

ORIGINAL ARTIKEL

Josef Beuth, Bernhard Ost, Abolghassem Pakdaman,
Elsbeth Rethfeld, Paul R. Bock, Jürgen Hanisch,
Berthold Schneider

Auswirkungen der komplementären Anwendung oral verabreichter Enzyme auf die Behandlungsergebnisse bei Patientinnen mit Brustkrebs – Ergebnisse einer epidemiologischen multizentrischen retrolektiven Kohortenstudie

Abstract *Zweck:* Wirksamkeitsnachweis der postoperativen Behandlung mit einem oralen Enzympräparat (OE), das Patientinnen mit Brustkrebs komplementär zur Standardtherapie verabreicht wurde. *Methoden:* Diese epidemiologische Studie wurde als retrolektive Kohortenstudie mit parallelen Gruppen angelegt. Design und Durchführung der Studie entsprachen den aktuellen Standards für prospektive, kontrollierte klinische Studien. Eine Kohorte von 2339 Brustkrebspatientinnen, die sich einem chirurgischen Eingriff und Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie unterzogen, wurde in 216 Zentren untersucht. Von diesen 2339 Patientinnen erhielten 1283 eine komplementäre Behandlung mit OE, 1056 erhielten keine OE-Therapie. Patientinnen, die andere komplementäre Behandlungen erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die endgültige Auswertung wur-

de mit den Daten von 649 Patienten durchgeführt, von denen 239 (37%) eine komplementäre Enzymbehandlung erhielten (Testgruppe) und 410 (63%) keine (Kontrollgruppe). Die mediane Beobachtungszeit für die Testgruppe war 485 Tage und für die Kontrollgruppe 213 Tage. Primäres Zielkriterium der Studie war, ob eine komplementäre Behandlung mit OE bei Patientinnen mit Brustkrebs typische Krankheits- oder Therapie-assoziierte Symptome (gastrointestinale Symptome, mentale Symptomatik, Dyspnoe, Kopfschmerz, Tumorschmerz, Kachexie, Hautkrankheiten und Infektionen) verringern kann. Strukturunterschiede wurden mittels der Propensity-Score-Strategie korrigiert. Die Analyse der Zielgrößen wurde durchgeführt, indem zunächst die lineare Regression zwischen Veränderungen im Symptom-Score und dem Propensity-Score anhand aller Daten geschätzt und diese Regressionsgerade dann benutzt wurde, um die individuell zu erwartende Veränderung im Symptom-Score zu berechnen. Tumor-assoziierte Ereignisse (Rezidiv, Metastasierung und Tod) wurden nach der Anzahl der beobachteten Ereignisse und der Zeit bis zum Ereignis bewertet. Die Unbedenklichkeit der Behandlung mit OE wurde anhand der Anzahl und Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), ihrer Dauer, ihrer Behandlung und des Ausgangs analysiert. *Ergebnisse:* Für alle Symptome bis auf Tumorschmerz war die adjustierte mittlere Verbesserung der Symptom-Scores in der Testgruppe größer als in der Kontrollgruppe. Die adjustierte Differenz war für alle Symptome außer Tumorschmerz und Infektionen statistisch signifikant. Die Ergebnisse zeigen, dass die typischen Krankheits- und Therapie-assoziierten Symptome bei Patienten, die während der postoperativen Behandlung eine komplementäre Enzymtherapie erhielten, signifikant geringer waren. Bei 75% der Testgruppe und 55% der Kontrollgruppe notierte der behandelnde Arzt „keine Symptome“. Eine relevante Verringerung der Nebenwirkungen einer Strahlen- und Chemotherapie konnte bei 74% der Testgruppe und 55% der Kontrollgruppe beobachtet werden. In der Testgruppe wurden weniger Ereignisse (Tod, Rezidiv, Metastasierung) beobachtet. Es gab Hinweise für einen günstigen Einfluss von OE auf die rezidiv-/metastasenfreie Zeit bzw. Gesamtüberlebenszeit, obgleich die mediane Beobachtungszeit zu kurz war, um definitive Aussagen machen zu können. Die Verträglichkeit wurde für

Diese Arbeit wurde bereits auf der Medizinischen Woche, Baden-Baden, 1.–8. November 1997 und auf der Schulmedizin und Naturmedizin in der Onkologie, Usedom, 15.–17. Mai 1998 teilweise vorgestellt. Die Studie wurde unterstützt von MUCOS Pharma, Geretsried, Deutschland.

J. Beuth (✉)
Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher
Verfahren,
Universität Köln, Robert-Koch-Straße 10,
50931 Köln, Deutschland
Tel.: + 49-221-4786414; Fax: + 49-221-4787017

B. Ost
Lindemannstraße 3, 40237 Düsseldorf, Deutschland

A. Pakdaman
Pöhlenweg 29, 40629 Düsseldorf, Deutschland

E. Rethfeldt
Ackerstraße 3, 40233 Düsseldorf, Deutschland

P.R. Bock, J. Hanisch
IFAG Basel, Hohenrainweg 105,
4444 Rümlingen (BL), Schweiz

B. Schneider
Medizinische Hochschule Hannover,
Abteilung Biometrie,
Konstanty-Gutschow-Straße 8,
30625 Hannover, Deutschland

98% der Testgruppe und 76% der Kontrollgruppe als „sehr gut“ oder „gut“ beurteilt. In der Grundgesamtheit von 2339 Patientinnen lag die Rate der OE-assoziierten UAWs bei 3,2%. Alle Nebenwirkungen waren leichte bis mittelstarke gastrointestinale Symptome. *Schlussfolgerungen:* Eine komplementäre OE-Behandlung von Brustkrebs-Patientinnen verbessert deren Lebensqualität durch Reduzierung von Krankheitszeichen und -symptomen sowie der Nebenwirkungen adjuvanter Standard-Therapien. Diese epidemiologische retrolektive Kohortenstudie ergibt Hinweise dafür, dass die Patientinnen auch durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krebs-bedingten Ereignissen wie Rezidiven, Metastasen sowie der Überlebenszeit profitieren können. Das Enzympräparat wurde allgemein gut vertragen.

Schlüsselworte: Retrolektive Kohortenstudie, komplementäre Behandlung, Brustkrebs, proteolytische Enzyme, Wirksamkeitsnachweis

Einleitung

Brustkrebs der UICC-Stadien I, II, und IIIA erfordert im Allgemeinen eine multimodale Behandlung, die aus einem chirurgischen Eingriff plus einer adjuvanten Strahlen- und/oder Chemotherapie und/oder einer Hormontherapie besteht. Die Ziele dieser Behandlungen beinhalten die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verhinderung lokaler Rezidive oder eines Rezidivs in den regionalen Lymphknoten, der Erhalt von prognostischer Informationen zu Art und Größe des Tumors und dem Status der Achsellymphknoten, die Optimierung des ästhetischen Ergebnisses, die Minimierung der psychosozialen Auswirkungen und der therapiebedingten Nebenwirkungen sowie die Optimierung der Lebensqualität. Bei Frauen in frühen Krankheitsstadien kann der Tumor chirurgisch entfernt werden, aber es besteht das Risiko von lokalen Rezidiven und Metastasen. Während der adjuvanten Therapie und danach fragen Frauen oft nach anderen Behandlungsformen, um ihre Lebensqualität zu verbessern und den Behandlungserfolg zu optimieren [9, 10, 13, 14, 18, 24, 35].

