

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus den Kliniken Essen – Mitte, Abteilung für Innere Medizin V,  
Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin

**Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der  
Blutegeltherapie (*Hirudo medicinalis*) bei  
symptomatischer Gonarthrose**

Inaugural – Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von  
Stefanie Klotz  
aus Hamburg  
2015

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G.J. Dobos

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H. Heep

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2015

## Publikationen

Michalsen, A., Klotz, S., Lütke, R., Dobos, G.J. (2003): Leeches are more efficacious than diclofenac in osteoarthritis. *FACT* 8, 150-151.

Michalsen, A., Klotz, S., Lütke, 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, 724-730.

Exeter (England), Dezember 2002: Orale Präsentation der Doktorarbeit auf dem 9. jährlichen Symposium der PENINSULA Medical School der Universität Exeter - Plymouth zum Thema Komplementärmedizin.

*für Charlotte*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 (Gon-) Arthrose	9
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.2 Klinik	10
1.1.3 Diagnostik	11
1.1.4 Therapie	12
1.2 Blutegeltherapie	14
1.2.1 Geschichte der Blutegeltherapie	14
1.2.2 Biologie und Wirkungsweise des medizinischen Blutegels	15
1.3 Vergleichstherapie	17
1.4 Motivation und Fragestellung	19
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1 Studienaufbau	20
2.1.1 Studiendesign	20
2.1.2 Aufgabenverteilung	20
2.1.3 Studienpopulation	22
2.2 Studienziele	24
2.3 Studienablauf	25
2.3.1 Eingangsuntersuchung (Tag -3)	26
2.3.2 Studienaufnahme und Randomisierung (Tag 0)	27
2.3.3 Prüftherapie	28
2.3.4 Vergleichstherapie	29
2.3.5 Prüfphase (Tag 0 – 28)	30
2.3.6 Follow-Up-Untersuchung (Tag 91)	31
2.4 Untersuchungsmethoden	32
2.4.1 Körperliche und apparative Untersuchung	32
2.4.2 Untersuchungen zur Wirksamkeit	34
2.4.3 Untersuchungen zur Sicherheit	37
2.4.4 Untersuchungen zur Verträglichkeit	40
2.4.5 Untersuchung von Confounder	40
2.5 Datenauswertung	41

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1 Ziel- und Studienpopulation	45
3.1.1 Verfügbare und aufgenommene Patienten	45
3.1.2 Demographische Daten	45
3.1.3 Radiologisches Arthrosestadium	47
3.1.4 Charakteristik der Arthrosebeschwerden	47
3.1.5 Bisherige Therapien	49
3.2 Wirksamkeit der Therapie	50
3.2.1 WOMAC Schmerzscore	51
3.2.2 WOMAC Funktions- und Steifigkeitsscore	55
3.2.3 WOMAC-Gesamtscore	57
3.2.4 Beurteilung der Therapiewirkung	59
3.3 Körperliches und seelisches Befinden unter Therapie	59
3.3.1 Short Form (SF)- 36 Health Survey	60
3.3.2 Profile of Mood States (POMS)	62
3.3.3 Körperlicher Aktivitätsindex	63
3.4 Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie	65
3.4.1 Labor	65
3.4.2 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen	65
3.4.3 Behandlungsschmerz	66
3.4.4 Therapieverträglichkeit	67
3.4.5 Wiederholung der Blutegeltherapie	68
3.5 Confounder	68
3.5.1 Erwartungshaltung	68
3.5.2 Compliance	69
3.5.3 Komedikation	69
3.5.4 Drop out	70
3.5.5 Bedeutung für Ergebnisse	71
<b>4. Diskussion</b>	<b>72</b>
4.1 Vergleichbarkeit der Gruppen	72
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse	73

4.3 Wirkmechanismen der Bluteigel	74
4.3.1 Verbesserung der Gewebedurchblutung	75
4.3.2 Verbesserung des Gewebestoffwechsels	76
4.3.3 Analgetische und antiinflammatorische Wirkungen	77
4.3.4 Andere zu diskutierende Schmerzmediatoren	77
4.4 Bewertung der Ergebnisse	78
4.4.1 Confounder	78
4.4.2 Vergleich mit Pilotstudie	80
4.4.3 Vergleich mit anderen Therapien	80
4.5 Studienbegrenzungen	83
4.5.1 Fallzahl und Studiendauer	83
4.5.2 Verblindung und Placebokontrolle	84
4.5.3 Wahl der Kontrolltherapie	87
4.6 Therapiesicherheit und –verträglichkeit	88
4.6.1 Sicherheit der Bluteigeltherapie	89
4.6.2 Sicherheit der Diclofenac-Therapie	92
4.6.3 Verträglichkeit der Bluteigeltherapie	93
4.6.4 Verträglichkeit der Diclofenac-Therapie	94
4.6.5 Wiederholung der Bluteigeltherapie	94
4.6.6 Akzeptanz der Bluteigeltherapie	95
4.7 Schlusswort	95
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>97</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>98</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>111</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>112</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>114</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>115</b>

# 1. Einleitung

Bei der Gonarthrose handelt es sich um eine degenerative Gelenkerkrankung, deren Inzidenz mit steigendem Lebensalter zunimmt. Die Beschwerden der Erkrankung äußern sich durch Schmerzen und eine abnehmende Belastbarkeit in dem betroffenen Gelenk (Brühlmann et Michel 2003, Fernandes et al. 2013). Eine ursächliche Behandlung der Arthrose ist bislang nicht möglich. Daher zielen ärztliche Behandlungsstrategien auf die subjektive Verbesserung der Schmerzsituation und Gelenkfunktion ab, um auch im betagten Alter eine hohe Lebensqualität garantieren zu können (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 1).

Die Blutegeltherapie ist eine Therapieform mit historischem Hintergrund (Fields 1991; Whitaker, Rao et al. 2004). Als aderlassähnliches, ausleitendes Verfahren findet die Blutegeltherapie seit über 2000 Jahren Anwendung in der Medizin (Upshaw et O’Leary 2000). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde sie jedoch zunehmend aus der Schulmedizin verdrängt und behielt hauptsächlich in der Naturheilkunde Bestand (Moser 2002). In den vergangenen Jahren wurde wiederholt der erfolgreiche Einsatz von Blutegeln in der Behandlung von lokalen Schmerzsyndromen beschrieben (Kalender et al. 2010; Koeppen et al. 2014). Ihr Nutzen hat sich insbesondere in der Behandlung von symptomatischen Arthrosen, wie der Gonarthrose, gezeigt (Stange et al. 2001; Michalsen et al. 2001).

Aufgrund des chronischen Krankheitsbildes ist eine Langzeitbehandlung der Gonarthrose meist notwendig. Da die Therapiemöglichkeiten begrenzt und mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen verbunden sein können, sind wirksame und sichere Therapiealternativen gefragt (Altman et Barthel 2011; Rai 2011). Die Blutegeltherapie könnte zur Erweiterung der Behandlungsstrategien beitragen und ihr Nutzen somit von hohem wissenschaftlichem Interesse sein.

In der folgenden klinischen Studie wurde erstmals die Wirksamkeit der medizinischen Blutegel (*Hirudo medicinalis*) in der Schmerzbehandlung bei symptomatischer Gonarthrose nach den Kriterien der Evidenz basierten Medizin untersucht und ihre Bedeutung für die Schulmedizin diskutiert.



## 1.1 (Gon-) Arthrose

### 1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Osteoarthrose, kurz Arthrose, ist weltweit die häufigste Erkrankung des erwachsenen Menschen. Bis zu 50% der Bevölkerung oberhalb von 65 Jahren sind von der Erkrankung betroffen (Brühlmann et Michel 2003; Zhang et al. 2010). Mit 37,8% gehört die Arthroseerkrankung zu den ärztlicherseits zweithäufigsten behandlungsbedürftigen Beschwerden der deutschen Bevölkerung (hinter Erkältungskrankheiten mit 53,1% und vor Kopfschmerzen bzw. Migräne mit 34%). Die Prävalenz der Arthrose nimmt mit zunehmendem Alter und höherer Lebenserwartung zu (Felson 2006). Zu den Risikofaktoren zählen neben dem Alter und einer genetischen Disposition u.a. auch Übergewicht und vorbestehende Verletzungen. Frauen sind häufiger von der Arthrose betroffen als Männer (Felson 2006; Jerosch et Heisel 2010, Kap. 1 u. 3).

Es handelt sich bei der Arthrose um eine degenerative Gelenkerkrankung, die beinahe alle Gelenke befallen kann, insbesondere stark belastete und beanspruchte. Die Arthrose ist gekennzeichnet durch Knorpelverlust sowie Knochen- und Bindegewebsvermehrung im betroffenen Gelenk und dessen Umgebung. Abhängig vom Stadium der Erkrankung können sämtliche Strukturen eines Gelenkes befallen sein. Zu den wichtigsten pathogenetischen Faktoren zählen biomechanische Belastungen, die den Knorpel und subchondralen Knochen angreifen, sowie biomechanische Veränderungen des Gelenkknorpels und der Synovialmembran (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 3 und 4).

Abhängig von der Entstehungsursache wird eine primäre von einer sekundären Arthroseform unterschieden. Die Ursache der primären Arthrose ist unbekannt. Es wird eine multifaktorielle Genese mit genetischen, ernährungsbedingten, hormonellen und altersabhängigen Faktoren angenommen. Zu den prädisponierenden Faktoren einer sekundären Arthrose zählen hingegen Traumen, kongenitale Anomalien, Arthropathien und Arthritiden. Das Resultat ist die mechanische Zerstörung des Gelenkknorpels (Grifka et Krämer 2002; Duchow et Kohn 2003; Hackenbroch 2009).

Im Frühstadium der Arthrose finden sich im Knorpel Risse und Unebenheiten, welche sich progredient zu Erosionen entwickeln. Im weiteren Verlauf kommt es zu Knorpelabschilferung und –aufsplitterung, die zuletzt in einer fokalen Bloßlegung des Knochens endet. Subchondrale Zysten sind Ausdruck des Durchtritts von Synovialflüssigkeit in den Knochen durch Mikrofrakturen oder herdförmigen Nekrosen. Knochenneubildungen führen an den Gelenkrändern zur Ausbildung von Knochenspornen, den sogenannten Osteophyten. Die Synovialis ist meist verdickt. Durch fibrotische Veränderungen kommt es zudem zur Verdickung der Gelenkkapsel und der Ligamente (Gilliland 1989; Jerosch et Heisel 2010, Kap. 3 und 4).

### **1.1.2 Klinik**

Klinisch manifestiert sich die Arthrose meist nur an einem oder wenigen Gelenken. Das Kniegelenk ist dabei das am häufigsten betroffene Gelenk (Zhang et al. 2010). Im Kniegelenk liegen die durch die Osteoarthrose pathologisch veränderten Kompartimente lateral, medial und/oder femoro-patellär. Der durch Bewegung aggravierte Schmerz kann diffus oder auf ein Kompartiment beschränkt sein. Charakteristisch ist ein schleicher Beginn mit dumpfem, schlecht lokalisierbarem Schmerz, der durch Bewegung verstärkt und durch Ruhigstellung gelindert wird. Am Morgen oder nach länger andauernder Inaktivität während des Tages sind die betroffenen Gelenke oft steif. Diese Steifheit löst sich meist nach einigen Minuten Anlaufzeit. Gelenkschmerzen, die möglicherweise fehlender protektiver Schienung und/oder erhöhtem intraossärem venösem Druck zuzuschreiben sind, wecken den Patienten oft aus dem Schlaf. Gelegentlich wird über eine Wetterabhängigkeit der Schmerzen geklagt. Für das Krepitieren in den Gelenken bei Bewegung sind Knorpelverlust und Unebenheiten der Gelenkoberfläche verantwortlich. Freie Gelenkkörper können außerdem zu gelegentlichen Blockierungen im betroffenen Kniegelenk führen. Oft findet sich ein kleiner Gelenkerguss. Im Verlauf der Krankheit reduziert sich mit zunehmender Gelenkdeformität der Bewegungsumfang des betroffenen Gelenkes (Gilliland 1989; Felson 2006; Michael et al. 2010).

### 1.1.3 Diagnostik

Eine korrekte Diagnostik bildet die Basis jeder sich anschließenden Therapie. Hierzu gehören vor allem die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Bildgebung mittels einer standardisierten Röntgenaufnahme in mindestens zwei Ebenen (a.-p., lateral). Ergänzende bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Knochenszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$  können zur Darstellung des hyalinen Knorpels bzw. zur Beurteilung der subchondralen Knochenstoffwechselaktivität herangezogen werden; ihre Aussagekraft ist allerdings gering und für die Diagnosestellung von untergeordneter Bedeutung (Michael et al. 2010). Morphologische Veränderungen lassen sich oft erst im fortgeschrittenen Stadium in der Bildgebung nachweisen und korrelieren nur wenig mit der Schmerz- und Beschwerdesymptomatik der Patienten (Felson 2006). Dementsprechend gilt es den klinischen Leidensdruck der Patienten, der sich aus den subjektiv empfundenen und den klinisch messbaren Beschwerden ergibt, richtig einzuschätzen.

Neben der Erfassung und Bewertung des Allgemeinzustandes des Patienten sollte im Seitenvergleich für einen klinisch-objektiven Befund nach entsprechender Inspektion und Palpation der Gelenke, die Beweglichkeit und Funktionalität genauestens untersucht bzw. geprüft werden. Die subjektiven Beschwerden der Patienten werden hauptsächlich durch die Stärke der Schmerzen bestimmt. Charakteristisch für die Arthrose ist der Wechsel zwischen schmerzhaften und schmerzarmen bis beschwerdefreien Phasen. Um die Beschwerden besser fassen zu können, wird empfohlen, praktisch vergleichbare Größen wie längst mögliche Gehzeiten, Medikamentenkonsum, Notwendigkeit zu Alltagshilfen (z.B. Gehstock) und Wirksamkeit bereits durchgeführter Maßnahmen zu eruieren und festzuhalten.

Durch eine Kontrolle der Entzündungsserologie im Labor kann eine Arthrose von einer entzündlich-rheumatischen Krankheit differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden (Hackenbroch 2009).

#### 1.1.4 Therapie

Bisher gibt es keine Heilung im Sinne der Restitutio ad integrum, weder spontan noch durch gezielte Therapie (Michael et al. 2010). Als Therapieziele gelten daher die Linderung der klinischen Beschwerden und die Vermeidung einer möglichen Progredienz. Die konservative Therapie orientiert sich dabei an einem Stufenschema gemäß den Empfehlungen der führenden Fachgesellschaften zum Management der Gonarthrose wie denen der „European League Against Rheumatism, kurz EULAR“ (Jordan et al. 2003), der „Osteoarthritis Research Society International, kurz OARSI“ (Zhang et al. 2008; McAlindon et al. 2014) und dem „American College of Rheumatology, kurz ACR“ (Hochberg et al. 2012). Gemäß den Empfehlungen zählt zu einem optimalen Management der Gonarthrose die Kombination aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie. Von der „European League Against Rheumatism“ wurden entsprechende Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Therapie herausgebracht (Fernandes et al. 2013). Welche Maßnahmen jeweils zu welchem Zeitpunkt zu nutzen sind, wird durch das Resultat der ärztlichen Untersuchung und den aktuellen Funktions- und Belastungszustand des Patienten bestimmt (Puhl et al. 2000; Michael et al. 2010).

Die medikamentöse Therapie (oral, topisch oder intraartikulär) ist rein symptomatisch und erfolgt meist mit dem Ziel der Schmerzlinderung. Die orale Schmerztherapie reicht von der Behandlung mit einfachen Analgetika wie Paracetamol, über den Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) in oraler oder topischer Form bis hin zur Therapie mit Opioiden bei Unverträglichkeit der genannten Analgetika (Michael et al. 2010). Intraartikulär werden meist Glukokortikoide und sogenannte „Slow acting drugs“ (SYADOA, z.B. Hyaluronsäure) zur symptomatischen Therapie injiziert. Ein Nachteil dieser Therapien ist ihre erhöhte Nebenwirkungsrate. Bei der oralen Therapie v.a. bei nichtsteroidalen Antiphlogistika kommt es häufig zur Schädigung der Mukosa des Gastrointestinaltrakts und dadurch bedingt zum Auftreten von Erosionen und Ulzerationen oder aber zu Nierenschädigungen wie sie bei der Therapie mit COX-2-Hemmern auftreten können. Bei der Dauertherapie mit intraartikulären Injektionen besteht hingegen die Gefahr einer Kniegelenksinfektion (Balmaceda 2014; Jerosch et Heisel 2010, Kap. 5 und 7).

Zur nicht-medikamentösen Therapie zählen vor allem die physikalische Therapie, die Versorgung mit orthopädischen Hilfsmitteln und die Änderung des Lebensstils. Die physikalische Therapie umfasst die lokale Thermo- und Elektrotherapie sowie die Physio - bzw. manuelle Therapie. Sie ist indiziert bei Ruhe- und Belastungsschmerzen, Bewegungseinschränkungen und Muskeldysbalancen. Ihr Ziel ist es durch eine Verbesserung der Durchblutung und des Stoffwechsels sowie durch eine Kräftigung der das Gelenk stabilisierenden Muskulatur, z.B. des Musculus quadriceps im Falle der Gonarthrose, zu einer Schmerzlinderung und Funktionszunahme beizutragen (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 8). Die Versorgung mit Hilfsmitteln wie Bandagen, Orthesen, Schuhzurichtungen und Gehhilfen soll eine Beschwerdelinderung durch Gelenkentlastung bewirken. Bisher ist allerdings nur die Wirksamkeit einer lateralen bzw. medialen Schuhsohlenerhöhung bei Varus- bzw. Valgusgonarthrose erwiesen und zur Therapie sinnvoll (Puhl et al. 2000; Michael et al. 2010). Die Änderung des Lebensstils spielt in der nicht-medikamentösen Therapie ebenfalls eine große Rolle. Dazu zählt ein regelmäßiges, gleichmäßiges Bewegungsprogramm, die Vermeidung von Übergewicht bzw. das Erreichen von Normalgewicht, eine korrekte axiale Gelenkbelastung und die Vermeidung von extrem gelenkbeanspruchender sportlicher Tätigkeit (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 14).

Erst nach Ausschöpfen und Versagen der konservativen Therapie sind, abhängig vom Arthrosegrad und der subjektiven Beschwerdesymptomatik, operative gelenkerhaltende oder –ersetzende Maßnahmen indiziert (Michael et al. 2010).

## 1.2 Blutegeltherapie

### 1.2.1 Geschichte der Blutegeltherapie

In der Geschichte der Medizin war die Blutentziehung eine beliebte Methode zur Behandlung von entzündlichen und schmerzverursachenden Krankheiten. Sie entsprach damit den seit der Antike geltenden humoralpathologischen Vorstellungen (Müller 2000).

Neben dem klassischen Aderlass waren auch Blutegel stets ein beliebtes Mittel in der ausleitenden Therapie gewesen. Die Blutegeltherapie zählt zu den ältesten, ausleitenden Verfahren in der Medizin. Ihre Geschichte reicht bis ins erste Jahrhundert v. Chr. zurück (Müller 2000; Whitaker, Rao et al. 2004). Bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts gehörte die Blutegeltherapie zu den am häufigsten durchgeführten medizinischen Behandlungen in Europa. Blutegel wurden zur Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen sowie von Gefäßerkrankungen und venösen Stauungen eingesetzt. Militärärzte verwendeten Blutegel zudem gerne zur Behandlung von Wunden nach Kriegsverletzungen (Müller 2000). In Europa erlebte die Blutegeltherapie ihren Höhepunkt in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Besonders in Frankreich kam es unter dem Chirurgen François Joseph Victor Broussais (1772-1838) in den Pariser Krankenhäusern zu einer exzessiven Anwendung von Blutegeln mit bis zu 400 Stück pro Tag. In einem Fall kam es sogar zur Anwendung von 250 Stück an nur einem Patienten innerhalb von 24 Stunden. Kritiker der Blutegeltherapie bezeichneten diese Ära der missbräuchlichen Anwendung gerne als „Vampirismus“, da sie nicht nur manches Menschenleben kostete, sondern auch zur Ausrottung der Blutegel in Europa beitrug (Kirk et Pemberton 2011). Anfang des 20. Jahrhunderts kam es zum Umdenken in der Medizin. Die von Virchow entwickelte Lehre der Zellulärpathologie ersetzte zunehmend die seit der Antike bestehende Lehre der Humoralpathologie. Mit der Entdeckung, dass Bakterien und unsaubere Verhältnisse für viele Erkrankungen ursächlich sind, entstand in den Krankenhäusern ein neues Verständnis für Hygiene. Es entwickelte sich regelrecht eine Bakterienphobie. Blutegel, die sich weder desinfizieren noch sterilisieren ließen, ohne dass sie dadurch getötet wurden, galten nun als suspekt und hatten in der Schulmedizin nichts mehr zu suchen. Sie behielten lediglich in

der Naturheilkunde Bestand, wo sie weiterhin gerne als Therapieoption genutzt wurden (Müller 2000; Moser 2002).

Erst Mitte des 20. Jahrhunderts, mit Beginn der 60er Jahre, erfuhr die Blutegeltherapie ihre Renaissance in der Schulmedizin. Fallberichte erfolgreicher Blutegelbehandlungen bei venösen Stauungen nach plastischer oder rekonstruktiver Chirurgie führten zu einem neuen klinischen Einsatzgebiet der Blutegeltherapie (Knobloch et al. 2007; Porshinsky et al. 2011).

Inzwischen ist die Blutegeltherapie bei akuter postoperativer venöser Kongestion nach z.B. Gliedmaßenrekonstruktion oder Hauttransplantation in der rekonstruktiven und plastischen Chirurgie etabliert (Weinfeld et al. 2000; Whitaker, Izadi et al. 2004; Wagner et al. 2010; Müller et al. 2011). Die Behandlung schmerzhafter Arthrosen könnte eine weitere Option zur Behandlung mit Blutegeln sein. Die „schmerzstillenden“ Fähigkeiten des medizinischen Blutegels (*Hirudo medicinalis*) in der Behandlung lokaler Schmerzsyndrome, wie der symptomatischen Arthrose, wurde von naturheilkundlichen Ärzten und Heilpraktikern wiederholt beschrieben (Moser 2002; Koeppen et al. 2014).

### **1.2.2 Biologie und Wirkungsweise des medizinischen Blutegels**

Der medizinische Blutegel (*Hirudo medicinalis*) gehört zu den Ringelwürmern, in die Familie der Kieferegel. Sie sind eng verwandt mit dem Regenwurm. Blutegel sind Zwitter. Ihre Befruchtungszeit reicht von Anfang Juni bis Ende August, in wärmeren Regionen auch von April bis Oktober. Die Blutegel leben im sauberen, kalkarmen Süßwasser. Man findet sie vor allem in flachen, kühlen Gewässern ohne starke Strömung.

Der Blutegel hat einen kreisrunden Querschnitt, der sich zu den Enden hin verjüngt. Vorn läuft der Körper spitzer zu als hinten. An Vorder- und Hinterende befindet sich je ein Saugnapf, wobei der hintere Saugnapf größer als der vordere ist. Dieser dient ausschließlich zum Festhalten. Im vorderen Saugnapf befindet sich die Mundöffnung. Diese besteht aus drei strahlenförmig angeordneten Kiefern, die 60-100 feine Kalkzähnen enthalten. Der Körper des Blutegels ist in zahlreiche Ringe unterteilt. Die Ringe entstehen durch Einkerbungen im Hautmuskelschlauch. Sie dienen als Reservoir bei der Nahrungsaufnahme. Der

Rücken des Blutegels hat in der Regel einen dunkelolivgrünen Grundton und ist stark gemustert (schwarze und rostbraune Flecken und Streifen). Erwachsene Blutegel können in Gefangenschaft 5-27 Jahre alt werden sowie eine Länge von 22 Zentimetern, eine Breite von 2-3 Zentimetern und ein Gewicht von 35 Gramm erreichen. In freier Natur werden Blutegel maximal 12-15 Zentimeter lang und 1-2 Zentimeter breit. Blutegel können sehr lange Zeit ohne Nahrung leben. Als Nahrung dient ihnen ausschließlich Blut.

Pro Mahlzeit saugt ein Blutegel 3-6 ml Blut. Das Blut einer Mahlzeit wird in zehn großen Blindsackpaaren des Egelmagens gespeichert. Entsprechend vergrößert sich sein Körpervolumen. Der medizinische Blutegel kann sein Körpergewicht während des Saugens auf das 5 bis 10fache seines Ausgangsgewichts erhöhen. Von diesem Blutvorrat können sich die Blutegel über Monate hinweg ernähren. Die Verdauung des gespeicherten Blutes dauert in der Regel 5-18 Monate, aber nach etwa 3-4 Monaten ist der Blutegel bereits erneut beiß- und saugwillig.

Der Saugvorgang dauert 20 bis 120 Minuten. Dann ist der Egel gesättigt und lässt los. Der Kiefer des Blutegels bleibt nicht in der Haut des Patienten zurück. Nur bei einem gewaltsamen Entfernen des Blutegels kann es passieren, dass der Kiefer aus der Mundöffnung des Blutegels gerissen wird und in der Wunde zurückbleibt. Der Blutegel hinterlässt eine ca. 1-2 Millimeter große, sternförmige Bisswunde, die durch den dreistrahligen Kiefer entsteht. Die Form der Wunde wird oft mit der eines Mercedessterns verglichen. Der Biss des Blutegels selbst ist relativ schmerzarm. Er wird von den Patienten häufig mit einem Insekten- oder Nadelstich verglichen.

Während der ca. 12 - 24 Stunden andauernden Nachblutung verliert der Patient weitere 20-30ml Blut. Diese lange, wundreinigende Nachblutung kommt ausschließlich beim Menschen vor und ist sehr charakteristisch für den Blutegel (Müller 2000; Moser 2002; Michalsen et Roth 2012).

Die Wirkung der Blutegel beruht nicht nur auf den entlastenden und entstauenden Effekten der lokalen Blutentziehung, sondern auch auf den im Speichelsekret der Egel enthaltenen pharmakologisch aktiven Substanzen. Das Sekret wird während des Saugvorgangs in die Wunde und tieferen Gewebeschichten abgegeben und



enthält biologisch hochwirksame Substanzen, die nicht nur blutgerinnungshemmend und antithrombotisch wirksam sind, sondern auch gefäßkrampflösend und lymphstrombeschleunigend wirken. Dadurch scheint sich sowohl die Durchblutung als auch der Gewebestoffwechsel in den behandelten Körperabschnitten zu verbessern. Das Sekret des Blutegels ist in seiner Gesamtheit noch nicht vollständig erforscht. Der wohl bekannteste Bestandteil ist das Hirudin, das sich mit dem Thrombin des Wirtsblutes verbindet und heutzutage als der potenteste natürliche Koagulationsinhibitor gilt (Markwardt 2002; Mo et al. 2009). Der gerinnungshemmende Effekt wird dabei u.a. von Calin, einer weiteren Speichelsubstanz, verstärkt. Für die Verbesserung des Gewebestoffwechsels sind u.a. histaminähnliche, vasodilatierend wirkende Stoffe, wie die Hyaluronidase, verantwortlich. Weitere im Speichel enthaltene Substanzen wie die Proteaseinhibitoren Eglin und Bdeclin haben eine entzündungshemmende Wirkung (Baskova et al. 2008; Abbas Zaidi et al. 2011). Inwieweit die schmerzstillenden Fähigkeiten der Blutegel durch die pharmakologisch aktiven Substanzen des Speichelsekretes erklärt werden können, soll im Verlauf diskutiert werden.

### **1.3 Vergleichstherapie**

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) bilden die Grundlage der Pharmakotherapie degenerativer Gelenkerkrankungen wie der Gonarthrose (Jordan et al. 2003; Zhang et al. 2008; Hochberg et al. 2012; McAlindon et al. 2014). Ihre Überlegenheit gegenüber einfachen Analgetika liegt in der zugleich analgetischen und antiphlogistischen Wirkungsweise. Sie vermindern aufgrund ihrer analgetischen Wirkung den mit der Arthrose verbundenen Gelenkschmerz und hemmen zudem entzündliche Begleitsymptome der Erkrankung (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 5; Altman et Barthel 2011). Ihre Verträglichkeit ist jedoch meist gering und ihre Nebenwirkungsrate hoch (Fendrick 2009).

Neben häufig auftretenden dyspeptischen Beschwerden, Diarrhoe und Nausea sowie abdominalen Schmerzen, kann die Einnahme von oralen NSAIDs auch mit schwerwiegenderen gastrointestinalen Komplikationen einhergehen, die nicht selten zum Tode führen. Es wurde geschätzt, dass pro Jahr in den USA 16.500 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthrose aufgrund der gastrointestinalen

toxischen Effekte von NSAIDs versterben. Wesentliche bekannte Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen sind unter anderem das höhere Alter, die Einnahme hoher Dosen an NSAIDs einschließlich der Einnahme von mehr als einem NSAID sowie schwerwiegende systemische Erkrankungen; Risikofaktoren, die vor allem auf Patienten mit Gonarthrose zu treffen (Wolfe 1999; O'Neil 2012).

Eine sichere Alternative zur Einnahme von oralen NSAIDs bildet heutzutage daher die Gruppe der topisch anzuwendenden Antiphlogistika (Altman et Barthel 2011; Stanos 2013). Sie sind mittlerweile in vielen Ländern in großer Anzahl erwerbbar und ihre Anwendung nimmt stetig zu. Sie bieten den Vorteil, in der Langzeittherapie bei chronischen Entzündungen angewendet werden zu können, ohne mit dem Auftreten von unerwünschten systemischen Wirkungen verbunden zu sein (Stanos 2013). Eine perkutane Anwendung soll hauptsächlich die lokal entzündeten Gewebe erreichen und entfernte Teile des Körpers nicht mit hohen Arzneistoffkonzentrationen belasten. Dadurch treten unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen seltener auf als bei der oralen Einnahme (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 5; Nair et Taylor-Gjevre 2010).

