

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

DISSERTATION

**Randomisierte kontrollierte Studie
zur Wirksamkeit der Blutegeltherapie
(Hirudo verbana)
bei chronischen unteren
Rückenschmerzen
(low back pain)**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph-Daniel Hohmann

aus Starnberg

Datum der Promotion: 18.9.2020

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Abstract</i>	4
1.1	Abstract (deutsch).....	4
2	<i>Abstract (English)</i>	6
3	<i>Einleitung</i>	7
4	<i>Methode</i>	8
4.1	Studiendesign.....	8
4.2	Auswahl der Studienpopulation.....	8
4.3	Primäre Zielgröße.....	10
4.4	Sekundäre Zielgrößen	10
4.5	Weitere Messgrößen	11
4.6	Spezifikation des Arzneimittels	11
4.7	Vor- und Ausgangsuntersuchungen	12
4.8	Studieninterventionen	12
4.9	Statistische Auswertung	15
5	<i>Ergebnisse</i>	22
5.1	Hauptergebnis	22
5.2	Nebenergebnisse	23
5.3	Sicherheit und Verträglichkeit.....	23
5.4	Schmerzmittelverbrauch in der Bedarfsmedikation	24
6	<i>Diskussion</i>	24
6.1	Einordnung der Ergebnisse.....	24
6.2	Limitationen	25
6.3	Hypothesen zum Wirkmechanismus	28
6.4	Sicherheit	28
6.5	Nachhaltigkeit.....	28
6.6	Resümee für die klinische Praxis.....	29
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	30
8	<i>Abbildungen und Tabellen</i>	32
8.1	Abbildungen.....	32
8.2	Tabellen	37
8.3	Tabelle 2: Deskriptive Kenngrößen mit Imputation	39
9	<i>Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation</i>	47
10	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	49
11	<i>Auszug aus der Journal Summary List</i>	50
12	<i>Druckexemplar</i>	52

13	<i>Lebenslauf</i>	67
14	<i>Publikationsliste</i>	68
15	<i>Danksagung</i>	69

1 Abstract

1.1 Abstract (deutsch)

Hintergrund: Zur Blutegeltherapie liegen bereits Wirksamkeitsnachweise bei einzelnen chronischen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen vor. Klinische Studien zu Rückenschmerzen fehlen bislang. Empirisch werden Blutegel bei dieser Indikation häufig eingesetzt. Wir entschieden uns daher, eine erste randomisierte Studie zur Blutegeltherapie bei chronischem unterem Rückenschmerz durchzuführen.

Methoden: Patienten mit chronischem unterem Rückenschmerz wurden nach Randomisierung einer einmaligen lokalen Therapie mit 4-7 Blutegeln oder einer Bewegungstherapiegruppe unter Leitung eines Physiotherapeuten (1 h/Woche, über 4 Wochen) zugeführt. Der Studienbeobachtungszeitraum betrug 8 Wochen mit Messzeitpunkten Baseline sowie nach 28 und 56 Tagen. Primärer Zielparameter war die Veränderung des durchschnittlichen Rückenschmerzes (100-mm-VAS) nach 28 Tagen. Sekundäre Zielparameter waren Veränderungen der Funktionseinschränkungen (Roland-Morris Disability Scale, Funktionsfragebogen Hannover), Lebensqualität (SF-36), Schmerzwahrnehmung (SES), Depressivität (CES-D) und der Schmerzmittelverbrauch (Fragebögen/Tagebuch) und die Erwartungshaltung.

Ergebnisse: In die Studie wurden insgesamt 44 Patienten eingeschlossen. Davon wurden n=25 (59,3±7,0 Jahre) der Interventionsgruppe und n=19 (56,5±7,8 Jahre) der Kontrollgruppe durch Randomisation zugeordnet. Der mittlere Rückenschmerz (100-mm-VAS) sank von prätherapeutisch 61,2±15,6 mm auf 33,1±22,4 mm am Tag 28 in der Blutegelgruppe (n=25), bzw. von 61,6±14,8 mm auf 59,8±16,7 mm in der Bewegungstherapiegruppe (n=19) (Gruppendifferenz -25,2 mm [95 % KI -41,0;-9,5; p=0,0018]). Der Gruppenunterschied in der 100-mm-VAS Schmerz nach 56 Tagen war statistisch nicht signifikant (-23,6 mm 95 % KI [-37,1; -10,2; p=0.056]).

Signifikante Effekte zugunsten der Blutegelgruppe zeigten sich auch zu beiden Zeitpunkten (Tag 28/56) bei der körperlichen Einschränkung und Funktion sowie der körperlichen Lebensqualität. Die psychische Lebensqualität verbesserte sich in beiden Gruppen gleichermaßen. In der Blutegelgruppe war die Erwartungshaltung höher, beeinflusste aber die Ergebnisse bei Berücksichtigung als Kovariate nicht signifikant

Schlussfolgerung: Eine einmalige Behandlung mit Blutegeleln ist symptomatisch effektiv gegenüber einer moderaten Bewegungstherapie bezüglich kurzfristiger Verringerung der Schmerzstärke (4 Wochen), sowie Funktion und Lebensqualität im kurz- und mittelfristigen Zeitraum (4 bzw. 8 Wochen). Die Blutegeleltherapie erscheint damit als eine mögliche ergänzende wirksame Methode in der Behandlung chronischer unterer Rückenschmerzen.

2 Abstract (English)

The Effectiveness of Leech Therapy in Chronic Low Back Pain - A Randomised Controlled Trial

Background: Leech therapy has demonstrated its effectiveness in different musculoskeletal pain syndromes, but not in low back pain. Empirically, leeches are frequently used for that indication. Thus, we decided to conduct the first study to assess the effectiveness of leech therapy in chronic low back pain.

Methods: Patients suffering from chronic low back pain were randomized to either receive once a local therapy with 4-7 leeches or movement or a complex physiotherapy led by a physiotherapist (1h/w over 4 w). The study period was set up with 8 w. Visits to assess outcome were conducted at baseline, resp. 28, resp. 56 days thereafter. Primary outcome was change in mean back pain (100-mm-VAS) after 28 days. Secondary outcome were change in disability due to back pain (Roland-Morris disability scale and Funktionsfragebogen Hannover), quality of life (SF-36), depression (CED-D), and consumption of pain medication by diary.

Results: 44 patients were included, n=25 (age 59.3±7.0 y) allocated to the interventional group and n=19 (56.5±7.8 y) to the control group. Mean back pain in the leech group was reduced from 61.2±15.6 mm at baseline to 33.1±22.4 mm on day 28 (n=25) and from 61.6±14.8 mm to 59.8±16.7 mm in the physiotherapy group (n=19) (group difference -25.2 mm [95 % CI -41.0;-9.5; p=0.0018]). We also found significant changes favoring leech therapy at both post-treatment visits (days 28, resp. 56) for physical disability as well as physical quality of life. Psychological quality of life improved simultaneously in both groups. Patients' expectation was higher in the leech group but this did not alter the results significantly when used as a covariate.

Conclusion: A single treatment with leeches is symptomatically more effective when compared to moderate exercise for short-term (4 w) reduction of pain and for short-term (4w) as well as midterm (8w) improvements of quality of life .Leech therapy could be considered as a potential additional method in treating chronic low back pain.

3 Einleitung

Chronische Rückenschmerzen stellen mit einer Punktprävalenz von 34 % in der deutschen Gesamtbevölkerung eine wesentliche medizinische und ökonomische Herausforderung dar. (Schmidt et al., 2007) Laut einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 belaufen sich die gesamten Krankheitskosten im Jahr 2006 auf 49 Mrd. € p.a. (entsprechend 2,2 % des damaligen BIPs) (Wolff et al., 2011). Etwa 18 % aller Arbeitsfehltag in Deutschland werden durch Rückenschmerzen verursacht (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2006). In der Nationalen Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz (NVL) (Chenot et al., 2017) werden „multi- und interdisziplinäre Behandlungspläne“ als Eckpunkte der Therapie eines chronifizierten unteren Rückenschmerzes (dort synonym Kreuzschmerz genannt) gefordert. Erst genannter „Baustein“ dieses Ansatzes ist die „medizinische Behandlung (z.B. medikamentöse Therapie, manuelle Therapie)“.

Die Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen Schmerzsyndromen wurde bereits mehrfach in anderen Indikationsgebieten wissenschaftlich untersucht. Bisherige randomisierte klinische Studien lieferten Wirksamkeitsnachweise zur Gonarthrose (Andereya et al., 2008; Michalsen et al., 2003; Stange et al., 2012), Epicondylitis (Bäcker et al., 2011) und Rhizarthrose (Michalsen et al., 2008). Zwei der drei Gonarthrose-Studien wurden in der Leitung unseres Studienteams durchgeführt. Für die Indikation Gonarthrose liegt eine Meta Analyse vor (Lauche et al., 2014). Des weiteren existiert eine Vielzahl von Fallberichten, selbst bei finalen Tumorschmerzen (Kalender et al., 2010).

Der exakte schmerzlindernde Wirkmechanismus der Blutegeltherapie ist noch nicht endgültig geklärt. Während des etwa 60-minütigen Saugaktes geben die Blutegel ihren Speichel in die Wunde ab. Dieser enthält mehr als 200 identifizierte biologisch aktive Substanzen (Baskova et al., 2004). Bereits zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts wurde das Hirudin als Leitsubstanz des Blutegelspeichels beschrieben und 1955 erstmalig isoliert. Jüngere biochemische Untersuchungen identifizierten weitere Wirkstoffe mit gerinnungshemmenden, aber auch zumeist analgetischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften (Hildebrandt und Lemke, 2011). Darüber hinaus enthält der Speichel der Tiere Hyaluronidase, welche die Eindringtiefe der weiteren pharmakologisch aktiven Substanzen fördert. Außerdem können ein antinozizeptiver Effekt durch den Blutegelbiss sowie unspezifische plazeboartige Effekte durch die

ungewöhnliche Natur der Therapie vermutet werden, die sich zum klinischen Gesamteffekt addieren. Eine wissenschaftliche Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen fehlt bis dato. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, den Einsatz von Blutegeln bei der Indikation Kreuzschmerz mittels einer randomisierten klinischen Studie wissenschaftlich zu überprüfen.

4 Methode

4.1 Studiendesign

Die Studie wurde im Sinne eines „proof of concept“ als bizenrische, offene, randomisiert-kontrollierte klinische Studie und als Arzneimittelstudie gemäß den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (12. AMG-Novelle; AMG) und „Good Clinical Practice“ (5. Fassung; GCP-V) konzipiert, genehmigt und durchgeführt. Es wurden zwei parallele Therapiegruppen im gruppensequentiellen Design untersucht. Nach 44 Patienten war eine Zwischenauswertung geplant, anhand derer über die Beendigung der Studie oder den Einschluss weiterer 22 Studienteilnehmer entschieden werden sollte.

Beide Gruppen erhielten eine standardisierte Broschüre mit Hinweisen zum Verhalten bei chronischen Rückenschmerzen (Rückenschule der Techniker Krankenkasse). Zur Verwendung dieser Broschüre bzw. der darin beschriebenen Maßnahmen wurden keinerlei Vorgaben gemacht. Diese enthielt Hinweise zur Ergonomie, Physiotherapie, Selbstübungen sowie zu psychischen Zusammenhängen. Die Interventionsgruppe erhielt eine einmalige Behandlung mit 4-7 Blutegeln paravertebral im Bereich der Wirbelkörper L1-S3. Die Kontrollgruppe erhielt eine aktive Bewegungstherapie einmal wöchentlich für 4 Wochen, je 60 Minuten, umfassend aerobes „Nordic Walking“ oder äquivalentes aerobes Ausdauertraining und gemischte Rückengymnastik in kleinen Gruppen durch Physiotherapeuten. Eine detaillierte Beschreibung der Studieninterventionen findet sich unter Punkt 4.8 .

4.2 Auswahl der Studienpopulation

4.2.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren

- vorbestehende und fachärztlich (Orthopädie, Neurologie, Schmerztherapie) gesicherte Diagnose eines chronischen LWS-Syndroms (Spondylarthrose, Facettensyndrom, muskuläres vertebrales Schmerzsyndrom) seit mindestens 3 Monaten
- durchschnittliche initiale Schmerzintensität in Schmerzphasen mit Stärke ≥ 40 mm auf einer 100-mm-VAS von 0 bis 100 mm und Schmerzen an mindestens 4 von 7 Wochentagen während der letzten 3 Monate als Ausgangswert
- Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung

4.2.2 Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Medikamentöse Antikoagulation/Plättchenaggregationshemmung durch Medikamente wie Clopidogrel, Ticlopidin, Heparine, Marcumar etc.
- Regelmäßige Einnahme von Opioidanalgetika
- Bekannte Hämophilie
- Anämie mit Hämoglobingehalt im Screening-Labor unterhalb der Untergrenze des Normalbereiches des Referenzlabors (12,2 g/dl bzw. 7,6 mmol/l für Frauen, bzw. 14,0 g/dl bzw. 8,7 mmol/l für Männer)
- Gerinnungswerte im Screening-Labor unterhalb des Normalwertes des Referenzlabors (Quick < 70 %, aPTT > 36 sec, TZ > 21 sec)
- Bekannte oder zu Aufnahmeuntersuchung festgestellte Schwangerschaft oder Stillzeit
- Bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe des Speichels der Blutegel
- Invasive Behandlungen an der Wirbelsäule innerhalb der letzten 6 Wochen oder geplant innerhalb der nächsten 8 Wochen
- Akuter Bandscheibenvorfall (Diagnose innerhalb der letzten 3 Monate)
- Angeborene Fehlbildungen der LWS
- Rheumatoide Arthritis
- Systemische Medikation mit Kortikoiden oder Immunsuppressiva
- Vorbekannte Diagnosen einer somatoformen Schmerzkrankung
- Laufendes Frühberentungsverfahren wegen Rückenbeschwerden

- Bereits früher erfolgte Blutegelbehandlung des Rückens

4.3 Primäre Zielgröße

Das primäre Zielkriterium bildete die absolute Veränderung der durchschnittlichen Rückenschmerzintensität während der vergangenen Woche auf der 100 mm visuellen Analogskala (100-mm-VAS) von Studienbeginn zu Visite 1 (28±3 Tage). Dabei war eine Toleranz von ±3 Tagen möglich.

4.4 Sekundäre Zielgrößen

- 100-mm-VAS für die absolute Veränderung des durchschnittlichen Rückenschmerzes während der vergangenen Woche zu Visite 2 (56±5 Tage)
- 100-mm-VAS für die absolute Veränderung der durchschnittlichen globalen Beeinträchtigung durch Rückenschmerzen während der vergangenen Woche jeweils zu Visiten 1 bzw. 2 (28±3/56±5 Tage)
- Intensität/Frequenz analgetische Dauer- und Bedarfsmedikation (Tagebuch)
- Absolute Veränderung von Studienbeginn zu Visiten 1 bzw. 2 (28±3/56±5 Tage) der Scores der folgenden Fragebögen
 - Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (Exner und Keel, 2000)
 - Funktionsfragebogen Rückenschmerz (FFbH-R) (Klasen et al., 2004)
 - SF36 zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Bullinger, 1995)
 - Stimmungslage/Depression (CES-D) (Gerbershagen und Kohlmann, 2000)
 - Schmerzwahrnehmung/-bewertung (SES) (Geissner, 1996)
- Verträglichkeit anhand der Abfrage unerwünschter Ereignisse

4.5 Weitere Messgrößen

Neben diesen Endpunkten wurde die Erwartungshaltung des Patienten bezüglich der randomisiert zugeordneten Therapie („outcome expectation“) zur Abschätzung des Placebo-Effektes miterfasst (5 stufige Likert-Skala).

4.6 Spezifikation des Arzneimittels

In der Studie kam ein Fertigarzneimittel gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 Arzneimittelgesetz Medirud®Biebertal zum Einsatz. Es handelt sich um lebende Tiere der Art *Hirudo verbana*, hergestellt bzw. gezüchtet von der Firma Biebertaler Blutegelzucht GmbH, Gießen-Biebertal, autorisierte Einrichtung zur Herstellung von Wirkstoffen tierischer Herkunft und Humanarzneimitteln (§ 13 Abs.1 AMG).

Spezifikationen des Arzneimittels laut Beipackzettel:

Bezeichnung:

Medizinischer Blutegel (Art *Hirudo verbana*), Kultur- und Zuchtegel für die humantherapeutische Anwendung

Wirkstoffe:

Polypeptide und Enzyme, Leitwirksubstanz Hirudin

Zusammensetzung:

Beiß- und Saugapparat mit der Fähigkeit, den Wirkstoff in Blut und Gewebe abzugeben

Darreichungsform:

1 - 5 g schweres lebendes Tier zur intracutanen Anwendung. Die Wirkung erfolgt durch eine Verbindung zwischen Wirkstoffabgabe beim Biss und dem Aderlass während des ca. 30 - 60-minütigen Saugvorganges

Wirkungsweise:

Blut verdünnend, entzündungshemmend, Blutentzug, Lymphstrom beschleunigend, schmerzstillend

4.7 Vor- und Ausgangsuntersuchungen

Die Vor- und Ausgangsuntersuchungen umfassten eine körperliche Untersuchung mit ärztlicher Anamnese, orientierender internistischer Beurteilung von Körpergröße, Gewicht, Lunge, Herz, Abdomen, Pulsstatus, sowie Motorik und Funktion der Wirbelsäule und Rückenmuskulatur. Des Weiteren erfolgte eine Blutuntersuchung zur Bestimmung des aktuellen Gerinnungsstatus und Erstellung eines Blutbildes zwecks Abklärung einer eventuell bestehenden Anämie. Teilnehmende Frauen im gebärfähigen Alter erhielten einen Schwangerschaftstest. Die aktuelle Dauer- und Bedarfsmedikation wurde erfasst. Zur Erfassung primärer und sekundärer Zielkriterien wurden standardisierte und zum Einsatz für die zu prüfenden Symptomreduktionstherapien empfohlene Selbstbeurteilungsinventare zu Schmerz und algofunktioneller Beweglichkeit (100-mm-VAS) verwendet.

4.8 Studieninterventionen

4.8.1 Interventionsbehandlung

Die Blutegeltherapie erfolgte einmalig mittels einer lokalen Applikation von 4-7 Blutegeln Medirud®Biebertal 3-15 cm paravertebral in Höhe der Wirbelkörper L1 bis S3. Die Blutegel wurden bevorzugt an druckschmerzhaften myogelotischen Veränderungen und Zonen verhärteten und/oder geschwollenen Bindegewebes nach sorgfältiger Untersuchung und Einschätzung des Studienarztes angesetzt. Hierbei wurde ein Mindestabstand von 5 cm in allen Richtungen zwischen zwei Egel bzw. eine maximale Anzahl von 4 Egel/dm² eingehalten. Die Anzahl der verwendeten Egel richtete sich nach der realen Größe des unteren Rückens (Körpergröße des Patienten) und der Anzahl bzw. dem Ausmaß der im Ermessen des Studienarztes als behandlungsbedürftig eingestuften o.g. Areale. Im Falle uneindeutiger oder unauffälliger Untersuchungsergebnisse wurde ein symmetrisches Schema (auf Höhe L2, L5 und S2 beidseits jeweils ein Egel etwa 5 cm paravertebral) verwendet. Der Studienarzt verwendete dabei nur so viele Blutegel wie notwendig. Die Patienten wurden nach ausführlicher voriger Erläuterung des Behandlungsverfahrens liegend behandelt. Die Blutegel wurden von geschultem Fachpersonal mittels einer nicht traumatisierenden Zange oder manuell mit Handschuhen aus dem Blutegelbehältnis entnommen. Die Blutegel wurden mittels eines Glasbehältnisses an die zuvor markierte Stelle aufgesetzt. Der Saugakt kann zwischen 20 und 90 Minuten andauern. Da es bei vorzeitiger Entfernung des Blutegels zu stärkeren Nachblutungen kommen

kann, wurde in üblicher Weise das spontane Abfallen des Blutegels abgewartet. Sollte der Patient dies dennoch verlangen oder sollte der Saugakt nach 2 Stunden noch nicht beendet sein, konnte der Studienarzt mit einer einfachen unkomplizierten Technik das Ablösen des Blutegels herbeiführen. Das behutsame Abheben der Blutegelkopf Vorderseite durch einen Spatel führt zu einem Abfallen der Blutegel. Nach der Beendigung der Behandlung werden die Blutegel in einem separaten Behältnis aufgesammelt, durch Einfrieren bei -18°C für 12h getötet und unter Verwendung des Abfallschlüssels 18 01 02 „Organe und Blutprodukte“ entsorgt. Die Bisswunden wurden initial nur leicht mit sterilen Kompressen abgedeckt. Ein abdeckender und nicht komprimierender Verband erfolgte danach. Bei anhaltenden ($<24\text{ h}$) oder starken Nachblutungen erfolgte ein komprimierender Verband. Blutdruck und Puls wurden 2 Stunden nach Therapie kontrolliert. Während der Therapie und bis 2 Stunden nach Therapie erfolgte eine klinische Überwachung durch pflegerisches oder ärztliches Personal. Zusätzlich erfolgte die Aushändigung einer standardisierten Broschüre über das Verhalten bei chronischen unteren Rückenschmerzen („Rückenschule“ der Techniker Krankenkasse). Zur Verwendung dieser Broschüre bzw. der darin beschriebenen Maßnahmen wurden keinerlei Vorgaben gemacht.