Komplementäre therapeutische Maßnahmen spielen neben den Standard-Therapien eine wichtige Rolle und schließen z.B. die Behandlung mit Phytoextrakten und Organoextrakten, antioxidierenden Vitaminen, Spurenelementen und oralen Enzympräparaten (OE) ein. Zwar sind diese komplementären Behandlungen keine Alternative zu den etablierten antineoplastischen Therapien, aber sie können einen wichtigen Beitrag zu deren Optimierung leisten [2–5, 26].

OEs sind schon seit längerem auf dem deutschen Markt erhältlich, aber ihr Wirkmechanismus bei der komplementären Krebstherapie ist noch nicht völlig geklärt. Es gibt eine Reihe von postulierten Wirkmechanismen. Es ist bekannt, dass oral verabreichte Proteasen sich irreversibel an Antiproteinasen wie α_2 -Makroglobulin und α_1 -Antitrypsin anlagern und so zu einer Synthese der Antiproteinasen führen. Erhöhte Antiproteinasen-Niveaus inaktivieren andere Proteinasen, z. B. Katalase, von denen angenommen wird, dass sie an der Entwicklung von Tumoren und Metastasen beteiligt sind.

Cystein-Proteinasen pflanzlichen Ursprungs (Papain) beeinflussen das Gleichgewicht zwischen Proteinase und Antiproteinasen und könnten dadurch die Tumormetastasierung mitbeeinflussen [15, 17]. Außerdem ist bekannt, dass Enzyme mit dem Zytokin-Netzwerk interagieren. Die Bindung von Proteinasen an α_2 -Makroglobuline führt zur Bildung von α_2 -Makroglobulin-Proteinase-Komplexen mit einer hohen Kapazität zur Bindung und Clearance von Zytokinen, z. B. IL-1 β , IL-6, IFN- γ und TGF- β . TGF- β stimuliert die Immunsupprimierung, hilft dem Tumor, sich der Immunabwehr zu entziehen, und beeinflusst so das Tumorstadium [34]. Proteolytische Enzyme reduzieren die TGF- β -Überproduktion auf mRNA- und Proteinsynthese-Ebene [8, 22].

Des Weiteren interagieren Enzyme mit Adhäsionsmolekülen, die eine wichtige Rolle bei der Tumorbildung und der Metastasierung spielen. Die Modulation oder Down-Regulation von Adhäsionsmolekülen durch Enzyme ist unter anderem für B7-1, CD4, CD29, CD44, CD49, CD51, CD54 und CD58 nachgewiesen worden. Dies könnte einen Teil ihrer Antitumor-Wirkung ausmachen [27, 38]. Außerdem beeinflussen proteolytische Enzyme die Spiegel von antioxidierenden Enzymen und reaktiven Sauerstoff-Molekülen. Eine Steigerung der Synthese von antioxidativen Schutzmechanismen, wie sie durch einen geringen chronischen oxidativen Stress hervorgerufen wird, ist an Verbrennungspatienten gezeigt worden [23, 37]. Erst kürzlich wurde eine neue Rolle für extrazelluläre Proteasen als Hemmer der intrazellulären Signalübermittlungs-Wege beschrieben [25].

Diese Erkenntnisse, die im experimentellen und vorklinischen Rahmen erlangt wurden, unterstützen die These von den Enzymen als potentiellen Kandidaten für den Einsatz in einer rationalen komplementären Tumorthherapie. Allerdings liegen bislang nur begrenzte klinische Nachweise der Enzym-Wirksamkeit vor. Der Einsatz epidemiologischer Methoden bei der Erhebung und Auswertung existierender Daten liefert nicht nur das Mittel zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer bestimmten Behandlung, sondern auch zur Konzeption von gut durchdachten prospektiven klinischen Studien. Es ist das Ziel aller im Bereich der komplementären Onkologie wissenschaftlich tätigen Mediziner durch angemessen angelegte und durchgeführte klinische Studien alle Krebsbehandlungen einer kritischen Evaluierung zu unterziehen. Dieser Artikel beschreibt den Einsatz der heutigen Methodik für epidemiologische Studien bei der Bewertung der Wirksamkeit einer komplementären OE-Medikation bei Brustkrebs-Patientinnen.

Methoden

Studienteilnehmer

In Deutschland wurden insgesamt 216 Studienzentren (Krankenhäuser, Belegkrankenhäuser, Facharztpraxen) ausfindig gemacht, die die Daten von 2339 Patientinnen mit Brustkrebs zur Verfügung stellten, von denen 1283 eine komplementäre OE-Behandlung erhielten (Wobe-Mugos E, MUCOS Pharma, Geretsried, Deutschland) und 1056 keine entsprechende Behandlung. Die Kriterien für die Aufnahme in die Studienkohorte waren: primärer, nicht-metastasierter Brustkrebs, Alter zwischen 18 und 80 Jahren, von 1991 bis 1997 zusätzlich zur antineoplastischen

Therapie (primäre chirurgische Behandlung, Strahlentherapie, adjuvante systemische Hormontherapie und/oder Chemotherapie) Behandlung mit OE (Testgruppe) oder ohne OE (Kontrollgruppe). Da die Patientinnen auch andere komplementäre Behandlungen wie z.B. Physiotherapie, Phytoextrakte, organische Extrakte, Spurenelemente oder Vitamine erhielten, wurden für die vorliegende Auswertung diejenigen Patientinnen ausgeschlossen, die andere komplementäre Therapien oder eine andere Enzymtherapie erhielten, ein Rezidiv erlitten oder zu Beginn der postoperativen Behandlung Metastasen ausgebildet hatten, sowie diejenigen, bei denen eine sekundäre Tumorerkrankung vorlag.

Datenerhebung

Vor der Erhebung von Daten wurden die für die Studie benötigten Parameter definiert und in Prüfplan und Prüfbogen (CRF) festgelegt. Die Prüfarzte in den einzelnen Zentren entnahmen ihren Krankenakten die Daten und übertrugen diese in die standardisierten CRFs. Die erhobenen Daten beinhalteten demographische Informationen über die Patientinnen, Charakteristika ihrer Tumorerkrankung, Behandlungen, aufgetretene Krankheitszeichen, Symptome und Nebenwirkungen, sowie den Verlauf der Krankheit. Eine unabhängige Institution führte eine Qualitätskontrolle durch, bei der bestätigt wurde, dass die Daten für den Zweck der klinischen Studie akzeptabel waren.

