chest physiotherapy prescription among inpatients with community-acquired pneumonia. *Respir Med*, 102(9), 1257-1263.
- Halm, E. A., Fine, M. J., Marrie, T. J., Coley, C. M., Kapoor, W. N., Obrosky, D. S., & Singer, D. E. (1998). Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *Jama*, 279(18), 1452-1457. doi:10.1001/jama.279.18.1452
- Hartling, L., Hamm, M. P., Milne, A., Vandermeer, B., Santaguida, P. L., Ansari, M., . . . Dryden, D. M. (2013). Testing the risk of bias tool showed low reliability between individual reviewers and across consensus assessments of reviewer pairs. *J Clin Epidemiol*, 66(9), 973-981. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.07.005
- Henderson, A. T., Fisher, J. F., Blair, J., Shea, C., Li, T. S., & Bridges, K. G. (2010). Effects of Rib Raising on the Autonomic Nervous System: A Pilot Study Using Noninvasive Biomarkers. *J Am Osteopath Assoc*, 110(6), 324–330.
- Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J., & Sterne, J. A. (2018). Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0) TEMPLATE FOR COMPLETION, Version 9. October 2018, retrieved from <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>
- Higgins, J. P. T., Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Hróbjartsson, A., Boutron, I., . . . Eldridge, S. (2016). A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In: Chandler, J., McKenzie, J., Boutron, I., Welch, V. (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10 (Suppl 1). Retrieved from doi:10.1002/14651858.CD201601
- Higgins, J. P. T., Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Hróbjartsson, A., Boutron, I., . . . Eldridge, S. (2018). A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In J. Chandler, J. McKenzie, I. Boutron, & V. Welch (Eds.), *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1)* (Revised 2018 ed.).
- Hodge, L. M., Bearden, M. K., Schander, A., Huff, J. B., Williams, A., Jr., King, H. H., & Downey, H. F. (2010). Lymphatic pump treatment mobilizes leukocytes from the gut associated lymphoid tissue into lymph. *Lymphat Res Biol*, 8(2), 103-110. doi:10.1089/lrb.2009.0011
- Hodge, L. M., Creasy, C., Carter, K., Orlowski, A., Schander, A., & King, H. H. (2015). Lymphatic pump treatment as an adjunct to antibiotics for pneumonia in a rat model. *J Am Osteopath Assoc*, 115(5), 306-316. doi:10.7556/jaoa.2015.061
- Hoffken, G., Lorenz, J., Kern, W., Welte, T., Bauer, T., Dalhoff, K., . . . Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk, C. (2009). Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-

- acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany. *Pneumologie*, 63(10), e1-68. doi:10.1055/s-0029-1215037
- Huff, J. B., Schander, A., Downey, H. F., & Hodge, L. M. (2010). Lymphatic pump treatment augments lymphatic flux of lymphocytes in rats. *Lymphat Res Biol*, 8(4), 183-187. doi:10.1089/lrb.2010.0009
- Is Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) Beneficial for Elderly Patients Hospitalized With Pneumonia? (2018). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00258661?type=Intr&cond=pneumonia&titles=Mopse&rank=1>
- Jackson, K. M., Steele, T. F., Dugan, E. P., Kukulka, G., Blue, W., & Roberts, A. (1998). Effect of lymphatic and splenic pump techniques on the antibody response to hepatitis B vaccine: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc*, 98(3), 155-160.
- Kline, C. A. (1965). Osteopathic manipulative therapy, antibiotics, and supportive therapy in respiratory infections in children: comparative study. *J Am Osteopath Assoc*, 65(278-281).
- Knott, E. M., Tune, J. D., Stoll, S. T., & Downey, H. F. (2005). Increased lymphatic flow in the thoracic duct during manipulative intervention. *J Am Osteopath Assoc*, 105(10), 447-456.
- Kuchera, M. L., & Kuchera, W. A. (1994). *Osteopathic considerations in systemic dysfunction*: Greyden Press LLC.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. N. (2007). *Robbins Basic Pathology* (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Lorenzo, S., Nicotra, C. M., Mentreddy, A. R., Padia, H. J., Stewart, D., Hussein, M., & Quinn, T. (2019). Assessment of Pulmonary Function After Osteopathic Manipulative Treatment vs Standard Pulmonary Rehabilitation in a Healthy Population. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 119(3), 155. doi:10.7556/jaoa.2019.026
- Mancini, D., Cesari, M., Lunghi, C., Benigni, A. M., Incalzi, R. A., & Scarlata, S. (2019). Ultrasound Evaluation of Diaphragmatic Mobility and Contractility After Osteopathic Manipulative Techniques in Healthy Volunteers: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 42(1), 47-54.
- Marizeiro, D. F., Florencio, A. C. L., Nunes, A. C. L., Campos, N. G., & Lima, P. O. P. (2018). Immediate effects of diaphragmatic myofascial release on the physical and