4.8.2 Kontrollbehandlung

Die Kontrollbehandlung (standard care) bestand aus einer 4-wöchigen Bewegungstherapie, einmal wöchentlich über 60 Minuten. Diese bestand aus aeroben „Nordic Walking“ oder analoger aerober Ausdauerbelastung („Cardio-Step“ bzw. „Cardio-Cycle“) und gemischter Rückengymnastik in kleinen Gruppen unter Anleitung eines zertifizierten und erfahrenen Physiotherapeuten. Die angeleiteten Übungen enthielten Dehnungen (z.B. „moderate Vor- und Seitbeuge“), Mobilisation (z.B. „Katzenbuckelwechsel“ oder „Rundrückenwippe“) und Kräftigung von Bauch- bzw. Rückenmuskulatur (z.B. „moderate Crunches in Beinhochlagerung“, oder „diagonal gestreckter Vierbeinstand“). Es wurde darauf geachtet, dass die Durchführung als Selbstübung problemlos möglich war und die Patienten wurden explizit dazu aufgefordert. Darüber hinaus wurden vom Physiotherapeut nach Möglichkeit individualisierte Einzelübungen angeleitet. Als weiteres Element der aktivierenden Therapie wurden die Patienten zur Durchführung von moderaten „Nordic Walking“ Einheiten angeleitet. Hier wurde eine niedrige Leistungsfrequenz angestrebt (in praxi Vermeidung von Atemlosigkeit) sowie ein Intervallsteigerungsschema beginnend bei 15 Minuten mit Steigerung bis 45 Minuten über die Dauer von 6 Wochen (bei

zweimaliger wöchentlicher Übung) erläutert. Wie in der Interventionsgruppe erfolgte die Aushändigung einer standardisierten Broschüre über das Verhalten bei chronischen unteren Rückenschmerzen („Rückenschule“ der Techniker Krankenkasse) sowie dem späteren Angebot einer Blutegeltherapie nach Beendigung der Studie im Sinne eines Wartelistendesigns.). Auch hier wurden zur Verwendung dieser Broschüre bzw. der darin beschriebenen Maßnahmen keinerlei Vorgaben gemacht.

4.8.3 Begleittherapie

Eine systemische perorale Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika konnte als Bedarfsmedikation weitergeführt werden und wurde mittels eines Tagebuches als sekundäres Zielkriterium dokumentiert. Sämtliche Verfahren der Physiotherapie und Krankengymnastik konnten während der Studie unverändert zum Einsatz kommen. Chirurgische und invasive Verfahren sowie Kortikoid-Injektionen waren während der zweimonatigen Studienphase unerwünscht und bildeten bei geplantem Einsatz in den folgenden 2 Monaten ein Ausschlusskriterium.

Im Rahmen der Studie wurde kein Einfluss auf die Medikation genommen. Erfolgte durch den behandelnden Arzt im Studienzeitraum eine Begleittherapie/ Analgetikagabe, so wurde diese, wenn es sich um NSAR oder Paracetamol handelte, im Tagebuch entsprechend dokumentiert. Die Verordnung bzw. Notwendigkeit opiathaltiger Analgetika führt zum Studienabbruch. Ein analoges Vorgehen wurde bei Änderung einer bestehenden Medikation angewandt.

4.8.4 Schmerzmittelverbrauch in der Bedarfsmedikation

Um einem Bias durch Medikationswechsel gezielt vorzubeugen wurde keine spezifische Notfallmedikation vorgeschrieben. Als relevante Größe in der Therapie chronischer Schmerzen wurden zur annähernden Vergleichbarkeit die in der Fachinformation angegebenen täglichen Höchstdosen mit dem Faktor 28 auf eine Höchstdosis pro Monat (entspricht 4 Wochen) umgerechnet. In der Studie wurden die einzelnen Schmerzmitteleinnahmen summarisch für 4 Wochen vor Baseline, sowie per Tagebuch die Einnahmen des ersten 4-Wochenintervalls (Baseline bis V1) und des zweiten 4-Wochenintervalls (V1 bis V2) erfasst. Wir haben diese als Prozentwert bezogen auf die Monatshöchstdosis angegeben. Die errechnete Monatshöchstdosis beträgt bei den eingesetzten Medikamenten: Novaminsulfon 112.000 mg/Monat

(4.000 mg/Tag), Diclofenac 4.200 mg/Monat (150 mg/Tag), Paracetamol 112.000 mg/Monat (4.000 mg/Tag), Ibuprofen 67.200 mg/Monat (2.400 mg/d), ASS 84.000 mg/Monat (3.000 mg/Tag), Naproxen 35.000 mg (1.250 mg/d).

4.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studie wurde von Prof. Dr. rer. nat. Thomas Ostermann in der biometrischen Abteilung des Zentrums für Integrative Medizin der Universität Witten/Herdecke Fakultät für Gesundheit (Department für Humanmedizin) mit dem statistischen Programmpaket SPSS und SAS/STAT® (release 9.2, SAS Inc., Cary NC, USA) vorgenommen. Sie erfolgte nach den gültigen SOPs des Zentrums.

4.9.1 Auswertungspopulationen

Alle Auswertungen, insbesondere die Auswertung des Hauptzielkriteriums, erfolgten auf der Basis der intention-to-treat-Population, d.h. aller randomisierten Patienten. Dieses heißt im Besonderen:

- Patienten, die eine Prüftherapie abgebrochen haben, wurden gewertet, als hätten sie diese befolgt,
- Patienten, bei denen die Prüftherapie geändert oder gewechselt wurde, wurden in der ursprünglich zugeordneten Gruppe ausgewertet,
- Patienten, die unerlaubte Begleitmedikationen genommen oder unerlaubte Begleittherapien erhalten haben und deshalb von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, wurden dennoch in die Analyse einbezogen,
- Patienten, bei denen die vorgesehenen Untersuchungen nicht innerhalb des vorgesehenen Zeitfensters vorgenommen wurden, wurden dennoch in die Analyse einbezogen.

Neben der intention-to-treat-Analyse wurde eine per-protocol-Analyse vorgenommen, die Aufschluss darüber geben sollte, wie starke Effekte man unter optimalen Bedingungen erreichen kann. Zur per-protocol-Population gehören alle Patienten, bei denen alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- Es wurden keine unerlaubten Begleitbehandlungen vorgenommen
- Die Untersuchungen zur Erfassung des Hauptzielkriteriums und der Nebenzielkriterien wurden in der Interventionsgruppe unmittelbar vor

der Egeltherapie durchgeführt. In der Kontrollgruppe erfolgte max. 6 Tage nach Messung der Antritt der Bewegungsintervention

- In der Kontrollgruppe mussten gemäß Tagebuch an mindestens 75 % aller vorgesehenen Tage Rückenübungen durchgeführt worden sein.

Die per-protocol-Population wurde nach Sichten der einzelnen CRFs ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit definiert.

4.9.2 Behandlung fehlender Werte

Für die Wirksamkeitskriterien wurden fehlende Werte nach folgenden Maßgaben ersetzt:

- Fehlten die Angaben in Einzelfragen eines Fragebogens (RMDQ, FFbH-R, SF36, SES) wurden diese gemäß den Vorgaben des Handbuchs des jeweiligen Fragebogens ersetzt.
- Fehlende Gesamtscores oder Einzelfragen einer Follow-up-Untersuchung wurden nach dem Prinzip der multiplen Imputationen (MI) mittels der MCMC-Methode mehrfach ersetzt. Die Prozedur des MI geht von stetigen multivariat normalverteilten Daten aus. Eine weitere Voraussetzung ist die Annahme zufälliger Fehlstellen (missing at random), d.h. die Tatsache, dass ein Wert fehlt, ist möglicherweise aus der Historie aller Messwerte eines Patienten zu erklären, hängt aber nicht zusätzlich mit der aktuellen Größe des zu ersetzenden Werts zusammen. (SAS, 2013)
- Das Ersetzen der fehlenden Werte erfolgte über Korrelationsmodelle, die denen entsprechen, mit denen dann letztendlich ausgewertet wurde. In diese Werte gingen Endwert, Baselinewert, Gruppenzugehörigkeit und Erwartungshaltung ein. Die Prozedur PROC MI (der SAS/Stat®-Software) startet mit einem festen Startpunkt (SEED) der aus einer Zufallszahlentabelle gezogen wird. Insgesamt wurden so 50 verschiedene, vollständige Datensätze erzeugt. Bei der Zwischenauswertung und der Hauptauswertung wurden die Daten neu multipel ersetzt. Die Auswertung jedes einzelnen der 50 Datensätze erfolgte mit dem unter „Hauptzielkriterien“ festgelegten Modell. Aus den 50

Einzelergebnissen wurden dann Punktschätzer für das Hauptzielkriterium und dessen Varianz ermittelt. Erstere wurden im Wesentlichen als Mittelwerte der 50 Einzelwerte berechnet, die Varianz ergab sich aus der gemessenen Variabilität der Daten und der zusätzlichen Unsicherheit aufgrund der fehlenden Werte. (SAS, 2013)

- Fehlende Werte wurden auch dann ersetzt, wenn ein Patient wegen nachgewiesener Wirksamkeit, nachgewiesener Nicht-Wirksamkeit oder unerwünschter Wirkungen ausgeschieden war. Fehlende Werte in den Sicherheitskriterien wurden nicht ersetzt.

4.9.3 Prädefinierte Zwischenauswertung

Für das Hauptzielkriterium war eine Zwischenauswertung nach 44 Patienten vorgesehen (22 Patienten je Gruppe). Die multiple Adjustierung der statistischen Tests erfolgte innerhalb der adaptiven Testprozedur nach O'Brian-Fleming.

Außer dem Hauptzielkriterium wurden keine weiteren Parameter in der Zwischenauswertung ausgewertet. Hätte die Zwischenauswertung das unten beschriebene Signifikanzniveau verfehlt, so war es vorgesehen 22 weitere Teilnehmer in die Studie einzuschließen.

4.9.4 Analyse der Wirksamkeitsparameter

Es wurde lediglich das Hauptzielkriterium induktiv ausgewertet. Alle Nebenzielkriterien wurden primär deskriptiv über die Verteilungen in beiden Therapiearmen analysiert. Für die Nebenzielkriterien wurden 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte angegeben, die mit denselben Modellen wie für das Hauptzielkriterium berechnet wurden. Diese hatten aber allein deskriptiven Charakter und entschieden nicht über die Wirksamkeit der untersuchten Therapien.

4.9.5 Analyse des Hauptzielkriteriums

An das Hauptzielkriterium (absolute Veränderung der durchschnittlichen Rückenschmerzintensität während der vergangenen Woche (100-mm-VAS) von Studienbeginn zu Visite 1) wurde ein univariates Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) angelegt, in dem der Zielparameter als Funktion der Gruppenzugehörigkeit (klassierter, fixer Faktor auf zwei Stufen), des Baselinewertes (lineare, fixe Kovariate)

und der Erwartungshaltung des Patienten (ordinaler, fixer Faktor auf 5 Stufen) modelliert wurde.

Innerhalb dieser ANCOVA wurde mit einem einseitigen gruppensequentiellen t-Test nach O'Brian-Fleming getestet, ob sich die beiden Therapiegruppen unterscheiden. Hierzu wurde bei jeder Zwischenauswertung entschieden, ob die Studie beendet (mit positivem oder negativem Ergebnis) oder ob sie bis zur nächsten Auswertung fortgeführt wurde. Bezeichnet man mit p_t den einseitigen p-Wert eines Zwei-Gruppent-Tests so galten folgende Entscheidungsregeln:

Zwischenauswertung (nach 44 Patienten)	$p_t < 0.00710$	Studie mit positivem Ergebnis (H_1) beenden
	$0.00710 \leq p_t < 0.5$	Studie weiterführen
	$p_t \geq 0.5$	Studie mit negativem Ergebnis (H_0) beenden
Endauswertung (nach 66 Patienten)	$p_t < 0.02261$	Studie mit positivem Ergebnis (H_1) beenden
	$p_t > 0.02261$	Studie mit negativem Ergebnis (H_0) beenden

Dieser Test hält das multiple einseitige Niveau von $\alpha = 2,5\%$ ein (was einem zweiseitigen Niveau von $\alpha = 5\%$ entspricht).

Zusätzlich wurden die Verläufe der 100-mm-VAS-Veränderungen über ein gemischtes lineares Modell modelliert. Hierbei gingen neben der Gruppenzugehörigkeit (binär) der Baseline-Wert der 100-mm-VAS (linear), der Zeitpunkt der Erhebung (klassiert, 2 Stufen) und die Erwartungshaltung (ordinal) als fixe Faktoren und der Patientencode (klassiert) als zufälliger Faktor in das Modell ein. Die intraindividuelle Korrelation wurde als mit der Zeit exponentiell abnehmend angenommen. Die geschätzten Therapieeffekte, p-Werte und Konfidenzintervalle beruhten auf dem entsprechenden t-Test.

4.9.6 Analyse der Nebenzielkriterien

Die Verläufe der Nebenzielkriterien wurden über gemischte lineare Modelle analysiert, die denen des Hauptzielparameters entsprachen.

4.9.7 Fallzahlen

Bei einem einseitigen Niveau von $\alpha=2,5\%$ und einer Effektgröße von 0,75 hat ein adaptiver t-Test nach O'Brian-Fleming eine Power von $\beta=84,0\%$, wenn insgesamt bis zu 66 Patienten (33 pro Gruppe) in die Studie aufgenommen werden.

Diese Kalkulationen gingen davon aus, dass die Veränderung des 100-mm-VAS Schmerzcores normalverteilt war, eine adaptive Zwischenauswertung nach 44 Patienten (22 Patienten je Gruppe) vorgenommen wurden und die Studie bei der Zwischenauswertung mit negativem Ergebnis beendet wurde (keine Gruppenunterschiede nachweisbar), wenn der p-Wert des einseitigen t-Tests größer als 0.5 war.

Eine Effektgröße von mindestens 0,75 wurde dann erreicht, wenn sich der 100-mm-VAS Schmerzskala bei einer Standardabweichung von 18 mm in der Blutegelgruppe um 24 mm und in der Placebogruppe um 10 mm verringerte. Ein entsprechender durchschnittlicher Effekt von 10 ± 18 mm auf einer 100-mm-VAS Schmerzskala wurde von Michalsen bei der Behandlung der Gonarthrose mit topischem Diclofenac beobachtet. In dieser Studie konnte mit Blutegeln eine durchschnittliche Schmerzreduktion von 34 ± 19 mm erzielt werden, also deutlich höher als in dieser Studie angenommen.

4.9.8 Auswertungsvorschriften und Interpretationsvorgaben der verwendeten Scores

- **RMDS Roland Morris Disability Score:**
Der Score wird berechnet als Summe der Variablen, die mit „ja“ beantwortet wurden. Je höher der Score, umso stärker die Beschwerden. Er wird nur auf Missing gesetzt, wenn alle Variablenwerte der Person fehlen.
- **FFbH-R Funktionsfragebogen Rückenschmerzen:**
Je höher der Wert (er liegt zwischen 0 und 100 %), umso besser die Funktion. Nach Umkodierung der Variablen in 0=Nein, 1=Ja, aber mit Mühe, 2=Ja, wird die Funktionskapazität berechnet als $(\text{Erreichte Punktzahl} \cdot 100) / (2 \cdot \text{Anzahl gültige Antworten})$.

- **CES-D Depressionsskala:**
 Je kleiner der Score, umso besser. Er wird berechnet als Summe der 20 Items (nach Invertierung von Frage 4, 8, 12 und 16 und anschließender Umkodierung aller Items durch Subtraktion von 1), 4 Missings sind erlaubt.
- **SF36 Körperliche Funktionsfähigkeit (PFI):**
 Je höher der Score, umso besser die Funktion. Summenscore aus SF03_01 bis SF03_10. Mindestens 5 Scores müssen vorhanden sein, Missings werden durch Mittelwerte der anderen Scores ersetzt.
- **SF36 Körperliche Rollenfunktion (ROLPH):**
 Je höher der Score, umso besser die Funktion. Summenscore aus SF04_01 bis SF04_04. Mindestens 2 Scores müssen vorhanden sein, Missings werden durch Mittelwerte der anderen Scores ersetzt.
- **SF36 Emotionale Rollenfunktion (ROLEM):**
 Je höher der Score, umso besser die Funktion. Summenscore aus SF04_01 bis SF04_04. Mindestens 2 Scores müssen vorhanden sein, Missings werden durch Mittelwerte der anderen Scores ersetzt.
- **SF36 Soziale Funktionsfähigkeit (SOCIAL):**
 Je höher der Score, umso besser die Funktionsfähigkeit. Summenscore aus SF06_01 (invertiert) und SF10_01. Mindestens 1 Score muss vorhanden sein.
- **SF36 Psychisches Wohlbefinden (MHI):**
 Je höher der Score, umso besser das Wohlbefinden. Summenscore aus SF09_02,03,_04 (invertiert),_06,_08 (invertiert). Mindestens 3 Scores müssen vorhanden sein, Missings werden durch Mittelwerte der anderen Scores ersetzt.
- **SF36 Körperliche Schmerzen (PAIN):**
 Je höher der Score, umso geringer die Schmerzen. Summenscore aus SF07_01(invertiert) und SF08_01 (invertiert). Mindestens 1 Score muss vorhanden sein (Missings werden ersetzt durch spezielles Verfahren).
- **SF36 Vitalität (VITAL):**
 Je höher der Score, umso besser die Vitalität. Summenscore aus SF09_01 (invertiert), _05 (invertiert), _04 (invertiert), _07,_09.

Mindestens 2 Scores müssen vorhanden sein, Missings werden durch Mittelwerte der anderen Scores ersetzt.

- **SF36 Allg. Gesundheitswahrnehmung (GHP):**

Je höher der Score, umso besser die Wahrnehmung. Summenscore aus SF01_01 (umcodiert, nach speziellem Verfahren), SF11_01 (invertiert), _02 (invertiert),_03,_04. Mindestens 3 Scores müssen vorhanden sein, Missings werden durch Mittelwerte der anderen Scores ersetzt.

- **SF36 Gesundheitsveränderung (RAWTRAN):**

Je niedriger der Score, umso besser. Variable SF02.

- **SF36 Körperliche Summenskala (KSK):**

Je höher der Score, umso besser die körperliche Gesamtfunktion. Der Score ist eine gewichtete Summe (aus Hauptkomponentenanalyse) der standardisierten Variablen PFI, ROLPH, PAIN, GHP, VITAL, SOCIAL, ROLEM und MHI.

- **SF36 Psychische Summenskala (PSK):**

Je höher der Score, umso besser die psychische Gesamtfunktion. Der Score ist eine gewichtete Summe (aus Hauptkomponentenanalyse) der standardisierten Variablen PFI, ROLPH, PAIN, GHP, VITAL, SOCIAL, ROLEM und MHI.

- **SES Affektive Schmerzempfindung:**

Je höher der Score, umso stärker ist die Schmerzempfindung. Die Items SE01_01 bis SE01_14 werden invertiert in 1="trifft nicht zu", 2="Trifft ein wenig zu", 3="Trifft weitgehend zu", 4="Trifft genau zu". Der Score ist die Summe aller umcodierten Items. 2 Missings dürfen durch Mittelwerte der anderen Items ersetzt werden.

- **SES Sensorische Schmerzempfindung:**

Je höher der Score, umso stärker ist die Schmerzempfindung.

Die Items SE01_15 bis SE01_24 sind kodiert als 1="trifft nicht zu", 2="Trifft ein wenig zu", 3="Trifft weitgehend zu", 4="Trifft genau zu". Der Score ist die Summe aller Items. Ein Missing darf durch den Mittelwert der anderen Items ersetzt werden.

5 Ergebnisse

Zur Auswahl geeigneter Versuchspersonen wurden insgesamt 103 Teilnehmer kontaktiert. 34 erfüllten entweder die Einschlusskriterien nicht oder hatten kein ausreichendes Interesse an der Studie. Durch den Studienarzt wurden 69 Teilnehmer untersucht, 17 davon konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, weil sie die Ein- und Ausschlusskriterien (nicht) erfüllten. Nach Randomisierung und vor der ersten Datenerhebung schieden insgesamt 8 Teilnehmer aus und wurden durch neue ersetzt (Abbildung 1). Die Erwartungshaltung vor Therapiebeginn war in der Blutegeltherapie höher gegenüber der Kontrolltherapie. In der ANCOVA-Analyse des Hauptzielkriteriums konnte aber keine signifikante Beeinflussung des Ergebnisses durch die Erwartungshaltung der Studienteilnehmer gezeigt werden (mittlere Differenz 3,1 (95 % KI:-12,1;5,9]; $p=0,4969$). Dies traf ebenfalls für alle Nebenzielkriterien zu.