Studien-Endpunkte/statistische Methoden

Die Studie war als retrolektive Kohortenstudie mit parallelen Gruppen angelegt [11, 12, 19, 20, 29]. Ausrichtung und Durchführung der Studie entsprachen den aktuellen Standards für prospektive, kontrollierte klinische Studien [16, 36].

Zuordnung zur Enzympräparat-Gruppe (Propensity-Score)

Da die Zuordnung zur OE-Behandlung nicht nach dem Zufallsprinzip erfolgte, ist eine Abhängigkeit der Behandlungsart von Charakteristika der Patientinnen oder der Zentren, oder auch von den zusätzlichen Behandlungen nicht auszuschließen. Diese Faktoren können auch einen Einfluss auf den Behandlungserfolg gehabt haben.

Daher musste eine Adjustierung des Ergebnisses hinsichtlich dieser Faktoren (Kovariablen) durchgeführt werden. Die Abhängigkeit der Behandlungszuteilung von Patientinnen- und Zentrumscharakteristika wird vom Propensity-Score beschrieben, d.h. die Wahrscheinlichkeit, einen Patienten mit OE zu behandeln, wird als eine Funktion dieser Charakteristika ausgedrückt. Die Verwendung eines Propensity-Scores für die Korrektur von Strukturunterschieden in Beobachtungsstudien, die das Ziel haben, kausale Effekte zu ermitteln, wurde von Rosenbaum und Rubin eingeführt, die zeigen, dass eine Korrektur nach dem Propensity-Score ausreicht, um die aus allen erfassten Kovariablen resultierende Verzerrung zu eliminieren [7, 28, 30, 31, 33].

Analyse der Zielgrößen

OE könnte bei Patientinnen mit Brustkrebs die typischen Krankheits-assoziierten Symptome vermindern. Die Bewertung dieser Symptome erfolgte mit Hilfe der Daten, die zu Beginn und am Ende der postoperativen Behandlung den Krankenakten entnommen wurden.

Den Symptomen wurden Werte von 0 (keine Symptome), 1 (leicht) oder 2 (schwer) zugewiesen. Beobachtet wurden: gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen des Appetits, Magenschmerzen oder sonstige Magenbeschwerden), mentale Symptomatik (Müdigkeit, Depression, Erinnerungs- oder Konzentrationsschwächen, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Reizbarkeit), dyspnoische Symptome (Ruhe-Dyspnoe, Dyspnoe bei Aktivität), Kopfschmerz, Tumorschmerz, Kachexie, Hauterkrankungen und Infektionen. Eine Patientin wurde für ein spezifisches Symptom in die Analyse aufgenommen, wenn das Symptom zu Beginn und/oder am Ende der postoperativen Behandlung auftrat; aber es musste für beide Zeitpunkte eine Bewer-

tung vorliegen. Das primäre Zielkriterium war die Veränderung im Symptom-Score zwischen Beginn und Ende der postoperativen Behandlung.

In einer ersten Analyse wurden die Symptom-Scores als quantitative Variablen betrachtet und die Verteilung der Veränderungen wurde durch ihren Mittelwert beschrieben. Ziel der Analyse war es, festzustellen, ob dieser Mittelwert in der Testgruppe größer war als in der Kontrollgruppe. Da die Zuweisung zur Behandlung mit dem Enzympräparat zwischen Allgemeinmedizinerinnen und Fachärztinnen stark variierte, wurden die Patientinnen mit Beschwerden diesbezüglich in zwei Gruppen getrennt. Der Unterschied in den mittleren Veränderungen zwischen Test- und Kontrollgruppe wurde mit dem t-Test (Student-Test) ermittelt.

Therapieerfolg

Für eine zweite Analyse wurde die Therapie einer Beschwerde als erfolgreich gewertet, wenn das Symptom zu Beginn der postoperativen Behandlung vorhanden und am Ende der postoperativen Behandlung verschwunden war. Eine Patientin wurde in diese Analyse aufgenommen, wenn sie entweder zu Beginn oder am Ende der postoperativen Behandlung Symptome aufwies.

Tumor-bedingte Erkrankungen (Ereignisse)

Tumor-bedingte Ereignisse (Rezidiv, Metastasierung, Tod) wurden nach Anzahl und Zeit bis zum Eintreten bewertet. Die Anzahl der Ereignisse wurde mittels Kontingenz-Tafeln unter Verwendung des χ^2 -Test und Fisher's Exact Test ausgewertet. Ferner wurden Odds-Ratios mit 95% Konfidenzintervall berechnet. Die Analyse von ereignisfreien Zeiten erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen wurde der Logrank-Test angewendet. Die Cox-Regression wurde eingesetzt, um die Ergebnisse hinsichtlich aller möglichen Störfaktoren zu korrigieren. Es wurden adjustierte hazard ratios mit 95% Konfidenzintervallen berechnet.

Arzneimittelsicherheit

Die Analyse der Arzneimittel-Sicherheit der OE-Behandlung erfolgte über die Bewertung der Anzahl und Schwere von UAWs, sowie ihrer Dauer, ihrer Behandlung und ihren Spätfolgen. Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen wurde mit Kontingenz-Tafeln unter Verwendung des χ^2 -Test bzw. Fisher's Exact Test durchgeführt. Ferner wurden Odds-Ratios mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen berechnet.

Ergebnisse

Charakteristika der Patientinnen, Zentren und Behandlung

Von 128 Zentren in Deutschland wurden Daten aus den medizinischen Unterlagen von 822 Frauen mit primärem nicht-metastasiertem Brustkrebs erfasst. Die Frauen unterzogen sich von 1991 bis 1997 einer antineoplastischen Therapie (Operationen, Strahlentherapie, adjuvante Chemotherapie, systemische Hormontherapie) und erhielten zum Teil komplementär eine OE-Therapie. Die Patientinnen erhielten keine anderen komplementären Therapien.

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung des Einflusses der komplementären OE-Behandlung auf therapieinduzierte Symptome, die während einer adjuvanten antineoplastischen Therapie (Bestrahlung, Chemotherapie, Hormontherapie) oder aber im Anschluss daran auftreten. Da das Enzymprodukt seit November 1991 in seiner aktuellen

Zusammensetzung auf dem Markt ist, wurden Daten von Patientinnen mit postoperativer Behandlung vor diesem Datum von der Analyse ausgeschlossen (88 Patientinnen). Ebenfalls ausgeschlossen wurden die Daten von Patientinnen, die bereits vor dem chirurgischen Eingriff behandelt wurden (weitere 54 Patientinnen) oder von Patientinnen, deren postoperative Behandlung weniger als einen Tag dauerte (weitere 31 Patientinnen). Insgesamt wurden 173 Patientinnen ausgeschlossen. Die Analyse wurde mit den Daten von 649 Patientinnen durchgeführt, von denen 239 (37%) mit einer komplementären Enzymtherapie behandelt wurden (Testgruppe) und 410 (63%) keine Enzymtherapie erhielten (Kontrollgruppe).