- functional outcomes in sedentary women: A randomized placebo-controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*, 22(4), 924-929. doi:10.1016/j.jbmt.2017.10.008
- McGeown, J. G. (2007). Immune response. In T. Horne & B. Simmons (Eds.), *Master Medicine: Physiology* (3rd ed., pp. 43-48): Churchill Livingstone (Reprinted from: 2010).
- Measel, J. W. (1982). The effect of the lymphatic pump on the immune response. Preliminary studies on the antibody response to pneumococcal polysaccharide assayed by bacterial agglutination and passive hemagglutination
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6(7), e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- Mueller, D. M. (2013). The 2012-2013 influenza epidemic and the role of osteopathic manipulative medicine. *J Am Osteopath Assoc*, 113(9), 703-707. doi:10.7556/jaoa.2013.036
- Noll, D. R. (2013). The short-term effect of a lymphatic pump protocol on blood cell counts in nursing home residents with limited mobility: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc*, 113(7), 520-528. doi:10.7556/jaoa.2013.003
- Noll, D. R., Degenhardt, B. F., Fossum, C., & Hensel, K. (2008). Clinical and research protocol for osteopathic manipulative treatment of elderly patients with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc*, 108(9), 508-516.
- Noll, D. R., Degenhardt, B. F., & Johnson, J. C. (2016). Multicenter Osteopathic Pneumonia Study in the Elderly: Subgroup Analysis on Hospital Length of Stay, Ventilator-Dependent Respiratory Failure Rate, and In-hospital Mortality Rate. *J Am Osteopath Assoc*, 116(9), 574-587. doi:10.7556/jaoa.2016.117
- Noll, D. R., Degenhardt, B. F., Morley, T. F., Blais, F. X., Hortos, K. A., Hensel, K., . . . Stoll, S. T. (2010). Efficacy of osteopathic manipulation as an adjunctive treatment for hospitalized patients with pneumonia: a randomized controlled trial. *Osteopath Med Prim Care*, 4, 2. doi:10.1186/1750-4732-4-2
- Noll, D. R., Degenhardt, B. F., Stuart, M. K., Werden, S., McGovern, R. J., & Johnson, J. C. (2004). The effect of osteopathic manipulative treatment on immune response to the influenza vaccine in nursing homes residents: a pilot study. *Altern Ther Health Med*, 10(4), 74-76.
- Noll, D. R., & Johnson, J. C. (2005). Revisiting Castlio and Ferris-Swift's experiments testing the effects of splenic pump in normal individuals. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 8(4), 124-130. doi:10.1016/j.ijosm.2005.11.002