Die mittlere Schmerzstärke lag bei Studienbeginn bei $61,2 \pm 15,6$ mm (Blutegel) bzw. $61,6 \pm 14,7$ mm (Bewegungstherapie) auf der 100-mm-VAS (Abbildung 2) Die durchschnittliche Einnahme von analgetischer Medikation in Prozent der monatlichen Höchstdosis betrug vor Studienbeginn 6,30 bzw. 10,12 % (Tabelle 6). Vor Studienbeginn und bedingt durch die Indikation erhielten mindestens einmalig in der gesamten Historie der Rückenerkrankung außer Schmerzmedikation (100 %) 100/91 % (Intervention/Vergleich) Physiotherapie, 82/73 % Massagen, 53/91 % Akupunktur und 53/45 % eine Rehabilitationsmaßnahme (Tabelle 5).

Alle Teilnehmer der Blutegelgruppe nahmen an der Therapieintervention teil. Es wurden im Median 7 (min;max: 5;7) Blutegel pro Behandlung eingesetzt. Die Teilnehmer der Rückenschulgruppe absolvierten im Median 4 (min;max: 3;4) der angebotenen 4 Übungstermine.

Nach Einschluss von 44 Teilnehmern wurde die erste Zwischenauswertung gemäß des sequentiellen Studiendesigns vorgenommen und die Studie bei einem signifikanten p-Wert von 0,0018 für das primäre Zielkriterium mit positivem Ergebnis beendet (Tabelle 2).

5.1 Hauptergebnis

Die Blutegeltherapie-Gruppe zeigte während des Behandlungsverlaufs nach 28 Tagen (V1) im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Reduktion der Schmerzen in der 100-mm-VAS (Abbildung 2; Tabelle 2). Zum Zeitpunkt Tag 28 hatte

sich dabei der Schmerz nach der Blutegeltherapie um 25,2 mm [95 % KI: -41,0; -9,5; p=0,0018) mehr reduziert.

5.2 Nebenergebnisse

Der Gruppenunterschied in der 100-mm-VAS Schmerz nach 56 Tagen verfehlte die statistische Signifikanz (p=0.056). Hierbei war die mittlere absolute Schmerzreduktion mit einer Differenz in der Blutegelgruppe weiterhin relevant gebessert, die Streuung der Werte aber ausgeprägter -23,6 95 % KI [-37,1; -10,2]. (Abbildung 2, Tabelle 2)

In der 100-mm-VAS für globale Beeinträchtigung durch Rückenschmerzen zeigte sich eine signifikante Intergruppendifferenz zu beiden Messzeitpunkten bezogen auf Baseline (V1: -19,3 95 % KI [-31,9; -6,7], p= 0,0286; V2 -27,4 95 % KI [-44,9; -10,0], p=0,0592). Die Werte der Funktionsinventare wiesen ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten der Interventionsgruppe auf (RMDS: V1 -4,8 95 % KI [-8,0; -1,7], p=0,0045; V2: -9,7 95 % KI [-13,9; -5,6], p=0,0011; FFbH-R V1: 17,8 95 % KI [6,9; 28,7]; p=0,0084, V2: 23,8 [13,5; 34,2] 0,0119). (Abbildungen 4 & 5; Tabelle 2)

Der Messungen für die körperliche Lebensqualität Short-Form 36 waren ebenfalls signifikant überlegen nach 28 bzw. 56 Tagen (SF-36: V1: 6,5 95 % KI [0,9; 12,0] p=0,03; V2: 12,9 95 % KI [6,4; 19,4] p=0,0132) (Abbildung 6; Tabelle 2) genauso wie die sensorische Subskala der Schmerzempfindungsskala SES die V1: -3,3 95 % KI [-5,7; -0,8] p=0,0135; V2: -4,6 95 % KI [-7,7; -1,5] p=0,0865) (Abbildung 9; Tabelle 2).

Die stimmungsbezogenen Skalen psychische Befindlichkeit des SF-36 (V1: 0,2 95 KI % [-7,6; 7,9], p=0,7804; V2: 5,0 95 % KI [-4,9; 14,9] p= 0,1373) sowie des die affektive Subskala des SES (V1: -2,3 95 % KI [-5,8; 1,2] p=0,1419; V2: -3,9 [-7,7; 0,0], p=0,1775) zeigten in beiden Gruppen eine Verbesserung und unterschieden sich nicht signifikant. (Abbildungen 7 & 8; Tabelle 2)

5.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Es wurden insgesamt 20 unerwünschte Ereignisse bei 20 Teilnehmern dokumentiert. Davon wurden 5 als gesichert in Zusammenhang mit der Blutegeltherapie klassifiziert: längeres Nachsickern der Blutung bis 24h (ohne Anämie) n=3; stärkerer Juckreiz >3 Tage, n=2. Mit wahrscheinlichem Zusammenhang wurden 6 Ereignisse (verstärkter

Rückenschmerz) eingestuft, davon 5 in der Bewegungstherapiegruppe und 1 in der Bluteigelgruppe. Bei letzterem lag ein zeitlicher Zusammenhang mit starker körperlicher Belastung am Tag vor der Visite vor. Als unwahrscheinlicher Zusammenhang wurden 5 Ereignisse klassifiziert, 3 davon in der Bluteigelgruppe (grippaler Infekt, Zystitis; V.a. Gallenkolik) und 2 Ereignisse in der Rückenschulgruppe (Migräne, grippaler Infekt). Zwei Teilnehmer der Physiotherapiegruppe brachen diese wegen verstärkter Rückenschmerzen ab.

5.4 Schmerzmittelverbrauch in der Bedarfsmedikation

Die Bluteigelgruppe zeigte einen signifikanten Rückgang der Schmerzmedikation summiert von 6,40 % bei Baseline zu 2,35 % (-4,05 %) bei V1 und 1,94 % (-4,46 %) bei V2. Der Bedarf in der Kontrollgruppe zeigte einen leichten U-Verlauf von 11,88 % bei Baseline zu 8,83 % bei V1(-3,05 %) und 10,63 % zu V2 (-1,25 %). Die Gruppen waren für diese sekundäre Zielkriterium heterogen, da in der Kontrollgruppe zwei Teilnehmer bereits zu Baseline einen sehr hohen Schmerzmittelkonsum aufwiesen. (Tabelle 6)

6 Diskussion

6.1 Einordnung der Ergebnisse

Die vorliegende randomisierte klinische Studie stellt die erste wissenschaftliche klinische Evaluation zur Bluteigeltherapie in der Indikation des chronischen, unspezifischen, unteren Rückenschmerzes dar. Die Vergleichsgruppe erhielt leitliniengerechte Standardtherapie in Form von Bewegungstherapie und Rückengymnastik in moderater Intensität.

Nach 28 Tagen zeigte die Bluteigeltherapie eine signifikant stärkere Schmerzreduktion. Die Funktionsverbesserung sowie die physische Lebensqualität waren nach 28 und 56 Tagen signifikant höher bzw. besser. Der Effekt der Bewegungstherapie fiel geringer als erwartet aus, was möglicherweise an dem häufigen Einsatz dieser Maßnahme im Vorfeld liegen könnte. Andererseits kann eine Population ohne Physiotherapie oder Bewegungstherapie in der Vorbehandlung kaum rekrutiert werden, da es sich um eine Primärempfehlung der Leitlinien handelt. Die Kontrollintervention wurde gewählt um einerseits die Aussagekraft der Studie verglichen mit einem reinen Wartelistendesign zu erhöhen. Andererseits erfolgte die Konzeption der Kontrollintervention nach dem Konzept einer „usual care“. Vor dem

Hintergrund der epidemiologischen Daten darf angenommen werden, dass die Routineversorgung (leider) selten den Umfang einer „best care“ Intervention umfasst. Zusammengefasst sollte die Blutegeltherapie mit dem wahrscheinlichsten „Feldszenario“ verglichen werden.

Die mindestens einmalige Anwendung von Akupunktur in der gesamten Historie der Rückenerkrankung war in der Kontrollgruppe höher gegenüber der Blutegelgruppe. Das ANCOVA-Modell für das primäre Zielkriterium der Schmerzstärke adjustiert bezüglich Akupunktur veränderte jedoch das Ergebnis nicht. Der Unterschied zwischen Blutegel- und Physiotherapie blieb an Tag 28 mit $p=0.002$ signifikant. Die Variable Akupunktur (ja/nein) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Gruppendifferenz der Schmerzstärke.

Eine absolute Schmerzverbesserung unter Blutegeltherapie von annähernd 50 %, sowie die absolute Gruppendifferenz der Schmerzreduktion von >20 mm auf der 100-mm-VAS dürfen als klarer Hinweis auf einen klinisch relevanten Therapieeffekt gedeutet werden. Damit erweist sich die durch die Blutegel erzielte Schmerzreduktion in dieser proof of concept Studie quantitativ als vergleichbar zu den Effekten klassischer pharmakologischer Optionen wie zum Beispiel den Einsatz oraler NSAIDs. Die Größe von hedges g zur Bewertung der Effektgrößen von Schmerzreduktion betrug bei V1 -1.30 und bei V2 $-1,06$. Damit liegt die Effektgröße bei V1 deutlich und bei V2 gut im Bereich eines starken Effekts ($>0,8$). Für die Verbesserung der Funktion im RMDS lagen die Werte entsprechend bei $-0,95$ bei V1 und V2 $-1,56$.

Verglichen mit den Effekten anderer derzeit in aktuellen internationalen Leitlinien empfohlener nicht-medikamentöser Verfahren wie Physiotherapie, Akupunktur, Alexander Technik oder Yoga liegt die Effektgröße der Blutegeltherapie über den für diese Verfahren dokumentierten Werten (Qaseem et al., 2017; Wieland et al., 2017). In den Verfahren der nicht-medikamentösen/nicht-invasiven Rückenschmerztherapie ist die Blutegeltherapie somit als wirksame Optionen einzuschätzen (vgl. Hohmann et al., 2018).

6.2 Limitationen

Als Hauptlimitation der vorliegenden Studie ist die fehlende Verblindung der Verum-Therapie zu werten. Der Ablauf einer Blutegeltherapie ist sehr charakteristisch. Die Tiere werden aufgesetzt, beißen zu Anfang und die Wunde blutet lange nach. Ein

Scheinbehandlung mit diesen Merkmalen ist schwer vorstellbar. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Indikationsgebiet der symptomatischen Gonarthrosestudie unternahm einen weitgehend erfolglosen Verblindungsversuch. Die gemessene Entblindungsrate lag bei etwa 2/3 nach der ersten Behandlung und 4/5 nach der zweiten Behandlung in der Verum-Gruppe. Nur 1/5 der Kontrollgruppe glaubte mit Egel behandelt worden zu sein. (Andereya et al., 2008) Eine adäquate Methode zur Verblindung ist bisher nicht bekannt und ohne eine adäquate Methode zur Verblindung lässt sich die Größe des unspezifischen (Placebo-)Effektes nicht präzise messen. Alternativ zu der im Studiendesign vorgesehenen Kontrollintervention, welche als repräsentativ für eine als wahrscheinlich zu betrachtende und als wirksam und etabliert geltende Regelversorgung gewählt wurde, hätte auch eine Intervention mit ähnlicher Charakteristik wie etwa blutiges Schröpfen („wet cupping“) gewählt werden können. Möglicherweise hätte diese wegen ihres ebenfalls eindrücklichen Charakters die Intragruppendifferenz verringert und so den Einflussfaktor des unspezifischen Effekts minimiert.

Die vor diesem Hintergrund durchgeführte ANCOVA-Analyse unter Berücksichtigung der Erwartungshaltung, einem wichtigen Faktor für unspezifische Therapieeffekte, zeigte allerdings keine wesentliche Beeinflussung der Ergebnisse.

Es ist aber als wahrscheinlich anzusehen, dass der unspezifische Effekt einen relevanten Teil der Gesamtwirkung ausmacht. Klinisch experimentelle Untersuchungen zu nicht-pharmakologischen Verfahren in der Schmerztherapie zeigen, dass sowohl zunehmende Invasivität als auch der damit verbundene Umfang der Zuwendung als Setting-Faktoren die Größe des Therapieeffektes erhöhen (Jensen et al., 2012; Kaptchuk und Miller, 2015). Die Blutegeltherapie ist durch eine gewisse Invasivität und ein ritualisiertes Procedere (Ansetzen, Blutegelbiss, lange Nachblutung) und durch ein prägnantes Therapie-Setting (komplexe, ungewöhnliche Intervention mit lebenden Tieren) charakterisiert. Ein starker unspezifischer Effekt durch entsprechende neurokognitive Prozesse ist daher wahrscheinlich. Eine präzise Ermittlung der direkten spezifischen Wirkung durch die Blutegel-Saliva-Inhaltsstoffe („efficacy“) erscheint unter diesen Gesichtspunkten schwierig. Dennoch ist gerade in der Schmerztherapie deren „kurativer“ Ansatz in erster Linie auf eine nachhaltige Schmerzreduktion abzielt, die vom Patienten empfundene und in dieser Studie ermittelte gesamte Wirksamkeit („effectiveness“) von vorrangiger Bedeutung.

Die hohe Abbruchquote in der Kontrollgruppe stellt eine weitere Limitation dar. Aus dieser resultierte ein unausgewogenes Verhältnis von 25:19 ITT-auswertbaren Teilnehmern. Eine Modellrechnung der Effektstärken für eine hypothetische ausgeglichene Verteilung von 22:22 zeigte aber keine relevanten Änderungen des Ergebnisses, so dass wir hierdurch keine wesentliche Einschränkung für die Aussagekraft der Studie sehen.

Eine weitere Limitation ist die kleine Fallzahl der Studie. Diese liegt im sequentiellen Design begründet. Zugrunde lag eine adäquat berechnete Fallzahl und dem frühen Erreichen des Abbruchkriteriums in der ersten Zwischenauswertung. Hier war die hohe Effektgröße der Blutegeltherapie maßgeblich.

Ein valider Fremdeinschätzungsparameter wie etwa der „global physician assessment scale“ hätte die Objektivierbarkeit der Ergebnisse erhöhen können. Sein Fehlen schmälert die Aussagekraft der Studie.

Möglicherweise kam es zu einem Selektionsbias, da die Teilnehmer ausschließlich in einem tertiären Studienzentrum rekrutiert wurden.

Die Schmerzmitteleinnahme zu Baseline wies eine Heterogenität auf. Daraus ließe sich ein Hinweis auf eine unterschiedliche Schmerzwahrnehmung der Teilnehmer ableiten. Diese Annahme verstärkt sich vor dem Hintergrund der deutlichen Einnahmereduktion in der Therapiegruppe während der Studie.

Ebenfalls kann als Limitation betrachtet werden, dass 81 % der Teilnehmer der Rückenschulgruppe bereits zuvor vergleichbare Anwendungen erhielten. Wiederholter Einsatz von Physiotherapie wird aber auch in den Leitlinien empfohlen. (vgl. Hohmann et al., 2018)

Die an beide Gruppen ausgehändigte Broschüre „Rückenschmerz“ der Techniker Krankenkasse diente dem in der NVL Kreuzschmerz geforderten Aspekt der Patientenedukation. Die dort empfohlenen Maßnahmen könnten allerdings die Ergebnisse beeinflusst haben, insbesondere für den Fall, dass die von den Patienten selbst gesteuerte Übungsintensität heterogen verteilt war. Eine Erfassung dieser Variable war im Studiendesign allerdings nicht vorgesehen, so dass diese Einflussgröße nicht spezifiziert werden konnte. Dies schränkt die Aussagekraft der Studie ein.

6.3 Hypothesen zum Wirkmechanismus

Mehrere Wirkmechanismen können zur klinischen Verbesserung der Rückenschmerzen durch die Blutegeltherapie beigetragen haben. Für den Indikationsbereich der Arthrosen wurden vor allem die im Blutegelspeichel vorhandenen analgetisch/antiinflammatorisch wirksamen Substanzen verantwortlich gemacht. Allerdings erscheint eine antiinflammatorische Komponente bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen weniger relevant als bei symptomatischen Arthrosen. Eine analgetische Wirkung der Blutegeltherapie ist auch in anderen klinischen Kontexten beschrieben, kasuistisch sogar beim Tumorschmerz (Kalender et al., 2010). Durch den Blutegelbiss selbst ist eine antinozizeptive Wirkung, analog zu anderen invasiven Verfahren wie Injektionen oder Akupunktur anzunehmen. Möglicherweise kann auch durch den regionalen Blut- und Lymphverlust mit konsekutiver Entstauung und Verbesserung der Mikrozirkulation ein relaxierender Effekt auf die Muskulatur erzielt werden. Schließlich können die erwähnten unspezifischen (placeboartigen) Wirkungen zum Gesamteffekt beitragen. (vgl. Hohmann et al., 2018)

6.4 Sicherheit

In dieser Studie, wie auch in den früheren Studien im schmerztherapeutischen Indikationsgebiet, kam es zu keinen klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen. Die aus der praktischen Anwendung in der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie wiederholt kasuistisch mitgeteilten Infektionen durch den im Blutegelspeichel vorkommenden Symbionten *Aeromonas hydrophila* (Whitaker et al., 2012) wurden im schmerztherapeutischen Indikationsgebiet bislang nicht beobachtet. Patienten sind allerdings auf die auch in dieser Studie beobachteten häufigen unerwünschten Wirkungen des lokalen Juckreizes und die bis zu mehreren Wochen sichtbaren lokalen Rötungen hinzuweisen. (vgl. Hohmann et al., 2018)

6.5 Nachhaltigkeit

Die Dauer des Therapieeffektes der Blutegelanwendung bei Rückenschmerzen kann aus unseren Daten nicht abgeleitet werden. Beim Anwendungsgebiet der Arthrose werden mittlere Effektdauern von 4-8 Monaten berichtet (Michalsen et al., 2007). Grundsätzlich kann eine Blutegeltherapie bei nachlassendem Effekt wiederholt werden, nach eigenen umfangreichen klinischen Erfahrungen lässt sich die Wirksamkeit zeitlich ausdehnen. Allerdings ist in Einzelfällen eine zunehmende

Allergisierung auf Inhaltsstoffe des Blutegelspeichels möglich, die dann eine langfristige Anwendung ausschließt. (vgl. Hohmann et al., 2018)

6.6 Resümee für die klinische Praxis

Mit dieser Studie wurde erstmals der Beleg für eine klinisch relevante Wirksamkeit der Blutegeltherapie beim chronischen unspezifischen unteren Rückenschmerz erbracht. Für eine weitreichende Aussagekraft sind größere randomisierte Studien sowie Beobachtungsstudien notwendig. Hiermit wäre die Reproduzierbarkeit der Effekte, Nebenwirkungen und Akzeptanz in Patientengruppen zu prüfen, welche weniger selektiert sind, als die untersuchten Teilnehmer, welche im Rahmen eines tertiären Zentrums einer Hochschulambulanz für Naturheilkunde akquiriert wurden. Es sollten insbesondere Langzeiteffekte bei wiederholter Behandlung untersucht werden.

Im Falle einer weiteren positiven Bewertung der Wirksamkeit wäre zu diskutieren, die Blutegeltherapie, welche aktuell nur in der PKV erstattungsfähig ist, zukünftig in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufzunehmen.

Die vorliegenden Ergebnisse passen in das Bild der bisherigen Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei anderen muskuloskelettalen Schmerz-Indikationen. Somit erhärtet sich die Annahme, dass von einer generell wirksamen Schmerztherapie für chronischen regionale Schmerzsyndrome auszugehen ist.

Somit kann die Blutegeltherapie als ein wirksamer und sinnvoller Baustein in der multimodalen Schmerztherapie in Erwägung gezogen werden. Die bestmögliche und nachhaltigste Wirkung dürfte im Sinne komplexer Therapiekonzepte wahrscheinlich in einer Kombination mit aktivierenden Verfahren der Physiotherapie sowie Elementen der Mind-Body-Medizin zu erzielen sein.

Bezogen auf das unmittelbare regionale Schmerzgeschehen ist die Blutegeltherapie als wirksam und gut verträglich einzuschätzen.