Vor diesem Hintergrund wurde als Kontrolltherapie die topische Anwendung von Diclofenac als nichtsteroidales Antiphlogistikum gewählt. Damit wurden zwei lokale Therapieformen miteinander verglichen, von denen man annahm, dass sie sicher seien und von denen eine in der Schulmedizin etabliert und wissenschaftlich anerkannt war (Ottlinger et al. 2001; Derry et al. 2012; McAlindon et al. 2014).

## 1.4 Motivation und Fragestellung

Anlass zu unserer Studie gaben die Ergebnisse zweier Pilotstudien, die an den Kliniken Essen-Mitte und an der Freien Universität Berlin zur Blutegeltherapie bei symptomatischer Gonarthrose durchgeführt worden waren (Michalsen et al. 2001; Stange et al. 2001).

In der nicht randomisierten, aber kontrollierten Pilotstudie von Michalsen et al. zeigten 10 Patienten mit primärer symptomatischer Gonarthrose nach einer einmaligen Behandlung mit vier lokal applizierten Blutegeln eine rasche und signifikante, über 4 Wochen anhaltende, klinisch relevante Schmerzreduktion. In der von Stange et al. durchgeführten randomisierten und kontrollierten Studie konnte ebenfalls eine klinisch relevante Schmerzreduktion nach einmaliger Blutegelanwendung gezeigt werden. Diese fiel im Vergleich zur Studie von Michalsen et al. etwas geringer aus, hielt dafür jedoch über einen längeren Beobachtungszeitraum an.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine einmalige Blutegelbehandlung eine bis zu mehrere Wochen anhaltende Schmerzreduktion erreichen kann.

In der vorliegenden Studie soll erstmals die Wirksamkeit der Blutegeltherapie im Vergleich zu einer Kontrolltherapie untersucht werden. Es gilt die Hypothese zu untersuchen, ob eine einmalige Blutegelbehandlung der mehrmals täglichen Anwendung von Diclofenac-Gel überlegen ist, ohne mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einherzugehen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

#### **2.1.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte und offene Therapiestudie. Einziges Studienzentrum war die Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin der Kliniken Essen-Mitte. Es wurde die Wirksamkeit einer naturheilkundlichen Behandlungsmethode mit einer konventionellen verglichen. Beide Therapieformen wurden lokal appliziert. Die Prüfgruppe wurde einmalig mit BlutegeIn, die Kontrollgruppe für 28 Tage zweimal täglich mit Diclofenac-Gel behandelt. Jeder Patient wurde über einen Zeitraum von drei Monaten beobachtet. Für die Auswertung des primären Zielparameters wurde das sequentielle Dreiecksdesign gewählt. Es bot den Vorteil, die klinische Studie mit möglichst geringer Patientenzahl durchführen zu können. Damit folgte die Studie, neben Einhaltung der ICH-Richtlinien zur „Guten klinischen Praxis für die klinische Prüfung (GCP)“, den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes in der Neufassung vom 19.10.1994 sowie den „Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“ des BMG und den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von Edinburgh (Oktober 2000). Eine Verblindung der Datenerhebung war aufgrund des Dreiecksdesigns nicht möglich. Die Studie wurde mit Schreiben vom 23. Januar 2002 unter der Nummer 01-247-1847 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Essen genehmigt.

#### **2.1.2 Aufgabenverteilung**

##### **Prüfplan**

Die Erstellung erfolgte in Zusammenarbeit von Studienkoordinator und dem Biometrischen Zentrum des Studienförderers, der Karl und Veronica Carstens-Stiftung.

<b>Dokumentationsbögen/ Case Record Forms (CRFs)</b>	Die Erstellung erfolgte in Zusammenarbeit von Studienkoordinator und Prüferin. Für evtl. Änderungen in den CRFs während der Studie war die Prüferin zuständig.
<b>Patientenrekrutierung und Screening</b>	Erfolgte durch die Prüferin.
<b>Klinische Untersuchung</b>	Erfolgte durch den Studienkoordinator und die Prüferin.
<b>Einwilligungserklärung</b>	Erfolgte durch den Studienkoordinator und die Prüferin.
<b>Studienaufnahme und Randomisierung</b>	Erfolgte durch den Studienkoordinator und die Prüferin.
<b>Laborkontrolle</b>	Erfolgte durch den Studienkoordinator und die Prüferin.
<b>Therapieeinweisung und Durchführung</b>	Erfolgte durch den Studienkoordinator und die Prüferin.
<b>Verlaufskontrollen</b>	Erfolgte durch den Studienkoordinator und die Prüferin.
<b>Organisation des Studienablaufs, Dokumentation</b>	Erfolgte durch die Prüferin.
<b>Dateneingabe</b>	Erfolgte durch die Prüferin.
<b>Statistische Auswertung</b>	Erfolgte durch das Biometrische Zentrum des Studienförderers, der Karl und Veronica Carstens-Stiftung.

**Monitoring**

Erfolgte entsprechend den ICH-Richtlinien zur Good Clinical Practice (GCP) durch das Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universitätsklinik Essen zur Datenqualitätssicherung.

**Sponsor/ Förderer**

Karl- und Veronica Carstens-Stiftung

**2.1.3 Studienpopulation**

Nach Studienplanung sollten die Studienteilnehmer initial aus den Patienten, die das Studienzentrum für einen stationären Aufenthalt aufsuchten, rekrutiert werden. Einer Schätzung nach sollten etwa 2 Patienten pro Woche die Studienbedingungen nach den Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und in die Studie aufgenommen werden können. Tatsächlich waren es jedoch deutlich weniger Patienten, die sich pro Woche als Studienteilnehmer geeignet hatten, so dass die erforderliche Studienpopulation ambulant durch Presseinserate angeworben wurde. Bereits am Telefon wurden die Interessenten über die geplante Studie informiert und auf Studieneignung anhand der im Folgenden genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Mit Patienten, die dem gewünschten Studienprofil entsprachen, wurde ein Termin für die Eingangsuntersuchung (Tag -3) vereinbart.

**Einschlusskriterien**

- Alter zwischen 40 und 85 Jahren
- Body Mass Index  $< 35 \text{ kg/m}^2$
- Knieschmerzen an mehr als 50% der Tage der 3 zurückliegenden Monate
- Röntgenologisches Arthrosestadium II-III nach Kellgren und Lawrence
- initialer Schmerzscore  $> 4$  vor Therapie in mindestens einer der 5 Skalen des WOMAC-Schmerzscores

## **Ausschlusskriterien**

- Schwangerschaft<sup>(\*)</sup>
- Anämie (Hämoglobin < 11 g/dl)
- bestehende Antikoagulation oder Hämophilie in der Vorgeschichte<sup>(\*)</sup>
- Gerinnungsstörung mit Verlängerung der PTT über das 1,5- fache oder Erhöhung der INR über 2.0
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 1<sup>(\*)</sup>
- systemische Kortikoidmedikation oder medikamentöse immunsuppressive Therapie<sup>(\*)</sup>
- Erkrankung mit relevanter Immunsuppression<sup>(\*)</sup>
- intraartikuläre Injektionen oder Arthroskopien in den vergangenen 3 Monaten<sup>(\*)</sup>
- Knieverletzungen in den vergangenen 6 Monaten<sup>(\*)</sup>
- sekundäre Arthrose
- starke Gelenkentzündung bei der körperlichen Untersuchung (BSG > 1:40 und CRP > 0,5 mg/dl)
- gesichertes Fibromyalgiesyndrom mit mindestens 11 von 18 schmerzhaften Tenderpoints und vorbekannter Diagnosestellung
- akute psychotische Erkrankungen<sup>(\*)</sup>
- für die folgenden 3 Monate geplante invasive Therapiemaßnahmen wie chirurgische Eingriffe, Arthroskopien oder intraartikuläre Injektionen<sup>(\*)</sup>
- onkologische Erkrankungen<sup>(\*)</sup>

(\* = nach Angabe des Patienten)

## **2.2 Studienziele**

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob eine einmalige Blutegeltherapie der täglichen Anwendung von Diclofenac-Gel bei Patienten mit symptomatischer Gonarthrose überlegen sei, ohne mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einherzugehen, wurden folgende Parameter erhoben:

### **Hauptzielparameter**

- absolute Veränderung des Schmerzscore des WOMAC VA 3.0 Arthrose-Index im Vergleich der Werte von Tag 0 vor Therapie- zu Tag 7 nach Therapiebeginn

### **Nebenzielparameter**

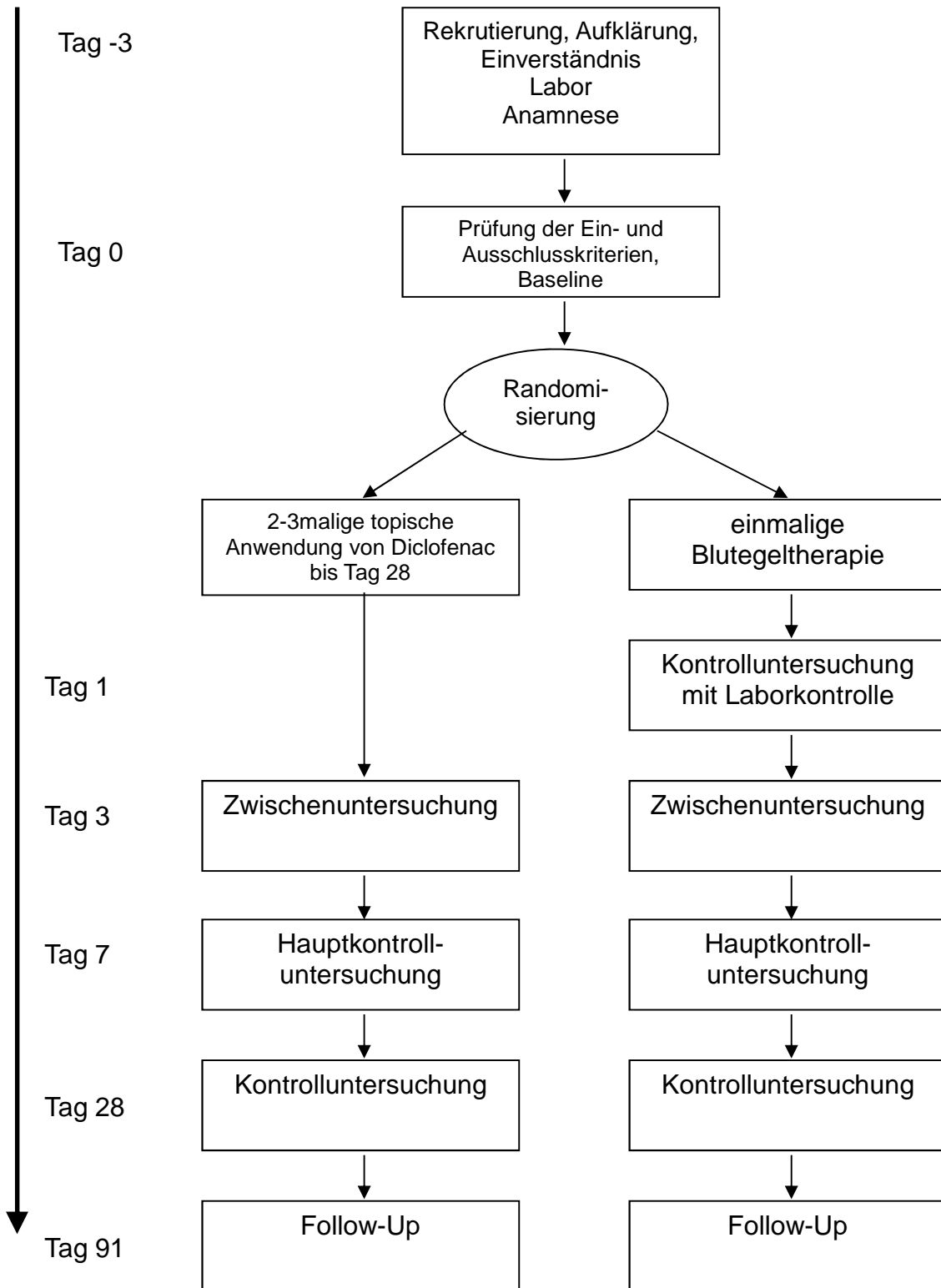
- absolute Veränderung des WOMAC Gesamtscores (Tag 0 bis Tag 91)
- Verlauf der WOMAC-Scores „Schmerz“, „Gelenksteifigkeit“ und „körperliche Funktion“ (Tag 0 bis Tag 91)
- Verlauf des SF-36-Gesamtscores ( Tag -3 bis Tag 91)
- Verlauf der POMS-Scores „Niedergeschlagenheit“, „Missmut“, „Tatendrang“ und „Müdigkeit“ (Tag 0 bis Tag 91)
- Häufigkeit der Einnahme der Bedarfsmedikation (Tag 0 bis Tag 28)
- Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und Nebenwirkungen (Tag 0 bis Tag 28)
- Gesamturteil des Patienten zu Wirkung und Verträglichkeit der Therapie (Tag 28 und Tag 91)
- Gesamturteil des Arztes zu Wirkung und Verträglichkeit der Therapie (Tag 28 und 91)
- Verlauf des körperlichen Aktivitätsindex (Tag -3 bis Tag 91)



## 2.3 Studienablauf

Eine graphische Übersicht zum Studienablauf ist in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 1



### **2.3.1 Eingangsuntersuchung (Tag -3)**

Die Eingangsuntersuchung erfolgte drei Tage vor Studienbeginn zur Überprüfung der Studieneignung und zur Studienaufklärung der Probanden.

Die Sicherung der Diagnose richtete sich nach den Empfehlungen der führenden Fachgesellschaften (Pendelton et al. 2000; Jordan et al. 2003; Zhang et al. 2010).

Die Anamnese diente der Erfassung der Krankheitsgeschichte eines jeden Probanden in Bezug auf den Verlauf seiner Erkrankung und die durch die Arthrose verursachten Beschwerden. Es wurde dabei zwischen primärer und sekundärer Gonarthrose differenziert. Bisherige Therapiemaßnahmen (operativ, konservativ) wurden notiert, ebenso Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen, die nicht unter die Ausschlusskriterien fielen. Eine regelmäßige Einnahme nicht steroidaler antientzündlicher Medikamente (NSAIDs) oder Analgetika wurde als Begleitmedikation toleriert, wenn die mittlere wöchentliche Dosierung während der vergangenen drei Monate nicht verändert worden war. Die Patienten wurden allerdings gebeten, ihre Schmerzmedikation während der Studie weitestgehend zu limitieren, um Medikamente einzusparen.

Die körperliche Untersuchung erfolgte durch den Studienarzt zum Ausschluss anderer Schmerz verursachender Erkrankungen wie der Fibromyalgie oder entzündlichen Arthritiden bzw. Bursitiden. Zudem diente die Untersuchung der Erfassung von Funktionseinschränkung und Schmerzgrad. Eine Blutentnahme erfolgte zum Ausschluss einer Anämie, einer Gerinnungsstörung sowie einer systemisch, entzündlichen Erkrankung und diente der Beurteilung des Aktivierungsgrades der Arthrose.

Die Röntgenaufnahmen wurden von den Patienten zur Befundung vorgelegt. Falls eine entsprechende Aufnahme nicht verfügbar oder diese älter als 6 Monate war, wurde ein aktuelles Röntgenbild im Rahmen der Studie erstellt. Das radiologische Arthrosetadium wurde nach den Kriterien von Kellgren und Lawrence bestimmt (Kellgren et Lawrence 1957).

Zum Abschluss der Eingangsuntersuchung wurden die Studienteilnehmer gebeten, auf den entsprechenden Selbstbeurteilungsinventaren eine Einschätzung zu ihren aktuellen Schmerzen (WOMAC Arthrose Index), ihrer Stimmung (POMS),

ihrer Lebensqualität (SF-36) und ihrer körperlichen Belastbarkeit (körperlicher Aktivitätsindex) vorzunehmen.

Die Studienaufklärung erfolgte über eine von der Ethikkommission bewilligte schriftliche Studieninformation und ein sich daran anschließendes persönliches Gespräch. In der Studieninformation waren das Studienziel, der Ablauf und die Studientherapie ausführlich beschrieben. Außerdem wurde auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung, den bestehenden Versicherungs- und Datenschutz sowie auf einen jederzeit möglichen Studienrücktritt hingewiesen. Bestehende Fragen der Studienteilnehmer wurden im Anschluss besprochen. Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung erhielten die Studienteilnehmer eine Kopie der Einwilligungserklärung.

### **2.3.2 Studienaufnahme und Randomisierung (Tag 0)**

Nach einer dreitägigen Run-in-Phase (erlaubtes Zeitfenster: 2-4 Tage) wurden am Tag 0 vor Therapie die Arthrosebeschwerden der Patienten, insbesondere die Schmerzstärke, noch einmal mittels Visueller Analog Skala (VAS) und WOMAC Arthrose-Index ermittelt und mit den Angaben von Tag -3 verglichen. Bei stabilem Schmerzindex und Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten per Randomisierung der entsprechenden Therapieform zugeteilt.

Die Randomisierung erfolgte über nummerierte Briefumschläge, die vor Studienbeginn vom zuständigen Biometriker an Hand einer Randomisierungsliste erstellt worden waren. Die Therapiezuordnung war dem Prüfarzt vor Aufnahme des Patienten nicht bekannt. Erst durch Öffnen eines verschlossenen Briefumschlags erhielt der Prüfarzt die Information, welcher Behandlungsgruppe der Studienteilnehmer zugeteilt worden war. Um die Reihenfolge einzuhalten, wurde stets der Umschlag mit der niedrigsten Zahl zuerst entsiegelt.

Alle Studienteilnehmer erhielten eine persönliche Identifikationsnummer. Nach erfolgter Randomisierung wurde diese zusammen mit der zugewiesenen Therapie per Fax an das Biometrische Zentrum des Studienförderers, der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, zur Bekanntgabe und Registrierung des Probanden weitergeleitet.

Die Erwartungshaltung der Studienteilnehmer in Bezug auf die Wirksamkeit der zugewiesenen Behandlung wurde unmittelbar nach Bekanntgabe der Therapiegruppe auf einem dafür vorgesehenen Dokumentationsbogen erfragt.

Im Anschluss erfolgte entweder die Einweisung des Patienten in die Anwendung der Vergleichstherapie mit Diclofenac-Gel oder die Durchführung der Blutegelbehandlung.

### **2.3.3 Prüftherapie**

Die Patienten der Prüfgruppe wurden zu Studienbeginn (Tag 0) im Bereich des schmerzenden Kniegelenkes einmalig mit dem medizinischen Blutegel, *Hirudo medicinalis*, behandelt. Dazu wurden ca. 4-6 Blutegel periartikulär im Bereich der druckschmerzhaften Sehnenansatzpunkte und Bindegewebszonen des betroffenen Kniegelenkes angesetzt. Die Blutegel stammten aus der Biebertaler Blutegelzucht der ZAUG GmbH (Zentrum für Arbeit und Umwelt Gießen).

Nach ausführlicher Erläuterung der Behandlung wurden die Patienten gebeten auf einer Liege Platz zu nehmen. Aufgrund der zu erwartenden Behandlungsdauer von 90 -120 Minuten wurden die Patienten mittels Knie- und Nackenstütze in einer für sie möglichst angenehmen Position gelagert. Um die Blutegel nicht zu verletzen, wurden sie vom Prüfarzt vorsichtig unter Verwendung von Handschuhen und Kompressen aus dem Blutegelbehälter entnommen. Die Applikation der Egel an den schmerzhaften Stellen des Knies erfolgte mittels eines kleinen Schröpfungsglases oder durch direktes Ansetzen auf die Haut. Da eine vorzeitige Entfernung der Blutegel eine höhere Infektions- und Nachblutungsgefahr bedeutet hätte, wurde das spontane Abfallen der Blutegel abgewartet.

Das Saugverhalten der Blutegel war sehr unterschiedlich. Die Dauer eines Saugaktes konnte zwischen 15 und 90 Minuten liegen. Die „vollen“ Blutegel wurden in einem entsprechend gekennzeichneten Gefäß gesammelt und an den Züchter zurückgesandt. Zwischen den unbenutzten („leeren“) Blutegeln und den benutzten („vollen“) bestand kein Kontakt.

Die Bisswunden wurden initial nur leicht mit sterilen Kompressen abgedeckt, um den therapeutischen Effekt der Nachblutung nicht zu früh zu unterbinden. Im Anschluss daran folgte ein abdeckender, nicht komprimierender aber saugfähiger Verband, da eine sickernde Nachblutung bis zu zwölf Stunden anhalten konnte. Den Patienten wurde geraten sich jederzeit bei Unwohlsein oder extrem starker Nachblutung in der Klinik wieder vorzustellen.

Die klinische Überwachung der Patienten während der Therapie erfolgte durch eine regelmäßige Kontrolle der Vitalparameter. Einen Tag nach der Blutegelbehandlung (Tag 1) stellten sich die Patienten zu einer Nachuntersuchung mit Verbandswechsel und Blutbildkontrolle vor.

Zum Abschluss der Behandlung dokumentierten die Patienten die empfundene Schmerzstärke des Blutgelbisses auf dem dafür vorgesehenen Fragebogen.

#### **2.3.4 Vergleichstherapie**

Die Kontrollbehandlung bestand aus einer zweimal täglichen, topischen Applikation von Diclofenac-Gel (1g Gel mit 10mg Diclofenac-Natrium, Pharmacia, Erlangen, Germany Novartis) im Bereich des betroffenen schmerzhaften Kniegelenkes. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden gebeten diese Eigenbehandlung für 28 Tage (Tag 0 - 28) fortzuführen und im Patiententagebuch zu dokumentieren. Nach 28 Tagen war die Therapie abzusetzen.

### **2.3.5 Prüfphase (Tag 0 - 28)**

Die Prüfphase begann am Tag 0 nach Therapie und ließ sich in zwei Abschnitte gliedern. Der erste Abschnitt umfasste Tag 0 - 7 und war für die Bewertung des Hauptzielkriteriums entscheidend. Der zweite Abschnitt betraf Tag 7 - 28 und diente der Verlaufsbeobachtung.

Während der Prüfphase wurden die Patienten gebeten ein Tagebuch zu führen und dieses jeweils zu den Kontrolluntersuchungen mitzubringen. In dem Tagebuch wurde täglich die Schmerzstärke mittels Visueller Analogskala (VAS) sowie die eingenommene Begleit- und Bedarfsmedikation erfasst. Außerdem galt es an den Tagen 0, 3 und 7 einen Fragebogen zur Befindlichkeit (POMS) auszufüllen. Unerwünschte Ereignisse sollten von den Patienten in freier Nennung eingetragen werden. Die Probanden der Kontrollgruppe waren zusätzlich gebeten worden, die Häufigkeit der Diclofenac-Anwendung pro Tag anzugeben. Die Patienten protokollierten somit ihren Behandlungsverlauf über einen Zeitraum von 28 Tagen.

Um den Behandlungsverlauf besser beurteilen zu können, wurden die Studienteilnehmer zusätzlich zu einer Kontrolluntersuchung am Tag 3, 7 und 28 nach Studienbeginn in die Klinik einbestellt.

Jede Kontrolluntersuchung bestand aus einer körperlichen Untersuchung und einer Fragebogendokumentation. Im Tagebuch notierte oder von den Patienten genannte unerwünschte Ereignisse wurden entsprechend dokumentiert und bewertet. Mögliche Veränderungen der Arthroseschmerzen wurden über die Visuelle Analog Skala (VAS) und den WOMAC Arthrose-Index erfasst. Zusätzlich wurde am Tag 28 der körperliche Aktivitätsindex, die Lebensqualität (SF-36) und der Fragebogen zur Befindlichkeit (POMS) erhoben.

Am Ende der Prüfphase, zum Abschluss der Kontrolluntersuchung am Tag 28, wurden die Patienten um eine zusammenfassende Bewertung der Studientherapie in Bezug auf ihre Wirksamkeit und ihre Verträglichkeit sowie um eine allgemeine Einschätzung der Komedikation mit Analgetika gebeten. Vom Prüfarzt wurde ebenfalls die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Studientherapie des jeweiligen Patienten eingeschätzt.

Alle Patientenfragebögen waren stets auf Vollständigkeit zu kontrollieren. Eine Untersuchung wurde als protokollgerecht gewertet, wenn sie innerhalb der folgenden Zeitfenster vorgenommen wurde:

Kontrolluntersuchung Tag 3	Tag 2 - 4
Kontrolluntersuchung Tag 7	Tag 6 - 8
Kontrolluntersuchung Tag 28	Tag 25 – 31

Kam der Patient nicht zum vereinbarten Untersuchungstermin, war telefonisch der Grund zu erfragen. Falls der Patient nicht als Drop out zu werten war, wurde er gebeten die entsprechenden Patientenfragebögen ausgefüllt ans Studienzentrum zurück zu schicken. Bei lückenhaften Angaben wurden die fehlenden Informationen per Telefon eingeholt.

### **2.3.6 Follow-Up-Untersuchung (Tag 91)**

Drei Monate nach Studienbeginn (erlaubtes Zeitfenster: Tag 84 - 98) wurde jeder Studienteilnehmer zu einer abschließenden Kontrolluntersuchung bestehend aus körperlicher Untersuchung und Fragebogendokumentation einbestellt.

Nach Tag 28 aufgetretene oder fortbestehende unerwünschte Ereignisse wurden, nach Angabe der Probanden, dokumentiert und bewertet. Die Studienteilnehmer wurden weiterhin um eine allgemeine Einschätzung der Komedikation mit Analgetika gebeten. Außerdem wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Studientherapie von Patient und Untersucher rückblickend bewertet. Die Patienten der Verumgruppe wurden zusätzlich zu ihrer Einstellung in Bezug auf eine Wiederholung der Blutegeltherapie befragt.

Zu den Untersuchungen wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Selbstbeurteilungsinventare regelmäßig erhoben.

Tabelle 1: **Übersicht der verwendeten Selbstbeurteilungsinventare**

	Tag -3	Tag 0	Tag 1-6	Tag 3 und 7	Tag 8-27	Tag 28	Tag 91
WOMAC	X	X		X		X	X
POMS	X	X		X		X	X
VAS		X	X	X	X	X	
SF-36	X					X	X
Körperl. Aktivitätsindex	X					X	X

## 2.4 Untersuchungsmethoden

### 2.4.1 Körperliche und apparative Untersuchung

#### Manuelle Untersuchung

Die manuelle Untersuchung nimmt in der Klinik eine zentrale Stellung in der Diagnosefindung ein und ist oft richtungsweisend für die weitere Diagnostik und gezielte Therapie (Doyscher et Scheibel 2013).

Die körperliche Untersuchung des Kniegelenkes umfasste die Inspektion, Palpation und Prüfung der Gelenkfunktion (Zacher 2006; Michael et al. 2010). Die Inspektion erfolgte an den unbedeckten und unbestumpften Kniegelenken beidseits. So konnten im Seitenvergleich Asymmetrien, Atrophien und Umfangsveränderungen beurteilt und Beinefehlstellungen, Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung), Besenreiser und Krampfadern notiert werden.

Die Palpation des Kniegelenkes erfolgte vor der Funktionsprüfung. Hierbei wurden nicht nur der Muskeltonus und die Lage der knöchernen Orientierungspunkte zueinander beurteilt, sondern auch auf lokale Druckschmerzphänomene im Rahmen von Bursitiden und Weichteilschwellungen geachtet.



Die Palpation des periartikulären Bindegewebes erfolgte hinsichtlich der Prüfung des Bindegewebszonen-Kneifschmerzes und der Druckschmerzhaftigkeit der Sehnenansatzpunkte im Bereich des Tractus iliotibialis und des Pes anserinus nach der Methode von Kibler (Michalsen et Roth 2012).

Die Bewegungsumfänge des Kniegelenkes wurden, der internationalen Konvention entsprechend, nach der Neutral-Null-Methode (NNM) erhoben und dokumentiert (Hackenbroch 2009). Dabei wurde die aktive und passive Beweglichkeitsprüfung des Kniegelenkes im Seitenvergleich durchgeführt. Insbesondere wurde dabei auf das Vorhandensein einer patellofemorale Crepitatio geachtet.

Der Ausschluss eines Fibromyalgiesyndroms erfolgte durch die Überprüfung der Tenderpoints (Leventhal 1999; Arnold 2010; Moyano et al. 2015).

### **Body Mass Index (BMI)**

Der Body Mass Index (BMI) stellt eine Verhältniszahl zur Beurteilung des Körpergewichts dar. Sie errechnet sich beim Erwachsenen aus dem Quotienten von Körpergewicht und der zum Quadrat genommenen Körpergröße. Ein BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> gilt als normalgewichtig.

Je nach BMI unterscheidet sich die Adipositas wie folgt:

BMI	25,0 – 29,9	kg/m <sup>2</sup>	Übergewicht im Stadium der Präadipositas
BMI	30,0 – 34,9	kg/m <sup>2</sup>	Übergewicht im Stadium der Adipositas Grad I
BMI	35,0 – 39,9	kg/m <sup>2</sup>	Übergewicht im Stadium der Adipositas Grad II
BMI	≥ 40	kg/m <sup>2</sup>	Adipositas Grad III (Adipositas permagna)

Für die Studie wurde ein BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> festgelegt (McAlindon et al. 2015).

## **Röntgenuntersuchung**

In der radiologischen Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses der Kliniken Essen-Mitte wurden Röntgenbilder mit Hilfe des Röntgengerätes Diagnost 97 von Philips erstellt.