- Noll, D. R., Shores, J., Bryman, P. N., & Masterson, E. V. (1999). Adjunctive osteopathic manipulative treatment in the elderly hospitalized with pneumonia: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc*, 99(3), 143-146, 151-142.
- Noll, D. R., Shores, J. H., Gamber, R. G., Herron, K. M., & Swift, J., Jr. (2000). Benefits of osteopathic manipulative treatment for hospitalized elderly patients with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc*, 100(12), 776-782.
- Orsini-Rosenberg, T. (2016). *Osteopathic Manipulative Therapy as Adjunctive Treatment on Hospitalized Children with Pneumonia in Cambodia. - A randomized-controlled Pilotstudy*. (MSc Osteopathy), Danube University, Krems, Unpublished thesis.
- Pädiatrie*. (2002). Thiema Verlag: Sitzmann, F. C.
- Patterson, M. M. (2005). The Coming Influenza Pandemic: Lessons From the Past for the Future. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 105(11), 498-500.
- Rivers, W. E., Treffer, K. D., Glaros, A. G., & Williams, C. L. (2008). Short-term hematologic and hemodynamic effects of osteopathic lymphatic techniques: a pilot crossover trial. *J Am Osteopath Assoc*, 108(11), 646-651.
- Rocha, T., Souza, H., Brandao, D. C., Rattes, C., Ribeiro, L., Campos, S. L., . . . de Andrade, A. D. (2015). The Manual Diaphragm Release Technique improves diaphragmatic mobility, inspiratory capacity and exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *J Physiother*, 61(4), 182-189. doi:10.1016/j.jphys.2015.08.009
- Roche Lexikon Medizin*. (2006). (5. Ed.). München: Urban & Fischer.
- Saggio, G., Docimo, S., Pilc, J., Norton, J., & Gilliar, W. (2011). Impact of osteopathic manipulative treatment on secretory immunoglobulin a levels in a stressed population. *J Am Osteopath Assoc*, 111(3), 143-147.
- Schäfer, A., & Schöttker-Königer, T. (2015). *Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe*: Springer, Berlin.
- Schander, A. (2014). *Lymphatic Pump Treatment Enhances the Lymphatic and Immune System and Ameliorates Disease Severity in a Rat Model of Respiratory Infection*. Retrieved from <http://digitalcommons.hsc.unt.edu/theses/757>
- Schander, A., Downey, H. F., & Hodge, L. M. (2012). Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp Biol Med (Maywood)*, 237(1), 58-63. doi:10.1258/ebm.2011.011220
- Schander, A., Gummelt, K. L., & Hodge, L. M. (2011). *Lymphatic Pump Technique Facilitates the Clearance of Respiratory Infection With Streptococcus pneumonia*. Paper presented at the 55th Annual AOA Research Conference.

- Schander, A., Padro, D., King, H. H., Downey, H. F., & Hodge, L. M. (2013). Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems. *Lymphat Res Biol*, 11(4), 219-226. doi:10.1089/lrb.2012.0021
- Scherfer, E., & Bossmann, T. (2011). Evidenzbasierte Praxis - die Methode. In *Forschung verstehen* (pp. 135). München: Pflaum Verlag.
- Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (1991). Blut - Immunabwehr. In *Taschenatlas der Physiologie* (pp. 66-72). Stuttgart: Thieme.
- Smith, R. K. (2000). One hundred thousand cases of influenza with a death rate of one-fortieth of that officially reported under conventional medical treatment. 1919. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 100(5), 320.
- Still, A. T. (1902). *The Philosophy and Mechanical Principles of Osteopathy* Kansas City.
- Still, A. T. (1910). *Osteopathy Research and Practice*. Kirksvill, MO: Still, A.T.
- Thorpe, K. E., Zwarenstein, M., Oxman, A. D., Treweek, S., Furberg, C. D., Altman, D. G., . . . Chalkidou, K. (2009). A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *CMAJ*, 180(10), E47-57. doi:10.1503/cmaj.090523
- Torres, A., Peetermans, W. E., Viegi, G., & Blasi, F. (2013). Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*, 68(11), 1057-1065. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204282
- van der Lee, L., Hill, A. M., & Patman, S. (2017). Efficacy of a respiratory physiotherapy intervention for intubated and mechanically ventilated adults with community acquired pneumonia: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 15(6), 1508-1511. doi:10.11124/JBISRIR-2016-003145
- Ward, E. A. (1937). *Influenza and Its Osteopathic Management*. Paper presented at the The 17th Annual Convention of the Eastern Osteopathic Association, New York.
- Williams, K., Gosling, C., Farthing, R., & Vaughan, B. (2006). The effect of different rates of application of a rib raising technique on pain pressure threshold in asymptomatic individuals. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 9(1), 36.
- Witt, C. M., Treszel, A., & Wegscheider, K. (2011). Comparative Effectiveness Research: Externer Validität auf der Spur. *Dtsch Arztebl International*, 2468-2474.
- Yao, S., Hassani, J., Gagne, M., George, G., & Gilliar, W. (2014). Osteopathic manipulative treatment as a useful adjunctive tool for pneumonia. *J Vis Exp*(87). doi:10.3791/50687
- Zeng, X., Zhang, Y., Kwong, J. S., Zhang, C., Li, S., Sun, F., . . . Du, L. (2015). The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*, 8(1), 2-10. doi:10.1111/jebm.12141.