7 Literaturverzeichnis

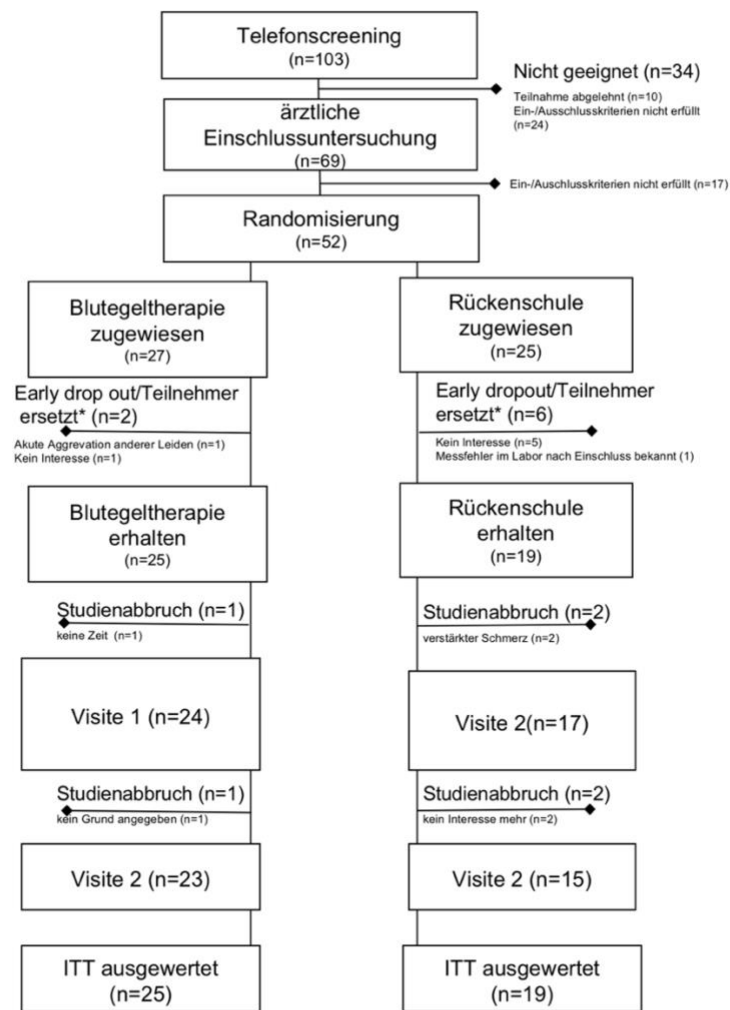
- Andereya, S., Stanzel, S., Maus, U., Mueller-Rath, R., Mumme, T., Siebert, C.H., Stock, F., Schneider, U., 2008. Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis: A randomized study. *Acta Orthop.* 79, 235–243. <https://doi.org/10.1080/17453670710015030>
- Bäcker, M., Lüdtke, R., Afra, D., Cesur, O., Langhorst, J., Fink, M., Bachmann, J., Dobos, G.J., Michalsen, A., 2011. Effectiveness of Leech Therapy in Chronic Lateral Epicondylitis: A Randomized Controlled Trial. *Clin. J. Pain.* <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318208c95b>
- Baskova, I.P., Zavalova, L.L., Basanova, a V, Moshkovskii, S. a, Zgoda, V.G., 2004. Protein profiling of the medicinal leech salivary gland secretion by proteomic analytical methods. *Biochemistry. (Mosc).* 69, 770–775.
- Bullinger, M., 1995. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Soc. Sci. Med.* 41, 1359–1366. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00115-N](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00115-N)
- Chenot, J.-F., Greitemann, B., Kladny, B., Petzke, F., Pflingsten, M., Schorr, S.G., 2017. Nichtspezifischer Kreuzschmerz. *Dtsch Arztebl Int.* 114, 883–890.
- Exner, V., Keel, P., 2000. [Measuring disability of patients with low-back pain-- validation of a German version of the Roland & Morris disability questionnaire]. *Schmerz* 14, 392–400. <https://doi.org/10.1007/s004820000010>
- Geissner, E., 1996. Die Schmerz-Empfindungs-Skala (SES). Hogrefe, Göttingen.
- Gerbershagen, H.-U., Kohlmann, T., 2000. Die deutsche Fassung der „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)“. Übersetzung und psychometrische Validierung. Lübeck/Mainz.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2006. Text: Rückenschmerzen Kapitel 1.2.5.1 [Gesundheit in Deutschland, 2006].
- Hildebrandt, J.P., Lemke, S., 2011. Small bite, large impact-saliva and salivary molecules in the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Naturwissenschaften* 98, 995–1008. <https://doi.org/10.1007/s00114-011-0859-z>
- Hohmann, C.-D., Stange, R., Steckhan, N., Robens, S., Ostermann, T., Paetow, A., Michalsen, A., 2018. The effectiveness of leech therapy in chronic low back pain. *Dtsch. Aertzblatt Online* 115. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0785>
- Jensen, K.B., Kaptchuk, T.J., Kirsch, I., Raicek, J., Lindstrom, K.M., Berna, C., Gollub, R.L., Ingvar, M., Kong, J., 2012. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 15959–64. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202056109>
- Kalender, M.E., Comez, G., Sevinc, A., Dirier, A., Camci, C., 2010. Leech Therapy for Symptomatic Relief of Cancer Pain. *Pain Med.* 11, 443–445.
- Kaptchuk, T.J., Miller, F.G., 2015. Placebo Effects in Medicine. *N. Engl. J. Med.* 373, 8–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1504023>
- Klasen, B.W., Hallner, D., Schaub, C., Willburger, R., Hasenbring, M., 2004. Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psychosoc. Med.* 1, Doc07.
- Lauche, R., Cramer, H., Langhorst, J., Dobos, G., 2014. A systematic review and meta-analysis of medical leech therapy for osteoarthritis of the knee. *Clin. J. Pain* 30, 63–72. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31828440ce>
- Michalsen, A., Klotz, S., Lüdtke, R., Moebus, S., Spahn, G., Dobos, G.J., 2003. Effectiveness of Leech Therapy in Osteoarthritis of the Knee: A Randomized,

- Controlled Trial. *Ann. Intern. Med.* 139. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00006>
- Michalsen, A., Lüdtkke, R., Cesur, O., Afra, D., Musial, F., Baecker, M., Fink, M., Dobos, G.J., 2008. Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial. *Pain* 137, 452–459. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.012>
- Michalsen, A., Roth, M., Dobos, G., 2007. Medicinal leech therapy. Thieme, Stuttgart ; New York.
- Qaseem, A., Wilt, T.J., McLean, R.M., Forciea, M.A., Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, 2017. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 166, 514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
- SAS, 2013. The MI procedure, in: SAS/STAT 13.1 User's Guide.
- Schmidt, C.O., Raspe, H., Pflingsten, M., Hasenbring, M., Basler, H.D., Eich, W., Kohlmann, T., 2007. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 32, 2005–11. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318133fad8>
- Stange, R., Moser, C., Hopfenmueller, W., Mansmann, U., Buehring, M., Uehleke, B., 2012. Randomised controlled trial with medical leeches for osteoarthritis of the knee. *Complement. Ther. Med.* 20, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.10.006>
- Whitaker, I.S., Oboumarzouk, O., Rozen, W.M., Naderi, N., Balasubramanian, S.P., Azzopardi, E.A., Kon, M., 2012. The efficacy of medicinal leeches in plastic and reconstructive surgery: A systematic review of 277 reported clinical cases. *Microsurgery*. <https://doi.org/10.1002/micr.20971>
- Wieland, L.S., Skoetz, N., Pilkington, K., Vempati, R., D'Adamo, C.R., Berman, B.M., 2017. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain, in: Wieland, L.S. (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010671.pub2>
- Wolff, R., Clar, C., Lerch, C., Kleijnen, J., 2011. Epidemiologie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen in Deutschland Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany. *Der Schmerz* 25, 26–44. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-1011-2>

8 Abbildungen und Tabellen

8.1 Abbildungen

8.1.1 Abbildung 1 Flussdiagramm (CONSORT) zur Studienteilnahme

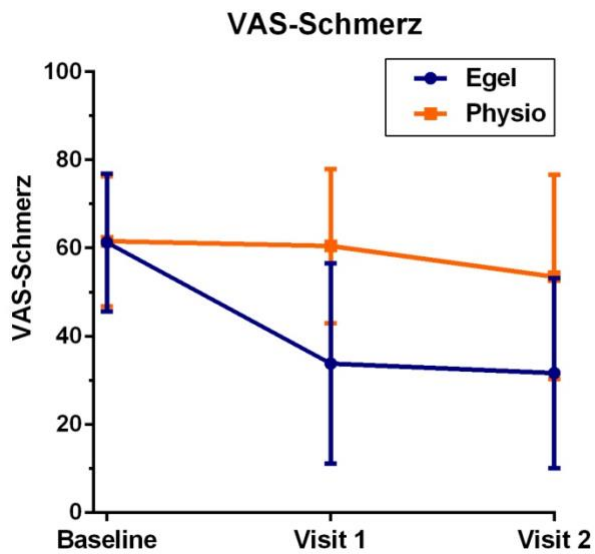


* Bei als early drop outs ersetzten Teilnehmern erfolgte der Ausschluß vor der ersten Messung der Outcome Parameter, daher keine Berücksichtigung in ITT-Analyse

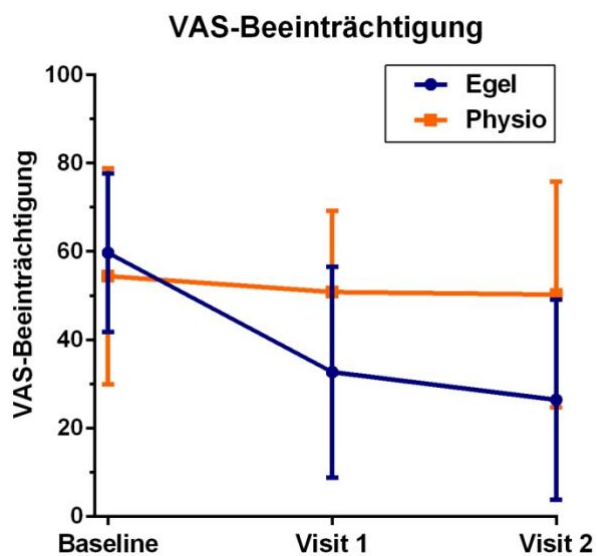
8.1.2 Visuelle Darstellung der gemessenen Parameter

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kenngrößen beider Therapien an den Messpunkten Baseline Visit, Visit 1 und 2.

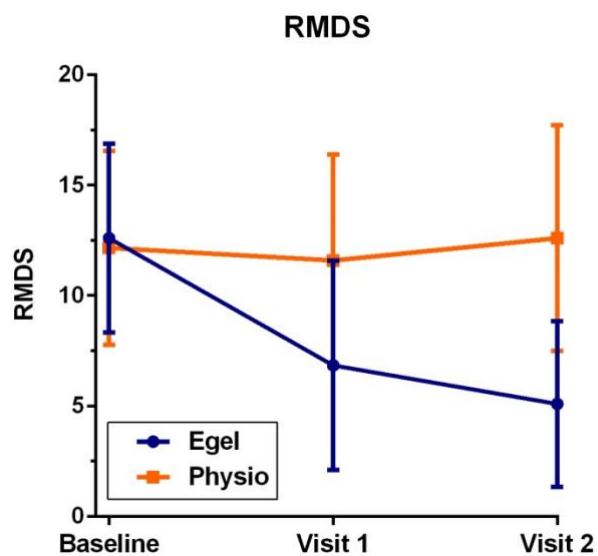
8.1.2.1 *Abbildung 2 – 100-mm-VAS-Schmerz*



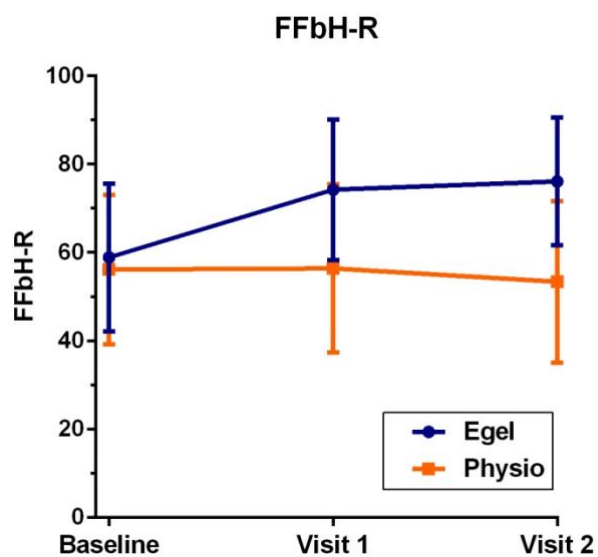
8.1.2.2 *Abbildung 3 – 100-mm-VAS Beeinträchtigung*



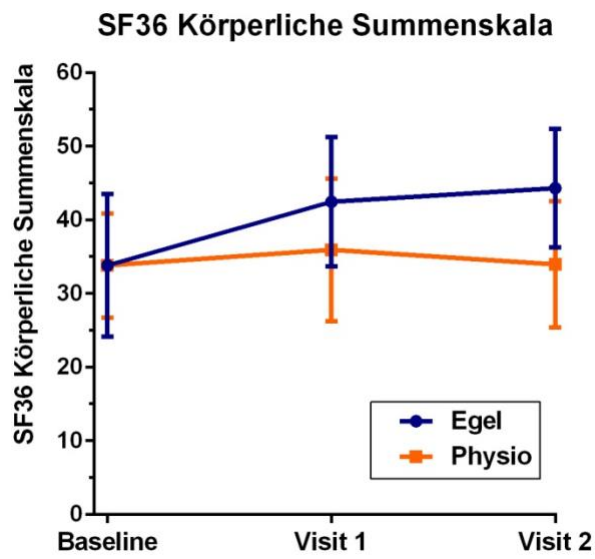
8.1.2.3 Abbildung 4 – Roland-Morris Disability Scale



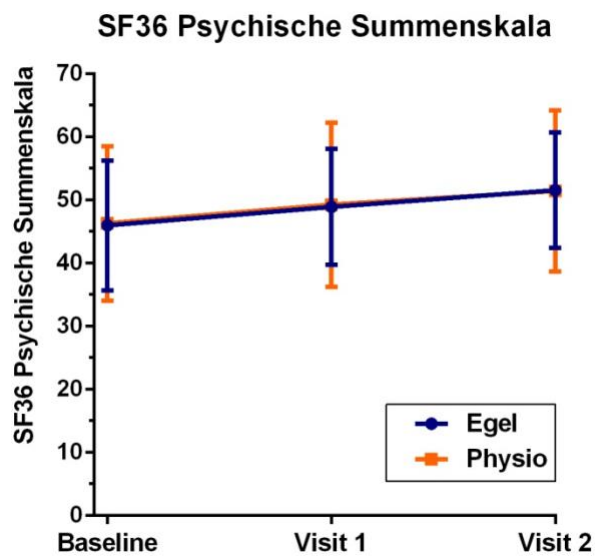
8.1.2.4 Abbildung 5 – Funktionsfragebogen Hannover – Rücken



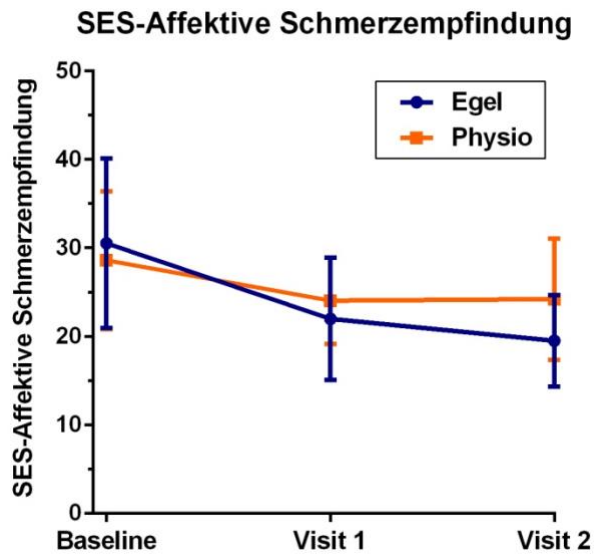
8.1.2.5 *Abbildung 6 – Short Form 36 – Körperliche Summenskala*



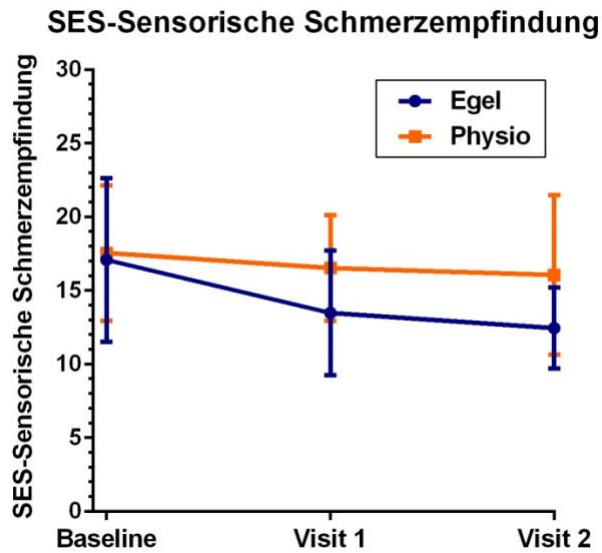
8.1.2.6 *Abbildung 7 – Short Form 36 – Psychische Summenskala*



8.1.2.7 *Abbildung 8 – Schmerzempfindungsskala – Affektive Schmerzempfindung*



8.1.2.8 *Abbildung 9 – Schmerzempfindungsskala – Sensorische Schmerzempfindung*



8.2 Tabellen

8.2.1 Tabelle 1: Deskriptive Kenngrößen ohne Imputation

Anzahl Probanden ohne fehlende Werte (N), Mittelwert (Mw) und Standardabweichung (Std) an Baseline Visit (B), Visit 1 (V1) und Visit 2 (V2).

Variable	Visit	Blutegel			Physio		
		N	Mw	Std.	N	Mw	Std.
Erwartungshaltung	B	25	4.00	0.71	17	3.53	1.01
100-mm-VAS Schmerz	B	25	61.23	15.60	19	61.55	14.76
	V1	24	33.74	22.71	17	60.44	17.52
	V2	23	31.62	21.52	15	53.47	23.19
100-mm-VAS Beeinträchtigung	B	25	59.66	17.98	19	54.41	24.46
	V1	24	32.67	23.90	17	50.77	18.42
	V2	23	26.41	22.67	15	50.21	25.55
Roland Morris Disability Score	B	25	12.60	4.28	19	12.16	4.39
	V1	24	6.83	4.74	17	11.59	4.80
	V2	23	5.09	3.76	15	12.60	5.12
FFbH-R Funktionskapazität	B	25	58.83	16.77	19	56.14	16.92
	V1	24	74.20	15.90	17	56.37	19.04
	V2	23	76.05	14.46	15	53.33	18.31
SF36 Körperliche Funktionsfähigkeit	B	25	52.60	23.98	19	53.68	22.52
	V1	24	72.50	18.00	17	56.47	21.34
	V2	23	76.67	17.39	14	52.38	21.57
SF36 Körperliche Rollenfunktion	B	25	28.00	39.74	19	30.26	32.89
	V1	24	63.54	38.99	17	51.47	43.72
	V2	23	78.26	33.12	13	57.69	41.31
SF36 Emotionale Rollenfunktion	B	22	54.55	45.48	19	59.65	42.42
	V1	24	70.83	37.19	17	72.55	39.50
	V2	23	81.16	37.37	14	78.57	38.36
SF36 Soziale Funktionsfähigkeit	B	25	71.00	22.74	19	64.47	25.77
	V1	24	75.52	21.64	17	72.06	24.82
	V2	23	84.78	18.06	15	75.83	25.21
SF36 Psychisches Wohlbefinden	B	25	60.64	17.46	19	63.16	18.45
	V1	24	72.83	14.78	17	67.76	21.28
	V2	23	75.30	14.65	15	69.87	20.78
SF36 Körperliche Schmerzen	B	25	30.24	15.03	19	35.11	12.74
	V1	24	56.21	19.48	17	39.76	15.13
	V2	23	58.65	20.40	15	35.73	17.99
SF36 Vitalität	B	25	41.80	18.65	19	41.58	16.50
	V1	24	52.50	21.32	17	44.71	17.81
	V2	23	57.39	15.58	15	49.67	17.97
SF36 Allg. Gesundheitswahrnehmung	B	25	52.40	20.71	19	54.37	20.63
	V1	24	59.00	18.99	17	54.88	21.21
	V2	23	59.51	14.91	15	54.72	23.27

SF36 Gesundheitsveränderung (nur bei dieser SF36-Variablen ist weniger besser)	B	25	3.24	0.78	19	3.32	0.89
	V1	24	2.79	0.93	17	3.00	0.61
	V2	22	2.50	0.91	14	3.14	0.77
SF36 Körperliche Summenskala	B	22	33.80	9.70	19	33.83	7.08
	V1	24	42.47	8.81	17	35.94	9.68
	V2	23	44.29	8.06	13	33.97	8.59
SF36 Psychische Summenskala (größer= besser)	B	22	45.97	10.29	19	46.27	12.26
	V1	24	48.90	9.21	17	49.23	13.04
	V2	23	51.53	9.16	13	51.41	12.77
CES-D Depression Summenscore (kleiner=besser)	B	25	17.08	8.81	19	17.58	10.26
	V1	24	12.29	7.78	17	16.59	10.14
	V2	23	10.83	8.38	15	12.87	7.63
SES affektive Schmerzempfindung (größer=schlechter)	B	25	30.50	9.58	19	28.58	7.78
	V1	23	21.98	6.93	17	24.02	4.88
	V2	23	19.50	5.17	15	24.19	6.86
SES sensorische Schmerzempfindung (größer=schlechter)	B						
		24	17.09	5.56	18	17.56	4.6
	V1	23	13.48	4.24	17	16.53	3.59
	V2	23	12.45	2.76	15	16.05	5.43

(Hohmann et al., 2018)

8.3 Tabelle 2: Deskriptive Kenngrößen mit Imputation

Deskriptive Kenngrößen nach der Imputation an Baseline Visit (B), Visit 1 (V1) und Visit 2 (V2).

