

Originalarbeit

Wirksamkeit der Bluteigeltherapie 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 Bluteigeltherapie verfügt über Wirksamkeitsnachweise bei einzelnen chronischen muskuloskelettalen Schmerzsyndromen. Empirisch werden Bluteigel auch häufig bei chronischen unteren Rückenschmerzen eingesetzt, Daten aus klinischen Studien fehlten indes bislang. Wir führten daher eine erste randomisierte Studie zur Bluteigeltherapie bei chronischen unteren Rückenschmerzen durch.

Methode: Patienten mit chronischem unteren Rückenschmerz wurden nach Randomisierung einer einmaligen lokalen Therapie mit 4–7 Bluteigeln 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 ± 15,6 auf 33,1 ± 22,4 am Tag 28 in der Bluteigelgruppe (n = 25) beziehungsweise von 61,6 ± 14,8 auf 59,8 ± 16,7 in der Bewegungstherapiegruppe (n = 19) (Gruppendifferenz -25,2; 95%-Konfidenzintervall: [-41,0; -9,45]; p = 0,0018). Signifikante Effekte zugunsten der Bluteigelgruppe zeigten sich auch zu beiden Zeitpunkten bei der körperlichen Einschränkung und Funktion sowie der körperlichen Lebensqualität. Die Erwartungshaltung in der Bluteigelgruppe war höher, beeinflusste aber die Ergebnisse nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Eine einmalige Behandlung mit Bluteigeln 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 Verblindung und die relativ kleine Patientenzahl. Die Bluteigeltherapie erscheint als eine wirksame Methode in der Behandlung chronischer unterer Rückenschmerzen.

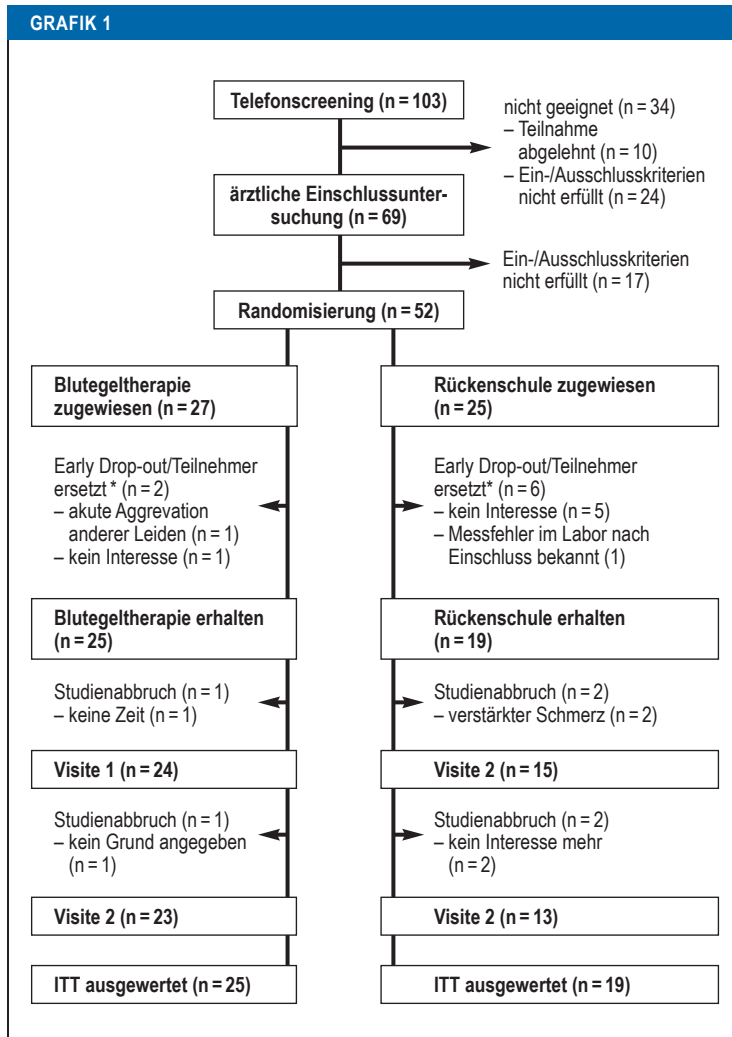
Zitierweise

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 indizierten 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 Bluteigeltherapie 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 Bluteigel 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 Monatshöchstosis) |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------|--|
| 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 Monatshöchstosis 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