Ein in konventioneller Technik in 2 Ebenen (a.p., lateral) erstelltes Röntgenbild des betroffenen Kniegelenkes wurde nach den radiologischen Zeichen von Kellgren und Lawrence (1957) bewertet und das entsprechende Arthrosestadium bestimmt.

Stadieneinteilung nach Kellgren und Lawrence:

Stadium 0	ohne Befund
Stadium I	initiale Arthrose, beginnende Osteophyten an der Eminentia
Stadium II	mäßige Gelenkspaltverschmälerung, mäßige subchondrale Sklerosierung
Stadium III	Gelenkspaltverschmälerung > 50%, Entrundung des Femurcondylus, ausgedehnte subchondrale Sklerosierung, ausgeprägte Osteophyten
Stadium IV	Gelenkdestruktion, Gelenkspalt komplett aufgehoben, Geröllzysten im Tibiakopf und Femurcondylus, Subluxationstellung

Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein röntgenologisches Arthrosestadium von II-III nach Kellgren und Lawrence (McAlindon et al. 2015).

### **2.4.2 Untersuchungen zur Wirksamkeit**

#### **Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index 3.0**

Der WOMAC VA Arthrose Index ist ein vom Patienten selbst zu beantwortender krankheitsspezifischer Fragebogen, der den Gesundheitszustand des Patienten in Bezug auf das betroffene Gelenk in den drei Dimensionen Schmerzstärke (5 Fragen), Steifigkeit (2 Fragen) und Funktionseinschränkung (17 Fragen) ermittelt. Jede Frage wird auf einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS) beantwortet. Die Scores der drei Dimensionen werden über einfache

Summenbildung berechnet. Der WOMAC-Gesamtscore wird als Summe aller 24 Einzelfragen dargestellt. Der klinische Schweregrad der Gonarthrose wird somit im WOMAC-Arthroseindex abgebildet. Dadurch ist eine valide, reproduzierbare Bewertung des Grades der Beeinträchtigung durch Schmerzen und Funktionsverlust möglich (Bellamy et al. 1988 und 2002; Stucki et al. 1996; Angst et al. 2005; Gandek 2015) .

Der WOMAC VA Arthrose Index wird von den international führenden Fachgesellschaften als primäres Erhebungsinstrument empfohlen (Jordan et al. 2003; McAlindon et al. 2014 und 2015).

### **Short Form - 36 Health Survey (SF-36)**

Der SF-36 ist ein in der internationalen Literatur häufig verwendetes Instrument zur Erfassung der subjektiven Gesundheit (Stansfeld et al. 1997; Kosinski et al. 1999; McAlindon et al. 2015). Er wurde konstruiert, um von Patienten, unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter (geeignet ab 14 Jahren), einen Selbstbericht der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erhalten. Es wurde die validierte deutsche Übersetzung verwendet (Bullinger 1995 und 1996).

Der SF-36 Health Survey besteht aus einem Fragebogen mit 36 Items. Die Auswertung ergibt ein Profil von 8 Skalen, die jeweils aus zwei bis zehn Items bestehen und einem Einzelitem, das die Veränderung der Gesundheit betrifft und kein Bestandteil der anderen 8 Skalen ist. Die 8 Skalen werden von folgenden Gesundheitskonzepten gebildet: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Es ist Aufgabe der Patienten, für jedes Item die entsprechende Antwortalternative anzukreuzen, die seinem Erleben am nächsten kommt. Die Antwortkategorien variieren. Es gibt Fragen, die einfach binär „ja – nein“ zu beantworten sind bis hin zu sechsstufigen Antwortskalen. Alle Fragen beziehen sich auf die vergangene Woche („Akutversion“).

Die Auswertung erfolgt über die Addition der angekreuzten Items pro Skala, wobei für einige Skalen spezielle Gewichtungen einbezogen werden. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Bildung von Summenwerten für körperliche und psychische Gesundheit aus diesen 36 Items. Speziell entwickelte und für die Benutzung von SPSS- oder SAS-Statistikprogrammen geeignete Auswertungsprogramme ermöglichen sowohl die Zusammenfassung der Skalen als auch deren Addition bzw. Gewichtung. Darüber hinaus werden alle im SF-36 erfassten Skalen in Werte zwischen 0 und 100 transformiert, die einen Vergleich der Skalen miteinander bzw. auch über verschiedene Patientengruppen ermöglichen. Die Einhaltung einer standardisierten Auswertung wird somit garantiert (Bullinger et Kirchberger 1998).

### **Profile of Mood States (POMS)**

Zur Erfassung des emotionalen Wohlbefindens als eine Komponente der Lebensqualität ist der POMS ein im angloamerikanischen Sprachraum häufig eingesetztes Instrument. Mit Hilfe des POMS lässt sich eine Aussage zum psychischen Befinden des Patienten machen. Es wurde die gekürzte, validierte deutsche Fassung verwendet. Sie besteht aus einer Skala mit 35 Items, die in die Kategorien Niedergeschlagenheit (14 Items), Müdigkeit (7 Items), Tatendrang (7 Items) und Missmut (7 Items) eingeteilt wird. Alle Items sind vom Patienten auf einer 5-Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu beantworten. Erfasst wird die Befindlichkeit der vergangenen 24 Stunden in den genannten Kategorien (Bullinger et al. 1990).

### **Körperliche Aktivitäts-Skala**

Es handelt sich um eine an die „Duke Activity Scale“ angelehnte, quantitative eigenanamnestische Aktivitätserhebung (Hlatky et al. 1989). Die fortlaufende körperliche Aktivität wurde über einen standardisierten Fragebogen zur körperlichen Aktivität erhoben. Aus dem körperlichen Aktivitätsindex ließ sich der durchschnittliche Kalorienverbrauch der Patienten bezogen auf eine Woche berechnen. Es wurde zwischen der Gesamt-, Alltags- und Sportaktivität unterschieden.

## **Visuelle Analoge Schmerzskala (VAS)**

Die Visuelle Analoge Schmerzskala (VAS) ist ein bewährtes Messinstrument zur Bewertung der Schmerzintensität. Diese eindimensionale 100 mm lange Skala hilft dem Patienten bei der Einschätzung seiner akuten Schmerzen. Der Nullpunkt der Skala beschreibt den schmerzfreien Zustand, während die 100 mm Marke einen Zustand nicht ertragbarer Schmerzen ausdrückt. Die Schmerzstärke wird in einer Genauigkeit von 1 mm abgefasst. Die Visuelle Analoge Schmerzskala ist in klinischen Studien zu Knieschmerzen bei Arthrosen gebräuchlich und gilt als validiert (Olsen et al. 1992; Tiplady et al. 1998; Zhang et al. 2010).

## **Einschätzung des Therapieerfolgs**

Vier Wochen und drei Monate nach Therapiebeginn (Tag 28 und 91) sollten Proband und Untersucher unabhängig voneinander den Therapieerfolg an Hand der Frage, ob es Ihnen jetzt besser oder schlechter als vor Therapie gehe, auf einer 5-stufigen Likert-Skala (viel schlechter, etwas schlechter, unverändert, etwas besser, viel besser) bewerten.

### **2.4.3 Untersuchungen zur Sicherheit**

#### **Laborkontrolle**

Es wurden labortechnische Methoden zur Blutprobenbestimmung hinzugezogen. Eine Blutentnahme aller Probanden erfolgte am Tag der Eingangsuntersuchung (Tag -3). Den Studienkriterien entsprechend wurden Blutbild, Gerinnungs- (TZ, Quick, INR) und Entzündungsparameter (CRP, BSG) des Patienten kontrolliert. Hierbei wurden Standardmethoden verwendet, die am Studienzentrum seit langem eingeführt sind. Sie unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle und führen zu gut vergleichbaren Ergebnissen. Eine zweite Blutentnahme erfolgte ausschließlich in der Prüfgruppe zur Überwachung des Hämoglobinwertes einen Tag nach der Bluteigelbehandlung.

## **Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen**

Jedes während des Studienverlaufes aufgetretene unerwünschte Ereignis musste genauestens auf dem dafür vorgesehenen Formblatt und im Verlaufsbogen der Kontrolluntersuchungen dokumentiert werden. Alle beobachteten Symptome und Veränderungen wurden einzeln festgehalten. Erfasst wurden Art, Tag des Auftretens und Dauer des unerwünschten Ereignisses sowie erforderliche therapeutische Maßnahmen. Jedes unerwünschte Ereignis war vom Prüfer hinsichtlich Intensität und Schweregrad sowie des möglichen kausalen Zusammenhanges mit der Therapie zu beurteilen. Nach den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) werden unerwünschte Ereignisse in die Kategorien „schwerwiegend“ und „nicht schwerwiegend“ eingeteilt. Diese Einteilung wurde als Grundlage für die Dokumentation und Meldung des unerwünschten Ereignisses genommen.

Im Tagebuch der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse von den Studienteilnehmern in freier Nennung eingetragen. Es wurden alle Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren, bis zum Verschwinden jeglicher Symptome bzw. bis zur Normalisierung von Laborwertveränderungen oder bis eine zufrieden stellende Erklärung für die aufgetretenen Veränderungen gefunden worden war, beobachtet, unabhängig davon, ob Therapie bezogen oder nicht. Bekannte Nebenwirkungen der Prüf- und Kontrolltherapie wurden direkt zu den Kontrolluntersuchungen abgefragt und klinisch kontrolliert (Müller 2000; Moser 2002; Nair et Taylor-Gjevre 2010).

### **Nebenwirkungen der Blutegeltherapie**

- Schmerz der Behandlung
- Juckreiz nach der Behandlung
- Blutverlust
- hämorrhagisch und vasovagal bedingte Kreislaufreaktionen
- sekundäre Wundheilungsstörungen bzw. lokale Infektionen
- hämatogene Infektionen mit *Aeromonas hydrophila*
- Narbenbildung
- Schwellung der Leistenlymphknoten

## **Nebenwirkungen topischer nichtsteroidaler Antiphlogistika**

- Juckreiz
- Rötungen
- Brennen der Haut
- Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Acetylsalicylsäure oder dem Gel-Trägerstoff
- Gastrointestinale Komplikationen (selten)

## **Therapie- und Studienabbruch**

### Therapieabbruch

Ein Therapieabbruch war jederzeit möglich, falls es infolge der Behandlung zum Auftreten von Komplikationen kam oder der Patient seine Einverständniserklärung zurückgezogen hatte.

### Studienabbruch

Ein Studienabbruch war nur in Übereinstimmung zwischen Studienleiter, Prüfarzt, Biometriker und Studienförderer bei folgenden Indikationen möglich:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei mehr als drei Patienten
- schwerwiegende Protokollverletzungen
- mangelhaftes oder vorsätzlich falsches Ausfüllen der Dokumentationsbögen
- nicht Einhalten von gesetzlichen oder ethischen Bestimmungen

Die Ethikkommission und die zuständigen Behörden wären umgehend über den Studienabbruch und Abbruchgrund zu informieren gewesen.

## **2.4.4 Untersuchungen zur Verträglichkeit**

### **Einschätzung der Verträglichkeit**

Vier Wochen und drei Monate nach Therapiebeginn (Tag 28 und 91) erfolgte von Patient und Untersucher, unabhängig voneinander, eine Einschätzung der Therapieverträglichkeit auf einer 5-stufigen Likert-Skala (von *sehr gut* bis *sehr schlecht*).

### **Schmerz der Blutegelbehandlung**

Der Schmerz der Blutegelbehandlung wurde von den Patienten der Prüfgruppe auf einer 6-stufigen Likert-Skala (von *kein Schmerz* bis *sehr starker Schmerz*) angegeben.

### **Wiederholung der Blutegeltherapie**

Patienten der Prüfgruppe wurden am Ende der Studie (Tag 91) gebeten anzugeben, ob sie sich einer erneuten Blutegelbehandlung unterziehen würden. Die Einschätzung erfolgte auf einer 5-stufigen Likert-Skala und enthielt die Kategorien „ja/ eventuell/ weiß nicht/ eher nicht/ nein“.

## **2.4.5 Untersuchung von Confounder**

### **Erwartungshaltung**

Unmittelbar nach Bekanntgabe der Therapie wurde die Erwartung der Patienten an die ihnen zugewiesene Therapie erfasst. Die Patienten sollten auf einer 5-stufigen Likert-Skala (von *eher nicht helfen* bis *sehr gut helfen*) den zu erwartenden Therapieerfolg angeben.

### **Compliance**

Die Compliance der Kontrollgruppe wurde durch die Tagebücher erfasst und zu den Zwischenuntersuchungen kontrolliert. In den Tagebüchern wurde die Häufigkeit der täglichen Diclofenac-Anwendung sowie der Tubenverbrauch (sog. Pill-Count) notiert. Eine laboranalytische Untersuchung erfolgte nicht.



## **Komedikation**

Bei der Komedikation mit nicht steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika wurde zwischen einer Begleit- (= Dauermedikation) und Bedarfsmedikation (= Rescue medication, engl.) unterschieden. Eine regelmäßige Einnahme nicht steroidaler antientzündlicher Medikamente (NSAIDs) oder Analgetika wurde als Begleitmedikation bei Aufnahme notiert, wenn die mittlere wöchentliche Dosierung während der vergangenen drei Monate nicht verändert worden war. Die Bedarfsmedikation wurde in freier Nennung vom Patienten über die Tagebücher erfasst und zu den Zwischenuntersuchungen erfragt.

## **Begleittherapien**

Sämtliche Verfahren der Physiotherapie und Krankengymnastik durften während der Studie fortgeführt werden. Die Häufigkeit der Anwendung sollte allerdings über den Prüfzeitraum möglichst konstant gehalten werden.

## **2.5 Datenauswertung**

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte nach Abschluss aller Untersuchungen am Biometrischen Zentrum des Studienförderers, der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, durch Dipl.-Stat. Rainer Lüdtkke. Alle Analysen wurden mit dem statistischen Analysepaket SAS<sup>®</sup> nach den gültigen SOPs der Stiftung durchgeführt.

## **Dateneingabe**

Über eine Einfacheingabe erfolgte die Übertragung der Daten aus den Dokumentationsbögen (CRFs) in eine elektronische Datenbank. Dazu wurde die Software EXCEL<sup>®</sup> verwendet. Für die Auswertung wurde dem Biometrischen Zentrum eine Kopie der elektronischen Datenbank zur Verfügung gestellt.

## **Patientenzahl**

Aufgrund des geplanten sequentiellen Dreiecksdesigns konnte keine feste, sondern nur eine zu erwartende Patientenzahl angegeben werden. Unter Normalverteilungsannahme wurde mit dem Dreieckstest erwartet, dass insgesamt 54 Patienten (27 pro Gruppe) aufzunehmen waren. Diese Kalkulationen gingen davon aus, dass in der WOMAC-Schmerzskala (bezogen auf den Gesamtschmerz) unter der Kontrollbehandlung ein Effekt von 1,0 cm und unter der Blutegelbehandlung ein Effekt von 2,0 cm erreicht werden würde und die Standardabweichung in beiden Gruppen 1,6 cm betrüge. Als Effektstärke wurde ein Gruppenunterschied von 0,625 Standardabweichungen angenommen. Dabei wurde ein Fehler 1. Art von  $\alpha=5\%$  (zweiseitig) und eine Power an der Stelle der obigen Annahmen von  $\beta=80\%$  angenommen. In diesem Fall würden mit 50%iger Wahrscheinlichkeit weniger als 52 Patienten (26 pro Gruppe) und mit 90%iger Wahrscheinlichkeit weniger als 84 Patienten (42 pro Gruppe) benötigt werden. Alle Berechnungen zur Patientenzahl erfolgten mit dem Softwarepaket PEST 4.1 (Unit 2000).

## **Randomisierungsliste**

Für die Erstellung der Randomisierungsliste waren die Patienten den beiden Therapiearmen in einer Block-Randomisierung zugeteilt worden. Die Blocklänge war nur dem Biometriker bekannt. Die der Randomisierung zugrundeliegenden Zufallszahlen wurden mit Hilfe des Zufallszahlengenerators „ranuni“ des statistischen Programmpaketes SAS<sup>®</sup> ermittelt.

## **Zwischenauswertungen**

Aufgrund des sequentiellen Studiendesigns wurden regelmäßige Zwischenauswertungen für das Hauptzielkriterium vorgenommen. Auf diese Weise konnte nach jedem Patienten entschieden werden, ob die Studie fortzuführen oder mit einem Ergebnis zu beenden war. Eine statistische Über- oder Unterlegenheit der Blutegeltherapie gegenüber der Diclofenactherapie konnte somit frühzeitig erkannt werden. Der dem sequentiellen Design angepasste Dreieckstest hielt dabei das multiple Niveau ein. Außer dem primären Zielparameter wurden keine weiteren Parameter in den Zwischenauswertungen ausgewertet.

## **Auswertungsprinzipien**

Bei nominal skalierten Daten wurden grundsätzlich Häufigkeitsverteilungen in Form von Kontingenztafeln berechnet. Ordinal skalierte Daten wurden über Median und Extrema charakterisiert. Bei stetig skalierten Daten war neben der Angabe von Mittelwert und Standardabweichung ebenfalls die Angabe von Median und Extrema (Minimum und Maximum) obligatorisch.

Es wurde lediglich das Hauptzielkriterium induktiv ausgewertet, während alle Nebenzielkriterien deskriptiv über die Verteilungen in beiden Therapiearmen analysiert wurden. Die für die Nebenzielkriterien berichteten 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte haben daher allein deskriptiven Charakter. Sie dienten nicht der primären Entscheidung über die Wirksamkeit der untersuchten Therapie.

Alle Auswertungen, auch die Auswertung des Hauptzielkriteriums, erfolgten primär auf der Basis der intention-to-treat-Population, d.h. aller randomisierten Patienten. Dabei wurden fehlende Angaben bei den WOMAC-Scores nach den Prinzipien des „multiple Imputing“ getrennt nach Therapiegruppen über einen MCMC-Algorithmus ersetzt, d.h. in jeder Therapiegruppe wurde jeder fehlende WOMAC-Score insgesamt 20 mal ersetzt (Rubin 1987). Dabei entstanden insgesamt 20 verschiedene Dateien, die getrennt voneinander analysiert wurden. Die jeweiligen Ergebnisse wurden dann mit der Prozedur PROC MIANALYZE (SAS/ STAT Software, release 8.02) zu einem geeigneten Gesamtergebnis kombiniert.

## **Analyse der Wirksamkeitsparameter**

Die Analyse des Hauptzielparameters erfolgte dem sequentiellen Dreiecksdesign entsprechend nach jedem Patienten. Da die Analyse bereits nach 21 in die Studie eingeschlossenen Patienten einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Blutegeltherapie ergab, hätte die Studie laut Design mit recht kleiner Gruppengröße abgebrochen werden müssen. Die Auswertung der sekundären Zielkriterien wäre somit nicht aussagekräftig genug gewesen. Daher wurde der Ethikantrag nach Rücksprache mit der Ethikkommission durch ein Amendment ergänzt und im Anschluss genehmigt (Mai 2002). Die Studie durfte so mit den zu

diesem Zeitpunkt bereits aufgenommenen Patienten fortgesetzt werden. Dadurch wurde eine Studiengröße erreicht, die auch sekundäre Auswertungen zuließ.

Entsprechend der unvorhergesehenen Änderung in der Patientenzahl war es notwendig das Verfahren zur Datenanalyse zu ändern. Anstatt des Dreieckstests wurde für die Auswertung der WOMAC Scores ein F-Test in einer ANOVA (Analysis of variance) verwendet. Hierbei wurde eine day-to-group Interaktion als ein 8-Level Faktor unter Vorgabe einer exponentiell korrelierenden Funktion gebildet.

An das Hauptzielkriterium (WOMAC-Schmerzscore) wurde ein verallgemeinertes lineares Modell angelegt, wobei die Wechselwirkung von Gruppe (2 Stufen: Verum und Placebo) und Zeitpunkt (4 Stufen: Tage 3, 7, 28 und 91) als unabhängige Variable definiert wurde (Diggle et al. 1994). Die Korrelation zwischen zwei Zeitpunkten wurde als exponentiell mit der Zeit abnehmend angenommen. Für die Nebenzielkriterien wurden entsprechende Modelle an die Daten angelegt.

Die Verläufe der Nebenzielkriterien wurden über univariate multiple Regressionsmodelle modelliert, in denen neben der Gruppenzugehörigkeit (binär) die Patientenidentifikation (klassiert), die Schichtzugehörigkeit (binär), der Zeitpunkt (klassiert), die Baselinewerte (linear), die Erwartungshaltung (linear) und die Wechselwirkung von Zeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit in das Modell eingingen. Berichtete p-Werte und Konfidenzintervalle beruhten auf den entsprechenden F-Tests. Die Globalurteile zur Wirksamkeit wurden über zweiseitige exakte Friedman-Tests zwischen beiden Therapiegruppen verglichen, wobei die Schichtzugehörigkeit (binär) und die Erwartungshaltung (klassiert an den Quartilen) als Blockfaktoren in die Modelle eingingen.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Ziel- und Studienpopulation**

#### **3.1.1 Verfügbare und aufgenommene Patienten**

Die Patienten wurden in der Zeit von Anfang März bis Ende April 2002 rekrutiert. Nach Einschaltung der Medien (Presse und Fernsehen) meldeten sich über die angegebene Hotlinerufnummer ca. 300 betroffene Patienten im Studienzentrum und bekundeten ihr Interesse an der Studie. Nach einem telefonischen Vorscreening verblieben insgesamt 61 Patienten, die in die Klinik als mögliche Probanden einbestellt wurden. Nach der Eingangsuntersuchung (Tag -3) erfüllten noch 51 von den 61 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien. Durch die Randomisierung wurden sie in zwei Studiengruppen aufgeteilt. In der Endauswertung hatten 24 Patienten die Prüftherapie mit BlutegeIn und 27 Patienten die Kontrolltherapie mit Diclofenac erhalten.

#### **3.1.2 Demographische Daten**

Die Analyse der epidemiologischen Daten der Studie bezüglich des Alters, Geschlechts, Body-Mass-Index und der Beschwerdedauer ergab eine gute Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen. Klinisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen bestanden nicht (siehe Tab. 2 - 4).

An der Studie hatten etwa doppelt so viel Frauen wie Männer teilgenommen. Das Verhältnis lag in beiden Therapiegruppen bei 1:2. Das durchschnittliche Alter der Prüfgruppe betrug 62,5 Jahre ( $\pm 10,2$  Jahre), das der Kontrollgruppe 65,5 Jahre ( $\pm 6,7$  Jahre).

In beiden Therapiegruppen zeigte sich ein moderates Übergewicht der Patienten. Der mittlere Body-Mass-Index betrug  $27,6 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ ) in der Prüfgruppe und  $27,1 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ ) in der Kontrollgruppe.

Die Arthrosebeschwerden aller Probanden bestanden im Mittel seit 10 Jahren ( $10,2 \pm 8,6$  Jahre).

Tabelle 2: **Alter (Jahre)**

<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-abw.</b>	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Blutegel	24	62,5	10,2	61,0	45,0	80,0
Diclofenac	27	65,5	6,7	65,0	54,0	82,0
<b>Gesamt</b>	<b>51</b>	<b>64,1</b>	<b>8,6</b>	<b>64,0</b>	<b>45,0</b>	<b>82,0</b>

$p = 0,2453$  (zweiseitiger Wilcoxon-Test)

Tabelle 3: **Geschlecht**

<b>Gruppe</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Blutegel	9 37,5%	15 62,5%	24 100%
Diclofenac	9 33,3%	18 66,7%	27 100%
<b>Gesamt</b>	<b>18 35,3%</b>	<b>33 64,7%</b>	<b>51 100%</b>

$p = 0,7776$  (Fisher's exakter Test)

Tabelle 4: **Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-abw.</b>	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Blutegel	24	27,6	3,7	27,2	22,6	35,9
Diclofenac	27	27,1	3,7	27,1	22,0	36,3
<b>Gesamt</b>	<b>51</b>	<b>27,3</b>	<b>3,7</b>	<b>27,1</b>	<b>22,0</b>	<b>36,3</b>

$p = 0,6849$  (zweiseitiger Wilcoxon-Test)

Tabelle 5: **Dauer der Beschwerden (Jahre)**

<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-abw.</b>	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Blutegel	24	10,1	8,9	9,0	1,0	30,0
Diclofenac	27	10,3	8,4	10,0	0,8	30,0
<b>Gesamt</b>	<b>51</b>	<b>10,2</b>	<b>8,6</b>	<b>10,0</b>	<b>0,8</b>	<b>30,0</b>

$p = 0,8498$  (zweiseitiger Wilcoxon-Test)

### **3.1.3 Radiologisches Arthrosestadium nach Kellgren & Lawrence**

22 Patienten wurden mit einem Arthrosestadium II und 19 Patienten mit einem Stadium III in die Studie eingeschlossen. Nach Rücksprache mit dem Projektkoordinator wurde auch einem Probanden mit Stadium IV die Studienteilnahme gestattet. Nach Randomisierung war der Anteil an Probanden mit Stadium III in der Kontrollgruppe höher als in der Prüfgruppe (Blutegel: 36,8%, Diclofenac: 52,2%). Jedoch wurde der Proband mit dem Stadium IV der Prüfgruppe streng zufällig zugeteilt, wodurch sich das Missverhältnis etwas ausglich (Stadium III und IV: 42,1%). Gemäß der Berechnung nach Fisher's exaktem Test ließ sich mit  $p = 1,0000$  kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachweisen. Die beiden Therapiegruppen waren somit für weitere Auswertungen vergleichbar.

### **3.1.4 Charakteristik der Arthrosebeschwerden**

In der Anamnese wurden die Patienten gebeten, ihre Beschwerden bzw. ihre Schmerzsymptomatik an Hand eines Fragebogens näher zu beschreiben. Einschränkungen in der Beweglichkeit (94,1%), Schmerzen bei Belastung (90,2%) oder zu Beginn einer Bewegung (sogen. Einlaufschmerz: 82,4%) waren die am häufigsten genannten Beschwerden im Zusammenhang mit der Gonarthrose. Permanente Schmerzen (76,5%) und nächtliches, schmerzbedingtes Aufwachen (66,7%) wurden ebenfalls recht oft genannt. Ein wetterabhängiger Schmerz (56,9%) oder ein vermehrtes Spannungsgefühl im Knie (47,1%) wurden hingegen nur von der Hälfte aller Patienten beschrieben. Statistisch signifikante Unterschiede wurden nach Fisher's exaktem Test nicht ermittelt (siehe Tabelle 6). Beide Therapiegruppen lassen sich daher gut miteinander vergleichen.

Tabelle 6: **Beschwerdesymptomatik vor Therapie**

<b>Symptom</b>		<b>Blutegel</b> n = 24	<b>Diclofenac</b> n = 27	<b>Gesamt</b> n = 51
<b>Einlaufschmerz</b>	<b>Ja</b>	21 (87,5%)	21 (77,8%)	42 (82,4%)
	<b>nein</b>	3 (12,5%)	6 (22,2%)	9 (17,6%)
(p= 0,4728*)				
<b>Belastungsschmerz</b>	<b>Ja</b>	21 (87,5%)	25 (92,6%)	46 (90,2%)
	<b>nein</b>	3 (12,5%)	2 (7,4%)	5 (9,8%)
(p= 0,6563*)				
<b>Dauerschmerz</b>	<b>Ja</b>	19 (79,2%)	20 (74,1%)	39 (76,5%)
	<b>nein</b>	5 (20,8%)	7 (25,9%)	12 (23,5%)
(p= 0,7490*)				
<b>Aufwachsmerz</b>	<b>Ja</b>	18 (75,0%)	16 (59,3%)	34 (66,7%)
	<b>nein</b>	6 (25,0%)	11 (40,7%)	17 (33,3%)
(p= 0,3724*)				
<b>Witterungsschmerz</b>	<b>Ja</b>	12 (50,0%)	17 (63,0%)	29 (56,9%)
	<b>nein</b>	12 (50,0%)	10 (37,0%)	22 (43,1%)
(p= 0,4050*)				
<b>Spannungsgefühl</b>	<b>Ja</b>	14 (58,3%)	10 (37,0%)	24 (47,1%)
	<b>nein</b>	10 (41,7%)	17 (63,0%)	27 (52,9%)
(p= 0,1651*)				
<b>Bewegungs- einschränkung</b>	<b>Ja</b>	23 (95,8%)	25 (92,6%)	48 (94,1%)
	<b>nein</b>	1 (4,2%)	2 (7,4%)	3 (5,9%)
(p= 1,0000*)				

\* Fischer's exakter Test



### 3.1.5 Bisherige Therapien

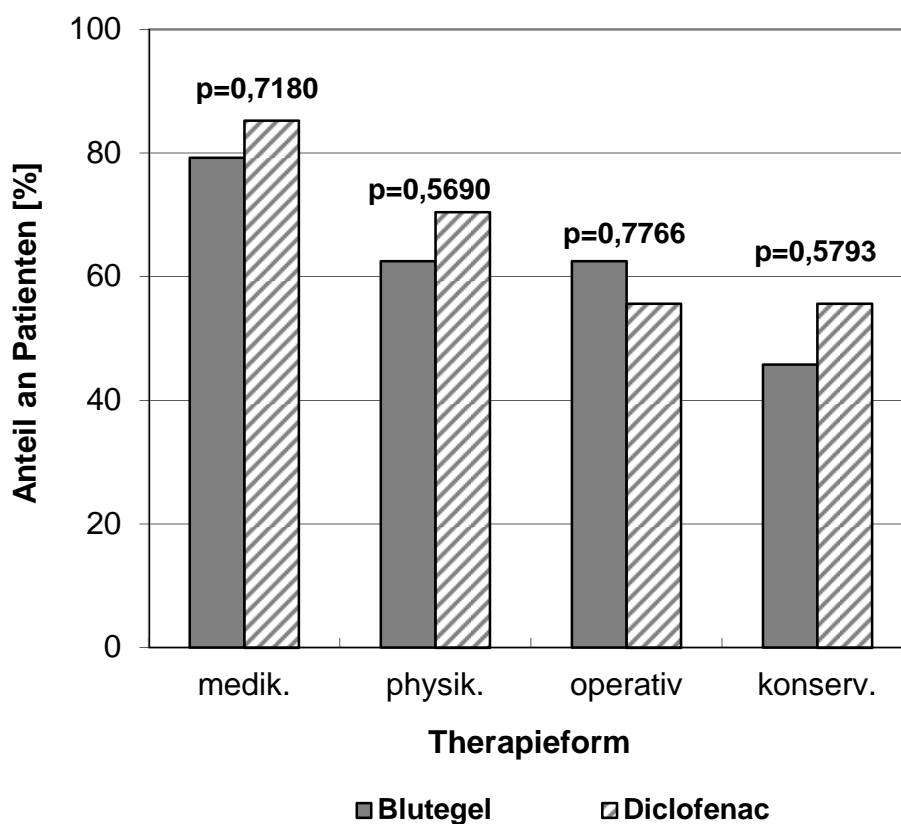
49 von 51 Probanden hatten sich aufgrund ihrer Arthrosebeschwerden bereits behandeln lassen.