		Blutegel (N=25)		Physio (N=19)	
		Mw	Std.	Mw	Std.
Erwartungshaltung	B	4.00	0.71	3.57	1.06
100-mm-VAS Schmerz	B	61.23	15.60	61.55	14.76
	V1	33.14	22.43	59.75	16.66
	V2	33.21	21.79	56.85	21.85
100-mm-VAS Beeinträchtigung	B	59.66	17.98	54.41	24.46
	V1	31.75	23.84	51.04	17.63
	V2	30.98	27.81	58.42	28.62
Roland Morris Disability Score	B	12.60	4.28	12.16	4.39
	V1	6.72	4.68	11.56	5.44
	V2	5.58	4.09	15.30	8.05
FFbH-R Funktionskapazität	B	58.83	16.77	56.14	16.92
	V1	74.72	15.79	56.92	18.96
	V2	75.71	13.94	51.88	18.58
SF36 Körperliche Funktionsfähigkeit	B	52.60	23.98	53.68	22.52
	V1	72.32	17.64	56.15	20.31
	V2	75.03	17.60	44.21	25.58
SF36 Körperliche Rollenfunktion	B	28.00	39.74	30.26	32.89
	V1	62.18	38.78	48.86	46.72
	V2	71.52	41.36	4.70	112.34
SF36 Emotionale Rollenfunktion	B	56.84	45.69	59.65	42.42
	V1	68.60	38.07	68.69	43.19
	V2	75.63	43.79	39.29	84.92
SF36 Soziale Funktionsfähigkeit	B	71.00	22.74	64.47	25.77
	V1	74.62	21.66	69.81	28.65
	V2	83.46	19.31	72.99	31.15
SF36 Psychisches Wohlbefinden	B	60.64	17.46	63.16	18.45
	V1	71.25	16.50	65.52	22.57
	V2	73.29	18.00	61.91	30.42
SF36 Körperliche Schmerzen	B	30.24	15.03	35.11	12.74
	V1	56.31	19.07	39.68	15.07
	V2	56.76	20.92	29.91	28.85
SF36 Vitalität	B	41.80	18.65	41.58	16.50
	V1	51.74	21.21	43.99	17.23
	V2	55.40	16.57	43.94	22.80
SF36 Allg. Gesundheitswahrnehmung	B	52.40	20.71	54.37	20.63
	V1	58.95	18.60	55.41	20.09
	V2	57.12	16.56	55.41	28.37
SF36 Gesundheitsveränderung (nur bei dieser SF36-Variablen ist weniger besser)	B	3.24	0.78	3.32	0.89
	V1	2.80	0.91	3.03	0.62
	V2	2.60	0.92	3.72	1.41

SF36 Körperliche Summenskala	B	33.04	9.65	33.83	7.08
	V1	42.62	8.66	36.17	9.25
	V2	43.34	8.42	30.46	11.71
SF36 Psychische Summenskala (größer= besser)	B	46.50	9.84	46.27	12.26
	V1	48.05	9.97	47.89	14.06
	V2	50.36	11.29	45.36	18.61
CES-D Depression Summenscore (kleiner=besser)	B	17.08	8.81	17.58	10.26
	V1	13.08	8.57	17.51	10.94
	V2	11.90	10.70	19.43	16.85
SES affektive Schmerzempfindung (größer=schlechter)	B	30.50	9.58	28.58	7.78
	V1	21.98	6.65	24.24	4.86
	V2	19.85	5.28	23.71	6.85
SES sensorische Schmerzempfindung (größer=schlechter)	B	17.04	5.45	17.51	4.48
	V1	13.72	4.16	17.01	3.87
	V2	12.86	3.07	17.47	5.92

(Hohmann et al., 2018)

8.3.1 Tabelle 3: Vergleich der Therapieformen an Visit 1 nach der multiplen Imputation

Durchgeführt wurden 50 Imputationen mit der Markov Chain Monte Carlo-Methode, die Analyse erfolgte mit den SAS-Prozeduren PROC MI, PROC GLM und PROC MIANALYSE. Berechnet wurden univariate Kovarianzanalysemodelle mit der jeweiligen Zielgröße an Visit 1, dem zur Zielvariablen zugehörigen Baseline-Wert als Kovariate und mit der Therapie (Egel/Physio) und der Erwartungshaltung (5-stufig) als Faktoren (gelb hinterlegt p-Werte >0,05 bzw. erreichtem 5 % Signifikanzniveau).

Abhängige Variable	Parameter	Schätz- wert β	Standard- fehler	95 % KI		p-Wert zwei- seitig
100-mm-VAS-Schmerz (V1)	Intercept	65.75	22.25	22.08	109.41	
	VAS-Schmerz (B)	0.08	0.25	-0.40	0.57	0.7389
	Erwartungshaltung (B)	-3.11	4.58	-	5.88	0.4969
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-25.23	8.04	-	-9.45	0.0018
100-mm-VAS-Beeinträchtigung (V1)	Intercept	60.18	18.58	23.74	96.61	
	Beeinträchtigung (B)	0.14	0.18	-0.21	0.50	0.4315
	Erwartungshaltung (B)	-4.75	4.82	-	4.72	0.3247
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-17.92	8.18	-	-1.87	0.0286
RMDS (V1)	Intercept	9.28	3.96	1.52	17.04	
	RMDS (B)	0.58	0.17	0.25	0.92	0.0007
	Erwartungshaltung (B)	-1.35	0.91	-3.13	0.44	0.139
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-4.52	1.59	-7.64	-1.41	0.0045
FFbH-R (V1)	Intercept	25.80	14.34	-2.33	53.93	
	FFbH-R (B)	0.42	0.18	0.07	0.78	0.0204
	Erwartungshaltung (B)	2.04	3.45	-4.73	8.81	0.5547
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	15.78	5.98	4.05	27.52	0.0084
SF36-KSK (V1)	Intercept	11.97	7.55	-2.82	26.77	
	SF36-KSK (B)	0.53	0.15	0.25	0.82	0.0002
	Erwartungshaltung (B)	1.71	1.62	-1.48	4.89	0.2931
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	6.17	2.84	0.60	11.74	0.03
SF36-PSK (V1)	Intercept	16.08	8.79	-1.19	33.35	
	SF36-PSK (B)	0.83	0.12	0.58	1.07	<.0001
	Erwartungshaltung (B)	-1.81	1.50	-4.76	1.13	0.2279

	Egeltherapie (Referenz: Physio)	0.75	2.70	-4.54	6.04	0.7804
CES-D (V1)	Intercept	2.67	4.14	-5.45	10.79	
	CES-D (B)	0.87	0.12	0.63	1.11	<.0001
	Erwartungshaltung (B)	-0.10	1.19	-2.44	2.24	0.9339
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-3.99	1.97	-7.86	-0.13	0.0429
SES-Affektiv (V1)	Intercept	12.93	5.18	2.78	23.08	
	SES-Affektiv (B)	0.28	0.12	0.05	0.52	0.0187
	Erwartungshaltung (B)	0.89	1.22	-1.51	3.30	0.466
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-3.20	2.17	-7.46	1.07	0.1419
SES-Sensorisch (V1)	Intercept	7.88	3.31	1.38	14.37	
	SES-Sensorisch (B)	0.47	0.14	0.19	0.75	0.0009
	Erwartungshaltung (B)	0.26	0.73	-1.18	1.69	0.7269
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-3.18	1.29	-5.70	-0.66	0.0135

(Hohmann et al., 2018)

8.3.2 Tabelle 4: Vergleich der Therapieformen an Visit 1 nach der multiplen Imputation

Vergleich der Therapieformen an Visit 2. Berechnet wurden univariate Kovarianzanalysemodelle mit der jeweiligen Zielgröße an Visit 2, dem zur Zielvariablen zugehörigen Baseline-Wert als Kovariate und mit der Therapie (Egel/ Physio) und der Erwartungshaltung (5-stufig) als Faktoren. Die Imputationen erfolgten wie in Tabelle 2.

Abhängige Variable	Parameter	Schätz- wert β	Standard- fehler	95 % KI		p-Wert zwei- seitig
100-mm-VAS-Schmerz (V2)	Intercept	57.63	24.95	8.66	106.59	
	VAS-Schmerz (B)	0.31	0.28	-0.23	0.85	0.2608
	Erwartungshaltung (B)	-5.57	6.53	-	7.32	0.3946
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-21.18	11.05	18.46	-	0.0568
				42.97		
100-mm-VAS-Beeinträchtigung (V2)	Intercept	54.37	29.23	-3.05	111.79	
	Beeinträchtigung (B)	0.18	0.27	-0.34	0.71	0.4947
	Erwartungshaltung (B)	-1.70	8.49	-	15.06	0.8413
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-27.55	14.53	18.47	-	0.0592
				56.18		
RMDS (V2)	Intercept	7.09	6.61	-5.90	20.08	
	RMDS (B)	0.50	0.27	-0.03	1.03	0.0666
	Erwartungshaltung (B)	0.61	1.72	-2.78	4.00	0.7229
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-10.24	3.09	-	-4.14	0.0011
				16.34		
FFbH-R (V2)	Intercept	21.26	16.22	-	53.17	
	FFbH-R (B)	0.42	0.21	0.02	0.83	0.042
	Erwartungshaltung (B)	1.93	4.97	-7.90	11.75	0.6986
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	21.93	8.60	4.93	38.93	0.0119
				10.64		
SF36-KSK (V2)	Intercept	23.43	12.47	-1.08	47.94	
	SF36-KSK (B)	0.27	0.23	-0.18	0.72	0.2337
	Erwartungshaltung (B)	-0.61	2.84	-6.20	4.99	0.8301
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	13.34	5.33	2.83	23.86	0.0132
SF36-PSK (V2)	Intercept	9.07	12.89	-	34.39	
	SF36-PSK (B)	0.96	0.21	0.56	1.37	<.0001
	Erwartungshaltung (B)	-2.33	2.30	-6.84	2.19	0.3123
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	5.77	3.88	-1.84	13.38	0.1373
				16.26		
CES-D (V2)	Intercept	-4.43	9.26	-	13.85	
	CES-D (B)	1.13	0.32	0.49	1.77	0.0007
	Erwartungshaltung (B)	1.12	2.34	-3.50	5.73	0.6342
				22.70		

	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-7.48	4.62	-	1.65	0.1078
SES-Affektiv (V2)	Intercept	20.77	6.28	8.43	33.11	
	SES-Affektiv (B)	0.32	0.14	0.05	0.59	0.0198
	Erwartungshaltung (B)	-1.73	1.63	-4.96	1.50	0.2913
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-3.74	2.77	-9.19	1.71	0.1775
SES-Sensorisch (V2)	Intercept	11.05	6.37	-1.54	23.64	
	SES-Sensorisch (B)	0.34	0.23	-0.12	0.80	0.1433
	Erwartungshaltung (B)	0.11	1.47	-2.80	3.02	0.9405
	Egeltherapie (Referenz: Physio)	-4.47	2.59	-9.59	0.65	0.0865

(Hohmann et al., 2018)

8.3.3 Tabelle 5: Baseline Charakteristika beider Gruppen (per protocol Analyse)

	Blutegel n=25	Bewegungs therapie n=19
Alter	59,29±6,99	56,53±7,8
Größe cm	169,86±9,92	168,53±8,4
Gewicht kg	79,94±15,9	72,52±15,7
BMI	27,69±5	25,53±5,2
Frauen %	88 (n=22/25)	95 (n=18/19)
Schmerzdauer in Jahren	13,29±14,01	11,18±9,4
Erwartungshaltung*	4,00±0,71	3,57±1,06
MPSS Stad. I n/ %	7/28	4/21
Stad. II n/ %	13/52	11/57
Stad. III n/%	4/16	1/5
Physiotherapie in %	100	91
Massagen	82	73
Akupunktur	53	91
Reha-Maßnahme	53	45

MPSS Mainz Pain Staging System nach Gerbershagen Stadien I-III als Index für das Fortschreiten der Schmerzkariere; + Maßnahmen welche die Teilnehmer im gesamtem Krankheitsverlauf mindesten einmal vor Studienbeginn durchführten, % immer bezogen auf die jeweilige Gruppe; * bezogen auf die Wirkung der zugeteilten Therapie auf einer Likert-Skala von 1-5

(Hohmann et al., 2018)

8.3.4 Tabelle 6: Durchschnittliche Einnahmen von Schmerzmedikamenten

	<i>Novaminsulfon</i>	<i>Diclofenac</i>	<i>Paracetamol</i>	<i>Ibuprofen</i>	<i>ASS</i>	<i>Naproxen</i>	<i>Durchschnittlicher Analgetikakonsum (in summierten % der Monatshöchstdosis)</i>
Blutegel-Gruppe							
Woche -4 bis 0 vor Studie	0,36±1,79	0,62±2,20	0,00±0	3,63±6,20	0,00±0	1,75±8,57	6,40 %
Woche 1-4 während Studie*	0,71±2,02	0,33±1,44	0,00±0	1,27±5,43	0,05±0,24	0,00±0	2,35 %
Woche 5-8 während Studie*	0,43±1,38	0,38±1,90	0,00±0	1,13±3,11	0,00±0	0,00±0	1,94 %
Bewegungstherapie							
Woche -4 bis 0 vor Studie	0,20±0,84	9,79±28,08	0,12±0,43	1,77±5,65	0,00±0	0,00±0	11,88 %
Woche 1-4 während Studie*	0,19±0,79	7,84±24,95	0,00±0	0,81±2,15	0,00±0	0,00±0	8,83 %
Woche 5-8 während Studie*	0,00±0	10,25±29,95	0,00±0	0,34±0,77	0,04±0,18	0,00±0	10,63 %

*angegeben in der % der der monatlichen Maximaldosis (entspricht maximaler Tagesdosis laut Fachinformation multipliziert mit 28 =4 Woche) ermittelt durch Patiententagebuch; das entspricht jeweils

Novaminsulfon 4000 mg x 28 = 112.000 mg,

Diclofenac 150 mg x 28 = 4200 mg;

Paracetamol 4000 mg x 28 = 112.000mg,

Ibuprofen 2400 mg x 28 = 67.200 mg;

ASS 3000 mg x 28 = 84.000 mg;

Naproxen 1250 mg x 28 = 35.000 m

(Hohmann et al., 2018)

9 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Autoren

Christoph-Daniel Hohmann^{1,2}, Dr. med. Rainer Stange^{1,2}, Dr. rer. medic. Nico Steckhan^{1,2}, Dipl.-Stat. Sibylle Robens³, Prof. Dr. rer. nat. Thomas Ostermann³, Dr. med. Arion Paetow⁴, Prof. Dr.med. Andreas Michalsen^{1,2}

1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Foundation Chair of Klinische Naturheilkunde

2 Immanuel Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Naturheilkunde

3 Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Abteilung für Psychologie

4 KPW Garbsen, Zentrum für Physiotherapie

Titel:

Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeption des Gesamtvorhabens unter Beratung der Autoren Michalsen, Stange und Ostermann
- Vollumfängliche Durchführung des behördlichen Genehmigungsverfahrens (nach AMG und GCP-V) beim BfArM und der Ethikkommission des Landes Berlin inklusive Erstellung der notwendigen Antragsunterlagen (Prüfplan, Studienantrag, sämtliche Unterlagen zur Studiendokumentation etc.) unter Beratung der Autoren Michalsen und Stange, sowie Ostermann in statistischen Belangen.
- Studienärztliche Tätigkeiten:
 - Durchführung von Studienuntersuchungen (Einschlussuntersuchung, Studienvisiten)
 - Durchführung der Prüfintervention (Blutegeltherapie)
 - Koordination der Kontrollintervention
 - Koordination der Datenerfassung und Auswertung

- Erstellung des Manuskripts zur Publikation:
 - Einleitung
 - Methode (außer Statistik)
 - Ergebnisse
 - Diskussion
 - Grafik 1, Tabelle 1, 2

Die Autoren Stange und Michalsen haben bei der Manuskripterstellung beratend mitgewirkt und einige Passagen überarbeitet. Der überwiegende Anteil der statistischen Darstellung wurde von den Autoren Robens und Ostermann erstellt (restliche Tabellen und Grafiken). Diese wurden wo notwendig für den Manteltext übernommen.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph-Daniel Hohmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der Blutegeltherapie (*Hirudo verbana*) bei chronischen unteren Rückenschmerzen (low back pain) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

11 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 154 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	332,830	79.258	0.702000
2	LANCET	233,269	53.254	0.435740
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	148,774	47.661	0.299960
4	BMJ-British Medical Journal	109,303	23.259	0.150320
5	JAMA Internal Medicine	11,840	19.989	0.076280
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	53,689	19.384	0.099140
7	Nature Reviews Disease Primers	1,559	16.071	0.007250
8	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	2,207	12.511	0.005180
9	PLOS MEDICINE	24,232	11.675	0.058710
10	BMC Medicine	12,000	9.088	0.041600
11	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	13,828	7.199	0.025970
12	Cochrane Database of Systematic Reviews	62,332	6.754	0.167260
12	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	10,327	6.754	0.016070
14	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	14,191	6.210	0.016510
15	Journal of Clinical Medicine	1,673	5.583	0.005320
16	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	25,399	5.117	0.026830
17	Translational Research	3,416	4.880	0.009000
18	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	4,711	4.540	0.011480
19	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	11,255	4.227	0.013820
20	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	20,455	4.127	0.039330

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	1,262	4.048	0.002420
22	JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE	17,822	4.005	0.028500
23	Deutsches Arzteblatt International	3,673	3.890	0.006940
24	PALLIATIVE MEDICINE	4,636	3.780	0.008580
25	PREVENTIVE MEDICINE	14,479	3.483	0.027380
26	BRITISH MEDICAL BULLETIN	4,242	3.356	0.003660
27	European Journal of Internal Medicine	4,068	3.282	0.008880
28	BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	5,766	3.261	0.008830
29	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	9,734	3.249	0.013980
30	QJM-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE	5,821	3.204	0.005040
31	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	2,983	3.120	0.002770
32	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	6,089	3.086	0.007910
33	ANNALS OF MEDICINE	4,276	3.007	0.005640
34	MINERVA MEDICA	726	2.863	0.000900
35	PAIN MEDICINE	6,123	2.782	0.012240
36	CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION	7,244	2.665	0.010960
37	Polish Archives of Internal Medicine- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej	1,157	2.658	0.001960
38	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	3,927	2.654	0.003270
39	MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	2,779	2.577	0.003270
40	Journal of the American Board of Family Medicine	3,190	2.515	0.006480

Originalarbeit

Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen

Eine randomisierte kontrollierte Studie

Christoph-Daniel Hohmann, Rainer Stange, Niko Steckhan, Sibylle Robens, Thomas Ostermann, Arion Paetow, Andreas Michalsen

Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Stiftungsprofessur für klinische Naturheilkunde: Christoph-Daniel Hohmann, Dr. med. Rainer Stange, Dr. rer. medic. Niko Steckhan, Prof. Dr. med. Andreas Michalsen

Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Naturheilkunde, Immanuel Krankenhaus Berlin: Christoph-Daniel Hohmann, Dr. med. Rainer Stange, Dr. rer. medic. Niko Steckhan, Prof. Dr. med. Andreas Michalsen

Abteilung für Psychologie, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke: Dipl.-Stat. Sibylle Robens, Prof. Dr. rer. medic. Ostermann

KPW Garbsen, Zentrum für Physiotherapie: Dr. med. Paetow

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Blutegeltherapie verfügt über Wirksamkeitsnachweise bei einzelnen chronischen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen. Empirisch werden Blutegel auch häufig bei chronischen unteren Rückenschmerzen eingesetzt, Daten aus klinischen Studien fehlten indes bislang. Wir führten daher eine erste randomisierte Studie zur Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen durch.

Methode: Patienten mit chronischem unteren Rückenschmerz wurden nach Randomisierung einer einmaligen lokalen Therapie mit 4–7 Blutegeln oder einer Bewegungstherapiegruppe unter Leitung eines Physiotherapeuten (1 h/Woche, viermal) zugeführt. Primärer Zielparameter war die Veränderung des durchschnittlichen Rückenschmerzes, gemessen anhand der Visuellen Analogskala (100 mm), nach 28 Tagen. Sekundäre Zielparameter waren Funktionseinschränkungen (Roland-Morris Disability Questionnaire, Funktionsfragebogen Hannover), Lebensqualität (Short-Form-Gesundheitsfragebogen [SF 36]), Schmerzwahrnehmung (Schmerzempfindungsskala [SES]), Depressivität (Center for Epidemiological Studies Depression Scale [CES-D]) und Schmerzmittelverbrauch (Fragebogen/Tagebuch). Studienvisiten fanden vor der Therapie sowie an Tag 28 ± 3 und Tag 56 ± 5 nach Behandlungsbeginn statt, die Gesamtstudiendauer betrug 56 ± 5 Tage.

Ergebnisse: Der durchschnittliche Rückenschmerz sank von prätherapeutisch $61,2 \pm 15,6$ auf $33,1 \pm 22,4$ am Tag 28 in der Blutegelgruppe ($n = 25$) beziehungsweise von $61,6 \pm 14,8$ auf $59,8 \pm 16,7$ in der Bewegungstherapiegruppe ($n = 19$) (Gruppen-differenz $\Delta 25,2$; 95%-Konfidenzintervall: $[-1,0; 49,4]$; $p = 0,0018$). Signifikante Effekte zugunsten der Blutegelgruppe zeigten sich auch zu beiden Zeitpunkten bei der körperlichen Einschränkung und Funktion sowie der körperlichen Lebensqualität. Die Erwartungshaltung in der Blutegelgruppe war höher, beeinflusste aber die Ergebnisse nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Eine einmalige Behandlung mit Blutegeln ist kurzfristig effektiv gegenüber einer Bewegungstherapie bezüglich einer Verringerung der Schmerzstärke sowie mittelfristig hinsichtlich einer Verbesserung der Funktion und der Lebensqualität (4 beziehungsweise 8 Wochen). Limitationen der Studie sind die fehlende Verbindung und die relativ kleine Patientenzahl. Die Blutegeltherapie erscheint als eine wirksame Methode in der Behandlung chronischer unterer Rückenschmerzen.