Beide Gruppen waren bezüglich Alter und Broca-Index vergleichbar. Das mittlere Alter war in der Testgruppe 59 Jahre und in der Kontrollgruppe 60 Jahre. Der mittlere Broca-Index war 101% in der Testgruppe und 105% in der Kontrollgruppe. Die Dauer der postoperativen Behandlung variierte in der Testgruppe zwischen 28 und 1882 Tagen (Median 485 Tage) und in der Kontrollgruppe zwischen 28 und 1948 Tagen (Median 213 Tage). Die primären chirurgischen Eingriffe sind in Tabelle 1 dargestellt, die postoperative TNM(G)-Klassifikation in Tabelle 2, andere Tumorcharakteristika in Tabelle 3. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Die Charakteristika der Ärzte (Zentren) sind in Tabelle 4 aufgelistet. Zwischen den Gruppen gab es deutliche Unterschiede: bei der Testgruppe waren 64% der Ärzte älter als 45 Jahre, in der Kontrollgruppe 37%; 65% der Patientinnen in der Testgruppe und 21% in der Kontrollgruppe wurden von Allgemeinmedizinern behandelt; 75% der Testgruppe und 53% der Patientinnen der Kontrollgruppe wurden ambulant behandelt. Diese Daten legen nahe, dass ältere Ärzte und Allgemeinmediziner häufiger OE verabreichen.

Da diese Unterschiede zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten, musste eine Korrektur vorgenommen werden, um gleiche Bedingungen zu schaffen. Am häufigsten wurden adjuvante Strahlentherapie, Chemotherapie und Hormontherapie eingesetzt (siehe Tabelle 5). Einer Strahlentherapie unterzogen sich 65% der Patientinnen in der Testgruppe und 72% der Patientinnen in der Kontrollgruppe. Eine Chemotherapie erhielten 21% der Patientinnen der Testgruppe und 31% der Kontrollgruppe. Die Anwendung von Hormonen war in der Testgruppe mit 39% weniger häufig als in der Kontrollgruppe (56%). Andere Therapien (hauptsächlich Physiotherapie) erhielten 12% der Patientinnen in der Testgruppe und 21% in der Kontrollgruppe.

Die Verwendung des Propensity-Scores in der Analyse von Einflussfaktoren

Tabelle 1: Patientinnen-Charakteristika: Häufigkeit und Art des primären chirurgischen Eingriffs

Tumor-OP	Testgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
nicht spezifiziert	2 (0,8%)	3 (0,7%)	5 (0,8%)
Tumorektomie	73 (30,5%)	182 (44,4%)	255 (39,3%)
partielle Resektion	51 (21,3%)	65 (15,9%)	116 (17,9%)
Ablatio	61 (25,5%)	116 (28,3%)	177 (27,0%)
Mastektomie	52 (21,8%)	44 (10,7%)	96 (14,8%)
Gesamt	239	410	649

Tabelle 2: Patientinnen-Charakteristika: postoperative TNM(G)-Klassifizierung (X nicht klar definiert)

Klassifizierung	Testgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
T in situ	3 (1,3%)	5 (1,2%)	8 (1,3%)
T 1	122 (52,1%)	203 (50,4%)	325 (51,0%)
T 2	94 (40,2%)	165 (40,9%)	259 (40,7%)
T 3	13 (5,6%)	17 (4,2%)	30 (4,7%)
T 4	1 (0,4%)	12 (3,0%)	13 (2,0%)
T X	1 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)
Gesamt	234	403	637
N 0	142 (60,9%)	247 (60,5%)	389 (60,7%)
N 1	81 (34,8%)	138 (33,8%)	219 (34,2%)
N 2	7 (3,0%)	18 (4,4%)	25 (3,9%)
N X	3 (1,3%)	5 (1,2%)	8 (1,2%)
Gesamt	233	408	641
M 0	223 (95,7%)	374 (94,0%)	597 (94,6%)
M X	10 (4,3%)	24 (6,0%)	34 (5,4%)
Gesamt	233	398	631
G 1	53 (24,8%)	39 (10,5%)	92 (15,7%)
G 2	106 (49,5%)	216 (57,9%)	322 (54,9%)
G 3	49 (22,9%)	99 (26,5%)	148 (25,2%)
G X	6 (2,8%)	19 (5,1%)	25 (4,3%)
Gesamt	214	373	587

Die Verwendung des Propensity-Scores in der Analyse von Einflussfaktoren

In einer beobachtenden Kohortenstudie kann der Propensity-Score durch eine logistische Regression der Behandlungszuteilung auf die Kovariablen der Studie geschätzt werden. Zur Schätzung des Propensity-Scores für die Zuweisung zur OE-Gruppe wurden die folgenden Kovariablen benutzt: Das Alter der Patientinnen, das Tumorstadium (UICC), das Ansprechen auf die primäre Therapie, die Dauer der postoperativen Behandlung, die Anwendung adjuvanter Therapien (Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie oder Physiotherapie), das Alter des behandelnden Arztes, das Fachgebiet des behandelnden Arztes, der Ort, an dem der behandelnde Arzt praktiziert. Für die Fälle, in denen diese Kovariablen fehlten, wurde der Propensity-Score anhand aller vorhandenen Kovariablen erstellt. [31, 32].

Die folgenden Kovariablen zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung, eine Enzymtherapie einzuleiten: Das Alter der Patientin, eine Hormonbehandlung, die Fachspezialisierung des Arztes und die Einrichtung, an welcher der Arzt praktizierte. Den größten Einfluss hatte dabei die Spezialisierung des Arztes. Die Vorhersagekraft des ermittelten Propensity-Scores war ausreichend hoch. Unter Verwendung einer Wahrscheinlichkeit von 0,5 als Cut-off-Punkt (d.h. Voraussage einer Zuweisung zur OE-Gruppe für die gegebenen Kovariablen einer Patientin, wenn der Propensity-Score höher war als 0,5), konnten 81% der tatsächlichen Zuweisung zu den Behandlungsgruppen korrekt vorausgesagt werden.