Die medikamentöse Behandlung zählt dabei zu der am häufigsten angewandten Therapieform. Etwa 80% aller therapiebedürftigen Probanden wurden medikamentös behandelt.

In Abbildung 2 sind die verschiedenen Therapieformen nach der Häufigkeit ihrer Wahl in absteigender Rangfolge dargestellt.

Minimale Differenzen zwischen den beiden Studiengruppen zeigten sich nach Fisher's exaktem Test als nicht statistisch signifikant. Die beiden Studiengruppen waren somit gut vergleichbar.

Abbildung 2: **Vor Studienbeginn wahrgenommene Therapien**



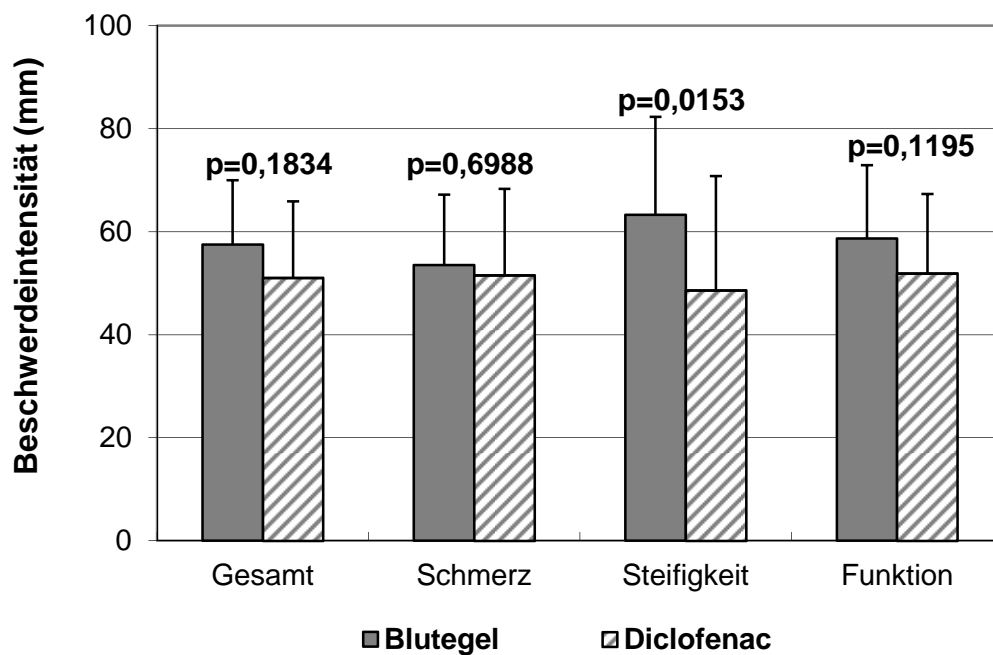
### 3.2 Wirksamkeit der Therapie

Um die Auswirkung der Therapie auf die Symptomreduktion besser fassen und bewerten zu können, wurde der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index 3.0 benutzt.

Der Gesamtscore setzt sich aus den drei Subscores *Gelenksteifigkeit*, *Gelenkfunktion* und *Gelenkschmerz* zusammen.

Der Schmerzscore wurde zur Auswertung des primären Zielparameters verwendet. Die Beschwerdeangaben der Patienten vor Therapie (Tag 0) bildeten die Baseline.

Abbildung 3: **WOMAC Gesamt- und Subscores Tag 0**

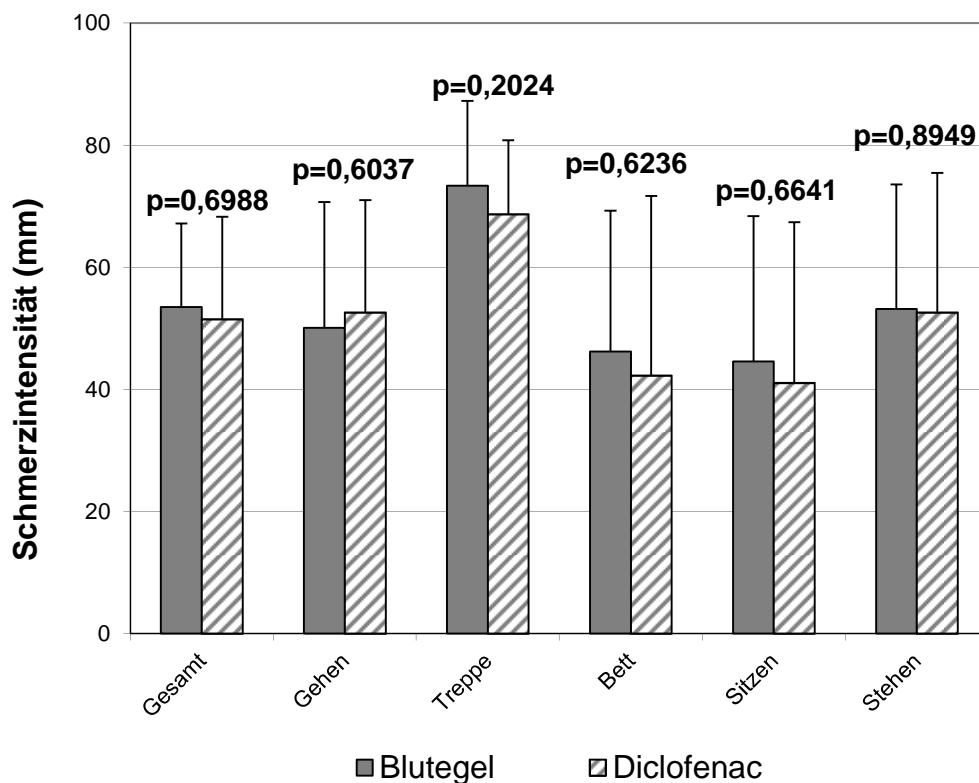


### 3.2.1 Verlauf des WOMAC- Schmerzscore

#### WOMAC-Schmerzscore Tag 0

Die Arthroseschmerzen wurden vor Therapie von den Patienten beider Gruppen im Mittel mit 50 mm auf der VAS angegeben. Eine genauere Differenzierung des Schmerzverhaltens zeigt, dass die Schmerzen vor allem bei verstärkter Belastung auftreten wie beim Gehen, Stehen oder Treppensteigen. Letzteres wurde von den Patienten der Prüf- und Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsscore von 70 mm (Blutegel:  $73,4 \pm 13,9$ ; Diclofenac:  $68,7 \pm 12,1$ ) auf der VAS-Schmerzskala angegeben. In Ruhe wie nachts im Bett und im Sitzen wurden die Schmerzen hingegen mit einem Durchschnittsscore von 40-45 mm am geringsten bewertet (siehe Abbildung 4). In beiden Gruppen waren die Voraussetzungen vor Therapiebeginn gleich. Nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test ergab sich mit  $p = 0,6988$  kein statistisch auffälliger Gruppenunterschied.

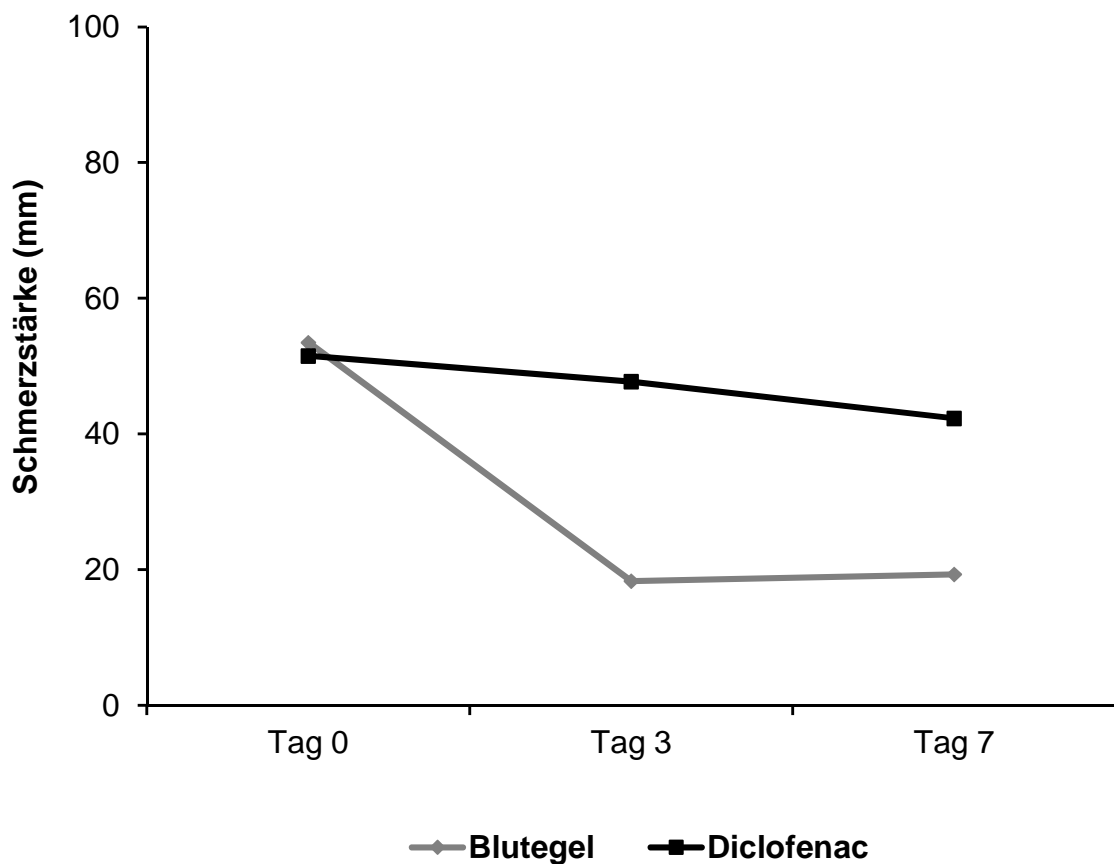
Abbildung 4: WOMAC Gesamt- und Subscore „Schmerz“ von Tag 0



### Verlauf des WOMAC-Schmerzscores von Tag 0 zu Tag 7

Innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn kam es zu einer raschen und deutlichen Schmerzreduktion in der Prüfgruppe. Nach nur einmaliger Blutegeltherapie gaben die Patienten am siebten Tag nach Therapiebeginn eine Reduktion von fast 35 mm auf der Schmerzskala an. In der Kontrollgruppe wurde mit einer Reduktion von knapp 10 mm ebenfalls eine leichte Besserung der Schmerzen erreicht. Sie macht aber nur ein Drittel dessen aus, was unter der Blutegeltherapie erreicht werden konnte. Mit einer Differenz von über 20 mm überzeugte die Blutegeltherapie (-23,9 mm [KI: -32,8 mm zu -15,1 mm]). Dieser Gruppenunterschied war nach entsprechender Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen mit  $p < 0,001$  bereits ab dem dritten Tag hoch signifikant (-29,5 mm [KI: -36,3 mm zu -22,6 mm]). Der Verlauf ist in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5:



## Auswirkungen von medikamentöser und operativer Vorbehandlung auf die Ergebnisse des WOMAC-Schmerzscores von Tag 7

In Abbildung 6 und 7 sind die an Tag 7 unter Therapie erzielten Effekte mit und ohne medikamentöse bzw. operative Vorbehandlung dargestellt. In der Prüfgruppe wurde unter den Patienten ohne medikamentöser Vorbehandlung eine deutlich stärkere Schmerzreduktion erreicht als unter denen mit medikamentöser Vorbehandlung. Dagegen war die Schmerzreduktion bei den Patienten mit operativer Vorbehandlung stärker als bei denen ohne operativer Vorbehandlung. In der Kontrollgruppe verhielt es sich genau umgekehrt.

Abbildung 6: **Medikamentöse Vorbehandlung**

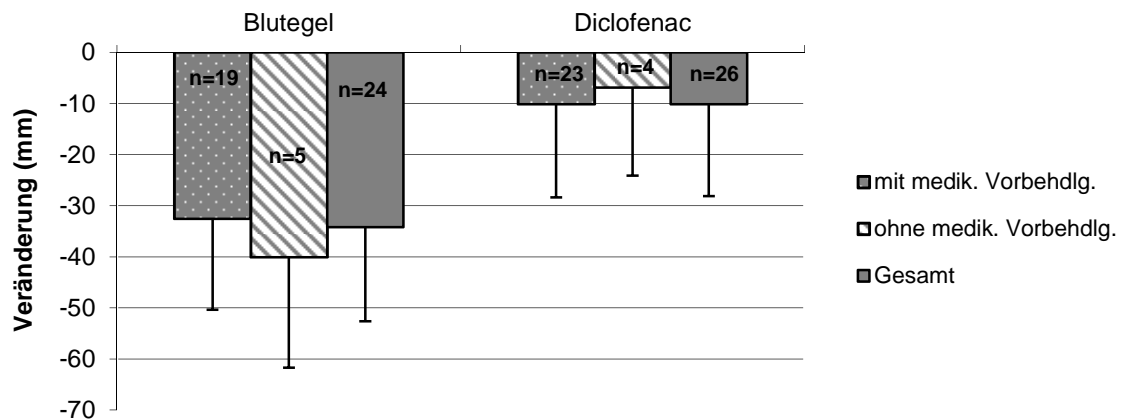
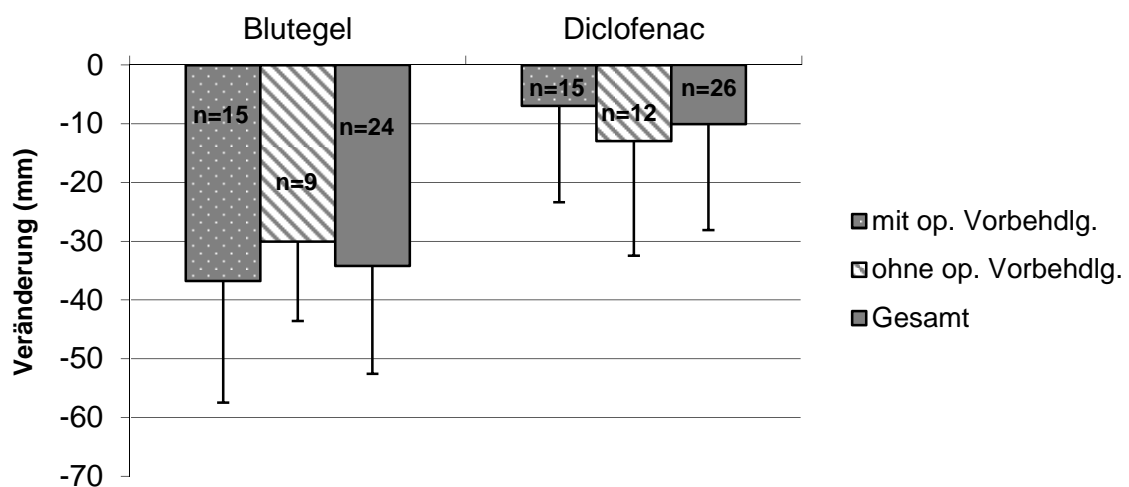


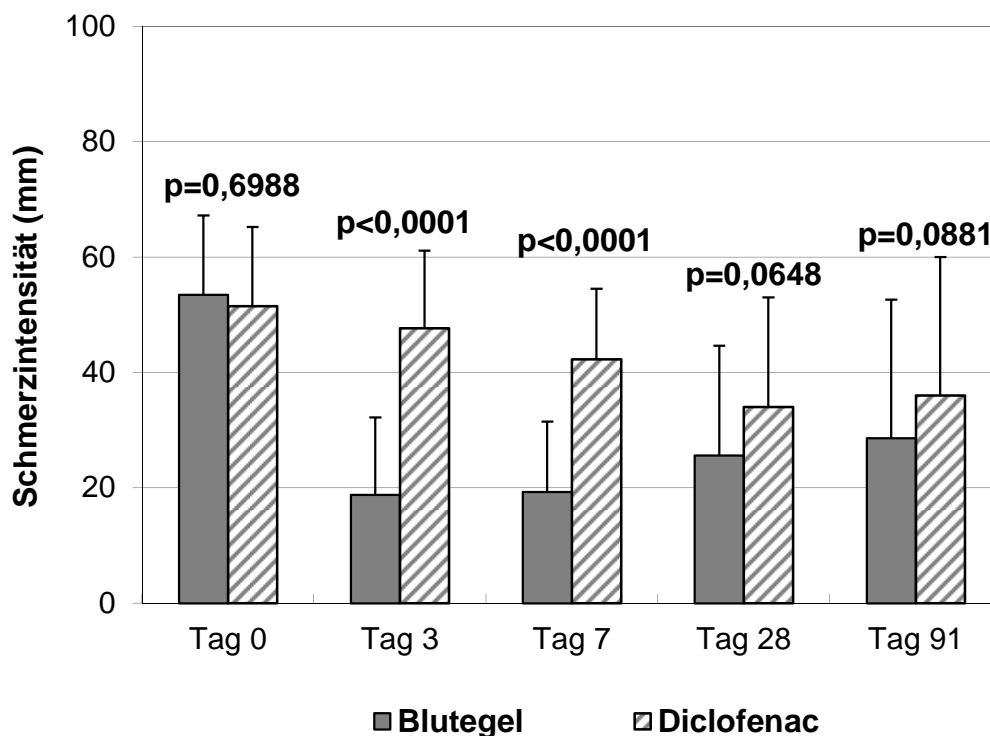
Abbildung 7: **Operative Vorbehandlung**



## Verlauf des WOMAC-Schmerzscores von Tag 7 zu Tag 91

Während der dreimonatigen Follow-up-Phase näherten sich die Werte der beiden Therapiegruppen wieder etwas an (siehe Abb. 8). Das bedeutet, dass die Beschwerden in der Prüfgruppe wieder leicht zunahmten während die der Kontrollgruppe weiterhin leicht abnahmen. Damit war der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen am Tag 28 der Follow-up-Untersuchung mit  $p = 0,0648$  gerade nicht mehr signifikant (-9,9 mm [KI: -20,5 mm zu 0,6 mm]). Im weiteren Verlauf veränderte sich die Schmerzstärke kaum. Sie blieb nahezu konstant. Obwohl sich ein statistisch signifikanter Therapieunterschied am Tag 91 nach Therapie nicht mehr nachweisen ließ (-9,4 mm [KI: -20,1 mm zu 1,4 mm];  $p=0,0881$ ), lagen die Angaben der Patienten der Prüfgruppe drei Monate nach Therapie noch deutlich unter den angegebenen Werten vor Therapie. Mit einer Schmerzangabe von unter 30 mm auf der VAS Schmerzskala ( $28,6 \text{ mm} \pm 24 \text{ mm}$ ) am Tag 91 der Follow-up lag weiterhin eine Schmerzreduktion von knapp 25 mm seit Therapiebeginn vor - eine Reduktion, die zu keinem Zeitpunkt unter der Diclofenactherapie erreicht wurde.

Abbildung 8:



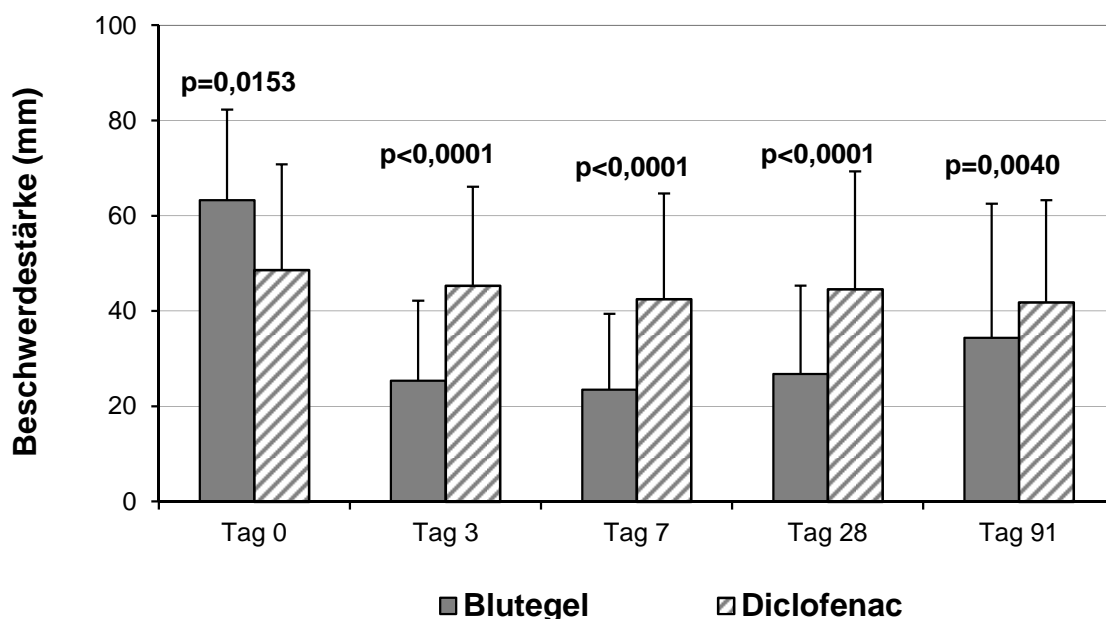
### 3.2.2 Verlauf des WOMAC Funktions- und Steifigkeitsscore

Eine Zu- oder Abnahme der Beweglichkeit wurde durch die Subscores „Steifigkeit und Funktion“ des WOMAC VA Arthrose Index ermittelt.

#### WOMAC-Steifigkeitsscore von Tag 0 zu Tag 91

Auch hier führte die Blutegeltherapie zu einer raschen und signifikanten Verbesserung der Beschwerdesymptomatik (siehe Abb. 9). Der Gruppenunterschied war bereits am Tag 3 zugunsten der Blutegeltherapie hoch signifikant (-33,5 mm [KI: -43 mm zu -23,9 mm];  $p < 0,0001$ ). Mit einer Reduktion von fast 40 mm auf der VAS wurde der Höchstwert sieben Tage nach Therapie erreicht. Im Verlauf der dreimonatigen Beobachtungsstudie nahm die erreichte Reduktion gerade mal um 10 mm wieder zu. Noch am Tag 91 konnte eine Veränderung des WOMAC Steifigkeitsscore von knapp 30 mm (-29,1 mm  $\pm$  26,1 mm) beobachtet werden. In der Kontrollgruppe zeigte sich im Vergleich nur eine minimale Verbesserung unter Therapie, die ihren Höchstwert mit einer Reduktion von knapp 10 mm (-9,3 mm  $\pm$  24,3 mm) auf der VAS erst am Ende der Studie, am Tag 91, erreichte. Der Gruppenunterschied war somit noch am Tag 91 hoch signifikant für die Blutegeltherapie (-19,3 mm [KI: -32,5 mm zu -6,2 mm];  $p = 0,0040$ ).

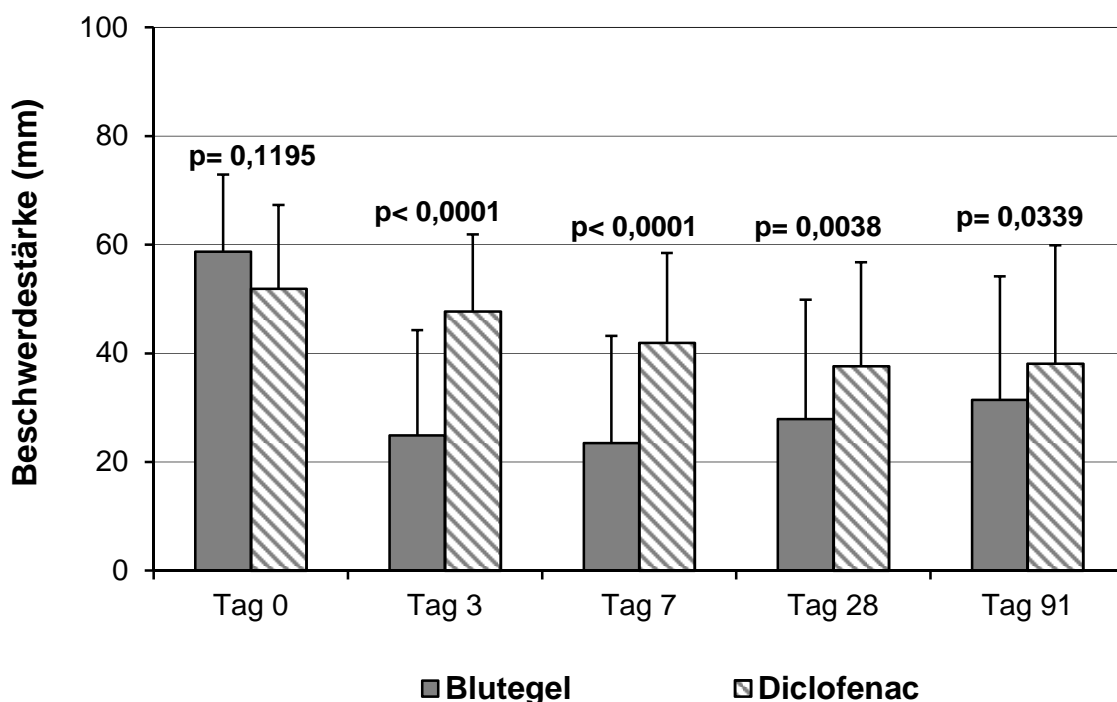
Abbildung 9:



## WOMAC-Funktionsscore von Tag 0 zu Tag 91

Der Verlauf ist in Abbildung 10 dargestellt. Die Beeinträchtigung der Gelenkfunktion wurde sowohl von den Probanden der Prüf- als auch der Kontrollgruppe im Mittel mit 55 mm auf der VAS am Tag 0 angegeben. Dieser Unterschied war nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test mit  $p= 0,1195$  nicht signifikant und ließ einen entsprechenden Gruppenvergleich zu. Der Kurvenverlauf ähnelt dem des WOMAC-Steifigkeitsscores. Nach Blutegeltherapie kam es zu einer raschen und deutlichen Verbesserung der Gelenkfunktion. Der Maximalwert wurde am Tag 7 mit einer Reduktion von über 35 mm ( $\pm 19,7\text{mm}$ ) auf der VAS erreicht. Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Blutegeltherapie waren bereits ab Tag 3 nachweisbar und hielten bis zum Ende der Studie an. Unter Diclofenac kam es zu einer kontinuierlichen, aber insgesamt geringen Verbesserung der Gelenkbeschwerden in Bezug auf die Gelenkfunktion im Verlauf der dreimonatigen Studie. Mit einer Reduktion von 13 mm ( $\pm 21,8\text{mm}$ ) auf der VAS wurde der Maximalwert unter Diclofenac erst am Tag 91 erreicht. Damit lagen die Ergebnisse weit unter dem, was unter der Blutegeltherapie am Tag 91 erreicht wurde.

Abbildung 10:





### 3.2.3 Verlauf des WOMAC-Gesamtscore von Tag 0 zu Tag 91

Der Gesamtscore des WOMAC VA 3.0 Arthrose-Index fasst die Gelenkbeschwerden der Patienten in einem Score zusammen.

Die Gruppenunterschiede am Tag 0 vor Therapie waren mit  $p=0,1834$  nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test nicht statistisch signifikant. Die beiden Therapiegruppen waren somit gut vergleichbar. Die Beschwerden wurden von den Patienten im Mittel mit einer Stärke von 54 mm ( $\pm 14,1$ mm) auf der VAS angegeben.

Tabelle 7 liefert eine Übersicht der unter Therapie in den einzelnen WOMAC-Scores erreichten Beschwerdelinderung.