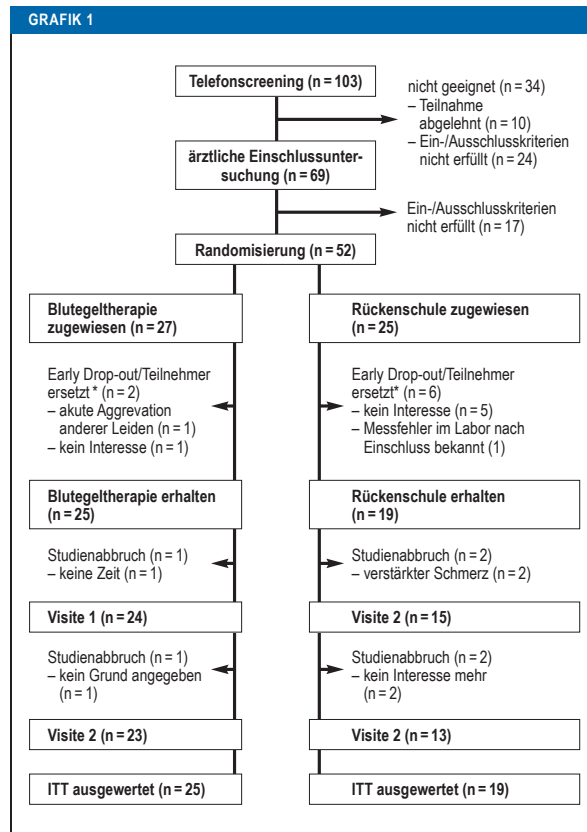
Zitierweise

Hohmann CD, Stange R, Steckhan N, Robens S, Ostermann T, Paetow A, Michalsen A: The effectiveness of leech therapy in chronic low back pain—a randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 785–92. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0785

Der chronische untere Rückenschmerz ist ein vielschichtiges Gesundheitsproblem von weitreichender epidemiologischer und therapeutischer Relevanz. Er zählt zu den sieben meistverbreiteten Erkrankungen weltweit (1). In der Regel liegt eine komplexe multifaktorielle Ätiologie aus Bewegungsmangel, Übergewicht, Überanstrengung und einer Reihe psychosomatischer Faktoren zu Grunde, welche sich häufig in einem Circulus vitiosus wechselseitig im Chronifizierungsprozess des hoch inzidenten akuten Rückenschmerzes verstärken (2–5). Trotz Fortschritten in der Behandlung – insbesondere durch leitliniengerecht angebotene aktivierende multimodale Therapie-

programme (6) – ist der individuelle Therapieerfolg bei zunehmender Chronifizierung sowie eskalierenden Behandlungsstrategien oftmals unbefriedigend.

Die Blutegeltherapie ist ein Verfahren der traditionellen Medizin und eine häufig ausgeübte Behandlungsmethode im Indikationsbereich chronischer Schmerzsyndrome im Kontext der europäischen, arabischen und asiatischen Naturheilkunde. Medizinhistorisch blickt sie zurück auf eine lange Tradition der klinischen Anwendung vom alten Ägypten über das mittelalterliche Europa (7) bis hin zu ihrer Renaissance in der modernen Medizin (8). In der heutigen medizinischen Praxis werden Blutegel in Europa meist aus der



Flussdiagramm (CONSORT) zur Studienteilnahme
 * Bei als Early Drop-Outs ersetzten Teilnehmern erfolgte der Ausschluss vor der ersten Messung der Outcome-Parameter, daher wurden sie in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt.
 CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; ITT, Intention to Treat

Türkei und Bulgarien importiert, in Deutschland werden sie zudem von aktuell einem einzigen Zuchtbetrieb nach gültigen GMP-Standards (GMP, Good Manufacturing Practice) hergestellt.

Mehrere randomisierte kontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit der Blutegeltherapie hinsichtlich Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung für die Indikationen Gonarthrose, Rhizarthrose und Epikondylitis belegen (9, 10). Die Wirksamkeit des Therapieverfahrens bei Gonarthrose ist durch eine Metaanalyse belegt (11). Zwar lässt sich der Rückenschmerz nur bedingt mit anderen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen vergleichen, doch erscheint eine Überprüfung der Wirksamkeit vor diesem Hintergrund als gerechtfertigt.

Der exakte Wirkmechanismus der Blutegeltherapie ist noch nicht endgültig geklärt. Während des etwa 60-minütigen Saugaktes geben die Blutegel ihren Speichel in die Wunde ab. Dieser enthält mehr als 100 biologisch aktive Substanzen (12). Jüngere biochemische Untersu-

chungen identifizierten dabei Wirkstoffe mit gerinnungshemmenden, aber auch analgetischen und antiinflammatorischen Eigenschaften (13). Darüber hinaus enthält der Speichel der Tiere Hyaluronidase, welche die Eindringtiefe der weiteren pharmakologisch aktiven Substanzen fördert. Außerdem können ein antinozizeptiver Effekt durch den Blutegelbiss sowie unspezifische Effekte durch die ungewöhnliche Natur der Therapie vermutet werden, die sich zum klinischen Gesamteffekt addieren.

Ziel dieser klinischen Studie war die Überprüfung der klinischen Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen.

Methode

Studiendesign

Die Studie wurde im Sinne eines „proof of concept“ als bizenstrische, offene, nichtverblindete, randomisierte kontrollierte klinische Studie und formal als Arzneimittelstudie gemäß den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes sowie der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) konzipiert, genehmigt und durchgeführt.

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 18–70 Jahren mit vorbestehender gesicherter Diagnose chronischer unterer Rückenschmerzen (chronisches unspezifisches Lendenwirbelsäulensyndrom [LWS-Syndrom]). Ausgeschlossen waren Patienten wegen medikamentöser Antikoagulation, Anämie und aus weiteren Gründen (*eMethodenteil*).

Bei der untersuchten Intervention wurde eine einmalige lokale Applikation von vier bis sieben Blutegeln 3–15 cm paravertebral in Höhe der Wirbelkörper L1 bis S3 durchgeführt. Die Kontrollbehandlung bestand aus einer vierwöchigen Bewegungstherapie, die einmal wöchentlich 60 Minuten lang stattfand.

Die Zielparameter wurden zu Beginn (Baseline), nach 28 ± 3 Tagen (Visite 1; ± 3 entspricht dem a priori festgesetzten Toleranzspielraum für den Zeitpunkt der Messung) und nach 56 ± 5 Tagen (Visite 2) erhoben. Hauptzielparameter war die absolute Veränderung der durchschnittlichen Rückenschmerzintensität während der vergangenen Woche (100 mm Visuelle Analogskala [VAS]) nach 28 Tagen. Sekundäre Zielparameter waren unter anderem

- die Intensität/Frequenz der analgetischen Medikation per Patiententagebuch,
- Einschränkungen der Alltagsfunktionalität bezogen auf Rückenschmerzen (gemessen mit dem Roland-Morris Disability Questionnaire [RMDQ] und dem Funktionsfragebogen Hannover für Rückenschmerzen [FFbH-R]) (14, 15) sowie
- die allgemeine Lebensqualität (erhoben mittels Short-Form-Gesundheitsbogen [SF-36]) (16),
- die Stimmungslage (anhand der Center for Epidemiological Studies Depression Scale [CES-D]) (17) und
- die Schmerzwahrnehmung (anhand der Schmerzempfindungsskala [SES]) (18).

TABELLE 1

Durchschnittliche Einnahmen von Schmerzmedikamenten in % der monatlichen Maximaldosis (Mittel ± Standardabweichung) (entspricht maximaler Tagesdosis laut Fachinformation multipliziert mit 28)

	Novaminsulfon	Diclofenac	Paracetamol	Ibuprofen	Acetylsalicylsäure	Naproxen	durchschnittlicher Analgetikakonsum (in summierten % der Monatshöchstdosis)
Blutegel-Gruppe							
Woche -4 bis 0 vor Studie	0,36 ± 1,79	0,62 ± 2,20	0,00 ± 0	3,63 ± 6,20	0,00 ± 0	1,75 ± 8,57	6,40 %
Woche 1-4 während Studie*	0,71 ± 2,02	0,33 ± 1,44	0,00 ± 0	1,27 ± 5,43	0,05 ± 0,24	0,00 ± 0	2,35 %
Woche 5-8 während Studie*	0,43 ± 1,38	0,38 ± 1,90	0,00 ± 0	1,13 ± 3,11	0,00 ± 0	0,00 ± 0	1,94 %
Bewegungstherapie							
Woche -4 bis 0 vor Studie	0,20 ± 0,84	9,79 ± 28,08	0,12 ± 0,43	1,77 ± 5,65	0,00 ± 0	0,00 ± 0	11,88 %
Woche 1-4 während Studie*	0,19 ± 0,79	7,84 ± 24,95	0,00 ± 0	0,81 ± 2,15	0,00 ± 0	0,00 ± 0	8,83 %
Woche 5-8 während Studie*	0,00 ± 0	10,25 ± 29,95	0,00 ± 0	0,34 ± 0,772	0,04 ± 0,18	0,00 ± 0	10,63 %

*ermittelt durch Patiententagebuch
Für die Monatshöchstdosis wurde jeweils die tägliche Maximaldosis verwendet: Novaminsulfon 4 000 mg x 28 = 112 000 mg, Diclofenac 150 mg x 28 = 4 200 mg, Paracetamol 4 000 mg x 28 = 112 000 mg, Ibuprofen 2 400 mg x 28 = 67 200 mg, Acetylsalicylsäure 3 000 mg x 28 = 84 000 mg, Naproxen 1 250 mg x 28 = 35 000 mg

Schmerzmittelverbrauch in der Bedarfsmedikation

Die durchschnittliche Einnahme von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation ist in Tabelle 1 dargestellt. In der Blutegel-Gruppe lag der Verbrauch bei 6,40% in der Vorstudiephase, während der Studie (Wochen 1-4) bei 2,35% und in der Nachstudiephase (Wochen 5-8) bei 1,94%. In der Bewegungstherapie-Gruppe lag der Verbrauch bei 11,88% in der Vorstudiephase, während der Studie (Wochen 1-4) bei 8,83% und in der Nachstudiephase (Wochen 5-8) bei 10,63%. Die Einnahme von Schmerzmitteln war in der Blutegel-Gruppe im Vergleich zur Bewegungstherapie-Gruppe deutlich niedriger.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie sind in den Tabellen 1 bis 3 dargestellt. In Tabelle 1 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt. In Tabelle 2 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt. In Tabelle 3 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt.

(Grafik 1) zeigt die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe. Die Einnahme von Schmerzmitteln war in der Blutegel-Gruppe im Vergleich zur Bewegungstherapie-Gruppe deutlich niedriger.

Die Ergebnisse der Studie sind in den Tabellen 1 bis 3 dargestellt. In Tabelle 1 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt. In Tabelle 2 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt. In Tabelle 3 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie sind in den Tabellen 1 bis 3 dargestellt. In Tabelle 1 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt. In Tabelle 2 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt. In Tabelle 3 sind die durchschnittlichen Einnahmen von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation für die Blutegel-Gruppe und die Bewegungstherapie-Gruppe dargestellt.

TABELLE 2

Baseline-Charakteristika beider Gruppen (Per-Protocol-Analyse)

	Blutegel (n = 25)	Bewegungstherapie (n = 19)
Alter (Jahre ± SD)	59,29 ± 6,99	56,53 ± 7,8
Größe (cm)	169,86 ± 9,92	168,53 ± 8,4
Gewicht (kg)	79,94 ± 15,9	72,52 ± 15,7
BMI	27,69 ± 5	25,53 ± 5,2
Anteil Frauen (%)	88 (n = 22/25)	95 (n = 18/19)
Schmerzdauer (Jahre)	13,29 ± 14,01	11,18 ± 9,4
Erwartungshaltung*1	4,00 ± 0,71	3,57 ± 1,06
MPSS-Stadium I (n/n%)	7/28	4/21
MPSS-Stadium II (n/n%)	13/52	11/57
MPSS-Stadium III (n/n%)	4/16	1/5
Physiotherapie (%)**	100	91
Massagen (%)	82	73
Akupunktur (%)	53	91
Reha-Maßnahme (%)	53	45

BMI, Body-Mass-Index; MPSS, Mainz-Pain-Staging-System nach Gerbershagen Stadien I-III als Index für das Fortschreiten der Schmerzkarriere; SD, Standardabweichung

*1 bezogen auf die Wirkung der zugeteilten Therapie auf einer Likert-Skala von 1-5

** Maßnahmen, welche die Teilnehmer im gesamten Krankheitsverlauf mindestens einmal vor Studienbeginn durchführten, % immer bezogen auf die jeweilige Gruppe

Hauptergebnis

Die Studie vergleicht die Wirkung von Blutegeltherapie und Bewegungstherapie bei chronischen Schmerzen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Blutegeltherapie zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit führt. Dies ist insbesondere bei Patienten mit MPSS-Stadium I und II der Fall. Die Bewegungstherapie zeigte ebenfalls positive Effekte, jedoch waren diese in der Regel weniger ausgeprägt als bei der Blutegeltherapie. Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen geringfügig und überwiegend durch die Behandlungsmethoden selbst verursacht.

Nebenergebnisse

Zusätzlich wurden die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Kosten der Behandlung untersucht. Die Blutegeltherapie führte zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, was sich in einer höheren Zufriedenheit und einer geringeren Angst vor Schmerzen äußerte. In Bezug auf die Kosten erwies sich die Blutegeltherapie als kostengünstiger als die Bewegungstherapie, was die Attraktivität dieser Methode für die Gesundheitsversorgung unterstreicht. Die Studie ist als randomisierte, kontrollierte Studie mit doppelblinder Bewertung der Endpunkte konzipiert.

Die Studie zeigt die Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei der Behandlung von chronischen Schmerzen. Die Ergebnisse sind vielversprechend und verdienen weitere Forschung. Die Blutegeltherapie sollte als Option in der Schmerztherapie betrachtet werden, insbesondere bei Patienten, die keine oder nur geringe Verbesserungen durch Bewegungstherapie erfahren.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Blutegeltherapie wurde in der Studie sorgfältig überwacht. In beiden Gruppen traten nur wenige Nebenwirkungen auf, die überwiegend mild und vorübergehend waren. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautirritationen an den Stellen der Blutegelanwendung sowie leichte Schwellungen. Diese Nebenwirkungen ließen sich durch geeignete Pflege und Überwachung leicht vermeiden. Die Blutegeltherapie wurde als sichere Methode für die Behandlung von chronischen Schmerzen bestätigt. Die Bewegungstherapie erwies sich ebenfalls als sicher und gut verträglich, was die Vergleichbarkeit der beiden Therapieansätze unterstreicht.

Schmerzmittelverbrauch in der Bedarfsmedikation

Der Verbrauch von Schmerzmitteln in der Bedarfsmedikation wurde über den Zeitraum der Studie hinweg dokumentiert. Die Blutegeltherapie führte zu einer signifikanten Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs im Vergleich zur Bewegungstherapie. Dies deutet auf eine stärkere Schmerzlinderung durch die Blutegeltherapie hin. Die Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs ist ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit der Therapie und hat auch Auswirkungen auf die Kosten der Behandlung. Die Ergebnisse zeigen, dass die Blutegeltherapie eine wirksame Methode zur Reduzierung des Schmerzmittelverbrauchs bei chronischen Schmerzen ist.

Diskussion

Einkordnung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie sind im Kontext der aktuellen Forschung zur Behandlung von chronischen Schmerzen zu sehen. Die Blutegeltherapie hat sich in den letzten Jahren als vielversprechende Methode etabliert, die sowohl wirksam als auch sicher ist. Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei der Reduzierung der Schmerzintensität und der Verbesserung der Funktionsfähigkeit. Die Bewegungstherapie bleibt eine wichtige Säule der Schmerztherapie, jedoch kann die Blutegeltherapie eine wertvolle Ergänzung sein, insbesondere bei Patienten, die keine ausreichende Besserung durch Bewegungstherapie erfahren. Weitere Studien sind erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit und die Kosten der Blutegeltherapie zu verdeutlichen.

Die Blutegeltherapie ist eine traditionelle Methode, die in der modernen Medizin zunehmend an Bedeutung gewinnt. Die Studie zeigt, dass diese Methode bei der Behandlung von chronischen Schmerzen wirksam ist und zu einer Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs führt. Die Blutegeltherapie sollte als Option in der Schmerztherapie betrachtet werden, insbesondere bei Patienten, die keine oder nur geringe Verbesserungen durch Bewegungstherapie erfahren. Die Blutegeltherapie ist eine sichere und wirksame Methode zur Behandlung von chronischen Schmerzen.

TABELLE 3

Mittelwerte ± Standardabweichung des Verlaufs der Zielparameter sowie mittlere Gruppendifferenzen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen; p-Werte des ANCOVA-Modells adjustiert bezüglich Baseline-Wert und Erwartungshaltung (ITT-Auswertung nach Imputation)

	Blutegel (n = 25)			Bewegungstherapie (n = 19)			mittlere Differenz [95%-KI] Tag 28 ± 3	p	mittlere Differenz [95%-KI] Tag 56 ± 5	p
	Tag 0	Tag 28 ± 3	Tag 56 ± 5	Tag 0	Tag 28 ± 3	Tag 56 ± 5				
VAS: Schmerz	61,2 ± 15,6	33,1 ± 22,4	33,2 ± 21,8	61,5 ± 14,7	59,7 ± 16,7	56,9 ± 21,9	↓ 26,6 [-38,5; -14,7]	0,0018	↓ 23,6 [-37,1; -10,2]	0,0568
VAS: globale Beeinträchtigung	59,6 ± 18,0	31,7 ± 23,8	31,0 ± 27,8	54,4 ± 24,5	51,0 ± 17,6	58,4 ± 28,6	↓ 19,3 [-31,9; -6,7]	0,0286	↓ 27,4 [-44,9; -10,0]	0,0592
Roland-Morris Disability Questionnaire	12,6 ± 4,3	6,7 ± 4,7	5,6 ± 4,1	12,2 ± 5,4	11,6 ± 5,4	15,3 ± 8,1	↓ 4,8 [-8,0; -1,7]	0,0045	↓ 9,7 [-13,9; -5,6]	0,0011
Funktionsfragebogen Hannover – Rücken	58,8 ± 16,8	74,7 ± 15,8	75,7 ± 13,9	56,1 ± 16,9	56,9 ± 19,0	51,9 ± 18,6	17,8 [6,9; 28,7]	0,0084	23,8 [13,5; 34,2]	0,0119
SF-36: körperliche Summenskala	33,1 ± 9,7	42,6 ± 8,7	43,3 ± 8,4	33,8 ± 7,1	36,1 ± 9,2	30,5 ± 11,7	6,5 [0,9; 12,0]	0,03	12,9 [6,4; 19,4]	0,0132
SF-36: psychische Summenskala	46,5 ± 9,8	48,1 ± 10,0	50,3 ± 11,3	46,3 ± 12,3	47,9 ± 14,1	45,4 ± 18,6	0,2 [-7,6; 7,9]	0,7804	5,0 [-4,9; 14,9]	0,1373
CES-D	17,1 ± 8,8	13,1 ± 8,6	11,9 ± 10,7	17,6 ± 10,3	17,5 ± 10,9	19,4 ± 16,9	↓ 4,4 [-10,6; 1,7]	0,0429	↓ 7,5 [-16,6; 1,5]	0,1078
SES: affektive Schmerzempfindung	30,5 ± 9,6	22,0 ± 6,7	19,9 ± 5,3	28,6 ± 7,8	24,2 ± 4,9	23,7 ± 6,9	↓ 2,3 [-5,8; 1,2]	0,1419	↓ 3,9 [-7,7; 0,0]	0,1775
SES: sensorische Schmerzempfindung	17,1 ± 5,5	13,7 ± 4,2	12,9 ± 3,1	17,5 ± 4,5	17,1 ± 3,9	17,5 ± 5,9	↓ 3,3 [-5,7; -0,8]	0,0135	↓ 4,6 [-7,7; -1,5]	0,0865

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; ITT, Intention to Treat; KI, Konfidenzintervall; SES, Schmerzempfindungsskala; SF-36, Short-Form-Gesundheitsfragebogen; VAS, visuelle Analogskala

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung mit Blutegeln zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und der globalen Beeinträchtigung führt. Dies ist durch die VAS-Skizzen (Abb. 1) und die Roland-Morris Disability Questionnaire (Abb. 2) verdeutlicht. Zudem wurde eine Verbesserung der körperlichen (Abb. 3) und psychischen (Abb. 4) Funktionsfähigkeit festgestellt. Die CES-D-Skala (Abb. 5) zeigt eine signifikante Reduktion der Depressivität, was durch die SES-Skizzen (Abb. 6) bestätigt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung mit Blutegeln zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und der globalen Beeinträchtigung führt. Dies ist durch die VAS-Skizzen (Abb. 1) und die Roland-Morris Disability Questionnaire (Abb. 2) verdeutlicht. Zudem wurde eine Verbesserung der körperlichen (Abb. 3) und psychischen (Abb. 4) Funktionsfähigkeit festgestellt. Die CES-D-Skala (Abb. 5) zeigt eine signifikante Reduktion der Depressivität, was durch die SES-Skizzen (Abb. 6) bestätigt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Limitationen