Tabelle 3: Patientinnen-Charakteristika: Postoperative Tumorparameter

	Testgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
postoperativer Resttumor			
nicht vorhanden	179 (94,2%)	308 (95,4%)	487 (94,9%)
mikroskopisch	9 (4,7%)	12 (3,7%)	21 (4,1%)
makroskopisch	2 (1,1%)	3 (0,9%)	5 (1,0%)
Gesamt	190	323	513
Lage des Tumors			
links	124 (51,9%)	197 (48,6%)	321 (49,8%)
rechts	113 (47,3%)	202 (49,9%)	315 (48,9%)
beidseitig	2 (0,8%)	6 (1,5%)	8 (1,2%)
Gesamt	239	405	644
Art des Tumors			
unbekannt	13 (6,3%)	13 (3,7%)	26 (4,7%)
einzel	161 (77,4%)	304 (87,6%)	465 (83,8%)
multipl	34 (16,3%)	28 (8,1%)	62 (11,2%)
disseminiert		2 (0,6%)	2 (0,4%)
Gesamt	208	347	555
UICC-Stadium			
0 oder I	81 (35,4%)	148 (37,9%)	229 (36,9%)
IIa	92 (40,2%)	129 (33,0%)	221 (35,6%)
IIb	43 (18,8%)	77 (19,7%)	120 (19,4%)
IIIa oder höher	13 (5,7%)	37 (9,5%)	50 (8,1%)
Gesamt	229	391	620
Ansprechen			
komplette Remission	224 (94,9%)	352 (94,9%)	576 (94,9%)
partielle Remission	11 (4,7%)	16 (4,3%)	27 (4,4%)
minimale Erholung	1 (0,4%)	3 (0,8%)	4 (0,7%)
Gesamt	236	371	607

Tabelle 4: Beschreibung der Studienzentren für die Grundgesamtheit der Patientinnen

	Testgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Geschlecht des Arztes			
männlich	178 (78,1%)	366 (90,1%)	544 (85,8%)
weiblich	50 (21,9%)	40 (9,9%)	90 (14,2%)
Gesamt	228	406	634
Alter des Arztes			
≤ 45 Jahre	65 (36,3%)	245 (62,7%)	310 (54,4%)
> 45 Jahre	114 (63,7%)	146 (37,3%)	260 (45,6%)
Gesamt	179	391	570
Spezialisierung des Arztes			
Allgemeinmediziner	155 (64,9%)	87 (21,2%)	242 (37,3%)
Internist	11 (4,6%)	40 (9,8%)	51 (7,9%)
Gynäkologe	20 (8,4%)	47 (11,5%)	67 (10,3%)
Onkologe	1 (0,4%)	151 (36,8%)	152 (23,4%)
Radiologe	49 (20,5%)	85 (20,7%)	134 (20,6%)
Chirurg	3 (1,3%)		3 (0,5%)
Gesamt	239	410	649
Ort, an dem der Arzt praktiziert			
private Praxis	179 (74,9%)	219 (53,4%)	398 (61,3%)
Krankenhaus	1 (0,4%)	151 (36,8%)	152 (23,4%)
Krankenhaus-Nachsorge	3 (1,3%)	21 (5,1%)	24 (3,7%)
onkologische Praxis	46 (19,2%)	9 (2,2%)	55 (8,5%)
Praxis und Krankenhaus	10 (4,2%)	10 (2,4%)	20 (3,1%)
Gesamt	239	410	649

Das Hauptziel der Studie war festzustellen, ob eine komplementäre OE-Therapie bei Brustkrebs-Patientinnen während der postoperativen Phase Krankheits-assoziierte Symptome oder Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie (Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie) verringern konnte. Eine Patientin wurde für ein spezifisches Symptom in die Analyse aufgenommen, wenn das Symptom zu Beginn und/oder am Ende der postoperativen Behandlung in ihrer Krankenakte auftauchte. Patientinnen, die ein Symptom zu Beginn und/oder am Ende der postoperativen Behandlung nicht aufwiesen, wurden von der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Das primäre Zielkriterium war die Veränderung in den Symptom-Scores vom Beginn der postoperativen Behandlung bis zu ihrem Ende.

Tabelle 5: Verteilung der antineoplastischen Therapien

	Testgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Strahlentherapie			
nein	84 (35,1%)	113 (27,6%)	197 (30,4%)
ja	155 (64,9%)	297 (72,4%)	452 (69,6%)
Gesamt	239	410	649
Chemotherapie			
nein	188 (78,7%)	284 (69,3%)	472 (72,7%)
ja	51 (21,3%)	126 (30,7%)	177 (27,3%)
Gesamt	239	410	649
Hormontherapie			
nein	145 (60,7%)	180 (43,9%)	325 (50,1%)
ja	94 (39,3%)	230 (56,1%)	324 (49,9%)
Gesamt	239	410	649
andere Therapien			
Supportiv-Therapie			
nein	211 (88,3%)	325 (79,3%)	536 (82,6%)
ja	28 (11,7%)	85 (20,7%)	113 (17,4%)
Gesamt	239	410	649

In einer Analyse wurden die Symptom-Scores als quantitative Variablen betrachtet und die Verteilung der Veränderungen wurde durch ihren Mittelwert beschrieben. Die Analyse sollte feststellen, ob die mittlere Veränderung des Symptom-Scores in der Testgruppe größer (d.h. vorteilhafter) war als in der Kontrollgruppe.

Für Ergebnisse ohne Bias wurden die Veränderungen in den Symptom-Scores nach dem Wert des Propensity-Scores korrigiert. Dies erfolgte, indem die lineare Regression zwischen der Veränderung im Symptom-Score und dem Propensity-Score mit allen Daten geschätzt und mit dieser Regressionslinie die Veränderung im Symptom-Score berechnet wurde, die für jede Patientin zu erwarten wäre, wenn der Propensity-Score auf den allgemeinen Mittelwert von 0,387 gesetzt werden würde. Für diese korrigierten Veränderungen wurden innerhalb jeder Therapiegruppe die Mittelwerte berechnet, und die Differenz zwischen den Gruppen wurde unter Benutzung des *F*-Tests ermittelt.

Tabelle 6 zeigt für jedes untersuchte Symptom und für jede Patientinnengruppe die Mittelwerte zu Beginn und am Ende der postoperativen Behandlung, die korrigierten Mittelwerte, die Differenz der korrigierten mittleren Veränderungen zwischen der Test- und der Kontrollgruppe, sowie den *p*-Wert des *F*-Tests.

Für alle Symptome außer Tumorschmerz war die korrigierte mittlere Veränderung in den Symptom-Scores in der Testgruppe größer als in der Kontrollgruppe. Die korrigierte Differenz war für alle Symptome außer Tumorschmerz und Infektionen statistisch signifikant. Daher führte die komplementäre Enzymtherapie zu einer signifikanten Verringerung der Beschwerden während der postoperativen Behandlung, vorausgesetzt, dass für alle Patientinnen dieselben Grund- und Behandlungsbedingungen (außer natürlich der Behandlung mit oder ohne OE) gegeben sind.