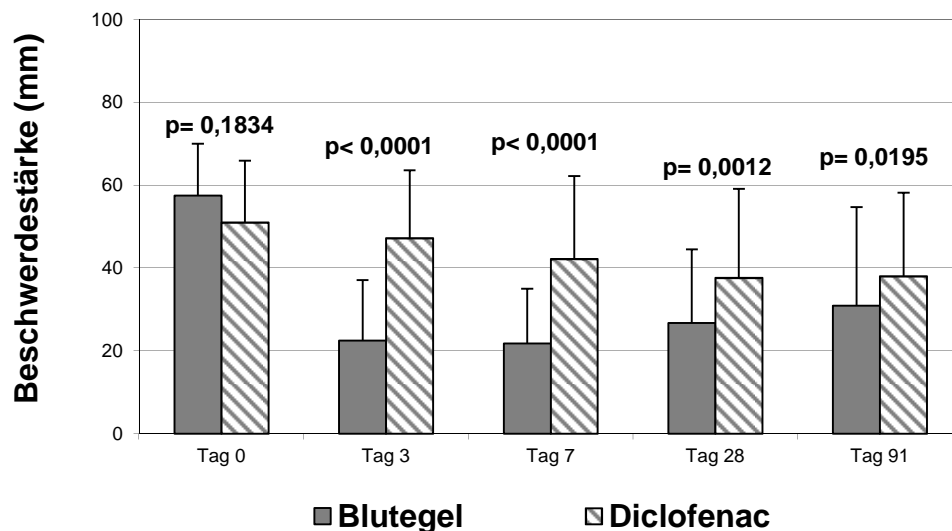
**Tabelle 7:**

	Blutegel	Diclofenac	Gruppenunterschied [95% KI]*	p-Wert
<b>WOMAC Schmerzscore</b>				
Tag 3	-34,7 $\pm$ 16,5	- 4,8 $\pm$ 16,3	-29,5 [-36,3; -22,6]	< 0,0001
Tag 7	-34,2 $\pm$ 18,4	-10,1 $\pm$ 18,0	-23,9 [-32,8; -15,1]	< 0,0001
Tag 28	-27,9 $\pm$ 20,4	-18,8 $\pm$ 21,7	- 9,9 [-20,5; - 0,6]	0,0648
Tag 91	-25,1 $\pm$ 22,8	-16,6 $\pm$ 22,4	- 9,4 [-20,1; - 1,4]	0,0881
<b>WOMAC Steifigkeitsscore</b>				
Tag 3	-37,9 $\pm$ 20,9	- 4,7 $\pm$ 22,9	-33,5 [-43,0; -23,9]	< 0,0001
Tag 7	-39,9 $\pm$ 21,6	- 7,5 $\pm$ 25,6	-31,9 [-43,5; -20,4]	< 0,0001
Tag 28	-36,5 $\pm$ 22,4	- 5,3 $\pm$ 25,0	-29,8 [-42,3; -17,4]	< 0,0001
Tag 91	-29,1 $\pm$ 26,1	- 9,3 $\pm$ 24,3	-19,3 [-32,5; - 6,2]	0,0040
<b>WOMAC Funktionsscore</b>				
Tag 3	-33,8 $\pm$ 19,4	- 4,6 $\pm$ 14,2	-28,8 [-35,0; -22,5]	< 0,0001
Tag 7	-35,2 $\pm$ 19,7	-10,4 $\pm$ 16,6	-24,4 [-32,8; -16,0]	< 0,0001
Tag 28	-30,8 $\pm$ 22,0	-14,4 $\pm$ 19,2	-15,8 [-26,4; - 5,1]	0,0038
Tag 91	-28,5 $\pm$ 22,8	-13,4 $\pm$ 21,8	-12,3 [-23,6; - 0,9]	0,0339
<b>WOMAC Gesamtscore</b>				
Tag 3	-35,0 $\pm$ 16,8	- 4,7 $\pm$ 14,2	-30,3 [-36,3; -24,2]	< 0,0001
Tag 7	-35,7 $\pm$ 17,6	- 9,7 $\pm$ 17,4	-26,1 [-34,1; -18,1]	< 0,0001
Tag 28	-30,8 $\pm$ 19,4	-14,3 $\pm$ 19,9	-16,6 [-26,7; - 6,6]	0,0012
Tag 91	-27,2 $\pm$ 21,7	-13,9 $\pm$ 20,9	-13,0 [-24,0; - 2,1]	0,0195

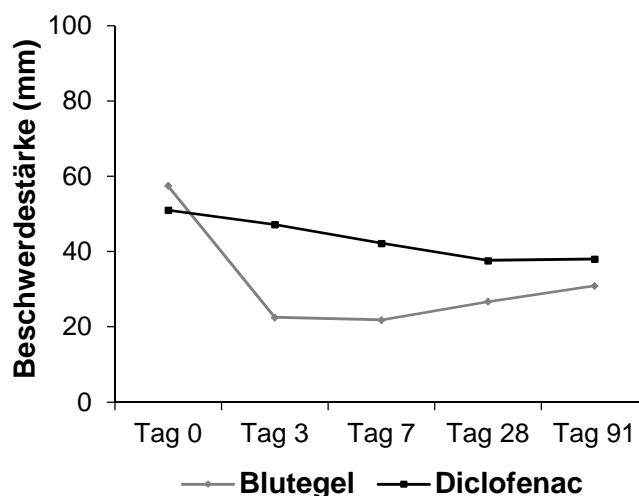
\*im Vergleich zur Baseline (Tag 0)

Der WOMAC Gesamtscore ist in den Abbildungen 11 und 12 im Verlauf von Tag 0 zu Tag 91 dargestellt. In der graphischen Darstellung in Abbildung 12 wird die rasche Abnahme der Beschwerden nach einmaliger Blutegeltherapie besonders deutlich. Innerhalb von sieben Tagen kam es in der Prüfgruppe zu einer Symptomreduktion von ca. 35 mm. In der Kontrollgruppe wurde im Vergleich dazu nur eine Reduktion von knapp 10 mm erreicht. Bereits am dritten Tag nach Therapie war der Unterschied zwischen den Gruppen mit  $p < 0,0001$  hoch signifikant für die Blutegeltherapie. Diese rasche und deutliche Überlegenheit der Blutegeltherapie war auch noch am Ende der Studie nachzuweisen.

**Abbildung 11:**



**Abbildung 12:**



### 3.2.4 Beurteilung der Therapiewirkung

Vier und zwölf Wochen nach Therapiebeginn, am Tag 28 und 91, wurde von Patient und Untersucher die Therapiewirkung eingeschätzt (siehe Tab. 8 und 9).

67% der Patienten gaben am Tag 28 und 60% am Tag 91 eine Besserung der Beschwerden unter Therapie an. Im Mittel wurde die Therapiewirkung mit 2 (etwas besser) bewertet (Tag 28:  $2,0 \pm 0,8$ ; Tag 91:  $2,1 \pm 1,0$ ). Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant. Ähnlich verhielt es sich mit der Einschätzung der Therapiewirkung durch den Untersucher. Nach dessen Einschätzung haben sich die Beschwerden im Verlauf der Studie in beiden Therapiegruppen ebenfalls etwas gebessert (Tag 28:  $2,0 \pm 0,8$ ; Tag 91:  $2,2 \pm 1,0$ ).

Die p-Werte auf Unterschiede zwischen den Gruppen waren nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die Gruppen waren somit gut vergleichbar. Beide Therapieformen wurden sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher als wirkungsvoll eingestuft. Eine Überlegenheit der Blutegeltherapie gegenüber der Diclofenac-Therapie ließ sich nicht nachweisen.

Tabelle 8: **Beurteilung der Wirkung der Blutegeltherapie**

Beurteilung der Arthrosebeschwerden	Tag 28 (n=24)		Tag 91 (n=23)	
	Untersucher p= 0,2616	Patient p= 0,7347	Untersucher p= 0,6306	Patient p= 1,000
<b>Besser</b>	18 75%	17 70,8%	15 65,2%	15 65,2%
<b>Unverändert</b>	5 20,8%	7 29,2%	6 26,1%	5 21,7%
<b>Schlechter</b>	1 4,2%	0 0%	2 8,6%	3 13%

Tabelle 9: **Beurteilung der Wirkung der Diclofenactherapie**

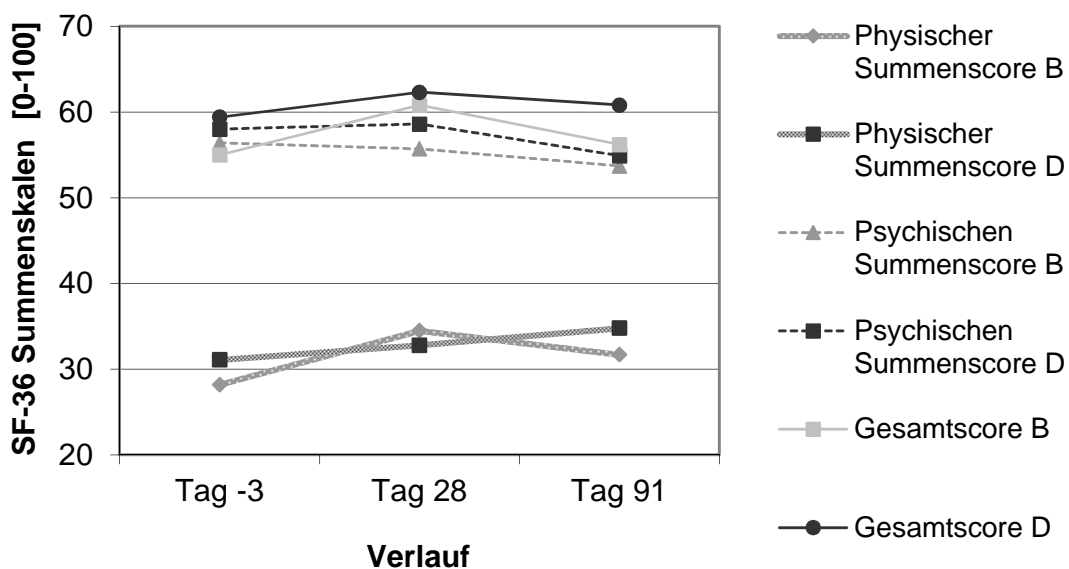
Beurteilung der Arthrosebeschwerden	Tag 28 (n=24)		Tag 91 (n=22)	
	Untersucher p= 0,2616	Patient p= 0,7347	Untersucher p= 0,6306	Patient p= 1,000
<b>Besser</b>	14 58,3%	15 62,5%	10 45,4%	12 54,6%
<b>Unverändert</b>	10 41,7%	9 37,5%	12 54,5%	10 45,5%
<b>Schlechter</b>	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%

### 3.3 Körperliches und seelisches Befinden unter Therapie

#### 3.3.1 Short Form (SF) - 36 Health Survey

Mit dem SF-36 wurde ein möglicher Einfluss der beiden Therapieformen auf die Lebensqualität untersucht. Der SF-36 Gesamtscore setzt sich aus dem psychischen und den physischen Summenscore zusammen. Die Verläufe unter Therapie (B= Blutegel, D= Diclofenac) sind in Abbildung 13 dargestellt.

Abbildung 13:



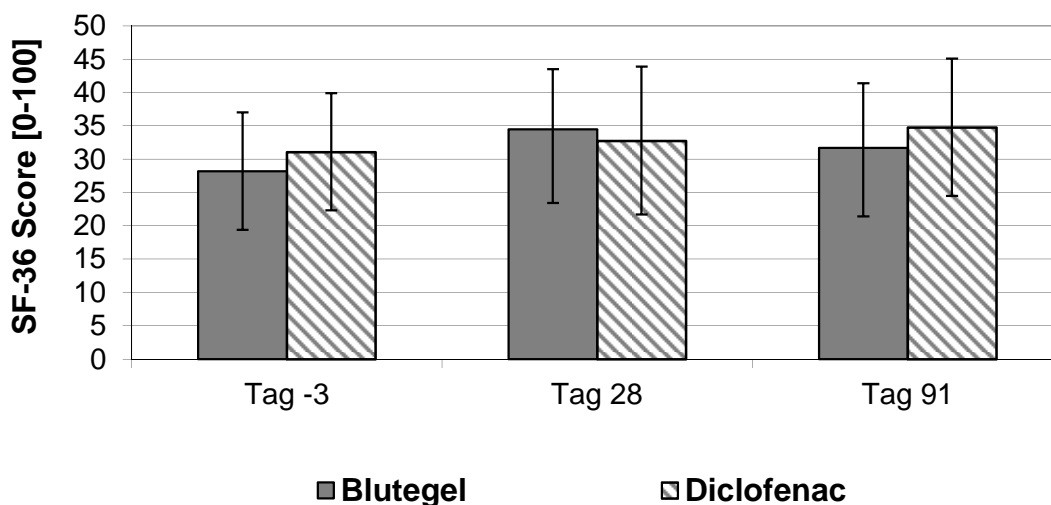
Die Verläufe des psychischen Summenscores und des Gesamtscores waren insgesamt stabil und veränderten sich unter Therapie kaum. Sie sind im Folgenden nicht weiter dargestellt. Baseline waren die Angaben von Tag - 3.

#### Körperlicher Summenscore des SF-36

Die Angaben zum körperlichen Befinden waren deutlich niedriger als die zum psychischen Befinden (siehe Abbildung 13). Dieser Unterschied könnte im Zusammenhang mit den Arthrosebeschwerden stehen und mit einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden sein. Unter Therapie kam es zu einer leichten Verbesserung des körperlichen Summenscores. 28 Tage nach Therapie fand sich in der Prüfgruppe eine mittlere Steigerung des körperlichen Summenscores von 28,2 Punkten ( $\pm 8,8$ ) auf 34,5 Punkte ( $\pm 9,0$ ) und in der Kontrollgruppe von 31,1 Punkten ( $\pm 8,8$ ) auf 32,8 Punkte ( $\pm 11,1$ ). Der mittlere

Gruppenunterschied war mit 0,46 Punkten zugunsten der Blutegeltherapie statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall: 0,04 zu 0,87 Punkte,  $p= 0,0303$ ). Am Ende der Studie, am Tag 91, war dieser Gruppenunterschied nicht mehr nachweisbar (0,10 [KI: -0,33 zu 0,53]  $p=0,6575$ ). Die Veränderungen des körperlichen Summenscores sind in Abbildung 14 dargestellt.

**Abbildung 14:**



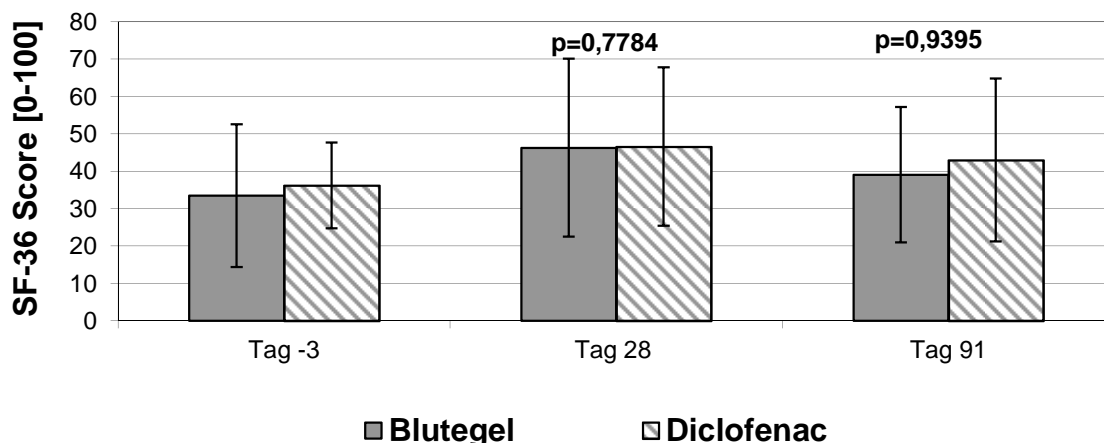
### Schmerzscore des körperlichen Summenscores

Unter Therapie kam es in den ersten 4 Wochen in beiden Therapiegruppen zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden.

Dies zeigt sich in einer höher bewerteten Lebensqualität. Die geschätzten Gruppenunterschiede waren jedoch zu keinem Zeitpunkt der Studie statistisch signifikant (siehe Abb. 15).

Eine Überlegenheit zeigte sich weder für die Blutegel- noch für die Diclofenactherapie.

Abbildung 15: Schmerzscore des SF-36



### 3.3.2 Profile of Mood States (POMS)

Mit Hilfe des „POMS“ lässt sich eine Aussage zum psychischen Befinden des Patienten machen. Baseline waren die Angaben von Tag 0. In Tabelle 10 sind die Angaben von Tag 0 dargestellt. Die Gruppen waren gut vergleichbar, ein statistisch auffälliger Unterschied ergab sich nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test nur für den Item „Müdigkeit“ am Tag 0.

Tabelle 10:

	Blutegel (n=24)	Diclofenac (n=27)	p- Wert auf Gruppenunter- schiede
<b>Niedergeschlagenheit</b>	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,5588
<b>Müdigkeit</b>	1,3 ± 0,9	0,8 ± 0,7	<b>0,0437</b>
<b>Tatendrang</b>	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,8	0,1407
<b>Missmut</b>	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,9115

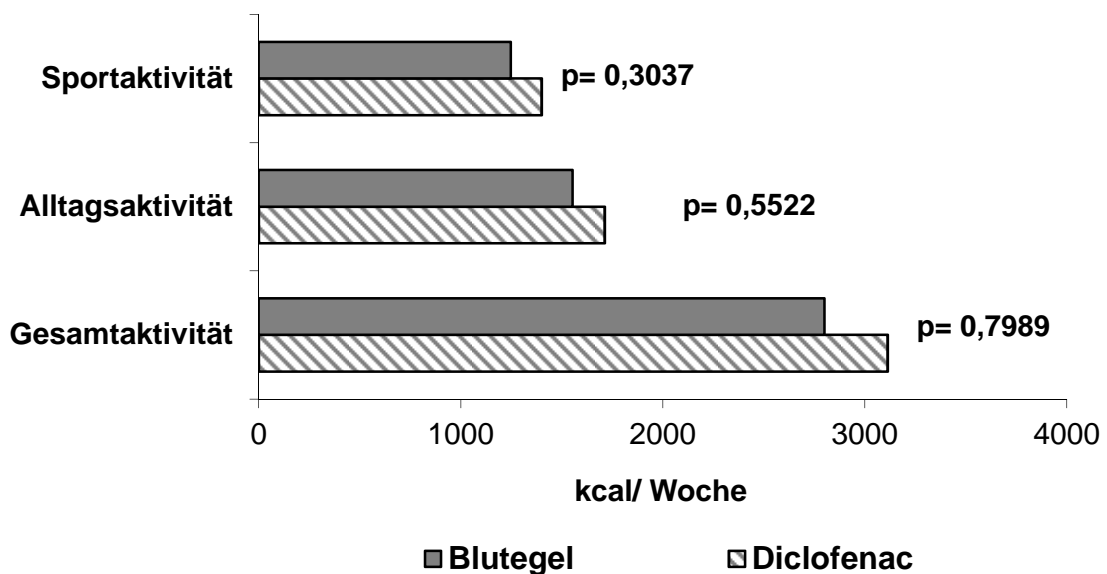
Nach Auswertung der Fragen zur psychischen Befindlichkeit zeigte sich kein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen im Verlauf der Studie. Die Angaben der Patienten veränderten sich über den dreimonatigen Beobachtungszeitraum kaum. Weder die Blutegel- noch die Diclofenactherapie hatte einen klinisch relevanten Effekt auf das psychische Befinden der Patienten.

### 3.3.3 Körperlicher Aktivitätsindex

#### Tag - 3

Der Kalorienverbrauch unterschied sich in den beiden Therapiegruppen kaum. Er lag im Durchschnitt bei 2965 kcal/ Woche (58 kcal/ Patient). Davon wurden 1637 kcal/ Woche (32 kcal/ Patient) bei alltäglichen Aktivitäten (wie zügiges Gehen, Treppensteigen, Gartenarbeit etc.) und 1328 kcal/ Woche (26 kcal/ Patient) bei Sportaktivitäten (wie Wandern, Joggen, Tennis, Gymnastik u.a.) verbraucht. Signifikante Gruppenunterschiede lagen nicht vor. Die Gruppen waren somit gut vergleichbar. Der wöchentliche Kalorienverbrauch zu Studienbeginn ist in Abbildung 16 dargestellt.

**Abbildung 16:**



#### Tag 28 und Tag 91

In den ersten vier Wochen kam es in beiden Therapiegruppen zu einem Gewinn in der Gesamtaktivität. Die Zunahme des wöchentlichen Kalorienverbrauchs fiel jedoch in den beiden Therapiegruppen in Bezug auf Alltags- und Sportaktivität unterschiedlich stark aus. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen fand sich mit  $p = 0,0421$  nur am Tag 28 in der Prüfgruppe (1070 kcal/ Woche [KI: 40,1 zu 2101,1]) verbunden mit einer Zunahme von 815 kcal/Wo bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten.

In der sich anschließenden zweimonatigen Beobachtungsphase kam es wieder zu einem Rückgang in der Gesamtaktivität. Mit 3476 kcal/ Woche lag der Kalorienverbrauch am Tag 91 in der Prüfgruppe zwar noch deutlich über dem vor Studienbeginn (2800 kcal/Woche), ein klinisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

Abbildung 17: Gesamtaktivität im Verlauf

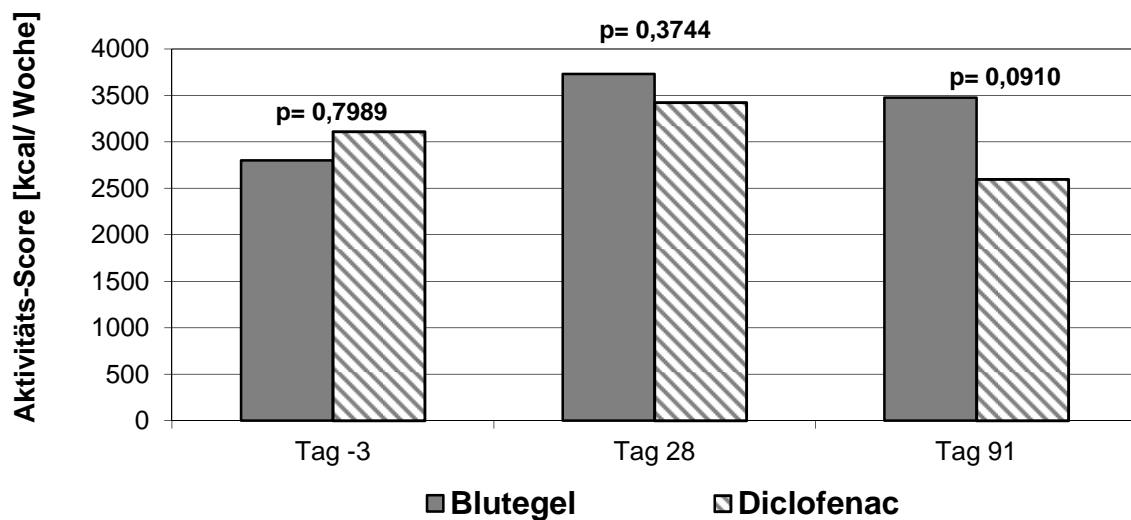
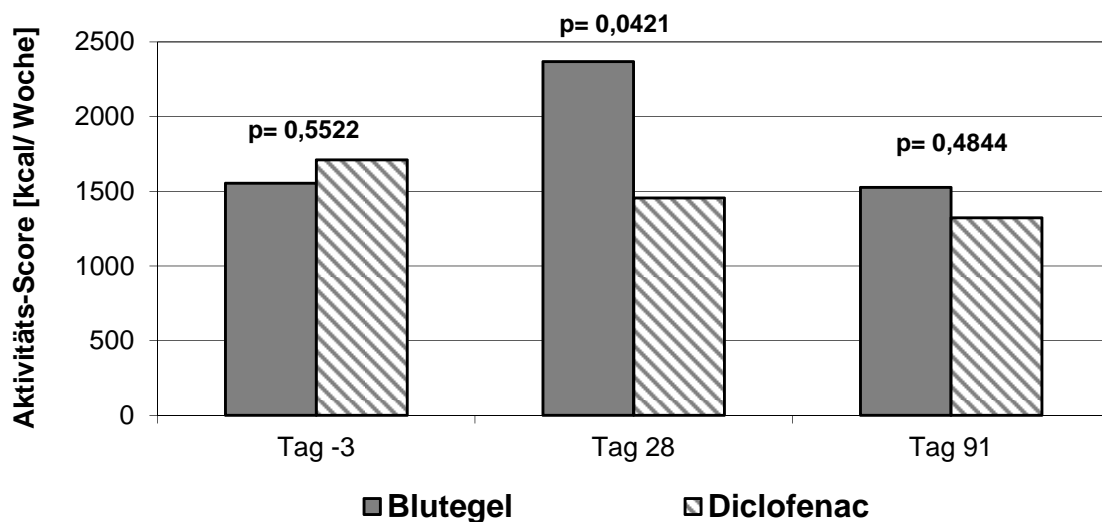


Abbildung 18: Alltagsaktivität im Verlauf





## **Bewertung der Mobilität von Tag 28 und 91 im Vergleich zu Tag 0**

Die Frage zur Veränderung der Mobilität seit Therapiebeginn wurde von den Patienten auf einer 5-Likert-Skala beantwortet (1 = deutlich mehr bis 5 = deutlich weniger).

Dabei konnte während der dreimonatigen Studie eine Mobilitätszunahme von Tag 0 zu Tag 28 (41% = 1-2) und zu Tag 91 (57,8% = 1-2) beobachtet werden.

Ein klinisch signifikanter Unterschied bestand weder für die Blutegel- noch für die Diclofenac-Therapie.

## **3.4 Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie**

### **3.4.1 Labor**

Einen Tag nach Blutegeltherapie wurde der Hämoglobinwert der Patienten kontrolliert. In 80% der Fälle kam es zu einem Hb-Abfall von weniger als 1g/dl in 24 Stunden. In drei Fällen lag der Hb-Abfall über 1g/dl. Der Hb-Wert war jedoch nach Therapie nie niedriger als 10,9 g/dl.

Tabelle 11: **Hb-Werte [g/dl] vor und nach Blutegeltherapie**

<b>Hb-Wert</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-abw.</b>	<b>Median</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>Tag -3</b>	23	14,3	1,2	14,1	12,3	16,8
<b>Tag 1</b>	23	13,7	1,4	13,6	10,9	16,5

### **3.4.2 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen**

Nur bei 21 von 51 Patienten kam es unter Therapie zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Sie sind in Tabelle 12 zusammengefasst. In 17 Fällen traten die unerwünschten Ereignisse bei den mit Blutegeln behandelten Patienten auf. Davon gaben vier Patienten das Auftreten von mehr als einem unerwünschten Ereignis an. Am häufigsten wurde ein leichter bis mäßiger Juckreiz beobachtet, der nach Therapie im Bereich der Bissstellen auftrat und im Durchschnitt nach 4

Tagen verschwand. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Der p-Wert auf Unterschiede zwischen den Gruppen war nach Fisher's exaktem Test mit 0,0001 hoch signifikant.

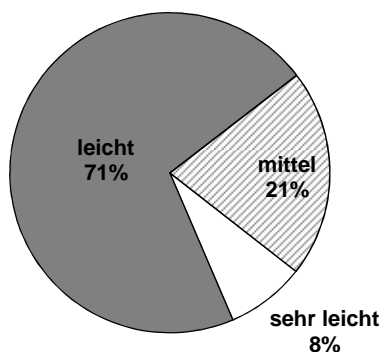
Tabelle 12: **Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse**

<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>Blutegel (n=24)</b>	<b>Diclofenac (n=26)</b>
Lokaler Juckreiz	17	0
Lokale Hautreaktion	1	1
Schwindel	1	0
Bauchschmerzen	0	1
verlängerte Blutungszeit	1	0
Lokaler Brennreiz	2	1
Kribbeln	0	2

### 3.4.3 Behandlungsschmerz

17 von 24 Patienten bewerteten den Schmerz unter Blutegeltherapie als leicht, 5 als mittel stark und 2 als sehr leicht.

Abbildung 19:



Damit wurde von mehr als 2/3 der Patienten der Behandlungsschmerz als leicht und somit gut verträglich eingestuft.

### 3.4.4 Therapieerträglichkeit

In Tabelle 13 und 14 sind die Einschätzungen der Therapieerträglichkeit von Patient und Untersucher dargestellt. Beide Therapieformen wurden in 90% der Fälle gut vertragen.

Tabelle 13: Blutegeltherapie

Beurteilung der Therapieerträglichkeit	Tag 28 (n=24)		Tag 91 (n=23)	
	Untersucher p= 0,7497	Patient p= 0,3953	Untersucher p= 0,7393	Patient p= 0,0507
<b>gut bis sehr gut</b>	23 95,9%	23 95,8%	21 91,3%	21 91,3%
<b>mäßig</b>	1 4,2%	1 4,2%	2 8,7%	1 4,3%
<b>schlecht</b>	0 0%	0 0%	0 0%	1 4,3%

Im Mittel wurde die Erträglichkeit beider Therapieformen von den Patienten als gut bis sehr gut bewertet (Tag 28: 1,4 ± 0,7; Tag 91: 1,5 ± 0,8). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Einschätzung der Therapieerträglichkeit durch den Untersucher (Tag 28: 1,3 ± 0,7; Tag 91: 1,3 ± 0,7).

Tabelle 14: Diclofenactherapie

Beurteilung der Therapieerträglichkeit	Tag 28 (n=24)		Tag 91 (n=22)	
	Untersucher p= 0,7497	Patient p= 0,3953	Untersucher p= 0,7393	Patient p= 0,0507
<b>gut</b>	23 95,8%	23 95,8%	21 95,4%	21 95,5%
<b>mäßig</b>	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
<b>schlecht</b>	1 4,2%	1 4,2%	1 4,5%	1 4,5%

Die p-Werte auf Unterschiede zwischen den Gruppen waren nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test zu keinem Zeitpunkt signifikant. Beide Therapieformen waren somit gleich gut verträglich.