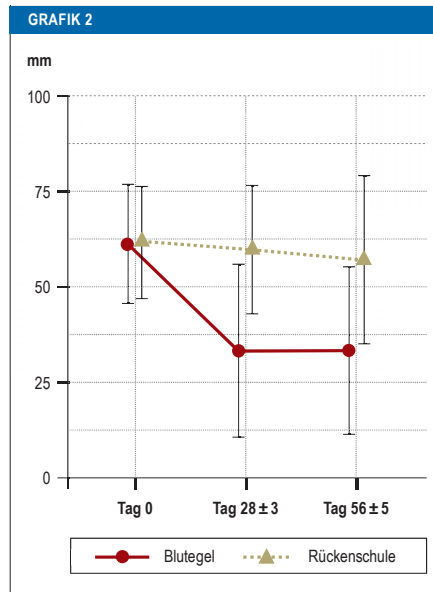
Die Studie weist einige Limitationen auf. Die Stichprobengröße war relativ gering, was die statistische Power einschränkt. Zudem wurde keine Verblindung durchgeführt, was das Risiko von Bias erhöht. Die Kontrollgruppe erhielt keine spezifische Intervention, was die Interpretation der Ergebnisse erschweren könnte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung mit Blutegeln zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und der globalen Beeinträchtigung führt. Dies ist durch die VAS-Skizzen (Abb. 1) und die Roland-Morris Disability Questionnaire (Abb. 2) verdeutlicht. Zudem wurde eine Verbesserung der körperlichen (Abb. 3) und psychischen (Abb. 4) Funktionsfähigkeit festgestellt. Die CES-D-Skala (Abb. 5) zeigt eine signifikante Reduktion der Depressivität, was durch die SES-Skizzen (Abb. 6) bestätigt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

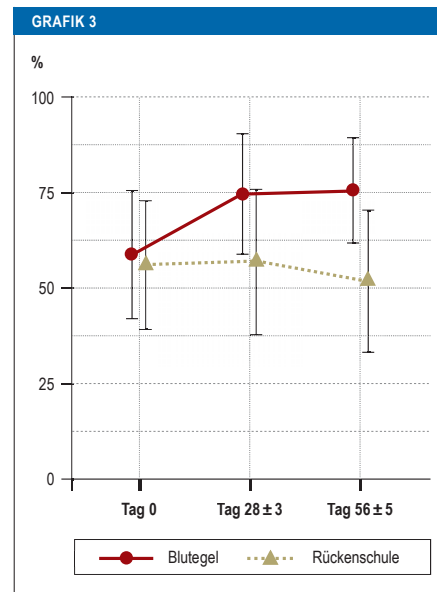
Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung mit Blutegeln zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und der globalen Beeinträchtigung führt. Dies ist durch die VAS-Skizzen (Abb. 1) und die Roland-Morris Disability Questionnaire (Abb. 2) verdeutlicht. Zudem wurde eine Verbesserung der körperlichen (Abb. 3) und psychischen (Abb. 4) Funktionsfähigkeit festgestellt. Die CES-D-Skala (Abb. 5) zeigt eine signifikante Reduktion der Depressivität, was durch die SES-Skizzen (Abb. 6) bestätigt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung mit Blutegeln zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und der globalen Beeinträchtigung führt. Dies ist durch die VAS-Skizzen (Abb. 1) und die Roland-Morris Disability Questionnaire (Abb. 2) verdeutlicht. Zudem wurde eine Verbesserung der körperlichen (Abb. 3) und psychischen (Abb. 4) Funktionsfähigkeit festgestellt. Die CES-D-Skala (Abb. 5) zeigt eine signifikante Reduktion der Depressivität, was durch die SES-Skizzen (Abb. 6) bestätigt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Behandlung mit Blutegeln zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität und der globalen Beeinträchtigung führt. Dies ist durch die VAS-Skizzen (Abb. 1) und die Roland-Morris Disability Questionnaire (Abb. 2) verdeutlicht. Zudem wurde eine Verbesserung der körperlichen (Abb. 3) und psychischen (Abb. 4) Funktionsfähigkeit festgestellt. Die CES-D-Skala (Abb. 5) zeigt eine signifikante Reduktion der Depressivität, was durch die SES-Skizzen (Abb. 6) bestätigt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.



Verlauf des Hauptzielparameters Schmerzstärke (100-mm-VAS). (Hauptzielparameter Tag 28 ± 3; $p = 0,0018$; angegeben in Durchschnitt ± Standardabweichung) VAS, visuelle Analogskala



Verlauf des Nebenzielparameters Alltagsfunktionalität (Funktionsfragebogen Hannover für Rückenschmerzen, FFbH-R; angegeben in % der Funktionskapazität ± Standardabweichung g)

chend durch die hohe Effektgröße der Blutegeltherapie bedingt. Ebenfalls einschränkend muss die hohe Abbruchquote in der Kontrollgruppe mit einem daraus resultierenden unausgewogenen Verhältnis von 25:19 nach Intention-to-Treat-Kriterien auswertbaren Teilnehmern gewertet werden. Eine Modellrechnung der Effektstärken zeigte aber für eine hypothetische ausgeglichene Verteilung von 22:22 keine relevanten Änderungen des Ergebnisses, sodass wir die Aussagekraft der Studie hierdurch nicht wesentlich eingeschränkt sehen. Bezüglich der Schmerzmitteleinnahme unterschieden sich die Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline. Dies könnte auch auf eine verschiedene Schmerzwahrnehmung der Teilnehmer hinweisen, insbesondere da sich die Schmerzmitteleinnahme in der Therapiegruppe deutlich reduzierte. Eine weitere Limitation ist der mögliche Selektionsbias in der vorliegenden Studie, da die Teilnehmer in einem tertiären Studienzentrum rekrutiert wurden.

Hypothesen zum Wirkmechanismus

Mehrere Wirkmechanismen können zur klinischen Verbesserung der Rückenschmerzen durch die Blutegeltherapie beigetragen haben. Im Indikationsbereich der Arthrosen wurden vor allem die im Blutegelspeichel vorhandenen analgetisch/antiinflammatorisch wirksamen Substanzen für die Wirkung verantwortlich gemacht. Allerdings erscheint eine antiinflammatorische Komponente bei chronisch unspezifischen

Rückenschmerzen weniger relevant als bei symptomatischen Arthrosen. Eine analgetische Wirkung der Blutegeltherapie ist auch in anderen klinischen Kontexten beschrieben, kasuistisch sogar beim Tumorschmerz (23). Durch den Blutegelbiss selbst ist, analog zu anderen invasiven Verfahren wie Injektionen oder Akupunktur, eine antinozizeptive Wirkung anzunehmen. Möglicherweise kann auch durch den regionalen Blut- und Lymphverlust mit konsekutiver Entstauung und Verbesserung der Mikrozirkulation ein relaxierender Effekt auf die Muskulatur erzielt werden. Schließlich können die erwähnten unspezifischen (placeboartigen) Wirkungen zum Gesamteffekt beitragen.

Sicherheit

In dieser Studie, wie auch in den früheren Studien im schmerztherapeutischen Indikationsgebiet, kam es zu keinen klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen. Die aus der praktischen Anwendung in der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie wiederholt kasuistisch mitgeteilten Infektionen durch den im Blutegelspeichel vorkommenden Symbionten *Aeromonas hydrophila* (24) wurden im schmerztherapeutischen Indikationsgebiet bislang nicht beobachtet. Allerdings müssen die Patienten auf die auch in dieser Studie beobachteten häufigen unerwünschten Wirkungen des lokalen Juckreizes und die bis zu mehrere Wochen sichtbaren lokalen Rötungen hingewiesen werden.

Nachhaltigkeit

Die Dauer des Therapieeffektes der Blutegelanwendung bei Rückenschmerzen kann aus unseren Daten nicht abgeleitet werden. Beim Anwendungsgebiet der Arthrose werden mittlere Effektdauern von 4–8 Monaten berichtet (25). Grundsätzlich kann eine Blutegeltherapie bei nachlassendem Effekt wiederholt werden, nach eigenen, umfangreichen klinischen Erfahrungen lässt die Wirksamkeit nicht nach. Allerdings ist in Einzelfällen eine zunehmende Allergisierung auf Inhaltsstoffe des Blutegelspeichels möglich, die dann eine langfristige Anwendung ausschließt.

Resümee

Diese erste randomisierte kontrollierte Studie belegt die Wirksamkeit der Blutegeltherapie im Indikationsgebiet der chronischen unspezifischen unteren Rückenschmerzen. Größere randomisierte und Beobachtungsstudien sind notwendig, um die Reproduzierbarkeit der Effekte, die Nebenwirkungen und die Akzeptanz bei weniger selektierten Patienten zu untersuchen. Außerdem sollten die vergleichende Wirksamkeit und die Langzeiteffekte bei wiederholter Behandlung in weiteren klinischen, vorzugsweise multizentrischen Studien evaluiert werden. Sind die Ergebnisse positiv, so sollte die Ausweitung der derzeit nur in der Privaten Krankenversicherung bestehenden Erstattungsfähigkeit auf die Gesetzliche Krankenversicherung diskutiert werden.

Mit Vorlage dieser Studie wurde vor dem Hintergrund früherer Studien ein weiterer deutlicher Hinweis erbracht, dass es sich bei der Blutegeltherapie wahrscheinlich um eine generell wirksame Schmerztherapie für chronische regionale Schmerzsyndrome des Bewegungssystems handelt. Es erscheint als ein möglicher sinnvoller Behandlungsansatz, die ausgeprägt symptomatisch wirksame Blutegeltherapie mit aktivierenden Therapien zu kombinieren.

Danksagung

Wir bedanken uns bei der Karl und Veronika Carstens Stiftung und der Biebertaler Blutegelzucht für die partielle finanzielle Unterstützung sowie Evelyn Hoff für die Koordination und Studienbetreuung im Studienzentrum KPW Garbsen.

Interessenkonflikt

Herr Hohmann referiert regelmäßig auf Fortbildungen zur Blutegeltherapie in Zusammenarbeit mit der Biebertaler Blutegelzucht GmbH und erhält dafür ein Honorar. Für die Ausbildung von Therapeuten für die Blutegeltherapie bekam er Reise- und Übernachtungskosten erstattet.

Prof. Michalsen erhielt Studienunterstützung (Drittmittel) von der Biebertaler Blutegelzucht. Die Biebertaler Blutegelzucht GmbH unterstützte die Studie durch Sachmittel (Bereitstellung der Blutegel) und die Übernahme der behördlichen Studiengebühren, Kosten der Probandenversicherung sowie anteilige Deckung der Personalkosten für zwei Monate (Studienarzt).

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Bereitstellung der Daten dieser Studie

Die Autoren sind bereit, die dieser Studie zugrundeliegenden Daten zu wissenschaftlichen Zwecken mit anderen Forschern zu teilen.

Manuskriptdaten

eingereicht: 3. 1. 2018, revidierte Fassung angenommen: 20. 7. 2018

Kernaussagen

- ▮ Eine einmalige Behandlung mit vier bis sieben Blutegeln am unteren Rücken bewirkte eine signifikante Verringerung der chronischen unteren Rückenschmerzen auf der 100-mm-VAS im Vergleich zur Kontrollgruppe mit vier Stunden Physiotherapie nach vier Wochen.
- ▮ Die Blutegeltherapie verbesserte signifikant schmerzbedingte Einschränkungen, die Funktionalität sowie die körperliche Lebensqualität während des Studienzeitraums von acht Wochen.
- ▮ Die Erwartungshaltung der Teilnehmer zeigte bei fehlender Verblindbarkeit der Therapie keine signifikante Auswirkung auf die Ergebnisse.
- ▮ Für beide Gruppen wurden nur geringfügige Nebenwirkungen erfasst.
- ▮ Blutegeltherapie kann als mögliche ergänzende Therapieoption im Management des chronischen unteren Rückenschmerzes eingesetzt werden.

Literatur

1. Murray CJL, Lopez AD: Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 448–57.
2. Shemery ST, Pfefferle KJ, Gradsar IM: Modifiable risk factors in patients with low back pain. *Orthopedics* 2016; 39: e413–6.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1, 2017.
4. Clauw DJ: Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 6–19.
5. Casser HR, Seddigh S, Rauschmann M: Acute lumbar back pain—investigation, differential diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 223–34.
6. Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pflingsten M, Schorr SG: Clinical practice guideline: non-specific low back pain. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 883–90.
7. Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE: Historical article: Hirudo medicinalis: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42: 133–7.
8. Koeppen D, Aurich M, Rampp T: Medicinal leech therapy in pain syndromes: a narrative review. *Wien Med Wochenschr* 2013; 164: 95–102.
9. Bäckker M, Lütke R, Afra D, et al.: Effectiveness of leech therapy in chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2011; 27: 442–7.
10. Michalsen A, Lütke R, Cesur O, et al.: Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial. *Pain* 2008; 137: 452–59.
11. Lauche R, Cramer H, Langhorst J, Dobos G: A systematic review and meta-analysis of medical leech therapy for osteoarthritis of the knee. *Clin J Pain* 2014; 30: 63–72.
12. Baskova IP, Zavalova LL, Basanova AV, Moshkovskii SA, Zgoda VG: Protein profiling of the medicinal leech salivary gland secretion by proteomic analytical methods. *Biochemistry (Mosc)* 2004; 69: 770–5.
13. Hildebrandt JP, Lemke S: Small bite, large impact—saliva and salivary molecules in the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Naturwissenschaften* 2011; 98: 995–1008.
14. Exner V, Keel P: Measuring disability of patients with low-back pain—validation of a German version of the Roland & Morris disability questionnaire. *Schmerz* 2000; 14: 392–400.
15. Klasen BW, Hallner D, Schaub C, Willburger R, Hasenbring M: Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psychosoc Med* 2004; 1: Doc07.
16. Bullinger M: German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1359–66.
17. Gerbershagen HU, Kohlmann T: Die deutsche Fassung der „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)“. Übersetzung und psychometrische Validierung. Lübeck/Mainz 2000.

18. Geissner E: Die Schmerz-Empfindungs-Skala (SES). Göttingen: Hogrefe 1996.

19. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514–30.

20. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM: Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 12; 1: CD010671.

21. Andereya S, Stanzel S, Maus U, et al.: Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis: a randomized study. *Acta Orthop* 2008; 79: 235–43.

22. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, et al.: Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci US A* 2012; 109: 15959–64.

23. Kalender ME, Comez G, Sevinc A, Dirier A, Camci C: Leech therapy for symptomatic relief of cancer pain. *Pain Med* 2010; 11: 443–5.

24. Whitaker IS, Oboumarzouk O, Rozen WM, et al.: The efficacy of medicinal leeches in plastic and reconstructive surgery: a systematic review of 277 reported clinical cases. *Microsurgery* 2012; 32: 240–50.

25. Michalsen A, Roth M, Dobos G: Medicinal leech therapy. Stuttgart, New York: Thieme 2007.

26. O'Brien PC, Fleming TR: A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549–56.

27. Wassmer G: Planning and analyzing adaptive group sequential survival trials. *Biometrical J* 2006; 48: 714–29.

28. Michalsen A, Klotz S, Lütke R, Moebus S, Spahn G, Dobos GJ: Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 724–30.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Andreas Michalsen
 Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Naturheilkunde
 Immanuel Krankenhaus
 Königstraße 63, 14109 Berlin
 a.michalsen@immanuel.de

Zitierweise
 Hohmann CD, Stange R, Steckhan N, Robens S, Ostermann T, Paetow A, Michalsen A: The effectiveness of leech therapy in chronic low back pain—a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 785–92. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0785

Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eMethodenteil, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/18m0785 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Diagnose: Splenose

Bei einem 43-jährigen Patienten mit der Erstdiagnose eines in der Endoskopie bioptisch gesicherten Rektumkarzinoms (nach MRT-Kriterien T3c) mit Lymphknotenmetastasen (Abbildung a) zeigten sich in der Ausbreitungsdiagnostik (Computertomografie von Thorax und Abdomen sowie Magnetresonanztomografie des kleinen Beckens) zahlreiche weitere, im gesamten Abdomen verteilte knötige Herdbefunde. Anamnestisch gab der Patient an, vor 27 Jahren ein Bauchtrauma mit Milzruptur und Splenektomie erlitten zu haben. Zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung einer möglichen Peritonealkarzinose

von einer Splenose wurde mit Tc99m-markierten hitzealterierten Erythrozyten eine Milzszintigrafie durchgeführt (Abbildung b). Die hitzealterierten markierten Erythrozyten reichern sich im Rahmen der Erythrozytenmauserung in Milz- und Lebergewebe an. Die Verdachtsdiagnose einer sekundären Splenose konnte in der Szintigrafie bestätigt werden. Die Häufigkeit einer intraabdominalen Autotransplantation von Milzgewebe nach Milzruptur und posttraumatischer Splenektomie wird in der Literatur mit 65–80 % angegeben. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und einem Re-Staging war bei dem Patienten eine chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms geplant.

Dr. med. Christoph Erxleben, Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin-Franklin, christoph.erxleben@charite.de

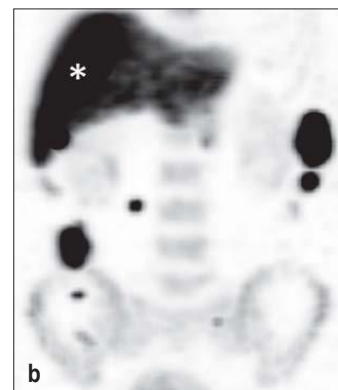
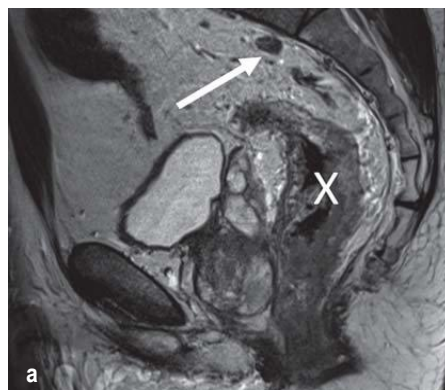
Dr. med. Roland Scherer, Zentrum für Darm- und Beckenbodenchirurgie, Krankenhaus Waldfriede, Berlin

PD Dr. med. Thomas Elgeti, Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin-Franklin, Klinik für Nuklearmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Erxleben C, Scherer R, Elgeti T: Diagnosis: splenosis. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 792. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0792

Vergrößerte Abbildung und englische Übersetzung unter: www.aerzteblatt.de



a) Magnetresonanztomografie (MRT) des kleinen Beckens in Sagittalebene: X, Rektumkarzinom; Pfeil, Lymphknotenmetastase
 b) Maximumintensitätsprojektion der Milz-Szintigrafie in Koronarebene: zahlreiche abdominale „Hotspots“ mit physiologischer Darstellung der Leber (*); In der Bildfusion (nicht dargestellt) der Einzelschichten aus SPECT und MRT stellen sich die abdominalen Milzherde als Hotspots dar.

Zusatzmaterial zu:

Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen

Eine randomisierte kontrollierte Studie

Christoph-Daniel Hohmann, Rainer Stange, Niko Steckhan, Sibylle Robens, Thomas Ostermann, Arion Paetow, Andreas Michalsen

Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 785–92. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0785

eMETHODENTEIL

Methode

Studiendesign

Die Studie wurde im Sinne eines „proof of concept“ als bizenrische, offene, nichtverblindete, randomisierte kontrollierte klinische Studie und formal als Arzneimittelstudie gemäß den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) konzipiert und durchgeführt. Es wurden die Genehmigungen der Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM) sowie der zuständigen Ethikkommission (Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin) eingeholt. Die Studie wurde unter der EudraCT-Nummer 2011–004393–28 (EudraCT, European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) sowie beim Deutschen Register Klinischer Studien (Registrierungsnummer DRKS00004871) registriert.

Studienteilnehmer

Die Anwerbung der Studienteilnehmer erfolgte durch Inserate und über die Auslage von Informationsmaterial und Flyern. Interessierte wurde im Rahmen eines Telefonscreenings von Mitarbeitern des Studienzentrums befragt und nach Vorauswahl (orientierende Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien mittels festgelegtem Frageprotokoll) zur studienärztlichen Untersuchung ins Studienzentrum eingeladen. Waren die Teilnehmer gemäß Ein- und Ausschlusskriterien geeignet, wurden sie umfänglich schriftlich sowie mündlich über die Studie informiert. Alle Studienteilnehmer unterzeichneten eine schriftliche Einwilligung („informed consent“).

Mit Studieneinschluss erklärten sich die Teilnehmer bereit, alle laufenden Therapien und regelmäßigen körperlichen Aktivitäten unverändert fortzusetzen und neue Therapieinterventionen nur im akuten Bedarfsfall und nach Rücksprache mit dem Studienzentrum zu beginnen.