Tabelle 6: Mittelwerte der beobachteten Symptom-Scores zu Beginn und am Ende der Nachsorge sowie die adjustierten Veränderungen nach dem Propensity-Score

Zeichen und Symptome	Gruppe	n	beobachteter Mittelwert			Adjustierung mittels Propensity-Score		
			Beginn	Ende	Veränderung	Veränderung	Differenz	<i>p</i> -Wert
gastrointestinal	Testgruppe	140	0,38	0,17	0,21	0,27	0,16	0,005
	Kontrollgruppe	203	0,39	0,24	0,15			
mental	Testgruppe	201	0,55	0,32	0,23	0,26	0,14	0,005
	Kontrollgruppe	322	0,50	0,35	0,15			
dyspnoeisch	Testgruppe	52	0,68	0,57	0,12	0,20	0,42	0,012
	Kontrollgruppe	60	0,55	0,69	-0,14			
Kopfschmerz	Testgruppe	50	0,94	0,50	0,44	0,44	0,36	0,036
	Kontrollgruppe	85	0,81	0,73	0,08			
Tumorschmerz	Testgruppe	51	1,04	0,45	0,59	0,48	-0,20	0,272
	Kontrollgruppe	47	1,04	0,47	0,57			
Kachexie	Testgruppe	23	1,04	0,48	0,56	0,66	1,16	0,002
	Kontrollgruppe	14	0,93	1,29	-0,36			
Hautreaktionen	Testgruppe	85	0,75	0,64	0,12	0,65	0,50	0,006
	Kontrollgruppe	227	0,80	0,44	0,36			
Infektionen	Testgruppe	52	1,19	0,60	0,59	0,50	0,26	0,125
	Kontrollgruppe	70	1,00	0,84	0,16			

Tabelle 7: Behandlungserfolg adjustiert mittels Propensity-Score

Zeichen und Symptome	Gruppe	n	Erfolg		Odds-Ratio		95% Konfidenzintervall	p-Wert
			n	%	original	adjustiert		
gastrointestinal	Testgruppe	140	59	42	1,270	1,843	1,022–3,321	0,042
	Kontrollgruppe	203	74	36				
mental	Testgruppe	201	49	24	0,992	1,113	0,636–1,948	0,707
	Kontrollgruppe	322	79	24				
dyspnoeisch	Testgruppe	52	16	31	2,222	3,105	0,972–9,918	0,056
	Kontrollgruppe	60	10	17				
Kopfschmerz	Testgruppe	50	25	50	2,400	1,568	0,625–3,773	0,315
	Kontrollgruppe	85	25	29				
Tumorschmerz	Testgruppe	51	33	65	1,244	0,705	0,266–1,871	0,483
	Kontrollgruppe	47	28	60				
Kachexie	Testgruppe	23	15	65	24,375	113,95	3,695–4855	0,008
	Kontrollgruppe	14	1	7				
Hautreaktionen	Testgruppe	85	32	38	0,397	3,028	1,371–6,685	0,006
	Kontrollgruppe	227	137	60				
Infektionen	Testgruppe	52	25	48	2,887	1,318	0,473–3,672	0,597
	Kontrollgruppe	70	17	24				

Tabelle 8: Beurteilung von Wirksamkeit, Anwendungssicherheit und Verringerung der Nebenwirkungen von Strahlen- oder Chemotherapie durch den Arzt

	Testgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Wirksamkeit der Therapie			
keine Beschwerden	177 (75,0%)	222 (55,4%)	399 (62,6%)
klare Erholung	38 (16,1%)	95 (23,7%)	133 (20,9%)
mäßige Erholung	5 (2,1%)	61 (15,2%)	66 (10,4%)
unverändert	13 (5,5%)	14 (3,5%)	27 (4,2%)
Verschlechterung	3 (1,3%)	9 (2,2%)	12 (1,9%)
Gesamt	236	401	637
Verminderung der Nebenwirkungen von Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie			
klare Verminderung	133 (74,3%)	168 (54,5%)	301 (61,8%)
mäßige Verminderung	22 (12,3%)	82 (26,6%)	104 (21,4%)
keine Veränderung	24 (13,4%)	51 (16,6%)	75 (15,4%)
Zunahme		7 (2,3%)	7 (1,4%)
Gesamt	179	308	487
Anwendungssicherheit der Therapie			
sehr gut	162 (68,4%)	158 (39,7%)	320 (50,4%)
gut	71 (30,0%)	145 (36,4%)	216 (34,0%)
durchschnittlich	2 (0,8%)	83 (20,9%)	85 (13,4%)
unbefriedigend	1 (0,4%)	10 (2,5%)	11 (1,7%)
schlecht	1 (0,4%)	2 (0,5%)	3 (0,5%)
Gesamt	237	398	635
Nebenwirkungen			
ja	69 (29,7%)	254 (62,3%)	323 (50,5%)
nein	163 (70,3%)	154 (37,7%)	317 (49,5%)
Gesamt	232	408	640

Therapieerfolg

Tabelle 7 zeigt den Effekt der Propensity-Score Korrektur (beobachtete und adjustierte Odds-Ratio mit 95% Konfidenzintervall für das adjustierte Odds-Ratio). Die Adjustierung auf den Propensity-Score wurde mittels logistischer Regression durchgeführt.

Für die Symptome gastrointestinale Beschwerden, Kachexie und Hautreaktionen waren die adjustierten Odds-Ratios signifikant größer als 1. Für Dyspnoe lag der p-Wert fast auf dem 0,05 Niveau ($p = 0,056$). Für alle Symptome war der adjustierte Erfolg in der Testgruppe größer als in der Kontrollgruppe.

Bewertung der Wirksamkeit durch den behandelnden Arzt

Für jede Patientin gab der behandelnde Arzt eine Beurteilung bezüglich Wirksamkeit, Anwendungssicherheit und Einfluss auf die Verringerung der Nebenwirkungen von Chemo- oder Strahlentherapie ab. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. 75% der Testgruppe und 55% der Kontrollgruppe wurden mit „keine Zeichen und Symptome“ bewertet. Die Anwendungssicherheit wurde bei 98% der Testgruppe und 76% der Kontrollgruppe als „sehr gut“ oder „gut“ eingestuft. Eine klare Verringerung der Nebenwirkungen der Strahlen- oder Chemotherapie wurde in 74% der Testgruppe und 55% der Kontrollgruppe festgestellt. Nebenwirkungen wurden von 69 Patientinnen der Testgruppe (29,7%) und 254 Patientinnen der Kontrollgruppe (62,3%) berichtet. Keine dieser

Nebenwirkungen entstanden durch die komplementäre Therapie mit dem oralen Enzympräparat.