### 3.4.5 Wiederholung der Blutegeltherapie

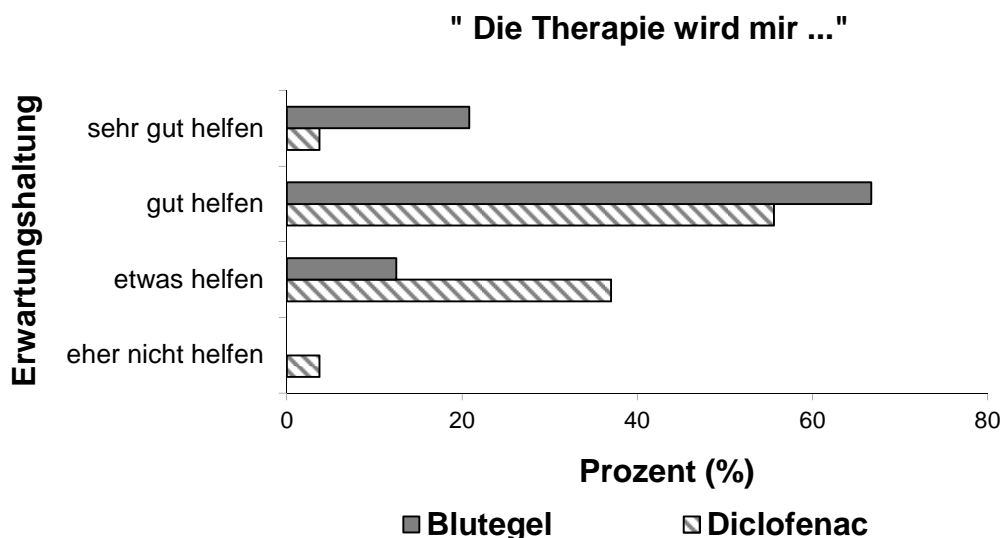
21 von 23 Patienten der Verumgruppe gaben am Ende der Studie an, Interesse an einer Wiederholung der Blutegeltherapie zu haben, falls die Gelenksschmerzen wieder zunehmen würden.

## 3.5 Confounder

### 3.5.1 Erwartungshaltung

Zur annähernden Schätzung des Placebo- bzw. unspezifischen Therapie-Effektes wurde die Erwartungshaltung aller Probanden im Anschluss an die Therapiezuweisung ermittelt. Die Patienten der Verumgruppe zeigten hierbei eine deutlich höhere Erwartungshaltung hinsichtlich des Therapieeffektes als Patienten der Kontrollgruppe. Dieser Gruppenunterschied war mit  $p=0,0082$  nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test statistisch signifikant. In Abbildung 20 ist die Erwartungshaltung der Patienten entsprechend ihrer Therapiegruppenzugehörigkeit dargestellt.

Abbildung 20:



### 3.5.2 Compliance

Eine Kontrolle der Tagebücher ergab, dass 23 von 26 Patienten das Diclofenac - Gel ordnungsgemäß aufgetragen hatten. Die Richtigkeit der Angaben in den Tagebüchern konnte durch eine Kontrolle des Tubenverbrauchs (sog. Pill-Count) bestätigt werden. Die Compliance in der Kontrollgruppe war somit gut.

### 3.5.3 Komedikation

Bei der Komedikation mit Analgetika wurde zwischen einer Begleit- und Bedarfsmedikation unterschieden.

Eine Begleitmedikation (= Dauermedikation) mit NSAIDs oder Analgetika wurde von keinem Patienten der Studie während des Beobachtungszeitraumes eingenommen. Eine Bedarfsmedikation (*engl.*: Rescue medication) wurde über die Patiententagebücher und über die Kontrolluntersuchungen erfasst. Nach Auswertung waren es 13 Patienten der Kontroll- und 9 Patienten der Prüfgruppe, die eine Bedarfsmedikation angegeben hatten. Dabei wurde nicht differenziert zwischen einer Einnahme aufgrund zu starker Arthroseschmerzen am behandelten Knie oder anderweitiger Schmerzsyndrome.

Die erste Einnahme erfolgte in beiden Gruppen ungefähr um den achten Tag nach Studienbeginn (Blutegel:  $8,6 \pm 8,2$ ; Diclofenac:  $8,2 \pm 9,0$ ;  $p= 0,6338$ ) und dauerte in der Regel acht bis elf Tage (Blutegel:  $11,2 \pm 8,5$  Tage; Diclofenac:  $8,3 \pm 9,0$ ;  $p= 0,2675$ ). Vor Tag 7 und somit vor Auswertung des primären Zielparameters, nahmen 6 Patienten der Prüfgruppe (25%) und 8 Patienten der Kontrollgruppe (29,6%) eine Bedarfsmedikation ein. Im Durchschnitt wurde eine Bedarfsmedikation an weniger als 1 von jeweils 5 Tagen von den Patienten während des Studienzeitraums eingesetzt.

In Tabelle 15 sind Typ und Dauer der von den Patienten zur Schmerzreduktion eingesetzten Bedarfsmedikamente dargestellt. Es wurde meist nur ein Medikament genutzt. In jeder Therapiegruppe gab es jedoch auch jeweils einen Patienten mit zwei Medikamententypen.

Vorhandene Gruppenunterschiede waren statistisch nicht auffällig. Es lässt sich daher keine Aussage darüber machen, ob Analgetika die Veränderungen in der Prüfgruppe verstärken oder abschwächen.

Tabelle 15: **Bedarfsmedikation**

Medikation	Tag 0 bis Tag 28		Tag 29 bis Tag 91	
	Blutegel	Diclofenac	Blutegel	Diclofenac
	← n/d* →			
Diclofenac	4/47	5/48	4/71	5/103
Aspirin	0/0	2/4	0/0	2/16
Ibuprofen	2/32	3/30	2/93	3/74
Acetaminophen	1/5	0/0	1/18	0/0
Meloxicam	2/16	1/2	2/31	1/3
Piroxicam	0/0	0/0	1/12	0/0
Celecoxib	0/0	1/6	0/0	1/10
Rofecoxib	0/0	1/18	0/0	1/38
<b>Gesamt</b>	9/100	13/108	10/225	13/244

\*n= Patientenzahl/d= Dauer der Bedarfsmedikation in Tagen

### 3.5.4 Drop out

Im Verlauf der klinischen Studie schieden insgesamt fünf Patienten aus der Studie aus. Ein Patient aus der Prüf- und vier Patienten aus der Kontrollgruppe.

Anlass für das Ausscheiden aus der Kontrollgruppe war der Erhalt der nicht gewünschten Kontrolltherapie (Ausscheiden am Tag 1 in einem Fall), die mangelnde Compliance (Ausscheiden am Tag 7 in zwei Fällen) sowie der Wunsch nach anderweitiger Therapie bei anhaltenden Gonarthrosebeschwerden (Ausscheiden nach Tag 28 in einem Fall).

Auch in der Prüfgruppe schied ein Proband nach 28 Tagen aufgrund anhaltender starker Arthrosebeschwerden und dem Wunsch nach anderweitiger Therapie aus. Am Ende der Studie bestand jede Studiengruppe noch aus 23 Probanden.

Tabelle 16: **Veränderung der Patientenzahl**

<b>Therapie</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 7</b>	<b>Tag 28</b>	<b>Tag 91</b>
Blutegel	24	24	24	24	23
<i>Drop out</i>				1	
Diclofenac	27	26	26	24	23
<i>Drop out</i>	1		2	1	
<b>Gesamt</b>	51	50	50	48	46

### 3.5.5 Bedeutung der Confounder für die Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden durch die Confounder nicht verändert (siehe Tabelle 9). Die Adjustierung für Confounder ergab keine veränderten p-Werte in der Analyse des primären Zielparameters. Der geschätzte Gruppenunterschied blieb für die Blutegeltherapie statistisch signifikant.

Tabelle 17: **Veränderung des WOMAC Schmerzscore unter Confounder**

	<b>Unterschied Blutegel- Diclofenac</b>	<b>Untere KI- Grenze</b>	<b>obere KI- Grenze</b>	<b>p-Wert</b>
WOMAC Schmerzscore Tag 3	-29,5	-36,4	-22,5	<0,0001
WOMAC Schmerzscore Tag 7	-23,9	-32,8	-15,0	<0,0001
WOMAC Schmerzscore Tag 28	- 9,9	-20,3	- 0,6	0,0640
WOMAC Schmerzscore Tag 91	- 9,3	-20,0	- 1,4	0,0872

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die angenommene Hypothese, dass eine einmalige Blutegeltherapie der täglichen Anwendung von topischen Diclofenac-Gel überlegen ist, ohne mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate verbunden zu sein. Im Folgenden soll die Validität der Studie und der Ergebnisse diskutiert und nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet werden.

### 4.1 Vergleichbarkeit der Gruppen

Die demographischen Daten der vorliegenden Studie entsprechen den Angaben der Literatur (Felson 2006; Zhang et al. 2010). Die Analyse der Studienpopulation ergab ein Frauen-/ Männerverhältnis von 2:1 und ein durchschnittliches Alter von 64 Jahren. Mit einem mittleren BMI von 27 kg/m<sup>2</sup> waren die Studienteilnehmer leicht übergewichtig. Die Beschwerdedauer der Patienten lag in beiden Studiengruppen im Mittel bei zehn Jahren. Die Beschwerden wurden v.a. durch die Schmerzen bei körperlicher Belastung und der damit verbundenen Mobilitätsabnahme bestimmt.

In der Literatur zählt die pharmakologische Behandlung zur Therapie der ersten Wahl. Dies bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. 80% aller Studienteilnehmer hatten sich vor Studienaufnahme bereits medikamentös behandeln lassen (Hochberg et al. 2012).

Die Untersuchung ergab eine Diskordanz zwischen den klinischen Beschwerden und dem radiologischen Arthrosestadium der Patienten. Vor Studienbeginn waren die Beschwerden, insbesondere die Schmerzen, in der Prüfgruppe etwas stärker als in der Kontrollgruppe, obwohl nach radiologischer Begutachtung mehr Probanden der Kontrollgruppe ein fortgeschritteneres Arthrosestadium aufwiesen. Dieses Phänomen ist in der Literatur bekannt. Nur in etwa 15% aller Fälle korrelieren die klinischen Symptome mit den radiologischen Zeichen nach Kellgren und Lawrence (Hannan et al. 2000; Michael et al. 2010).

Nach Analyse des WOMAC-Gesamtscores vor Therapie waren die Beschwerden in der Prüfgruppe ausgeprägter als in der Kontrollgruppe. Dies könnte



möglicherweise zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben. Da die Patienten jedoch durch die Randomisierung den Therapiegruppen streng zufällig zugeteilt worden sind, sind die beobachteten Gruppenunterschiede als rein zufällig zu betrachten. Außerdem waren die Baseline-Unterschiede für die Subscores Schmerz und körperliche Funktion des WOMAC Arthrose Index statistisch nicht signifikant. Mit einem durchschnittlichen VAS-Score von 54 mm entsprach die Höhe der Beschwerdesymptomatik beider Studiengruppen vor Therapie den empfohlenen Kriterien zur Durchführung klinischer Studien bei Gonarthrose (McAlindon et al. 2015). Unter Berücksichtigung der Differenzen in den Ausgangsdaten wurde nach Adjustierung der Baseline WOMAC-Scores keine Veränderung in den Gesamtergebnissen nachgewiesen. Von einer Verzerrung der Ergebnisse ist hier somit nicht auszugehen.

Insgesamt waren die Gruppen somit gut vergleichbar und wiesen ein für die Gonarthrose typisches Beschwerdebild auf, welches sich gut auf die in der Bevölkerung an Gonarthrose erkrankten Patienten übertragen lässt. Inwieweit die vorliegenden Studienergebnisse jedoch verallgemeinert werden können, lässt sich aufgrund der kleinen Studienfallzahl nicht sagen.

## **4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Bereits drei Tage nach Therapiebeginn wurde durch die Blutegeltherapie eine signifikante Schmerzreduktion erreicht. Die in der Planung innerhalb der ersten Woche erwartete Effektstärke bestätigte sich für die Kontrollbehandlung mit einer Schmerzreduktion von knapp 1 cm auf der VAS und überraschte mit einer Schmerzreduktion von über 3 cm für die Blutegeltherapie. Drei Monate nach der Blutegelbehandlung lag noch immer eine Effektstärke von 2,5 cm in der Prüfgruppe vor. Im Vergleich mit den Angaben zur Gelenkfunktion und Gelenksteifigkeit waren die Angaben zur Schmerzreduktion am Studienende gerade nicht mehr statistisch signifikant.

Die erzielten Ergebnisse übertrafen bei Weitem die Erwartungen und konnten im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt erreicht werden. Damit werden die Ergebnisse vorausgegangener Pilotstudien bestätigt (Michalsen et al.

2001; Stange et al. 2001). Der klinisch relevante Effekt der Blutegeltherapie ist somit sehr wahrscheinlich auf den therapeutischen Eingriff zurückzuführen.

Nach den aktuellen Leitlinien sollen klinische Studien möglichst auch die Lebensqualität der Patienten erfassen, da diese bei chronischen Erkrankungen vermindert und das Risiko für weitere Morbidität und Mortalität erhöht sein kann (Jordan et al. 2003; McAlindon et al. 2015). Dazu wurde der SF-36 in seiner validierten deutschen Fassung verwendet (Bullinger 1995 und 1998). Eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität wurde in der Prüfgruppe im physischen Summenscore vier Wochen nach Blutegeltherapie beobachtet.

Mit dem körperlichen Aktivitätsindex wurde vier Wochen nach Therapiebeginn eine Aktivitätszunahme im Alltag nachgewiesen, die für die Blutegelgruppe klinisch signifikant war. Die Analyse der Daten zur psychischen Befindlichkeit, die durch den POMS (Profile of Mood states) ermittelt wurden, zeigte hingegen keine statistischen Auffälligkeiten.

Die statistisch auffälligen Gruppenunterschiede sind vermutlich Ausdruck der verbesserten Beweglichkeit, die unter der Blutegeltherapie durch eine Abnahme der Arthrosebeschwerden erreicht wurde. Somit konnte in dieser randomisierten, kontrollierten Studie trotz der kleinen Fallzahl nach einer einmaligen, lokalen Blutegelbehandlung eine klinisch signifikante Verbesserung der Arthrosebeschwerden an Patienten mit Gonarthrose für eine begrenzte Zeit gezeigt werden.

### **4.3 Wirkmechanismen der Blutegel**

Am Arthroseprozess sind alle Gelenkstrukturen beteiligt. Innerhalb der gelenkbildenden Strukturen gilt der hyaline Gelenkknorpel jedoch als Zielpunkt arthroseverursachender Noxen und Ort des Krankheitsbeginns (Michael et al. 2010). Da der Gelenkknorpel selbst keine Schmerzrezeptoren besitzt, treten Schmerzen erst nach stärkerem Abrieb der oberen Knorpelpartikel durch eine begleitende Entzündung der Synovia und des Kapsel-Band-Apparates auf (Jerosch et Heisel 2010, Kap. 4).

Die „schmerzstillende“ Fähigkeit des medizinischen Blutegels (*Hirudo medicinalis*), wurde in zahlreichen Erfahrungs- und Fallberichten beschrieben (Kalender et al. 2010; Koeppen et al. 2014). Da eine direkte Beeinflussung der Gelenkarthrose bzw. des Gelenkknorpels durch die Blutegel nicht wahrscheinlich ist, muss der beobachtete klinische Effekt dieser Tiere auf anderen Mechanismen beruhen. Diese werden im Folgenden dargestellt.

#### **4.3.1 Verbesserung der Gewebedurchblutung**

Blutegel verbessern die Durchblutung in den behandelten Hautarealen durch eine Normalisierung des Blutstroms. An Hand von Doppel-Laser-Untersuchungen konnte dies gezeigt werden. Dadurch lässt sich auch der erfolgreiche Einsatz der Blutegel bei venöser Kongestion nach plastischen oder rekonstruktiven chirurgischen Eingriffen erklären (Whitaker et al. 2004; Michalsen et Roth 2012). Ursächlich sind verschiedene Komponenten des Egelspeichels, die auf die Gerinnungskaskade wirken.

Die bekannteste biologisch aktive Substanz ist das Polypeptid Hirudin, das sich im Speichel der Blutegel befindet und nach Perforation der Haut aktiv wird. Durch die direkte, selektive Thrombinbindung ist Hirudin heutzutage als der potenteste natürliche Koagulationsinhibitor bekannt (Markwardt 2002; Mo et al. 2009).

Der gerinnungshemmende Effekt wird dabei von weiteren Komponenten des Egelspeichels verstärkt. Dazu zählen ein histaminähnlicher Vasodilatator, der noch vor Abgabe des Hirudins die Gefäße im Umfeld der Bissstelle weitet und dadurch die antransportierte Blutmenge in diesem Areal vergrößert, ein Faktor-Xa-Inhibitor, der die Katalyse von Prothrombin zu Thrombin unterbindet und Calin, ein Protein, das an den von Willebrand-Faktor bindet und ihn damit inaktiviert (Michalsen et Roth 2012). Durch Calin wird die kollagenvermittelte Plättchenaggregation und –adhäsion gehemmt und die Bindung des von Willebrand-Faktors an das Kollagen der Gefäßwand verhindert, wodurch ein Wundverschluss unterbleibt. Die Wunde wird dadurch für ca. zwölf Stunden offen gehalten und ist somit für die längere Nachblutung verantwortlich (Michalsen et Roth 2012).

Des Weiteren wurden ein Hemmstoff der Carboxypeptidase A sowie Hemmstoffe von Komponenten des Komplementsystems beschrieben, die sich ihrerseits an der Verbesserung des Blutflusses beteiligen.

#### **4.3.2 Verbesserung des Gewebestoffwechsels**

Histaminähnliche, vasodilatierend wirkende Stoffe, wie auch die im Folgenden genannte Hyaluronidase, scheinen für die Lokalreaktion im Bereich der Bissstellen und für die damit einhergehende Verbesserung des Gewebestoffwechsels verantwortlich zu sein.

Die Hyaluronidase (= Orgelase) im Blutegelspeichel spielt eine Rolle bei der Verdauung von Hyaluronsäure und öffnet damit in den Interstitien als sog. „spreading-factor“ den Weg für die nachfolgend abgegebenen pharmakologisch aktiven Substanzen und deren tieferer Wirkung. Darüber hinaus konnte im Labor eine antibiotische Wirksamkeit der Hyaluronidase nachgewiesen werden. Durch die additive Präsenz der Hyaluronidase im Speichel des Egels kann so mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die relevanten Wirksubstanzen nach Blutegeltherapie in ausreichender Tiefe verfügbar sind und entsprechend umfassend auf periartikuläre myofasziale Strukturen und ggf. auch intraartikulär wirken.

Aufgrund des häufigen und regelmäßigen Auftretens von pseudoallergischen Reaktionen nach Blutegeltherapie lässt sich ein Zusammenhang mit dem Therapieerfolg vermuten. Es kommt im Rahmen dieser Reaktion zu einer Vasodilatation, die ebenfalls zu einer besseren Verteilung der Speichelsubstanzen im lokalen Gewebe führt. Inwieweit Stärke und Dauer des mit der pseudoallergischen Reaktion einhergehenden Juckreizes mit dem erzielten Therapieeffekt korrelieren, kann mit der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden. Eine solche Hypothese sollte jedoch mit in Betracht gezogen und in weiteren Studien untersucht werden.

(Müller 2000; Michalsen et Roth 2012)

### **4.3.3 Analgetische und antiinflammatorische Wirkungen**

Seit längerem werden analgetische und antiinflammatorische Eigenschaften der Blutegel diskutiert. Neuere Forschungsarbeiten konnten der Leitsubstanz des Blutegelspeichels, dem Hirudin, neben der bekannten gerinnungshemmenden Wirkung auch eine direkte entzündungshemmende Wirkung bei experimentell induzierter Arthrose nachweisen (Marty et al. 2001). Hirudin könnte somit in Kombination mit anderen antiinflammatorisch wirkenden Substanzen wie den Proteaseinhibitoren Bdeclin, Eglin und Hirustasin zu einer Abnahme der Entzündungsreaktion im Gelenk führen und damit zur Schmerzreduktion beitragen (Rai et al. 2011; Koeppen et al. 2013). Im Weiteren wird den Tryptase-Inhibitoren des Blutegelspeichels eine antiallergische und antiinflammatorische Bedeutung zugeschrieben. Tryptasen spielen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese allergischer und entzündlicher Reaktionen. Einer der bekanntesten Tryptase-Inhibitoren des Egelspeichels wird als „Leech-derived Tryptase Inhibitor“, kurz LDTI, bezeichnet. Durch ihn werden die proteolytischen Enzyme (= Tryptasen) der Mastzellen des Wirtes gehemmt, die freigesetzt werden, wenn der Egel die Haut verletzt (Michalsen et Roth 2012).

Es kann also davon ausgegangen werden, dass lokale antiinflammatorische Mechanismen für die Schmerzreduktion und Verbesserung der Beschwerden mitverantwortlich sind. Allerdings lässt sich die lange Wirkdauer nach einer einmaligen Blutegelapplikation damit nicht erklären.

### **4.3.4 Andere zu diskutierende Schmerzmediatoren**

Weitere analgetisch und anästhetisch lokal wirksame Substanzen werden diskutiert, sind aber im Einzelnen noch nicht näher beschrieben (Koeppen et al. 2013). Im Besonderen ist das Vorhandensein von Anästhetika umstritten, da ein Molekül bislang nicht identifiziert werden konnte. Zur Klärung dieser Frage bedarf es daher weiterer biochemischer Forschung (Michalsen et Roth 2012).

#### *Fazit*

Die analgetische Wirkung der Blutegel lässt sich höchst wahrscheinlich durch ihre drainierende und zugleich durchblutungsfördernde Wirkung in Verbindung mit den

antiinflammatorisch wirkenden Substanzen des Blutegelspeichels erklären. Im Weiteren könnte der schmerzreduzierende Effekt der Blutegel auf einer Beeinflussung des chronischen Schmerzverhaltens beruhen. Der chronische Schmerz beruht auf einer Aktivierung der Schmerzrezeptoren (Schaible et al. 2002). Durch Behandlungsmethoden, die die Kutis und Subkutis irritieren, werden lokal jedoch antinozizeptive Effekte ausgelöst, die zu einer Schmerzreduktion führen. Capsaicin (= spanischer Pfeffer) ist eine solche antinozizeptiv wirkende Substanz. Aber auch für die Akupunktur und andere hautreizende Verfahren der Traditionellen Europäischen Medizin wie das Schröpfen werden solche Mechanismen diskutiert. Ob die Blutegeltherapie ebenfalls durch antinociceptive Effekte Schmerzen zu lindern vermag, bleibt zu diskutieren. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass eine einmalige Blutegeltherapie eine Reduktion von Nociceptoren induzieren kann (Michalsen et Roth 2012).

## **4.4 Bewertung der Ergebnisse**

### **4.4.1 Confounder**

#### **Erwartungshaltung**

Der invasive Charakter der Blutegeltherapie birgt die Gefahr durch eine höhere Erwartungshaltung zu einer Verfälschung der Ergebnisse zu führen. Denn je invasiver eine Methode ist, desto eher wird davon ausgegangen, dass sie auch hilft (Linde 2006). In der 2002 von Mosley et al. veröffentlichten Studie wurde dieses Phänomen bestätigt. Eine Scheinarthroskopie lieferte ähnlich gute Ergebnisse im Vergleich zu einem arthroskopischen Débridement oder einer Lavage. Signifikante Gruppenunterschiede konnten nicht nachgewiesen werden. Der invasive Modus überwog offensichtlich über eventuell bestehenden therapeutischen Effekten.

Auch in Studien mit dem so genannten „Balanced Placebo Design“ konnte ein ähnliches Verhaltensmuster nachgewiesen werden. Die Wirkung eines Placebos hing davon ab, ob es sich um eine invasive (z.B. Injektion) oder konservative (z.B. Tabletten) Applikationsform gehandelt hat (Linde 2006).

Eine höhere Erwartungshaltung kann wiederum Einfluss auf die cerebrale Schmerzverarbeitung nehmen. Dies konnte in Studien mit bildgebenden Verfahren nachweislich gezeigt werden (Wager et al. 2004).

In der vorliegenden Studie wurde daher die subjektive Erwartungshaltung der Patienten vor Therapie als eine wichtige Determinante des unspezifischen Effektes zur approximierten Schätzung des Placeboeffektes herangezogen und in der Auswertung mit dem Therapieeffekt korreliert und adjustiert. Die Analyse der Daten ergab, dass die statistisch signifikant erhöhte Erwartungshaltung der Prüfgruppe keinen Einfluss auf die Therapieergebnisse hatte. Damit scheinen zumindest Suggestiveffekte durch eine höhere Erwartungshaltung nicht maßgeblich für den Gesamteffekt verantwortlich zu sein.

### **Compliance der Kontrollgruppe**

Die Compliance der Kontrollgruppe war gut, obwohl ihre Erwartungshaltung zur Therapiewirksamkeit signifikant niedrig war. Dies wird durch die Auswertung der Tagebücher bestätigt. Die Patienten haben das Diclofenac-Gel regelmäßig und ordnungsgemäß angewendet. Die erzielten Therapieeffekte sind somit valide.

### **Drop out**

In jeder Studiengruppe kam es zum sog. „drop out“ von Patienten. In der Kontrollgruppe waren es vier mehr als in der Prüfgruppe. Es ist davon auszugehen, dass der Ausstieg der Patienten von der Therapieform und der Therapiewirksamkeit abhing. Durch den Ausstieg der Patienten kam es im Studienverlauf zum Angleich der Gruppenstärke, da die Kontrollgruppe bereits zu Studienbeginn aus drei Patienten mehr bestand. Eine Verzerrung der Ergebnisse ließ sich durch die Drop outs nicht nachweisen. Durch die größere Gruppenstärke der Kontrollgruppe werden die Ergebnisse der ersten sieben Tage noch aussagekräftiger.

### **Komedikation**

Eine Verzerrung der Ergebnisse unter einer Komedikation mit Analgetika und NSAR ließ sich nicht nachweisen. Ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

## *Fazit*

Unter Einbezug der Confounder veränderten sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Blutegeltherapie nicht. Die Ergebnisse scheinen somit valabel.

### **4.4.2 Bezug zur vorausgegangenen Pilotstudie**

Im Vergleich zur Pilotstudie fiel die Schmerzreduktion dieser Studie etwas geringer aus und kann als Folge des randomisierten Studiendesigns bewertet werden. Zudem wurden die Patienten der Pilotstudie begleitend physiotherapeutisch behandelt. Dadurch wurde der Behandlungseffekt möglicherweise verstärkt.

### **4.4.3 Vergleich mit anderen Therapien**

Bei degenerativen Gelenkerkrankungen steht vor allem die symptomatische, meist medikamentöse, Behandlung an erster Stelle (Hochberg et al. 2012).

Bei Ruhe- und Belastungsschmerzen sind reine Analgetika ohne zusätzlichen antiinflammatorischen Effekt, wie Paracetamol, oft Mittel der ersten Wahl. In Fällen einer Aktivierung degenerativer Veränderungen mit entzündlicher Begleitsymptomatik, wie Gelenkschwellung und Gelenkerguss, kommen vor allem nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) infrage. Im Falle erheblicher Reizzustände zeigt die intraartikuläre Applikation von Kristallkortikoiden (Triamcinolon, Dexamethason u.a.) oft eine gute Effizienz. SYSADOA (sog. Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis), wie z.B. Glucosaminsulfat, Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure, wirken im Sinne einer Verbesserung des Knorpelstoffwechsels und sind bekannt für ihren Langzeiteffekt (Zhang et al. 2008; Jerosch et Heisel 2010).

Nach einmaliger Blutegeltherapie wurde in der vorliegenden Studie innerhalb einer Woche eine maximale Schmerzreduktion von 35 mm beobachtet während unter der mehrmals täglichen Applikation von Diclofenac Gel maximal 10 mm auf der VAS der WOMAC-Schmerzskala erreicht wurden. Nach der Metaanalyse von Lauche et al. (2014) wurde für die Blutegeltherapie eine Effektstärke von 1,0 für kurze Zeiträume (Beobachtungszeitraum: >1 bis 4 Wochen) und von 0,45 für längere Zeiträume (Beobachtungszeitraum: bis 6 Monate) ermittelt.



Im Folgenden wird versucht die Effekte der Blutegeltherapie mit denen anderer Therapien der Arthrosebehandlung zu vergleichen.

### **Nichtopioid-Analgetika**

In den bestehenden Leitlinien zur Behandlung der Gonarthrose wird bei milden bis moderaten Schmerzen die orale analgetische Behandlung mit nichtopioid-Analgetika wie Paracetamol empfohlen (Zhang et al. 2008). Für die Wirksamkeit von nichtopioid-Analgetika liegt ein Evidenzlevel 1B vor (Jordan et al. 2003; Jerosch et Heisel 2010). Die maximale Effektstärke liegt bei 0,18 (McAlindon et al. 2014).

### **Topische nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)**

Nach den aktuellen Leitlinien hat die topische Behandlung der Gonarthrose mit NSAIDs einen hohen Empfehlungsgrad und wird nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin mit einem Evidenzlevel 1A und einer maximalen Effektstärke von 0,41 als wirkungsvoll und sicher bewertet (Jordan et al. 2003; Lin et al. 2004; McAlindon et al. 2014). Die unter Diclofenac beobachteten Verbesserungen in dieser Studie waren zwar im Vergleich zur Blutegeltherapie eher bescheiden, jedoch entspricht die beobachtete Schmerzreduktion von 20% bis 25% den Behandlungseffekten, die in vorherigen Studien mit topischen NSAIDs gesehen wurden (Altman et Barthel 2011; Baraf et al. 2011).