Um einem Bias durch Medikationswechsel 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 monatliche Höchstdosis umgerechnet. In der Studie wurden die einzelnen Schmerzmitteleinnahmen summarisch für die vier Wochen vor Baseline sowie per Tagebuch die Einnahmen des ersten (V1) und des zweiten 4-Wochen-Intervalls (V2) erfasst. Diese sind hier als Prozentwert bezogen auf die Monatshöchstosis angegeben. Die errechnete Monatshöchstosis 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/Tag), Acetylsalicylsäure 84 000 mg/Monat (3 000 mg/Tag), Naproxen 35 000 mg (1 250 mg/Tag).

Eine ausführliche Darstellung der Methode kann dem *eMethodenteil* entnommen werden.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 103 Teilnehmer kontaktiert. Davon erfüllten 34 entweder die Einschlusskriterien nicht oder hatten kein ausreichendes Interesse an der Studie. 69 Teilnehmer wurden durch den Studienarzt untersucht; davon konnten 17 nicht in die Studie aufgenommen werden. Nach Randomisierung und vor der ersten Datenerhebung schieden insgesamt acht Teilnehmer aus und wurden durch neue ersetzt

(*Grafik 1*). Die Erwartungshaltung vor Therapiebeginn war in der Blutegeltherapiegruppe höher als in der Kontrollgruppe. In der ANCOVA-Analyse des Hauptzielkriteriums konnte aber keine signifikante Beeinflussung des Ergebnisses durch die Erwartungshaltung der Studienteilnehmer gezeigt werden (mittlere Differenz 3,11; 95%-Konfidenzintervall: [-12,1; 5,9]; p = 0,4969). Dies traf auch für alle Nebenzielkriterien zu.

Die mittlere Schmerzstärke lag bei 61,2 ± 15,6 (Blutegel) beziehungsweise 61,6 ± 14,7 (Bewegungstherapie) auf der 100-mm-VAS. Die durchschnittliche Einnahme von analgetischer Medikation in Prozent der monatlichen Höchstdosis betrug vor Studienbeginn 6,40 % beziehungsweise 11,88 % (*Tabelle 1*). Vor Studienbeginn und bedingt durch die untersuchte Erkrankung erhielten außer Schmerzmedikation (100 %) 100/91 % (Intervention/Vergleich) mindestens einmal Physiotherapie, 82/73 % Massagen, 53/91 % Akupunktur und 53/45 % eine Rehabilitationsmaßnahme (*Tabelle 2*).

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 sequenziellen Studiendesigns vorgenommen und die Studie bei einem signifikanten p-Wert von 0,0018 für das primäre Zielkriterium mit positivem Ergebnis beendet (*Tabelle 3*).

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/%) | 7/28 | 4/21 |
| MPSS-Stadium II (n/%) | 13/52 | 11/57 |
| MPSS-Stadium III (n/%) | 4/16 | 1/5 |
| Physiotherapie (%) ^{*2} | 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 Schmerzkariere; SD, Standardabweichung
^{*1} bezogen auf die Wirkung der zugeteilten Therapie auf einer Likert-Skala von 1-5
^{*2} Maßnahmen, welche die Teilnehmer im gesamten Krankheitsverlauf mindestens einmal vor Studienbeginn durchführten, % immer bezogen auf die jeweilige Gruppe

Hauptergebnis

Die Blutegeltherapie-Gruppe zeigte während des Behandlungsverlaufs nach 28 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Reduktion der Schmerzen in der VAS (*Grafik 2, Tabelle 3*). Zum Zeitpunkt Tag 28 hatte sich der Schmerz nach der Blutegeltherapie um 25,2 mm mehr auf der VAS reduziert ([-41,0; -9,5]; p = 0,0018). Exakte Zahlen sämtlicher Parameter sowohl der Per-Protocol-Analyse ohne Imputation fehlender Werte als auch der Intention-to-treat-Auswertung mit Imputation finden sich in *eTabelle 1 und 2*.