Überleben, Krebsrezidiv und Metastasen

In der Testgruppe starben während der postoperativen Phase 3 Patientinnen (1,26%) an tumorbedingten Erkrankungen. In der Kontrollgruppe lag diese Zahl bei 11 (2,68%). Die mittlere Überlebenszeit ab Beginn der postoperativen Behandlung lag in der Testgruppe bei 1840 Tagen (5,04 Jahre) und in der Kontrollgruppe bei 1820 Tagen (4,99 Jahre) ($p = 0,0787$, Logrank-Test). Details zum Überleben finden sich in Abbildung 1.

Ein Rezidiv wurde bei 6 Patientinnen der Testgruppe (2,50%) und 26 Patientinnen der Kontrollgruppe (6,34%) be-

Abbildung 1: Überlebenskurven für Patientinnen mit Enzymbehandlung (Testgruppe) und für Patientinnen der Kontrollgruppe

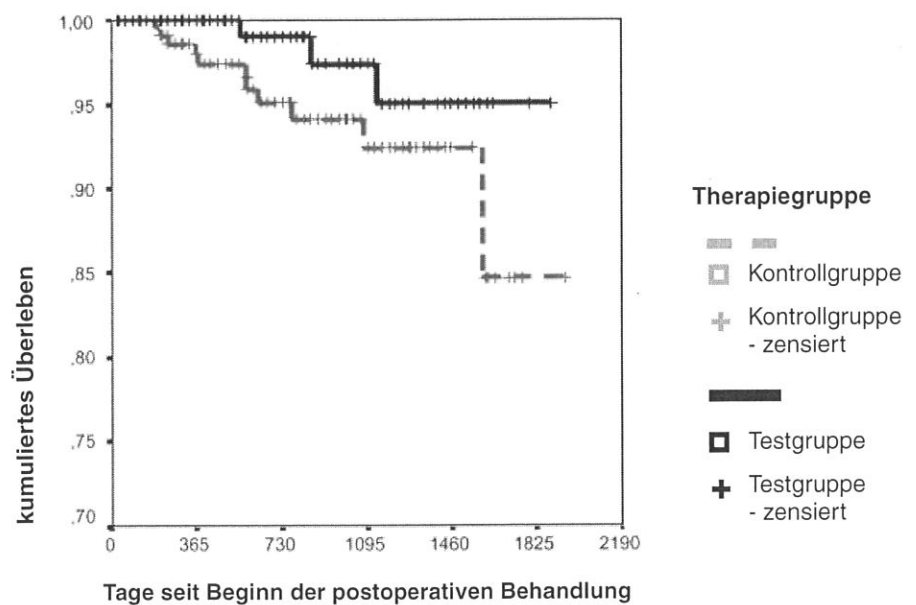


Abbildung 2: Kaplan-Meier Schätzung Rezidiv in Test- und Kontrollgruppe

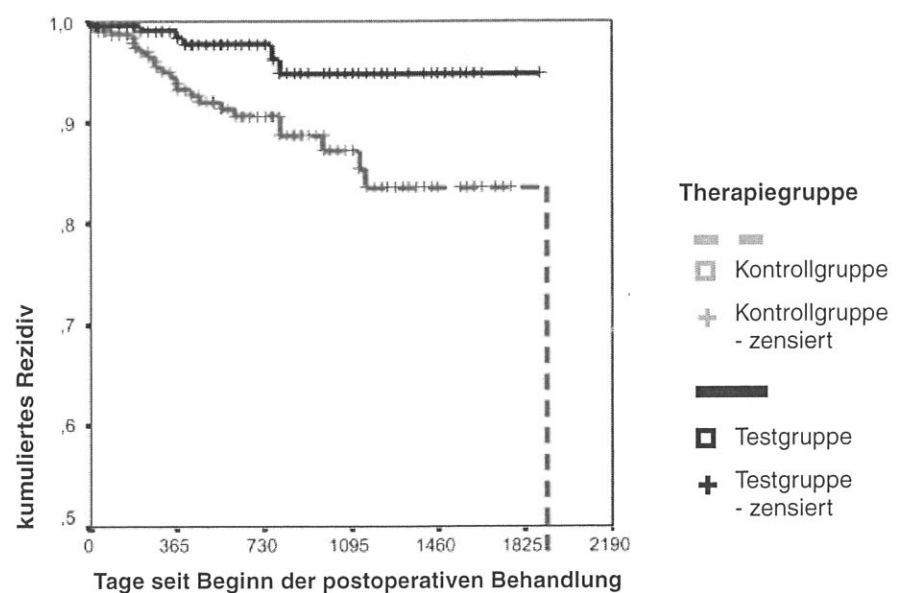
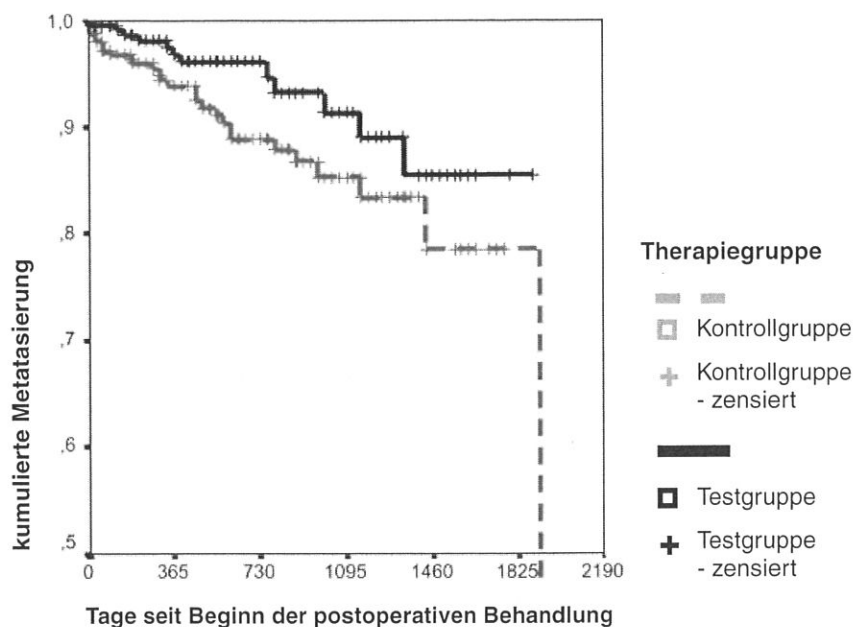


Abbildung 3: Kaplan-Meier Schätzung Metastasierung in Test- und Kontrollgruppe



obachtet. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv (ab Beginn der postoperativen Behandlung) lag in der Testgruppe bei 1818 Tagen (4,98 Jahre) und in der Kontrollgruppe bei 1702 Tagen (4,66 Jahre) ($p = 0,0055$). Details der Überlebenskurven Rezidiv sind in Abbildung 2 dargestellt.