Einschlusskriterien

- männliche/weibliche Patienten im Alter von 18–70 Jahren
- vorbestehende und fachärztlich (Orthopädie, Neurologie, Schmerztherapie) gesicherte Diagnose eines chronischen unspezifischen Lendenwirbelsäulen-Syndroms (chronische untere Rückenschmerzen) seit > 3 Monaten
- durchschnittliche initiale Schmerzintensität ≥ 40 mm auf der Visuellen Analogskala (VAS) von 0–100 mm und Schmerzen an mindestens vier von sieben Wochentagen in den letzten drei Monaten

Ausschlusskriterien

- bestehende medikamentöse Antikoagulation
- Hämophilie
- Anämie oder bekannte Störung der Erythropoese
- erosive Gastritis, gastrointestinale Blutung oder Ulcus ventriculi in den letzten drei Monaten
- medikamentöse Immunsuppression, ausgeprägte allergische Diathese
- regelmäßige Einnahme von Opioidanalgetika
- anamnestic Wundheilungsstörungen oder Keloidbildung
- invasive Behandlungen an der Wirbelsäule innerhalb der letzten sechs Wochen oder geplant innerhalb der nächsten acht Wochen
- Bandscheibenvorfall innerhalb der letzten drei Monate
- schwere Komorbidität
- Schwangerschaft, Stillzeit
- vorbekannte Diagnose einer somatoformen Schmerzkrankung

- rheumatoide Arthritis, Spondylarthropathie beziehungsweise weitere entzündliche Gelenkerkrankungen
- zuvor erfolgte Blutegelbehandlung des Rückens
- laufendes Rentenverfahren wegen Rückenbeschwerden

Randomisierung

Eingeschlossene Teilnehmer wurden mittels Blockrandomisierung (Blocklänge 11) im Verhältnis 1:1 einer Blutegeltherapie- und einer Bewegungsgruppe zugewiesen. Ein unabhängiger Biometriker erstellte die Randomisierungsliste mithilfe des Zufallszahlengenerators „ranuni“ (SAS®). Anhand dieser Liste wurden von einer nicht an der Studie beteiligten Assistentin versiegelte, blickdichte Umschläge, welche die Zuordnung enthielten und mit der fortlaufenden Teilnehmernummer versehen waren, erstellt. Nach Abschluss der Einschlussuntersuchung wurden die Umschläge geöffnet und die Teilnehmer entsprechend den Gruppen zugeordnet.

Interventionen

Blutegel: Die Blutegeltherapie wurde einmalig mittels einer lokalen Applikation von vier bis sieben Blutegeln 3–15 cm paravertebral in Höhe der Wirbelkörper L1 bis S3 durchgeführt. Die Blutegel wurden bevorzugt an druckschmerzhaften Schmerz-Maximalpunkten sowie an Zonen verhärteten und/oder geschwollenen Bindegewebes nach sorgfältiger Untersuchung des Studienarztes angesetzt. Hierbei wurde ein Mindestabstand von 5 cm in allen Richtungen zwischen zwei Egel beziehungsweise eine maximale Anzahl von vier Egel/dm² eingehalten. Die Anzahl der verwendeten Egel richtete sich nach der realen Größe des unteren Rückens und der Anzahl und dem Ausmaß der als behandlungsbedürftig eingestuften Areale.

Für die jetzige Studie wurden in Übereinstimmung mit Auflagen des BfArM ausschließlich die oben genannten in Deutschland hergestellten Zuchtegel verwendet. Im Zuchtbetrieb ist deren Haltung vor der Anwendung GMP-konform und artgerecht. Nach erfolgter Therapie besteht die Möglichkeit der Rücksendung der Blutegel an die Zucht, wo sie dann in einem separierten Betriebsbereich weiter artgerecht gehalten werden („Rentnerreich“).

Rückenschule/Bewegungstherapie: Die Kontrollbehandlung bestand aus einer vierwöchigen Bewegungstherapie einmal wöchentlich über 60 Minuten. Diese beinhaltete aerobes Training mittels „Nordic Walking“ sowie gemischte Rückengymnastikübungen in kleinen Gruppen unter Anleitung eines Physiotherapeuten.

Beide Gruppen erhielten darüber hinaus eine eingeführte Broschüre über das Verhalten bei chronischen unteren Rückenschmerzen („Rückenschule“ der Techniker Krankenkasse).

Zielparameter

Die Zielparameter wurden zu Beginn (Baseline), nach 28 ± 3 Tagen (Visite 1 [V1]) und nach 56 ± 5 Tagen (Visite 2 [V2]) erhoben. Hauptzielparameter war die absolute Veränderung der durchschnittlichen Rückenschmerzintensität während der vergangenen Woche (100-mm-VAS) nach 28 Tagen.

Als sekundäre Zielparameter wurden für beide Studienzeitpunkte definiert:

- durchschnittliche globale Beeinträchtigung durch Rückenschmerzen während der vergangenen Woche (100-mm-VAS)
- Intensität/Frequenz analgetischer Dauer- und Bedarfsmedikation (Tagebuch)
- Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (14)
- Funktionsfragebogen Hannover Rückenschmerz (FFbH-R) (15)
- Short-Form-Gesundheitsfragebogen (SF-36) zur Erhebung der allgemeinen Lebensqualität (16)
- Stimmungslage, Depression (mittels Center for Epidemiological Studies Depression Scale [CES-D]) (17)
- affektive und sensorische Schmerzwahrnehmung (mittels Schmerzempfindungsskala [SES]) (18)
- durchschnittlicher Rückenschmerz während der vergangenen Woche (100-mm-VAS) zum Zeitpunkt V2.

Die Erwartungshaltung der Teilnehmer bezüglich der geplanten Intervention wurde unmittelbar zu Studienbeginn auf einer fünfstufigen Likert-Skala erfasst. Die Verträglichkeit beziehungsweise Sicherheit wurde anhand der Abfrage unerwünschter Ereignisse bei den Studienvisiten ermittelt. RMDQ und FFbH-R gelten als bester Standard für Patientenfragebogeninventare, welche die durch Rückenschmerzen bedingten Einschränkungen im Alltag objektiviert erfassen. In den Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) wird die Bedeutung von depressiven Co-Faktoren hervorgehoben, daher haben wir diese ebenfalls erfasst, um einen etwaigen Studien-/Placebo-Effekt auf die Stimmungslage und somit indirekt auf das Schmerzniveau zu ermitteln. Zur Abschätzung des Chronifizierungsgrades und der „Schmerzkarriere“ wurde das Mainz Pain Staging System (MPSS) nach Gerbershagen Stadien I–III als Index eingesetzt. Die Verträglichkeit beziehungsweise Sicherheit wurde anhand der Abfrage unerwünschter Ereignisse bei den Studienvisiten erfasst.

Stichprobenkalkulation und statistische Auswertung

Zur Bestimmung des Stichprobenumfangs bei geplanter Zwischenanalyse wurde das gruppensequenzielle Studiendesign nach O'Brien-Fleming (26, 27) mit dem Softwareprogramm Addplan angewendet. Um bei einem einseitigen Niveau von $\alpha = 2,5\%$ und einer Power von 84% eine Effektstärke $\geq 0,75$ nachweisen zu können, ergab sich ein Gesamtstichprobenumfang von 66 Teilnehmern (33 pro Gruppe). Eine Effektgröße von mindestens 0,75 entsprach der Annahme, dass sich der VAS-Schmerzscore bei einer Standardabweichung (SD) von 18 mm in der Blutegelgruppe um 24 mm und in der Kontrollgruppe um 10 mm verringert. Eine entsprechende durchschnittliche Schmerzreduktion von 10 mm (SD = 18) wurde in der Gonarthrose-Studie von Michalsen et al. (28) unter der Kontrolltherapie mit topischem Diclofenac beobachtet, während sich bei der Blutegeltherapie eine Schmerzreduktion von 34 mm (SD = 19) zeigte. Somit ist die Annahme einer Schmerzreduktion von 24 mm als eher konservativ zu betrachten.

Zur Interimsanalyse nach 44 Patienten wurde der Studienverlauf mithilfe des einseitigen gruppensequenziellen Verfahrens folgendermaßen definiert:

- falls $p < 0,0071$: Beendigung der Studie mit positivem Ergebnis.
- falls $p \geq 0,5$: Beendigung der Studie mit negativem Ergebnis. Es kann davon ausgegangen werden, dass auch eine Stichprobenerhöhung nicht zu einem positiven Ergebnis führt.
- falls $0,0071 \leq p < 0,5$: Weiterführung der Studie mit 66 Teilnehmern und Beendigung der Studie mit positivem Ergebnis, falls $p < 0,02261$.

Dieser Test hält das multiple einseitige Niveau von $\leq 2,5\%$ beziehungsweise das zweiseitige Niveau von $\leq 5\%$ ein.

Die Auswertung der erhobenen Zielparameter erfolgte im Rahmen der „intention-to-treat“ Methode. Fehlende Werte wurden durch Imputieren mit Korrelationsmodellen nach der Markov-Chain-Monte-Carlo Methode ersetzt. Es wurden keine Restriktionen für den Wertebereich der imputierten Ergebnisse angelegt. Über die Prozedur PROC MI wurden 50 verschiedene, vollständige Datensätze erzeugt (29).

An das Hauptzielkriterium VAS-Schmerzreduktion wurde ein univariates Kovarianzanalysemodell (ANCOVA) im Rahmen des allgemeinen linearen Modells (SAS-Prozedur PROC GLM) angelegt, in dem der Zielparameter als Funktion der Gruppenzugehörigkeit (klassierter, fixer Faktor auf zwei Stufen), des Baselinewerts (lineare, fixe Kovariate) und der Erwartungshaltung des Teilnehmers (ordinaler, fixer Faktor auf 5 Stufen) modelliert wurde.

Die Auswertung der Nebenzielkriterien erfolgte analog zum Hauptzielkriterium mit einer ANCOVA im allgemeinen linearen Modell unter Berücksichtigung von Baselinewert und Erwartungshaltung. Regressionskoeffizienten mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten wurden berechnet.

Die behördliche Genehmigung zur Studiendurchführung wurde am 12.7.2012 erteilt. Der erste Patientenein-schluss erfolgte 5/2013, das letzte Follow-Up 2/2016.

eTABELLE 1

Deskriptive Kenngrößen ohne Imputation, Anzahl Probanden ohne fehlende Werte (n), Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) an Baseline-Visite (B), Visite 1 (V1) und Visite 2 (V2)

Variable	Visite	Blutegel			Physiotherapie		
		n	M	SD	n	M	SD
Erwartungshaltung	B	25	4,00	0,71	17	3,53	1,01
100-mm-VAS: Schmerz	B	25	61,23	15,60	19	61,55	14,76
	V1	24	33,74	22,71	17	60,44	17,52
	V2	23	31,62	21,52	15	53,47	23,19
100-mm-VAS: Beeinträchtigung	B	25	59,66	17,98	19	54,41	24,46
	V1	24	32,67	23,90	17	50,77	18,42
	V2	23	26,41	22,67	15	50,21	25,55
Roland-Morris Disability Score	B	25	12,60	4,28	19	12,16	4,39
	V1	24	6,83	4,74	17	11,59	4,80
	V2	23	5,09	3,76	15	12,60	5,12
FFbH-R: Funktionskapazität in %	B	25	58,83	16,77	19	56,14	16,92
	V1	24	74,20	15,90	17	56,37	19,04
	V2	23	76,05	14,46	15	53,33	18,31
SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit	B	25	52,60	23,98	19	53,68	22,52
	V1	24	72,50	18,00	17	56,47	21,34
	V2	23	76,67	17,39	14	52,38	21,57
SF-36: körperliche Rollenfunktion	B	25	28,00	39,74	19	30,26	32,89
	V1	24	63,54	38,99	17	51,47	43,72
	V2	23	78,26	33,12	13	57,69	41,31
SF-36: emotionale Rollenfunktion	B	22	54,55	45,48	19	59,65	42,42
	V1	24	70,83	37,19	17	72,55	39,50
	V2	23	81,16	37,37	14	78,57	38,36
SF-36: soziale Funktionsfähigkeit	B	25	71,00	22,74	19	64,47	25,77
	V1	24	75,52	21,64	17	72,06	24,82
	V2	23	84,78	18,06	15	75,83	25,21
SF-36: psychisches Wohlbefinden	B	25	60,64	17,46	19	63,16	18,45
	V1	24	72,83	14,78	17	67,76	21,28
	V2	23	75,30	14,65	15	69,87	20,78
SF-36: körperliche Schmerzen	B	25	30,24	15,03	19	35,11	12,74
	V1	24	56,21	19,48	17	39,76	15,13
	V2	23	58,65	20,40	15	35,73	17,99
SF-36: Vitalität	B	25	41,80	18,65	19	41,58	16,50
	V1	24	52,50	21,32	17	44,71	17,81
	V2	23	57,39	15,58	15	49,67	17,97
SF-36: allgemeine Gesundheitswahrnehmung	B	25	52,40	20,71	19	54,37	20,63
	V1	24	59,00	18,99	17	54,88	21,21
	V2	23	59,51	14,91	15	54,72	23,27
SF-36: Gesundheitsveränderung (nur bei dieser SF-36-Variablen ist weniger besser)	B	25	3,24	0,78	19	3,32	0,89
	V1	24	2,79	0,93	17	3,00	0,61
	V2	22	2,50	0,91	14	3,14	0,77

SF-36: körperliche Summenskala	B	22	33,80	9,70	19	33,83	7,08
	V1	24	42,47	8,81	17	35,94	9,68
	V2	23	44,29	8,06	13	33,97	8,59
SF-36: psychische Summenskala (größer = besser)	B	22	45,97	10,29	19	46,27	12,26
	V1	24	48,90	9,21	17	49,23	13,04
	V2	23	51,53	9,16	13	51,41	12,77
CES-D: Depression Summenscore (kleiner = besser)	B	25	17,08	8,81	19	17,58	10,26
	V1	24	12,29	7,78	17	16,59	10,14
	V2	23	10,83	8,38	15	12,87	7,63
SES: affektive Schmerzempfindung (größer = schlechter)	B	25	30,50	9,58	19	28,58	7,78
	V1	23	21,98	6,93	17	24,02	4,88
	V2	23	19,50	5,17	15	24,19	6,86
SES: sensorische Schmerzempfindung (größer = schlechter)	B	24	17,09	5,56	18	17,56	4,6
	V1	23	13,48	4,24	17	16,53	3,59
	V2	23	12,45	2,76	15	16,05	5,43

CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; FFbH-R, Funktionsfragebogen Hannover Rückenschmerz;
SES, Schmerzempfindungsskala; SF-36, Short Form Health 36; VAS, Visuelle Analogskala

eTABELLE 2

Deskriptive Kenngrößen nach der Imputation, Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) an Baseline-Visite (B), Visite 1 (V1) und Visite 2 (V2)(V1) und Visite 2 (V2)

		Blutegel (n = 25)		Physiotherapie (n = 19)	
		M	SD	M	SD
Erwartungshaltung	B	4,00	0,71	3,57	1,06
100-mm-VAS: Schmerz	B	61,23	15,60	61,55	14,76
	V1	33,14	22,43	59,75	16,66
	V2	33,21	21,79	56,85	21,85
100-mm-VAS: Beeinträchtigung	B	59,66	17,98	54,41	24,46
	V1	31,75	23,84	51,04	17,63
	V2	30,98	27,81	58,42	28,62
Roland-Morris Disability Score	B	12,60	4,28	12,16	4,39
	V1	6,72	4,68	11,56	5,44
	V2	5,58	4,09	15,30	8,05
FFbH-R: Funktionskapazität	B	58,83	16,77	56,14	16,92
	V1	74,72	15,79	56,92	18,96
	V2	75,71	13,94	51,88	18,58
SF-36: körperliche Funktionsfähigkeit	B	52,60	23,98	53,68	22,52
	V1	72,32	17,64	56,15	20,31
	V2	75,03	17,60	44,21	25,58
SF-36: körperliche Rollenfunktion	B	28,00	39,74	30,26	32,89
	V1	62,18	38,78	48,86	46,72
	V2	71,52	41,36	4,70	112,34
SF-36: emotionale Rollenfunktion	B	56,84	45,69	59,65	42,42
	V1	68,60	38,07	68,69	43,19
	V2	75,63	43,79	39,29	84,92
SF-36: soziale Funktionsfähigkeit	B	71,00	22,74	64,47	25,77
	V1	74,62	21,66	69,81	28,65
	V2	83,46	19,31	72,99	31,15
SF-36: psychisches Wohlbefinden	B	60,64	17,46	63,16	18,45
	V1	71,25	16,50	65,52	22,57
	V2	73,29	18,00	61,91	30,42
SF-36: körperliche Schmerzen	B	30,24	15,03	35,11	12,74
	V1	56,31	19,07	39,68	15,07
	V2	56,76	20,92	29,91	28,85
SF-36: Vitalität	B	41,80	18,65	41,58	16,50
	V1	51,74	21,21	43,99	17,23
	V2	55,40	16,57	43,94	22,80
SF-36: allgemeine Gesundheitswahrnehmung	B	52,40	20,71	54,37	20,63
	V1	58,95	18,60	55,41	20,09
	V2	57,12	16,56	55,41	28,37
SF-36: Gesundheitsveränderung (nur bei dieser SF-36-Variablen ist weniger besser)	B	3,24	0,78	3,32	0,89
	V1	2,80	0,91	3,03	0,62
	V2	2,60	0,92	3,72	1,41
SF-36: körperliche Summenskala	B	33,04	9,65	33,83	7,08
	V1	42,62	8,66	36,17	9,25
	V2	43,34	8,42	30,46	11,71
SF-36: psychische Summenskala (größer = besser)	B	46,50	9,84	46,27	12,26
	V1	48,05	9,97	47,89	14,06
	V2	50,36	11,29	45,36	18,61
CES-D: Depression Summenscore	B	17,08	8,81	17,58	10,26

CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; FFbH-R, Funktionsfragebogen Hannover Rückenschmerz;
SF-36, Short Form Health 36; VAS, Visuelle Analogskala

eTABELLE 3

Effektstärken (Hedges g)

	Visite 1 (Tag 28 ± 3)		Visite 2 (Tag 56 ± 5)	
	mittlere Differenz Blutegel – Bewegungs- therapie	Effektstärke n1 = 25 n2 = 19	mittlere Differenz Blutegel – Bewegungs- therapie	Effektstärke n1 = 25 n2 = 19
100-mm-VAS: Schmerz	-26,61	-1,30	-23,65	-1,06
100-mm-VAS: globale Beeinträchtigung	-19,29	-0,89	-27,44	-0,96
Roland-Morris Disability Questionnaire	-4,83	-0,95	-9,73	-1,56
Funktionsfragebogen Hannover – Rücken	17,80	1,02	23,83	1,45
SF-36: körperliche Summenskala	6,45	0,71	12,89	1,27
SF-36: psychische Summenskala	0,16	0,01	4,99	0,33
CES-D	-4,44	-0,45	-7,52	-0,54
SES: affektive Schmerzwarnnehmung	-2,26	-0,37	-3,87	-0,63
SES: sensorische Schmerzwarnnehmung	-3,29	-0,80	-4,62	-1,00

CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; SES, Schmerzempfindungsskala; SF-36, Short Form Health 36; VAS, Visuelle Analogskala

13 Lebenslauf

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

14 Publikationsliste

Hohmann, C. Punica granatum – Kult (ur) pflanze mit antineoplastischem Potenzial. *Z Phyther.* **3**, 4–7 (2013).

Hohmann, C. D., Cramer, H., Michalsen, A., Kessler, C., Steckhan, N., Choi, K. and Dobos, G. (2015) 'Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis.', *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, **22**(6), pp. 631–40. doi: 10.1016/j.phymed.2015.03.019.

Lauche, R., Hohmann, C.-D., Cramer, H. and Michalsen, A. (2018) 'Blutegel und Schröpfen in der Behandlung symptomatischer Arthrosen und chronischer Schmerzen', *Arthritis und Rheuma*, **35**(05), pp. 281–288. doi: 10.1055/s-0037-1618384.

Hohmann, C. & Uehleke, B. Phytotherapeutische Externa in der Kopfschmerzbehandlung. 5–10 (2016).

Steckhan, N., Hohmann, C.-D., Kessler, C., Dobos, G., Michalsen, A. and Cramer, H. (2016) 'Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis.', *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, **32**(3), pp. 338–48. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.010.

Hohmann, C.-D., Stange, R., Steckhan, N., Robens, S., Ostermann, T., Paetow, A. and Michalsen, A. (2018) 'Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen', *Dtsch Arztebl International*, **115**(47), pp. 785–792. doi: 10.3238/arztebl.2018.0785.

15 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinen Mentor_innen für Ihre stete Unterstützung und persönlichen Beistand, das mir anvertraute Wissen und vermittelte Können in Medizin und Wissenschaft sowie für die Einblicke in die Art und Weise, wie sie das Leben betrachten und gestalten.

Andreas Michalsen

Rainer Stange

Beate Stock-Schröer

Jörg Jungmayr

Klaus Krämer

Dieter Jarzombek

Ich bedanke mich bei der Karl und Veronika Carstens Stiftung und der Biebertaler Blutegelezucht für die partiale finanzielle Unterstützung.

Ich bedanke mich bei Evelyn Hoff, Stefan Dahse und Arion Paetow für die Studiendurchführung im Studienzentrum KPW Garbsen.