Nebenergebnisse

Sowohl die visuelle Analogskala (VAS für globale Beeinträchtigung), die Funktionsinventare (RMDQ, FFbH-R) als auch die Schmerzempfindungsskala (SES) und der Short-Form-Gesundheitsfragebogen (SF-36) zeigten an Tag 28 eine signifikante Überlegenheit der Blutegeltherapie (*Tabelle 1, Grafik 3*).

An Tag 56 fand sich eine signifikante Überlegenheit für die Blutegel in den Funktionsinventaren RMDQ und FFbH-R sowie in Hinblick auf die körperliche Lebensqualität. Der Gruppenunterschied in der VAS-Schmerz nach 56 Tagen verfehlte die statistische Signifikanz (p = 0,056). Hierbei war die mittlere absolute Schmerzreduktion in der Blutegelgruppe weiterhin signifikant gebessert, die Streuung der Werte aber ausgeprägter.

Die stimmungsbezogenen Skalen psychische Befindlichkeit des SF-36 sowie des SES zeigten in beiden Gruppen eine Verbesserung (Studieneffekt) und unterschieden sich nicht signifikant.

Sicherheit und Verträglichkeit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Es wurden insgesamt 20 unerwünschte Ereignisse bei 20 Teilnehmern dokumentiert. Davon wurden fünf als gesichert in Zusammenhang mit der Blutegeltherapie klassifiziert (3-mal längeres Nachsickern der Blutung bis 24 h [ohne Anämie], n = 3; 2-mal stärkerer Juckreiz > 3 Tage, n = 2). Als wahrscheinlicher Zusammenhang wurden sechs Ereignisse (verstärkter Rückenschmerz) eingestuft, davon fünf in der Bewegungstherapiegruppe und einer in der Blutegelgruppe. Bei Letzterem lag ein zeitlicher Zusammenhang mit starker körperlicher Belastung am Tag vor der Visite vor. Als unwahrscheinlicher Zusammenhang wurden fünf Ereignisse klassifiziert, drei davon in der Blutegelgruppe (grippaler Infekt, Zystitis, Verdacht auf Gallenkolik) und zwei Ereignisse in der Rückenschulgruppe (Migräne, grippaler Infekt). Zwei Teilnehmer der Physiotherapiegruppe brachen diese wegen verstärkter Rückenschmerzen ab.

Schmerzmittelverbrauch in der Bedarfsmedikation

In der Blutegelgruppe ging die Schmerzmedikation signifikant zurück: von 6,40 % bei Baseline auf 2,35 % bei V1 und 1,94 % bei V2. Der Bedarf in der Kontrollgruppe zeigte einen U-Verlauf von 11,88 % bei Baseline auf 8,83 % bei V1 und 10,63 % bei V2. Die Gruppen waren heterogen, da in der Kontrollgruppe zwei Teilnehmer bereits bei der Baseline einen sehr hohen Schmerzmittelkonsum aufwiesen.

Diskussion

Einordnung der Ergebnisse

In dieser randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit der Blutegeltherapie erstmals in der Indikation der unspezifischen unteren Rückenschmerzen evaluiert und einem Vergleich mit einer leitliniengerechten Standardtherapie, Bewegungstherapie und Rückengymnastik unterzogen. In der Blutegeltherapiegruppe fanden sich nach 28 Tagen eine signifikant stärkere Schmerzreduktion und nach 28 und 56 Tagen eine stärkere Funktionsverbesserung sowie Verbesserung der physischen Lebensqualität. Das Ergebnis der Bewegungstherapie war etwas schwächer als erwartet, möglicherweise ist dies auch dem häufig bereits früh erfolgten Einsatz dieser Maßnahme geschuldet.