### **Orale nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)**

NSAIDs zählen aufgrund ihrer hohen Effizienz zu den gebräuchlichsten schmerz- und entzündungshemmenden Arzneimitteln bei Gelenkbeschwerden. Es werden Cox-2-Inhibitoren von Cox-1-Inhibitoren unterschieden. Die sogenannten selektiven Cox-2-Hemmer (Coxibe) erlauben eine gezielte Blockierung der lokalen Gewebe-Entzündung ohne wesentliche Beeinflussung der Cox-1-Rezeptoren im Bereich des Magen-Darmtrakts. Nach den Angaben der Literatur erreichen nicht-selektive NSAIDs in der Schmerzreduktion eine Effektstärke von 0,37 und die sog. Coxibe eine Effektstärke von 0,44. Im Rahmen des Arthrosemanagements besteht 1A Evidenz für die Wirksamkeit mit konventionellen NSAIDs und 1B Evidenz für

die mit Coxibe. Für beide Moleküle besteht ein Empfehlungsgrad A (Jordan et al. 2003; Jerosch et Heisel 2010; McAlindon et al. 2014).

### **SYSADOA - Chondroprotektiva**

Als Alternative zu den klassischen NSAIDs (einschließlich der Coxibe) und den reinen Analgetika werden sog. Chondroprotektiva als symptommodifizierende Arthrotherapeutika (SYSADOA, z. B. Glucosaminsulfat, Chondroitinsulfat) mit ebenfalls antiphlogistischer Wirkung, allerdings ohne Einflussnahme auf die Prostaglandinsynthese, eingesetzt. Im Vergleich mit Placebo liegt die Effektstärke für SYSADOA je nach Substanz zwischen 0,44 (Glucosamin) und 0,78 (Chondroitin). Für Glucosaminsulfat und Chondroitinsulfat liegt ein Evidenzlevel 1A vor (Jordan et al. 2003; Jerosch et Heisel 2010; McAlindon et al. 2014).

### **Intraartikuläre Injektionen mit Steroiden oder Hyaluronsäure**

Beim akuten Reizzustand mit Ergussbildung können die kristallinen Kortikosteroide (z.B. Triamcinolonacetonid) eine rasche Beschwerdelinderung erzielen. Aufgrund ihrer zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen sollten jedoch nicht mehr als 3-4 Steroidinjektionen pro Jahr erfolgen (Duchow et Kohn 2003). Nach Information der Cochrane Datenbank von 2006 konnte unter der Behandlung mit intraartikulär injizierten Kortikosteroiden im Vergleich zum Placebo eine deutliche und signifikante Schmerzreduktion bereits eine Woche nach Injektion auf der VAS-Schmerzskala erreicht werden. Die Effektstärke ist mit 1,27 hoch, jedoch hält die Wirkung maximal 1 - 3 Wochen an (Bellamy et al. 2006). Im entzündungsfreien Intervall sind Steroide nicht indiziert. In diesem Fall wird gerne Hyaluronsäure in Serien von 3-5 Injektionen in wöchentlichem Abstand appliziert (Duchow et Kohn 2003). Der Wirkungseintritt erfolgt zwar im Vergleich zum Kortison verzögert, hält dafür aber in seiner Wirkung länger an (5 - 13 Wochen). Die Effektstärke der Hyaluronsäure ist mit 0,46 etwas geringer als die des Kortisons und abhängig vom Molekulargewicht. Für beide intraartikulär injizierten Moleküle liegt ein Evidenzlevel 1B vor (Jordan et al. 2003; Jerosch et Heisel 2010; McAlindon et al. 2014).

## **Akupunktur**

Für die Wirksamkeit der Akupunktur besteht nach Angaben der Literatur gute Evidenz (Scharf et al. 2006; White et al. 2007). Die geschätzte Effektstärke in der Schmerzreduktion liegt bei 0,28 (McAlindon et al. 2014).

### *Fazit*

Nach dem systematischen Review von Lauche et al. (2014) besteht moderate bis starke Evidenz für die Bluteigeltherapie in der Schmerzreduktion. Dies bestätigt sich im Vergleich der Effektstärken der Bluteigeltherapie und der oben genannten pharmakologischen Standardtherapien. Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, dass die ermittelte Effektstärke der Bluteigeltherapie nur auf insgesamt vier Studien beruht, unter denen eine nicht-randomisiert und drei randomisiert-kontrolliert sind. Somit sind die Ergebnisse einerseits als vorläufig zu betrachten, andererseits sollte die deutliche Tendenz der Therapie in der Schmerzreduktion unbedingt durch weitere Studien mit größerer Fallzahl und längerer Dauer weiterverfolgt werden, um die gewonnenen Ergebnisse zu untermauern.

## **4.5 Studienbegrenzungen**

### **4.5.1 Fallzahl und Studiendauer**

Da der Fallzahlschätzung eine zu niedrig bemessene Effektstärke der Bluteigeltherapie zu Grunde lag, wurde die gewünschte Gruppenstärke aufgrund des sequentiellen Studiendesigns zunächst nicht erreicht. Die Studie hätte aufgrund der frühen Signifikanz der Bluteigeltherapie vorzeitig beendet werden müssen. Dadurch wäre die Studienpopulation sehr klein ausgefallen und bereits in die Studie aufgenommene Patienten hätten die Studie abbrechen müssen. Daher wurde nachträglich bei der Ethikkommission ein Amendment eingereicht und genehmigt. Die Studie konnte so mit den bereits eingeschlossenen Studienteilnehmern zu Ende geführt werden. Mit einer Fallzahl von 51 Probanden blieb die Studie zwar insgesamt recht klein, erlangte aber eine Größe, die zumindest eine Analyse der sekundären Parameter zuließ.

In dieser Studie zur Wirksamkeit einer einmaligen Blutegeltherapie bei Gonarthrose sollte neben dem Zeitpunkt des Wirkungseintritts auch die Dauer der Wirkung näher untersucht werden. Basierend auf den Ergebnissen der Pilotstudien wurde von einem Wirkungseintritt innerhalb der ersten Woche ausgegangen (Michalsen et al. 2001, Stange et al. 2001). Primäres Ziel der Studie war daher die Untersuchung des Therapieverhaltens der Prüf- und Kontrolltherapie innerhalb der ersten sieben Tage. Für die Untersuchung der Wirkungsdauer wurde der Beobachtungszeitraum nach den internationalen Vorgaben der Osteoarthritis Research Society zur Gestaltung klinischer Studien bei Gonarthrose auf 12 Wochen begrenzt (Altman et al. 1996; McAlindon et al. 2015).

Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und relativ kurzen Beobachtungsphase sind die Ergebnisse als vorläufig zu betrachten und sollten durch qualitative Folgestudien mit größerer Fallzahl und längerem Beobachtungszeitraum bestätigt werden. Nach den Ergebnissen einer an den Kliniken Essen-Mitte durchgeführten retrospektiven Analyse von ungefähr 400 einmalig mit Blutegeln behandelten Patienten mit Gonarthrose gibt es nämlich Grund zur Annahme, dass die Wirkung der Blutegel durchaus länger als drei Monate anhalten kann. In 60% der Fälle hielt die Wirkung mindestens 4 Monate an und in 26% der Fälle sogar 10 und mehr Monate (Spahn et al. 2005; Michalsen et Roth 2012).

#### **4.5.2 Verblindung und Placebokontrolle**

Es ist bisher implizite Voraussetzung der klinischen Forschung, dass Studien zur Wirksamkeit einfach verblindet und nach Möglichkeit auch placebokontrolliert sein sollten, um wissenschaftlich anerkannt zu werden (Linde 2006; Bouvenot et Vray 2006).

Bei Studien aus dem Bereich der Komplementärmedizin, wie hier aus der Naturheilkunde, ist die Erfüllung dieser Kriterien aufgrund der Natur der gewählten Therapieform meist nicht realisierbar. Obwohl in der vorliegenden Studie ein Einfluss der Confounder auf die Ergebnisse nicht nachgewiesen werden konnte, lässt sich eine Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Verblindung und

fehlende Placebokontrolle nicht ganz ausschließen. Daher werden solche Studien von der Wissenschaft meist kritisch betrachtet.

Es stellt sich daher die Frage, ob Studien prinzipiell als „unwissenschaftlich“ gelten, wenn sie den Voraussetzungen der evidenzbasierten Medizin nicht nachkommen können.

### **Verblindung**

Eine Therapieverblindung ist durch den etwas exotischen Behandlungsmodus der Blutegeltherapie eigentlich nicht möglich. Dennoch wurde 2008 in der von Andereya et al. veröffentlichten Studie zur „Einschätzung der Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei Gonarthrose“ der Versuch einer Verblindung durch Einsatz eines „simulierten“ Blutegels unternommen. Obwohl nach Angaben der Literatur eine Verblindung von Studien zum Wirksamkeitsnachweis zukünftig nicht mehr unabdingbares Dogma sein soll sofern eine Randomisierung durchgeführt wurde, sollte damit den Kriterien der evidenzbasierten Medizin entsprochen werden (Michalsen et Roth 2012). Zudem sollte eine Differenzierung zwischen „kausal attribuierbaren“ (durch den eigentlichen Wirkmechanismus ausgelöst) und „assoziierten“ Effekten erreicht werden.

Leider gelang dieser Nachweis nicht, da nur ein Fünftel der Patienten der Placebogruppe angenommen hatte, die „wahre“ Blutegeltherapie erhalten zu haben. Ursächlich für den gescheiterten Verblindungsversuch scheint die notwendige Aufklärung der Patienten vor Therapie zu sein, in der auf die möglichen Nebenwirkungen der Blutegeltherapie wie verlängerte Blutungszeit, lokaler Juckreiz und Narbenbildung hingewiesen wird. Je aufgeklärter die Patienten sind, desto eher ist ihnen eine Unterscheidung zwischen Verum und Placebo möglich.

Somit ist weiterhin nicht bekannt, ob für die Wirkung der Blutegel die biologisch aktiven Substanzen des Blutegelspeichels, der Behandlungsmodus oder Placeboeffekte verantwortlich sind.

## **Placebokontrolle**

Da es bislang keine geeignete Placebokontrolle für die Bluteigeltherapie gibt, wurde die Erwartungshaltung der Patienten in dieser Studie vor Therapie erfasst und als Variable bei der statistischen Analyse der Effektstärke mitgeführt. Dadurch sollten placeboähnliche Effekte der Bluteigeltherapie ausgeschlossen werden.

Stange et al. versuchten in der 2012 veröffentlichten Studie durch den Einsatz einer Scheintherapie als sog. Placebo den „kausal attribuierbaren Effekten“ der Bluteigeltherapie näher zu kommen. Als Kontroll- bzw. Scheintherapie sollte eine einmalige TENS-Behandlung aufgrund des niedrigen Impaktfaktors dienen. Den Erwartungen entsprechend zeigte sich die Bluteigeltherapie der TENS-Behandlung gegenüber statistisch überlegen. Die Erwartungshaltung war in beiden Therapiegruppen gleich. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die erzielte Effektstärke der Bluteigeltherapie allein auf die medizinische Wirkung der Bluteigel zurückzuführen ist.

Damit eine neue Therapieform wissenschaftlich anerkannt wird, muss ihre statistische Überlegenheit gegenüber einer Placebobehandlung nachgewiesen werden. Dieses Dogma wurde 2006 von K. Linde im Bundesgesundheitsblatt erschienenen Artikel in Frage gestellt. Er beruft sich dabei auf die paradoxen Ergebnisse der großen Akupunkturstudien „ART und GERAC“, die im Rahmen von Modellvorhaben der gesetzlichen Krankenkassen zur Behandlung von Schmerzsyndromen in Deutschland durchgeführt wurden. In den ART-Studien zeigten sowohl Akupunktur als auch Placeboakupunktur hochsignifikante Effekte im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe und in den GERAC-Studien im Vergleich zur leitlinienbasierten konventionellen Therapie. Damit wurde der wissenschaftlich geforderte Überlegenheitsnachweis der klassischen Akupunktur gegenüber der Placebokontrolle nicht erbracht, aber es bestand ein signifikanter Wirksamkeitsnachweis gegenüber den nicht behandelten Kontrollen und sogar gegenüber den Standardtherapien. Linde wirft daher die Frage auf, ob Versorgungsentscheidungen nach wie vor auf der Basis der Wissenschaftlichkeit eines Verfahrens getroffen werden sollten oder möglicherweise auch auf der Basis eines Effektivitätsnachweises durch klinische Forschung. Er fordert deshalb, dass insbesondere bei komplexen Interventionen die Mitführung unbehandelter

Kontrollgruppen oder einer Vergleichsgruppe mit Standardtherapie erwogen werden sollte (Linde 2006).

Nach der Argumentation von Linde ist somit die vorliegende Studie aufgrund ihres Effektivitätsnachweises in der Behandlung der symptomatischen Gonarthrose wissenschaftlich anzuerkennen, da sie mit einer medizinischen Standardtherapie verglichen wurde.

#### **4.5.3 Wahl der Kontrolltherapie**

In der vorliegenden Studie wurde das nichtsteroidale Antiphlogistikum „Diclofenac“ in seiner topischen Form als Kontrolltherapie gewählt. Diclofenac ist das am häufigsten verschriebene topische NSAID (Nair et Taylor-Gjevre 2010).

Nach einem von der EULAR-Gesellschaft entwickelten Stufenschema zur konservativen Behandlung der Gonarthrose kommt die medikamentöse Therapie zum Einsatz, wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht mehr ausreichend wirksam sind (Michael et al. 2010). Da einfache Analgetika wie Paracetamol in ihrer Wirksamkeit meist zu schwach sind, werden bevorzugt nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) zur Schmerzbekämpfung eingesetzt (Nair et Taylor-Gjevre 2010). Diese können dabei in ihrer oralen wie topischen Form eingesetzt werden.

Orale NSAIDs sind aufgrund ihrer höheren Plasmakonzentration effektiv, aber für die Langzeitherapie wegen des erhöhten Risikos für schwerwiegende gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen nicht geeignet (Lin et al. 2004; Balmaceda 2014). Topische NSAIDs sind ebenfalls wirksam und im Vergleich zur oralen Therapie aufgrund ihrer geringeren systemischen Verteilung und der damit einhergehenden niedrigeren Plasmakonzentration mit weniger systemischen Nebenwirkungen verbunden (Derry et al. 2012). Sie sind dadurch besser verträglich und verbessern in der Langzeittherapie das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patienten (Kienzler et Nollevaux 2010; Baraf et al. 2011).

Topische NSAIDs reichern sich bevorzugt in der Gelenkflüssigkeit und dem periartikulären Gewebe (einschließlich des Muskelgewebes) des behandelten Kniegelenkes an, wo sie ihre antiphlogistische Wirkung entfalten (Puhl et al. 2000;

Nair et Taylor-Gjevre 2010; Jerosch et Heisel 2010, Kap. 5). In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Wirksubstanzen von lokal appliziertem Diclofenac-Gel auch noch in den tiefen periartikulären Gewebeschichten und Körperkompartimenten bis in den Gelenkspalt hinein nachzuweisen sind (Radermacher et al. 1991; Efe et al. 2014).

In der Vergangenheit war die Wirksamkeit von topischen NSAIDs immer wieder angezweifelt und ihre Wirkung mit der eines Placebos verglichen worden (Anonymous 1989; Anonymous 1990). In der 1998 veröffentlichten Metaanalyse von Moore et al. konnte erstmals die Überlegenheit von topischen NSAIDs gegenüber Placebo und ihre Gleichwertigkeit gegenüber der oralen Genetik gezeigt werden. Im Verlauf wurden diese Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt (Brühlmann et Michel 2003; Bookman et al. 2004; Barthel et al. 2009). Nach den Vorgaben der europäischen und internationalen Fachgesellschaften wird die Anwendung von topischen NSAIDs als Begleit- oder Monotherapie in der Behandlung der Gonarthrose empfohlen (Balmaceda 2014; McAlindon et al. 2014). Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin besteht für topische NSAIDs ein Evidenzlevel 1A (Jerosch et Heisel 2010).

Damit wurde in der vorliegenden Studie eine Kontrolltherapie verwendet, die effektiv und sicher und für einen Wirksamkeitsvergleich vom wissenschaftlichen Standpunkt aus geeignet war.

#### **4.6 Therapiesicherheit und -verträglichkeit**

Aufgabe der Studie war es nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Sicherheit der beiden Therapieformen zu untersuchen und zu bewerten. Um das Risiko für Komplikationen unter Therapie für die Studienpatienten so gering wie möglich zu halten, wurden die Probanden bei Studienaufnahme zu bestehenden Kontraindikationen der Blutegel- und Diclofenactherapie befragt. Außerdem wurde das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) unter Therapie an den Kontrolluntersuchungen überprüft und bewertet.



#### **4.6.1 Sicherheit der Blutegeltherapie**

Unter der Blutegeltherapie war mit folgenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen:

##### **Hb- Abfall**

Jede Blutegeltherapie ist mit einem relativen Blutverlust verbunden, der aber klinisch nicht weiter relevant sein sollte. Durch den Blutegelbiss kommt es zu einer prompten Wundblutung, die durch die Präsenz von Hirudin und anderen gerinnungshemmenden Substanzen des Blutegelspeichels eine Blutungszeit von mehreren Stunden nach sich zieht. Es sollte daher vermieden werden, die Blutegel akzidentiell direkt auf oberflächliche Venen anzusetzen, da es dadurch zu stärkeren Nachblutungen mit konsekutivem Abfall des Hämoglobins kommen kann. Da es keinen Antagonisten für Hirudin gibt, mit dem man die Hirudinwirkung bei einer etwaigen Überdosierung rückgängig machen könnte, ist die Behandlung von Patienten mit bekannter Hämophilie und bestehender medikamentöser Antikoagulation kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist auch bei der Medikamentenkombination aus niedrigdosiertem Aspirin und dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel oder dem hochdosierten Fischöl Omacor geboten (Michalsen et Roth 2012).

Da die Nachblutung zu therapeutischen Zwecken nicht durch einen komprimierenden Verband unterbunden werden sollte, wurde der Hämoglobinwert 48 Stunden vor und 24 Stunden nach der Therapie im Labor bestimmt, um einen möglichen Hb-Abfall rechtzeitig beurteilen zu können. Ein erhöhtes Blutungsrisiko durch Überdosierung war jedoch bei einer Applikation von max. 4-6 Blutegeln kaum zu erwarten.

Beim Verbandswechsel einen Tag nach Therapie schien der Blutverlust oft beträchtlich. Bei einem Patienten hielt die Nachblutung wie in der Literatur beschrieben volle 12 Stunden an (Müller et al. 2011; Michalsen et Roth 2012). Der durchschnittliche Hb-Abfall betrug in der vorliegenden Studie 0,6 g/dl. In drei Fällen kam es zu einem Hb-Abfall über 1 mg/dl. Der Hb-Wert nach Therapie war jedoch zu keinem Zeitpunkt niedriger als 10,9 g/dl. Ein klinisch relevanter mit

erhöhtem Sicherheitsrisiko einhergehender Hämoglobinabfall bestand zu keinem Zeitpunkt der Studie.

### **Narben und Blutergüsse**

Nach Blutegeltherapie schwellen die Ränder der dreizackigen Wunde etwas an. Es entwickelt sich meist eine Hautrötung, die mit einem lokalen Gefühl der Spannung und Überwärmung verbunden ist. Um die Bissstellen herum kommt es zum Auftreten von Ekchymosen bedingt durch oberflächliche Einblutungen während der Nachblutungsphase. Falls es nicht durch Kratzen oder sekundärer Infektion zu einer verzögerten Wundheilung kommt, verheilen die Bissstellen in der Regel nach einer Blutegelbehandlung rasch wieder. Nach wenigen Wochen sind die Bissstellen meist nur noch als kleine, punktförmige Hautaufhellungen erkennbar (Moser 2002). Nur bei Patienten mit Neigung zur hypertrophen oder überschießenden Narbenbildung (Kelloid), können diese auffällig bleiben. In der vorliegenden Studie verlief die Wundheilung komplikationslos mit unauffälliger Narbenbildung.

### **Wundheilungsstörungen/ Superinfektion**

Eine sekundäre Verschmutzung oder Reizung der Wunde durch Kratzen und Reiben stellt die häufigste Ursache für eine Superinfektion dar und kann zu Wundheilungsstörungen führen (Moser 2002; Michalsen et Roth 2012). Den Patienten wurde daher geraten auf eine entsprechende Hygiene und einen mechanischen Schutz der Wunde zu achten, um solche Komplikationen zu vermeiden. Fälle der Wundinfektion, die eventuell einer zusätzlichen antibiotischen Therapie bedurft hätten, wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

### **Infektionen durch Erregerübertragung**

Wundinfekte mit *Aeromonas hydrophila* sind eine mögliche Komplikation in der Anwendung von Blutegeln. Sie können unter ungünstigen Bedingungen zu systemischen Infektionen mit Sepsis führen. *Aeromonas hydrophila* ist ein gramnegatives Bakterium, das symbiotisch im Darmtrakt des Blutegels lebt und möglicherweise über den Speichelweg in den Organismus des Wirtes gelangt. Allerdings wurden diese Bakterien im Speichelsekret („Saliva“) der Blutegel

bislang nicht nachgewiesen (Michalsen et Roth 2012). Infektionen mit *Aeromonas hydrophila* sind äußerst selten und wurden bislang nur in der rekonstruktiven und plastischen Chirurgie beobachtet (Weinfeld et al. 2000; Kalbermatten et al. 2007; Schnabl et al. 2010). Die Gefahr einer Sepsis durch *Aeromonas hydrophila* besteht bei entsprechend schwerer Grunderkrankung oder Immunsuppression. In der Behandlung der Arthrose oder anderen lokalen Schmerzsymptomen wurden solche Fälle nicht berichtet. Auch wurde eine Übertragung anderer Bakterien oder Viren durch die Blutegel bislang nicht beobachtet (Michalsen et Roth 2012). Der beim Aderlass nach außen gerichtete Blutstrom trägt möglicherweise zu einer natürlichen Reinigung der Wunde bei. Eine Antibioseprophylaxe ist daher bislang nur in der Transplantationschirurgie empfohlen (Kalbermatten et al. 2007; Schnabl et al. 2010).

Eine korrekte Anwendung der Blutegel zur Infektionsprophylaxe ist dennoch obligat. Dazu gehört die nur einmalige Verwendung von Blutegeln, um eine Übertragung von Krankheitserregern von „Mensch zu Mensch“ zu vermeiden. In der Studie wurde auf das Einhalten der Hygiene- und Anwendungsvorschriften streng geachtet. Diese sahen eine artgerechte Haltung und Anwendung der Tiere sowie ihre vorschriftsmäßige Entsorgung vor. Alle Egel wurden nur ein einziges Mal verwendet. Benutzte Egel wurden streng getrennt von den unbenutzten „reinen“ Egel aufbewahrt. Ein Kontakt zwischen ihnen bestand zu keinem Zeitpunkt der Studie. Die in der Studie verwendeten Egel wurden aus einer kontrollierten Zucht (Biebertaler Blutegelzucht) bezogen. Durch einen artgerechten Rückversand gingen die benutzten Blutegel an den Züchter zurück, der sie in einem sogenannten „Rentnerteich“ entsorgte. Seit Oktober 2006 ist nach dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) der Rückversand gebrauchter Blutegel an den Züchter untersagt. Dies hat zur Konsequenz, dass die Blutegel heute nach ihrem Gebrauch vernichtet werden müssen.

In der vorliegenden Studie wurde stets auf eine korrekte Anwendung der Blutegel geachtet. Schwerwiegende unerwünschte Infektionen mit *Aeromonas hydrophila* oder anderen Erregern wurden nicht beobachtet.

## **Kreislaufdepression und vasovagale Reaktionen**

Unerwünschte Ereignisse wie Kreislaufdepression oder vasovagale Reaktionen können durch den blutdrucksenkenden Effekt des Aderlasses bei disponierten Patienten zu Beginn oder während der Behandlung auftreten (Michalsen et Roth 2012). In der Anamnese wurde daher nach blutdrucksenkenden Medikamenten, die den Effekt verstärken könnten, gefragt und während der Behandlung auf eine konsequente Kontrolle der Vitalparameter geachtet. Von einem Studienpatienten wurde nach Blutegeltherapie kurzzeitig ein Gefühl von Schwindel beschrieben bei gleichzeitig bestehenden stabilen Vitalparametern. Im Rahmen der Studie wurden schwerwiegende den Kreislauf belastende Ereignisse nicht beobachtet.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Blutegeltherapie sicher war. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in dieser Studie, wie auch in den Pilotstudien zuvor, nicht beobachtet (Michalsen et al. 2001; Stange et al. 2001). Dies bestätigen auch die Ergebnisse der nachfolgenden Studien (Michalsen et al. 2008; Andreyra et al. 2008). Ernsthafte Komplikationen bei einer Blutegeltherapie sind äußerst selten und wurden in der Vergangenheit hauptsächlich bei Therapiemissbrauch beobachtet (Müller 2000). Unter Beachtung der Kontraindikationen und sachgerechter Durchführung der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen prinzipiell minimierbar.

### **4.6.2 Sicherheit der Diclofenactherapie**

Die medikamentöse Therapie mit topischen nichtsteroidalen Antirheumatika ist effektiv und mit weniger unerwünschten Wirkungen verbunden als die systemische Anwendung (Stanos 2013). Ursache ist vermutlich die geringere Konzentration von Diclofenac und seinen Metaboliten im Blut. Dadurch kann eine Unterdrückung der Prostaglandinsynthese in der Magenmukosa und daraus folgende gastroduodenale Mukosaschäden vermieden werden (O'Neil et al. 2012). Als Nebenwirkungen der topischen NSAIDs-Therapie sind meist harmlose Hautreaktionen wie Erythem, Juckreiz und ekzemartiger Hautausschlag beschrieben, die in der Regel nach Absetzen der Therapie rasch wieder abklingen (Nair et Taylor-Gjevre 2010; Derry et al. 2012).

In der Kontrollgruppe dieser Studie beobachtete Nebenwirkungen waren am ehesten im Rahmen einer leichten, lokalen Unverträglichkeitsreaktion des Diclofenac-Gels zu bewerten. Nur ein Patient konnte aufgrund einer starken Hautirritation mit Brennen und Juckreiz die Therapie nicht weiter fortsetzen. Ein weiterer Patient gab Bauchschmerzen an. Ein direkter Bezug zum Diclofenac-Gel konnte aber nicht nachgewiesen werden, da die Beschwerden nur kurzzeitig bestanden. Entsprechend den Angaben der Literatur hat sich die Kontrolltherapie als sicher erwiesen.

#### **4.6.3 Verträglichkeit der Blutegeltherapie**

Die Therapieverträglichkeit wurde im Wesentlichen durch das Ausmaß der aufgetretenen Begleiterscheinungen wie Schmerz und Juckreiz der Behandlung bestimmt.

##### **Juckreiz**

Ein vorübergehender Juckreiz an den Blutegelbissstellen trat sehr häufig (in 70% der Fälle) in den ersten Tagen nach der Behandlung auf und war in seiner Ausprägung individuell verschieden. Am häufigsten wurde ein leichter bis mäßiger Juckreiz beobachtet. Es handelt sich hierbei um eine lokale Reaktion, die mit einem Mückenstich vergleichbar ist. Sie scheint durch eine Substanz im Sekret des Egels verursacht zu werden, die dem körpereigenen Histamin ähnelt. Man bezeichnet diese Reaktion auch als pseudoallergisch, da sie einer allergischen Reaktion gleicht, aber keine echte Allergie darstellt (Michalsen et Roth 2012). Bei ausgeprägtem Juckreiz besteht die Gefahr der Wundinfektion durch Aufkratzen der Haut. Dieser wurde in der Studie nicht beobachtet. In leichten Fällen kann der Juckreiz durch Kühlung (Quarkwickel, feucht-kalte Wickel, Essigumschläge) und bei stärkerem Juckreiz durch topische und/oder orale Antihistaminika gelindert werden (Moser 2002). In der Studie musste einem Patienten aufgrund einer stärkeren Lokalreaktion zur Linderung des Juckreizes ein topisches Antihistaminikum verschrieben werden. In der Regel verschwindet der Juckreiz nach wenigen Tagen von selbst (Müller 2000). In der vorliegenden Studie verschwand der Juckreiz im Mittel nach 4 Tagen.

## **Behandlungsschmerz**

Der Behandlungsschmerz wurde von den Patienten sehr unterschiedlich beurteilt. Das Schmerzempfinden der Patienten ist in der Regel sehr individuell und hängt zum einen von der Empfindlichkeit, Ängstlichkeit und Einstellung gegenüber der Behandlung ab und zum anderen von der Größe der Zahnleisten der Egel und der Heftigkeit des Bisses (Michalsen et Roth 2012). Im Durchschnitt wurde ein leichter, lokaler Schmerz ziehenden Charakters in den ersten drei Minuten nach dem Biss von den Patienten angegeben, der gut tolerierbar war und in seiner Maximalform mit einem Wespenstich verglichen wurde. Der ziehende Schmerz begleitet die rhythmischen Saugbewegungen des Egels und lässt mit zunehmendem Einbringen des Egelspeichels in das Gewebe nach. Es wird angenommen, dass anästhetisch wirksame Substanzen des Egelspeichels helfen, die Symptome des Behandlungsschmerzes zu lindern. Ihre Existenz ist jedoch bislang umstritten (Michalsen et Roth 2012).

Die Therapie wurde insgesamt gut von den Patienten vertragen. Sowohl Patient als auch Untersucher bewerteten zu 90% die Therapie als gut verträglich.

### **4.6.4 Verträglichkeit der Diclofenac-Therapie**

Auch die Therapie mit Diclofenac wurde zu mehr als 90% von Patient und Untersucher als gut verträglich bewertet. Nur in einem Fall war die Kontrolltherapie aufgrund einer ausgeprägten lokalen Hautreaktion schlecht vertragen worden.

### **4.6.5 Wiederholung der Blutegeltherapie**

Nach einer Befragung am Ende der Studie waren mehr als 90% der mit Blutegeln behandelten Patienten bereit, die Behandlung zu wiederholen. Weder der initiale Blutegelbiss noch der mit der Therapie einhergehende Pruritus haben zu einer Ablehnung der Therapie geführt. Das Interesse der Patienten an dieser etwas unkonventionellen Therapieform blieb bestehen. Die Blutegeltherapie stellt für die Betroffenen weiterhin eine vielversprechende Alternative zur medikamentösen Therapie dar.