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Treffer der elektronischen Literatursuche .....	19
<i>Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen Treffer .....</i>	<i>28</i>
Tabelle 3: Häufigkeit der verwendeten Interventionen.....	33
Tabelle 4: Population in den Studien, Anzahl (%) .....	34
Tabelle 5: Häufigkeit der verwendeten und beschriebenen OMT Verfahren.....	35
Tabelle 6: Übersicht der zeitlichen Behandlungsparameter .....	36
Tabelle 7: Häufigkeit der benutzten Outcomes der Humanstudien.....	39
Tabelle 8: Häufigkeit der Outcomes in den Studien mit Ratten .....	40
Tabelle 9: Risk of bias, Zusammenfassung.....	44
Tabelle 10: Resultate der Anwendung der Effektivitäts-Kriterien nach Gartlehner et al. (2006).....	47
Tabelle 11: Häufigkeit der Wirksamkeiten in den Studien .....	48

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm des Selektionsprozesse angepasst nach Moher et al. (2009) .....	18
Abbildung 2: Mittlere Dauer des Spitalaufenthaltes .....	49
Abbildung 3: Mittlere Dauer der Antibiotikatherapie gesamt und i. v.....	50
Abbildung 4: Anzahl Todesfälle pro Studie und deren Gruppen .....	51

# Abkürzungsverzeichnis

Ab-LPT ...	abdominale Lymphpump Technik
ABT .....	Antibiotikatherapie
aCAP .....	ambulant behandelbare CAP
BALF .....	Bronchoalveolar Lavage Fluid (Broncho-alveoläre Spülflüssigkeit)
CAP .....	Community Acquired Pneumonia (Ambulant erworbene Pneumonie)
CFU .....	Colony Forming Units (Kolonie-Bildende Einheit)
COPD .....	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV1 .....	Forced expiratory volume within the first second (Forciertes Expiration-Sekundenvolumen)
HAP .....	Hospital Acquired Pneumonia (Im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
HIV .....	Humane Immundefizienz-Virus
IgA .....	Immunglobulin A
IJOM .....	International Journal of Osteopathic Medicine
ITT .....	Intention to Treat
i. v. ....	intravenös
JAOA .....	Journal of the American Osteopathic Association
JBMT .....	Journal of Bodywork and Movement Therapies
KB .....	konventionelle Behandlung
KI .....	Konfidenzintervall
LPT .....	Lymphpump Technik
LT .....	Light Touch (leichte Berührung)
mm Hg ...	Millimeter Quecksilbersäule
MOPSE ..	Multicenter Osteopathic Pneumonia Study in the Elderly
NHAP .....	Nursing Home Acquired Pneumonia (Im Alters- und Pflegeheimen erworbene Pneumonie)
NKB .....	nur konventionelle Behandlung
NT .....	No Treatment (Keine Behandlung)
OM-PC ...	Osteopathic Medicine and Primary Care Journal
OMT .....	Osteopathische manuelle Therapie
ORW .....	Osteopathic Research Web
PBS .....	Phosphat buffered saline

PEDro..... Physiotherapy Evidence Database (Physiotherapie Evidenzdatenbank)  
PP ..... Per Protocol  
PSI ..... Pneumonia Severity Index (Schweregradindex für Pneumonie)  
RCTs..... Randomised Controlled Trials (randomisierte kontrollierte Studie)  
RoB 2.0 .. Risk of bias tool 2.0  
RR..... Rib Raising  
S..... Streptococcus pneumoniae  
SD ..... Standardabweichung  
Th-LPT ... thorakale Lymphpump Technik  
UE ..... Unerwünschtes Ereignis  
VAP..... Ventilator-Associated Pneumonia (Beatmung verbundene Pneumonie)  
WBC..... white blood cells count (Leukozytenzahl)