Sowohl die absolute Schmerzverbesserung unter Blutegeltherapie von annähernd 50 % als auch die absolute Gruppendifferenz der Schmerzreduktion von > 20 mm VAS weisen auf einen klinisch relevanten Therapieeffekt hin. Die durch Blutegel erzielte Schmerzreduktion ist quantitativ den Effekten klassischer pharmakologischer Behandlungen wie zum Beispiel durch orale nichtsteroidale Antirheumatika eben-

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

bürtig. Das Effektstärkemaß Hedges *g*, das die Effektgrößen der Schmerzreduktion bewertet, 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 RMDQ betragen die Werte entsprechend -0,95 bei V1 und -1,56 bei V2 (ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in eTabelle 3).

Die Effekte anderer derzeit in aktuellen internationalen Leitlinien (19) empfohlenen nichtmedikamentösen Verfahren wie Physiotherapie, Akupunktur, Alexander-Technik oder Yoga liegen unter den hier für die Blutegeltherapie dokumentierten Effektgrößen (20). Unter den Verfahren der nichtmedikamentösen/nichtinvasiven Rückenschmerztherapie ist die Blutegeltherapie somit als wirksame Optionen einzuschätzen.

Limitationen

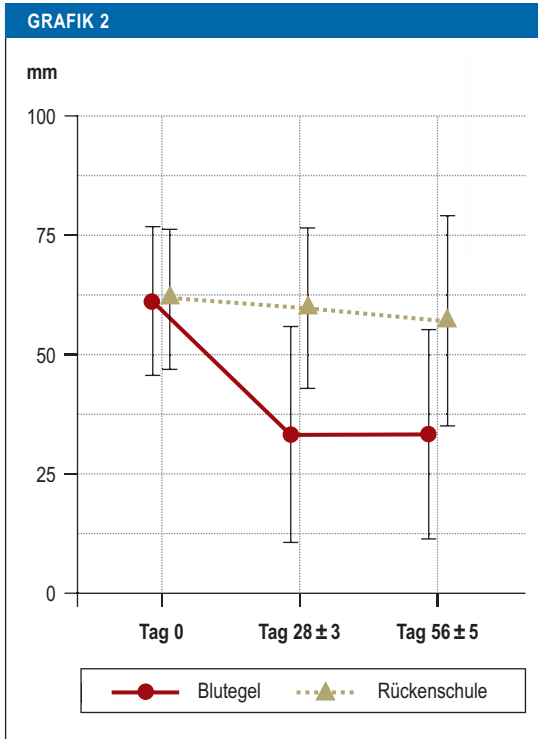
Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie ist die fehlende Verblindung der Therapie. Aufgrund des sehr charakteristischen Ablaufs einer Blutegeltherapie mit Aufsetzen der lebenden Tiere, initialem Biss und langer Nachblutung erscheint es bis heute kaum möglich, eine wirksame Verblindung durchzuführen. Entsprechend war der Versuch der Verblindung in einer der Gonarthrose-Studien nicht erfolgreich und die Mehrzahl der Teilnehmer identifizierte das Therapieverfahren (21). Durch die fehlende Verblindung kann die Größe des unspezifischen (Placebo-)Effektes der Blutegeltherapie nicht präzisiert werden. Allerdings zeigte auch

die statistische Berücksichtigung der Erwartungshaltung – ein wichtiger Faktor für unspezifische Therapieeffekte – keine wesentliche Beeinflussung der Ergebnisse.