Erfahrungsberichten nach werden Wiederholungsbehandlungen gut toleriert und sind effektiv (Müller 2000). Eine Wiederholung der Blutegeltherapie könnte möglicherweise zu einer Verstärkung der Symptomreduktion führen und hätte somit einen Nutzen für die Langzeittherapie der Gonarthrose. In diesem Zusammenhang sollte auch die Wahl des Zeitpunktes der Therapiewiederholung näher untersucht und das Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zu den bislang üblichen Behandlungsmethoden beurteilt werden (Michalsen et Roth 2012). Es bedarf daher noch weiterer klinischer Forschung, um diesbezüglich konkretere Aussagen machen zu können.

#### **4.6.6 Akzeptanz der Blutegeltherapie**

Die Akzeptanz der Blutegeltherapie war gut. Das Interesse an der etwas exotischen Behandlungsform überwog bei einem möglicherweise vorhandenen Ekelfaktor. Darauf weist auch die positive Resonanz von Seiten der Patienten nach Ankündigung der Studie über die Presseinsertate hin. Auch eine Befragung von fast 400 ehemaligen mit Blutegeln behandelten Patienten an den Kliniken Essen Mitte zur Ermittlung des „Ekelfaktors“ ergab, dass weniger als 10% aller Patienten eine initiale Abscheu vor den Tieren besaßen, die in der Regel nach der ersten Behandlung verschwand (Michalsen et Roth 2012).

### **4.7 Schlusswort**

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die initial gestellte Hypothese. Sowohl die Blutegel- als auch die Diclofenac-therapie hat sich als sicher und gut verträglich erwiesen. Es konnte eine Überlegenheit der Blutegeltherapie im Vergleich zur Kontrolltherapie nachgewiesen werden. Die Ergebnisse scheinen zudem valide und reproduzierbar zu sein, da auch nachfolgende Studien ähnlich gute Ergebnisse zeigen konnten (Andereya et al. 2008; Michalsen et al. 2008; Bäcker et al. 2011; Stange et al. 2012). Für die Wirksamkeit der Blutegeltherapie besteht somit gute Evidenz in der Behandlung von lokalen Schmerzsyndromen wie der symptomatischen Arthrose.

Für eine genauere Bestimmung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sind weitere Langzeitstudien mit größerer Studienpopulation sinnvoll, um die Dauer des Effektes präzisieren und unerwünschte Wirkungen näher erfassen zu können (Michalsen et Roth 2012).

Um die kausalen attribuierbaren Effekte besser bestimmen zu können, sind dreiarmige Studien mit einer Standardvergleichstherapie und einer nicht behandelten Kontrollgruppe oder ein Vergleich mit anderen invasiven Behandlungsmethoden wie blutiges Schröpfen, Akupunktur oder intraartikuläre Injektionen denkbar.

Es bedarf zudem dringend an Aufklärung zum Wirkmechanismus der Egel, damit die bisherigen Ergebnisse nach wissenschaftlichem Standard besser erklärt werden können. Eine Bestimmung der antiphlogistischen Metaboliten des Blutegelspeichels im periartikulären Gewebe und im Blut könnte hier einen neuen Forschungsansatz liefern. Hierüber wäre auch die Entwicklung von neuen effektiven Substanzen zur Behandlung der Gonarthrose denkbar. Aktuell kann kein pharmakologischer Wirkstoff ähnlich andauernde Effekte nach einer einmaligen lokalen Anwendung aufweisen (Michalsen et Roth 2012).



## 5. Zusammenfassung

Die Gonarthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen. Ihre Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu. Die Beschwerden der Patienten sind gekennzeichnet durch starke Schmerzen und Funktionsminderung. Therapieziel ist die Bekämpfung der klinischen Symptome. Das therapeutische Spektrum ist jedoch entweder in seiner Wirksamkeit limitiert oder mit erhöhten gesundheitlichen Risiken und Nebenwirkungen verbunden. Blutegel könnten hier eine sinnvolle und effektive Therapiealternative sein. Ihr therapeutischer Nutzen bei lokalen Schmerzsyndromen wurde in der Literatur wiederholt beschrieben. In der vorliegenden kontrollierten, monozentrischen, randomisierten Studie wurde über einen Zeitraum von 91 Tagen (April bis Juli 2002) die Wirksamkeit der Blutegeltherapie bei symptomatischer Gonarthrose klinisch evaluiert. 51 Patienten (m:f = 18:33) im Durchschnittsalter von 60-65 Jahren mit klinisch gesicherter Gonarthrose (Stadium II-III) erhielten entweder eine einmalige Applikation von 4-6 Blutegeln periartikulär am schmerzhaften Kniegelenk (Prüfgruppe) oder eine zwei- bis dreimal tägliche topische Anwendung von Diclofenac-Gel über 28 Tage (Kontrollgruppe). Alle Auswertungen basieren primär auf der „intention-to-treat“ Population. Fehlende Werte wurden nach der „last-observation-carried-forward“ Methode ersetzt. Das sequentielle Studiendesign zur Analyse des Hauptzielkriteriums wurde im Verlauf durch einen F-Test ersetzt. Die absolute Veränderung des WOMAC-Schmerzscore zeigte sich sieben Tage nach Therapiebeginn mit  $p < 0,0001$  hochsignifikant für die Blutegeltherapie (primäres Zielkriterium). Obwohl sich dieser Unterschied im nachfolgenden Beobachtungszeitraum nicht länger nachweisen ließ, zeigte die Untersuchung der sekundären Zielkriterien einen deutlichen, bis zum Ende der Studie anhaltenden, signifikanten Unterschied für die Blutegeltherapie im Funktions-, Steifigkeits- und Gesamtscore. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Confounder wurde nicht nachgewiesen. In weiteren, größeren Fallzahlstudien sollte daher der klinische Nutzen der Blutegeltherapie einschließlich der Wirkungsweise weiter evaluiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abbas Zaidi, S.M., Jameel, S.S., Zaman, F., Shazia Jilani, Sultana, A., Khan, S.A. (2011): A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches. *Altern. Med. Rev.* 16, 59-65.
2. Altman, R., Brandt, K., Hochberg, M., Moskowitz, R., Bellamy, N., Bloch, D.A. et al. (1996): Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the osteoarthritis research society. Results from a workshop. *Osteoarthritis. Cartilage.* 4, 217-243.
3. Altman, R.D., Barthel, H.R. (2011): Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs.* 71, 1259-1279.
4. 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.
5. Angst, F., Ewert, T., Lehmann, S., Aeschlimann, A., Stucki, G. (2005): The factor subdimensions of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) help to specify hip and knee osteoarthritis. A prospective evaluation and validation study. *J. Rheumatol.* 32, 1324-1330.
6. Anonymous (1989): Topical NSAIDs: a gimmick or a godsend? *Lancet.* 2, 779-780.
7. Anonymous (1990): More topical NSAIDs: worth the rub? *Drug. Ther. Bull.* 28, 27-28.
8. Arnold, L.M. (2010): The pathophysiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 33, 375-408.

9. Bäcker, M., Lüdtkke, R., Afra, D., Cesur, Ö., Langhorst, J., Fink, M., Bachmann, J., Dobos, J.D., Michalsen, A. (2011): Effectiveness of leech therapy in chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Clin. J. Pain.* 27, 442-447.
10. Balmaceda, C. M. (2014): Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *BMC. Musculoskelet. Disord.* 15, 27-31.
11. Baraf, H.S.B., Gloth, F.M., Barthel, H.R., Gold, M.S., Altman, R.D. (2011): Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients. *Drugs. Aging.* 28, 27-40.
12. Barthel, H.R., Haselwood, D., Longley, S. 3<sup>rd</sup>, Gold, M.S., Altman, R.D. (2009): Randomized controlled trial of Diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 39, 203-212.
13. Baskova, I.P., Kostjukova, E.S., Vlasova, M.A., Kharitonova, O.V., Levitskiy, S.A., Zavalova, L.L., Moshkovskü, S.A., Lazarev, V.N. (2008): Proteins and peptides of the salivary gland secretion of medicinal leeches *Hirudo verbena*, *H. medicinalis*, and *H. orientalis*. *Biochemistry (Mosc).* 73, 315-320.
14. Bellamy, N., Buchanan, W.W., Goldsmith, C.H., Campbell, J., Stitt, L.W. (1988): Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 15, 1833-1840.
15. Bellamy, N. (2002): WOMAC Osteoarthritis Index User Guide. Version V. Brisbane: Australia.
16. Bellamy, N., Campbell, J., Welch, V., Gee, T.L., Bourne, R., Wells, G.A. (2006): Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2, CD005328.

17. Bouvenot, G., Vray, M. (2006): Essais cliniques: théorie, pratique et critique. 4. Ed. Paris: Lavoisier.
18. Bookman, A.A.M., Williams, K.S.A., Shainhouse, J.Z. (2004): Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 171, 333-338.
19. Brühlmann, P., Michel, B. A. (2003): Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin. Exp. Rheumatol.* 21, 193-198.
20. Bullinger, M., Heinisch, M., Ludwig, M., Geier, S. (1990): Skalen zur Erfassung des Wohlbefindens: Psychometrische Analysen zum "Profile of Mood States" (POMS) und zum "Psychological General Wellbeing Index" (PGWI). *Zeitschr. Different. Diagn. Psychologie.* 11, 53-61.
21. Bullinger, M. (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *Soc. Sci. Med.* 41, 1359-66.
22. Bullinger, M. (1996): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF36 Health Survey. *Rehabilitation.* 35, 17-30.
23. Bullinger, M., Kirchberger, I. (1998): SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
24. Derry, S., Moore, R.A., Rabbie, R. (2012): Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 9, CD007400.
25. Diggle, P., Liang, K., Zeger, S. (1994): Analysis of longitudinal data. Oxford: Oxford University Press.
26. Doyscher, R., Scheibel, M. (2013): Klinische Untersuchung der Schulter – ein strukturierter Überblick. *Dtsch. Z. Sportmed.* 64, 260-266.

27. Duchow, J., Kohn, D. (2003): Die Behandlung der beginnenden Gonarthrose im mittleren Lebensalter. Orthopäde. 32, 920-930.
28. Efe, T., Sagnak, E., Roessler, PP., Getgood, A., Patzer, T., Fuchs-Winkelmann, S., Peterlein, CD., Schofer, MD. (2014): Penetration of topical diclofenac sodium 4% spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. Knee. Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc. 22, 345-350.
29. Felson, D.T. (2006): Osteoarthritis of the knee. N. Engl. J. Med. 354, 841-848.
30. Fendrick, A.M., Greenberg, B.P. (2009): A review of the benefits and risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of mild-to-moderate osteoarthritis. Osteopath. Med. Prim. Care. 3,1.  
doi: 10.1186/1750-4732-3-1.
31. Fernandes, L., Hagen, K.B., Bijlsma, J.W., Andreassen, O., Christensen, P., Conaghan, P.G., Doherty, M., Geenen, R., Hammond, A., Kjekken, I., Lohmander, L.S., Lund, H., Mallen, C.D., Nava, T., Oliver, S., Pavelka, K., Pitsillidou, I., da Silva, J.A., de la Torre, J., Zanolli, G., Vliet Vlieland, T.P. (2013): EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 72, 1125-1135.
32. Fields, W.S. (1991): The history of leeching and hirudin. Haemostasis. 21, 3-10.
33. Gandek, B. (2015): Measurement properties of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index: a systematic review. Arthritis. Care. Res. 67, 216-229.
34. Gilliland, B.C. (1989): Degenerative Gelenkerkrankung (DGE) (Osteoarthrose). In: Straub, P.W. et al. (Hrsg.): Prinzipien der Inneren Medizin. 2. Aufl.; S. 1716-1719. Basel: Schwabe & Co. AG.

35. Grifka, J., Krämer, K.-L. (2002): Gonarthrose. In: Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.): Leitlinien der Orthopädie. 2. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Vlg.
36. Hackenbroch, M.H. (2009): Periphere Arthrosen. In: Bischoff, H.-P., Heisel, J., Locher, H. (Hrsg.): Praxis der konservativen Othopädie. S. 478-500. Stuttgart: Georg Thieme Vlg.
37. Hannan, M.T., Felson, D.T., Pincus, T. (2000): Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.* 27, 1513-1517.
38. Hlatky, M.A., Boineau, R.E., Higginbotham, M.B., Lee, K.L., Mark, D.B., Califf, R.M., Cobb, F.R., Pryor, D.B. (1989): A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am. J. Cardiol.* 64, 651-654.
39. Hochberg, M.C., Altman, R.D., Toupin April, K., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., Towheed, T., Welch, V., Wells, G., Tugwell, P. (2012): American College of Rheumatology 2012 recommendations fort the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis. Care. Res.* 64, 465-474.
40. Jerosch, J., Heisel, J. (2010): Management der Arthrose. Köln: Deutscher Ärzte-Vlg.
41. Jordan, K.M., Arden, N.K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J.W., Dieppe, P., Gunther, K., Hauselmann, H., Herrero-Beaumont, G., Kaklamanis, P., Lohmander, S., Leeb, B., Lequesne, M., Mazieres, B., Martin-Mola, E., Pavelka, K., Pendleton, A., Punzi, L., Serni, U., Swoboda, B., Verbruggen, G., Zimmerman-Gorska, I., Dougados, M. (2003): EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 62, 1145-1155.

42. Kalbermatten, D.F., Rieger, U.M., Uike, K., Erba, P., Laifer, G., Hintermann, B., Pierer, G. (2007): *Aeromonas hydrophila*-Infektion nach Therapie mit *Hirudo medicinalis* bei venöser Stauung nach freiem mikrovasculären osteo-(myo-)kutanen Gewebettransfer - Empfehlungen zur erfolgreichen Therapie. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 39, 108-111.
43. 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.
44. Kellgren, J.H., Lawrence, J.S. (1957): Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 16, 494-501.
45. Kienzler, J., Gold, M., Nollevaux, F. (2010): Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol. New. Drugs.* 50, 50-61.
46. Kirk, R.G.W., Pemberton, N. (2011): Re-imagining bleeders: the medical leech in the nineteenth century bloodletting encounter. *Med. Hist.* 55, 355-360.
47. Knobloch, K., Gohritz, A., Busch, K., Spies, M., Vogt, P.M. (2007): *Hirudo medicinalis* – leech applications in plastic and reconstructive microsurgery – a literature review. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 39, 103-107.
48. Koeppen, D. Aurich, M., Rampp, T. (2014): Medicinal leech therapy in pain syndromes: a narrative review. *Wien. Med. Wochenschr.* 164, 95-102.
49. Kosinski, M., Keller, S.D., Ware, J.E., Hatoum, H.T., Kong, S.X. (1999): The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: relative validity of scales in relation to clinical measures of arthritis severity. *Med. Care.* 37, MS23-MS39.

50. 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.
51. Leventhal, L.J. (1999): Management of fibromyalgia. *Ann. Intern. Med.* 131, 850-858.
52. Lin, J., Zhang, W., Jones, A., Doherty, M. (2004): Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 329, 324. doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C.
53. Linde, L. (2006): Der spezifische Placeboeffekt. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz.* 49, 729-735.
54. Markwardt, F. (2002): Hirudin as alternative anticoagulant - a historical review. *Semin. Thromb. Hemost.* 28, 405-414.
55. Marty, I., Péclat, V., Kirdaite, G., Salvi, R., So, A., Busso, N. (2001): Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition. *J. Clin. Invest.* 107, 631-640.
56. McAlindon, T.E., Bannuru, R.R., Sullivan, M.C., Arden, N.K., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S.M., Hawker, G.A., Henrotin, Y., Hunter, D.J., Kawaguchi, H., Kwoh, K., Lohmander, S., Rannou, F., Roos, E.M., Underwood, M. (2014): OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage.* 22, 363-388.
57. McAlindon, T.E., Driban, J.B., Henrotin, Y., Hunter, D.J., Jiang, G.L., Skou, S.T., Wang, S., Schnitzer, T. (2015): OARSI clinical trials recommendations: Design, conduct, and reporting of clinical trials for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage.* 23, 747-760.
58. Michael, J. W.-P., Schlüter-Brust, K. U., Eysel, P. (2010): Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch. Arztebl. Int.* 107, 152-162.



59. Michalsen, A., Deuse, U., Esch, T., Dobos, G., Moebus, S. (2001): Effect of leeches therapy (*Hirudo medicinalis*) in painful osteoarthritis of the knee: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* 60, 986.
60. Michalsen, A., Luedtke, R., Cesur, O., Afra, D., Musial, F., Baecker, M., Fink, M., Dobos, G. (2008): Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint. A randomized controlled trial. *Pain.* 137, 452-459.
61. Michalsen, A., Roth, M. (2012): *Blutegeltherapie*. 3. Aufl. Stuttgart: Karl F. Haug.
62. Mo, W., Zhang, Y.L., Chen, H.S., Wang, L.S., Song, H.Y. (2009): A novel hirudin derivative characterized with anti-platelet aggregations and thrombin inhibition. *J. Thromb. Thrombolysis.* 28, 230-237.
63. Moore, R.A., Tramèr, M.R., Carroll, D., Wiffen, P.J., McQuay, H.J. (1998): Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 316, 333-338.
64. Moseley, J.B., O'Malley, K., Petersen, N.J., Menke, T.J., Brody, B.A., Kuykendall, D.H., Hollingsworth, J.C., Ashton, C.M., Wray, N.D. (2002): A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* 347, 81-88.
65. Moser, C., Moser, K. (2002): *So hilft Ihnen die Blutegel - Therapie*. Stuttgart: Karl F. Haug Verlag.
66. Moyano, S., Kilstein, J.G., Alegre de Miguel, C. (2015): New diagnostic criteria for fibromyalgia: here to stay? *Rheumatol. Clin.* 11, 210-214.
67. Müller, I.W. (2000): *Handbuch der Blutegeltherapie. Theorie und Praxis*. Heidelberg: Karl F. Haug Verlag.

68. Müller, T., Voiss, P., Klose, P., Dobos, G., Kümmel, S. (2011): Blutegeltherapie bei venöser Stauung im Nippel-Areola-Komplex nach Brusterthaltender Therapie bei einer Patientin mit Mammakarzinom. DZO. 41, 1-4.
69. Nair, B., Taylor-Gjevre, R. (2010): A review of topical diclofenac use in musculoskeletal disease. *Pharmaceuticals*. 3, 1892-1908.
70. O'Neil, C.K., Hanlon, J.T., Marcum, Z.A. (2012): Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: Focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 10, 331-342.
71. Olsen, S., Nolan, M.F., Kori, S. (1992): Pain measurement. An overview of two commonly used methods. *Anesthesiol. Rev.* 19, 11-15.
72. Ottillinger, B., Gömör, B., Michel, B.A., Pavelka, K., Beck, W., Elsasser, U. (2001): Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cart.* 9, 273-280.
73. Porshinsky, B.S., Saha, S., Grossmann, M.D., Beery li, P.R., Stawicki, S.P. (2011): Clinical uses of the medicinal leech: a pratical review. *J. Postgrad. Med.* 57, 65-71.
74. Pendleton, A., Arden, N., Dougados, M., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J.W.J., Cluzeau, F., Cooper, C., Dieppe, P.A., Günther, K.-P., Hauselmann, H.J., Herrero-Beaumont, G., Kaklamanis, P.M., Leeb, B., Lequesne, M., Lohmander, S., Mazieres, B., Mola, E.-M., Pavelka, K., Serni, U., Swoboda, B., Verbruggen, A.A., Weseloh, G., Zimmermann-Gorska, I. (2000): EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 59, 936-944.

75. Puhl, W., Bernau, A., Böhle, E., Brune, K., Gerhardt, P., Greitemann, B., Günther, K.P., Heber, F., Hof, N., Holfelder, G., Noack, W., Zeilhofer, H.U. (2000): Ambulante Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Z. Orthop.* 138, 85-93.
76. Rai, P.K., Singh, A.K., Singh, O.P., Rai, N.P., Dwivedi, A.K. (2011): Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (Sandhivata). *AYU.* 32, 213-217.
77. Radermacher, J., Jentsch, D., Scholl, M.A., Lustinetz, T., Frölich, J.C. (1991): Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br. J. Clin. Pharmac.* 31, 537-541.
78. Rubin, D. (1987): Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: John Wiley.
79. SAS Software Release 8.02. SAS Institute, Cary NC.
80. Schaible, H.G., Ebersberger, A., Segond von Banchet, G. (2002): Mechanisms of pain in arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 966, 343-354.
81. Scharf, H.-P., Mansmann, U., Streitberger, K., Witte, S., Krämer, J., Maier, C., Trampisch, H.-J., Victor, N. (2006): Acupuncture and Knee Osteoarthritis. A three-armed randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 145, 12-20.
82. Schnabl, S.M., Kunz, C., Unglaub, F., Polykandriotis, E., Horch, R.E., Dragu, A. (2010): Acute postoperative infection with *Aeromonas hydrophila* after using medicinal leeches for treatment of venous congestion. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 130, 1323-1328.
83. Spahn G., Rieckmann, T., Michalsen, A, Lüdtkke, R., Dobos, G. (2005): Long-term results and adverse effects of leech therapy in osteoarthritis. *F.A.C.T.* 10, 34.

84. Stange, R., Moser, C., Uehleke, B., Buehring, M. (2001): Randomized controlled trial with leeches in patients with gonarthrosis. *Altern. Ther. Health. Med.* 7, 31.
85. 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.
86. Stanos, S.P. (2013): Osteoarthritis guidelines: a progressive role for topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 6, 133-137.
87. Stansfeld, S.A., Roberts, R., Foot, S.P. (1997): Assessing the validity of the SF-36 General Health Survey. *Qual. Life. Res.* 6, 217-224.
88. Stucki, G., Stucki, S., Michel, B.A., Tyndall, A.G., Dick, W., Theiler (1996): Evaluation of a german version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index. *Z. Rheumatol.* 55, 40-49.
89. Tiplady, B., Jackson, S.H., Maskery, V.M., Swift, C.G. (1998): Validity and sensivity of visual analogue scales in younger and older healthy subjects. *Age Ageing.* 27, 63-66.
90. Unit, M.R. (2000): PEST 4 Software. The University of Reading.
91. Upshaw, J., O'Leary, J.P. (2000): The medicinal leech: past and present. *Am. Surg.* 66, 313-314.
92. Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., Sokolik, A., Casey, K.L., Davidson, R.J., Kosslyn, S.M., Rose, R.M., Cohen, J.D. (2004): Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science.* 303, 1162-1167.
93. Wagner, J.A., Kendler, M., Simon, J.C., Wetzig, T. (2010): *Hirudo medicinalis – Blutegel - Anwendung in der Dermatochirurgie.* *J. Dtsch. Dermatolog. Ges.* 8, 547-548.

94. Weinfeld, A.B., Yuksel, E., Boutros, S., Gura, D.H., Akyurek, M., Friedmann, J.D. (2000): Clinical and scientific considerations in leech therapy for the management of acute venous congestion: an updated review. *Ann. Plast. Surg.* 45, 207-212.
95. Whitaker, I.S., Izadi, D., Oliver, D.W., Monteath, G., Butler, P.E. (2004): *Hirudo medicinalis* and the plastic surgeon. *Br. J. Plast. Surg.* 57, 348-353.
96. Whitaker, I.S., Rao, J., Izadi, D., Butler, P.E. (2004): *Hirudo medicinalis*: ancient origins of leeches, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 42, 133-137.
97. White, A., Foster, N.E., Cummings, M., Barlas, P. (2007): Acupuncture treatment for chronic knee pain: a systematic review. *Rheumatology.* 46, 384-390.
98. Wolfe, M.M., Lichtenstein, D.R., Singh, G. (1999): Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 340, 1888-1899.
99. Zacher, J. (2006): Klinische Untersuchung des Kniegelenkes. *Orthopädie und Unfallchirurgie.* 1, 33-50.
100. Zhang, W., Moskowitz, R.W., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R.D., Arden, N., et al. (2008): OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis. Cartilage.* 16, 137-162.
101. Zhang, W., Doherty, M., Peat, G., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Arden, N.K., Bresnihan, B., Herrero-Beaumont, G., Kirschner, S., Leeb, B.F., Lohmander, L.S., Mazières, B., Pavelka, K., Punzi, L., So, A.K., Tuncer, T., Watt, I., Bijlsma, J.W. (2010): EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 483-489.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Selbstbeurteilungsinventare – Übersicht.....	32
Tabelle 2:	Alter zu Studienbeginn.....	46
Tabelle 3:	Geschlechterverteilung.....	46
Tabelle 4:	Körpergewicht (BMI) zu Studienbeginn.....	46
Tabelle 5:	Beschwerdedauer bei Studieneintritt.....	46
Tabelle 6:	Beschwerdesymptomatik vor Therapie.....	48
Tabelle 7:	WOMAC-Scores Tag 3 bis Tag 91 – Übersicht.....	57
Tabelle 8:	Beurteilung der Wirkung der Blutegeltherapie.....	59
Tabelle 9:	Beurteilung der Wirkung der Diclofenactherapie.....	59
Tabelle 10:	POMS Baseline (Tag 0).....	62
Tabelle 11:	Hb-Werte vor und nach Blutegeltherapie.....	65
Tabelle 12:	Unerwünschten Ereignisse – Übersicht.....	66
Tabelle 13:	Verträglichkeit der Blutegeltherapie.....	67
Tabelle 14:	Verträglichkeit der Diclofenactherapie.....	67
Tabelle 15:	Bedarfsmedikation.....	70
Tabelle 16:	Veränderung der Patientenzahl – Übersicht.....	71
Tabelle 17:	WOMAC Schmerzscore unter Einbezug der Confounder.....	71

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Studienablauf – Übersichtsgraphik.....	25
Abbildung 2:	Arthrosetherapien vor Studienbeginn.....	49
Abbildung 3:	WOMAC Gesamt- und Subscores Tag 0.....	50
Abbildung 4:	WOMAC Gesamt- und Subscore „Schmerz“: Tag 0.....	51
Abbildung 5:	Verlauf des WOMAC Schmerzscore: Tag 0 zu Tag 7.....	52
Abbildung 6:	Medikamentöse Vorbehandlung.....	53
Abbildung 7:	Operative Vorbehandlung.....	53
Abbildung 8:	Verlauf WOMAC Schmerzscore: Tag 7 zu Tag 91.....	54
Abbildung 9:	Verlauf WOMAC Steifigkeitsscore: Tag 0 zu Tag 91.....	55
Abbildung 10:	Verlauf WOMAC Funktionsscore: Tag 0 zu Tag 91.....	56
Abbildung 11:	Verlauf WOMAC Gesamtscore: Tag 0 zu Tag 91.....	58
Abbildung 12:	Verlauf WOMAC Gesamtscore: Tag 0 zu Tag 91.....	58
Abbildung 13:	Verlauf des SF-36 von Tag - 3 zu Tag 91.....	60
Abbildung 14:	Körperlicher Summenscore des SF-36.....	61
Abbildung 15:	Schmerzscore des SF-36.....	62
Abbildung 16:	Kalorienverbrauch pro Woche Tag – 3.....	63
Abbildung 17:	Gesamtaktivität im Verlauf.....	64
Abbildung 18:	Alltagsaktivität im Verlauf.....	64
Abbildung 19:	Behandlungsschmerz der Blutegeltherapie.....	66
Abbildung 20:	Erwartungshaltung vor Therapie.....	68

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ANOVA	Analysis of variance
a.p.	Anterior - posterior
ART	Acupuncture Randomised Trials
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
COX	Cyclooxygenasen
Coxibe	COX-2-Hemmer
CRF	Case Record Forms
dt.	deutsch
engl.	englisch
etc.	et cetera
et al.	et alii/ aliae/ alia
EULAR	European League Against Rheumatism
f	Frauen, weiblicher Anteil
GCP	Good Clinical Practice
GERAC	German Acupuncture
ICH	International Conference on Harmonisation
KI	Konfidenzintervall
KVC	Karl und Veronica Carstens
m	Männer, männlicher Anteil
NSAID (engl.)	Nichtsteroidale Antiphlogistika (dt.)



NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
POMS	Profile of Mood States
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
s.	siehe
SF - 36	Short Form – 36 Health Survey
sog.	sogenannte (-r, -s)
SYSADOA	Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis
Tab.	Tabelle
TZ	Thrombinzeit
u.	und
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analog Skala
Vlg.	Verlag
WOMAC	Western Ontario and McMaster
z.B.	zum Beispiel

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonderer Dank gilt ...

... meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Gustav Dobos, für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Klinik und für sein Engagement.

... meinem Betreuer und Projektkoordinator, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Michalsen, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die gute Zusammenarbeit.

... Herrn Dipl.-Stat. Rainer Lüdtkke vom Biometrischen Zentrum der Karl und Veronica Carsten-Stiftung für die Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie.

... Frau Dr. phil. Petra Klose für die wertvollen Ratschläge und Anregungen bei der Überarbeitung meiner Dissertation.

... allen Mitarbeitern der Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin der Kliniken Essen-Mitte, insbesondere Frau Ulla Jansen, die mir die Realisierung der Studie ermöglicht haben.

... der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, insbesondere Herrn Dr. Henning Albrecht, Frau Dipl.-Biol. Beate Stock-Schröer und Herrn Dipl.-Stat. Rainer Lüdtkke für die Aufnahme in das Promotionsförderprogramm und für die studienbegleitende Unterstützung (z.B. den Doktorandenkolloquien). Meine Zeit als Doktorandin der KVC- Stiftung wird mir stets in guter Erinnerung bleiben.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für Ihre moralische Unterstützung und konstruktive Kritik danken.

## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.