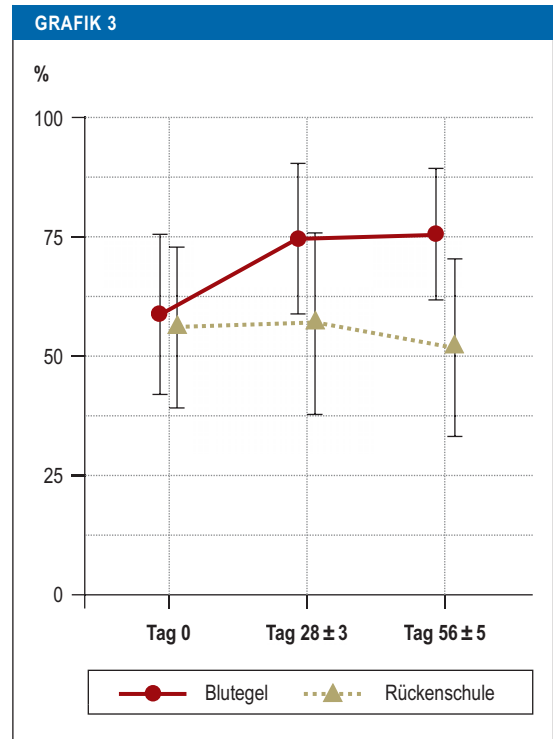
Dennoch ist von einem relevanten unspezifischen Effekt als Teil der Gesamtwirkung auszugehen. Klinisch-experimentelle Studien zu nichtpharmakologischen Verfahren in der Schmerztherapie zeigen, dass sowohl mit zunehmendem Grad der Invasivität eines Verfahrens als auch mit der Intensität der Zuwendung als Setting-Faktoren die Größe des Therapieeffektes zunimmt (22). Die Blutegeltherapie ist durch eine gewisse Invasivität (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.

Auch das Fehlen eines Parameters auf Basis der Fremdeinschätzung, wie etwa der Global Physician Assessment Scale, stellt eine Limitation im Hinblick auf die Objektivierbarkeit der Ergebnisse dar. Ebenfalls kann als Limitation betrachtet werden, dass 91 % der Teilnehmer der Rückenschulgruppe bereits zuvor vergleichbare Anwendungen erhielten. Wiederholter Einsatz von Physiotherapie wird aber auch in den Leitlinien empfohlen.

Eine weitere Limitation ist die kleine Fallzahl der Studie. Allerdings resultierte diese auf einer adäquaten Berechnung und dem frühen Erreichen des Abbruchkriteriums im sequenziellen Design und war dementspre-



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)

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, Gradisar 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, Pfingsten 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. Bäcker M, Lüdtker 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, Lüdtker 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, Lüdtker 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

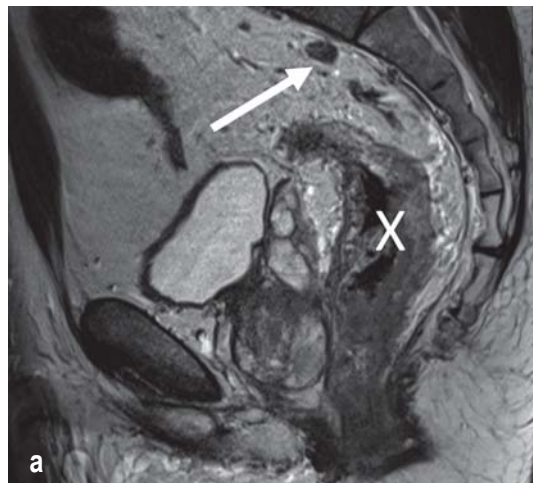
Zusatzmaterial
 eMethodenteil, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/18m0785 oder über QR-Code



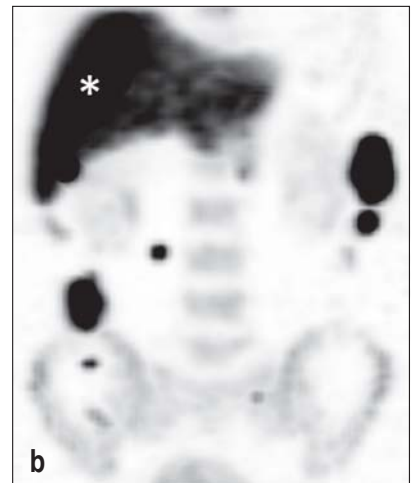
KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Diagnose: Splenose

Bei einem 43-jährigen Patienten mit der Erstdiagnose eines in der Endoskopie biopsisch 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



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.



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 Erleben, Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin-Franklin, christoph.erleben@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: Erleben 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

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
- anamnestisch 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 Schmerzzerkrankung

- 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 Patienteneinschluss 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 Schmerzwahrnehmung | -2,26 | -0,37 | -3,87 | -0,63 |
| SES: sensorische Schmerzwahrnehmung | -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