Metastasen fanden sich bei 12 Patientinnen der Testgruppe (5,04%) und bei 31 Patientinnen der Kontrollgruppe (7,58%). Die mittlere Zeit vom Beginn der postoperativen Therapie bis zur Metastasenbildung war 1738 Tage (4,76 Jahre) in der Testgruppe und 1665 Tage (4,56 Jahre) in der Kontrollgruppe ($p = 0,0475$). Details der Überlebenskurven Metastasen sind in Abbildung 3 aufgeführt.

Anwendungssicherheit und Dosierung des Enzympräparates

Im Gesamt-Kollektiv von 2339 Patientinnen lag die Rate für UAWs des Enzympräparates bei 3,2%. Nebenwirkungen waren leichte bis mittlere gastrointestinale Symptome, die keiner besonderen Maßnahmen (Dosisverringerung, Aussetzung der Enzymtherapie oder symptomatische Behandlung) bedurften. Eine Langzeitbehandlung mit dem Enzympräparat erwies sich als effektiver als eine Intervalltherapie oder eine akute Therapie. Die am häufigsten verabreichte Dosis war die empfohlene Dosierung von dreimal täglich zwei Tabletten. Einige Patientinnen wurden auch mit höheren Dosen behandelt (bis zu 40 Tabletten am Tag), die ohne Probleme vertragen wurden. Innerhalb von Wochen zeigten sich messbare Therapiewirkungen wie eine Erleichterung der Krankheitszeichen und -symptome sowie eine Verringerung der schädigenden Auswirkungen der Strahlen- oder Chemotherapie (Daten nicht abgebildet).

Diskussion

Ziel dieser Beobachtungsstudie war, bei Brustkrebspatientinnen die Auswirkungen einer komplementären Enzymtherapie zu untersuchen, die im Anschluss an einen primären chirurgischen Eingriff während oder nach einer adjuvanten Strahlentherapie, Chemotherapie oder Hormonbehandlung durchgeführt wurde. Der Studientyp, der zu diesem Zweck gewählt wurde, war der einer multizentrischen, retropektiven Kohortenstudie mit parallelen Gruppen, in denen Patientinnen, die eine Enzymtherapie erhielten, mit Patientinnen verglichen wurden, die keine Enzymtherapie erhielten.

Ausgehend von Ergebnissen früherer Studien wurde der primäre Endpunkt definiert als eine verringerte Häufigkeit von Symptomen, die mit dem Brustkrebs zusammenhängen, bzw. von Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie [21]. Außerdem wurde die Frage untersucht, ob die orale Enzymtherapie nicht nur die Lebensqualität verbesserte, sondern auch die Zeit bis zum Auftreten eines tumorbedingten Ereignisses (Rezidiv, Metastasierung, Tod) beeinflusste.

Die vorliegenden Daten von 2339 Patientinnen umfassen mehr als 90 verschiedene komplementäre Behandlungsschemata einschließlich Physiotherapie, Phytoextrakten, organischen Extrakten, Spurenelementen oder Vitamin/Enzym-Kombinationen. Da in den meisten Fällen kein therapeutisches Rational vorliegt, ist es von Interesse, mehr Informationen über die Wirksamkeit einzelner Medikamente zu gewinnen, um letztlich Empfehlungen zu entwickeln, welche Medikamente sinnvoll sind. Die Analyse eines ausreichend großen Datensatzes durch Beobachtungsstudien ist eine sinnvolle Vorgehensweise, um dies Ziel zu erreichen. Es ist kürzlich gezeigt worden, dass die Ergebnisse von gut geplanten Beobachtungsstudien sich qualitativ von denen randomisierter kontrollierter Studien nicht unterscheiden [1, 6]. Derartige Studien können eingesetzt werden, um Hypothesen für die

Konzeption kontrollierter prospektiver randomisierter klinischer Studien zu formulieren.

In die vorliegende Studienauswertung wurden nur Patientinnen aufgenommen, die außer dem Enzympräparat (Testgruppe) keine weiteren komplementären Medikamente erhielten (Kontrollgruppe). Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass eine komplementäre Enzymtherapie in Bezug auf Verringerung von gastrointestinalen Symptomen, mentaler Symptomatik, dyspnoeischen Symptomen, Kopfschmerz, Hautreaktionen und besonders Kachexie statistisch signifikant überlegen war. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf Tumorschmerz und Infektionen beobachtet. Die Resultate legen nahe, dass die Einnahme von OE Symptome, die von der Krankheit selbst und der antineoplastischen Therapie hervorgerufen wurden, sowie das Befinden der Patientinnen verbesserten und stabilisierten. Außerdem wurden die Häufigkeit und die Schwere der Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie verringert. Des Weiteren hatte das Enzympräparat Einfluss auf Tumor-bedingte Ereignisse. Das rezidiv- oder metastasefreie Überleben sowie die Gesamt-Überlebenszeit waren in der Testgruppe verlängert. Diese Ergebnisse müssen jedoch in einer kontrollierten prospektiven randomisierten Studie bestätigt werden, da die Beobachtungszeit (10 Monate) kurz war. Daher können die hier vorgestellten Ergebnisse nur als Trend angesehen werden. Ein Follow-up der Studienkohorte würde die notwendige Beobachtungszeit von mehreren Jahren erbringen, sodass die beobachteten Resultate mehr Aussagekraft erlangen. Da die Verträglichkeit der komplementären Enzymbehandlung exzellent war und nur eine niedrige Rate meist leichter Nebenwirkungen beobachtet wurde, kann die Behandlung mit dem Enzympräparat als sicher angesehen werden.

Wegen der Nebenwirkungen einer Standard-Therapie besonders in der palliativen Behandlung des Brustkrebses ist eine komplementäre OE-Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität eine für die Patientinnen äußerst gewinnbringende Option. Die hier vorgestellten Resultate legen nahe, dass eine Behandlung mit oralen Enzymen außerdem zu einer Verbesserung des Überlebens der Patientinnen führen könnte. Dies muss in zukünftigen klinischen Studien bestätigt werden. Die komplementäre orale Enzymtherapie ist eine vielversprechende Option für die komplementäre Behandlung von Brustkrebs, dies muss aber in prospektiven randomisierten Studien verifiziert werden.

Danksagung: Die Autoren danken allen teilnehmenden Ärzten für ihre Beiträge und Dr. W. Schiess (Mucos Pharma, Deutschland) für seine wertvolle Hilfe bei Entwurf, Durchführung und Analyse unserer Studie sowie der Vorbereitung dieses Manuskriptes.

Literatur

1. Benson K, Hartz AJ (2000) A comparison of observational studies and randomized, controlled trials [see comments]. *New Engl J Med* 342: 1878
2. Beuth J (1997) Clinical relevance of immunoactive mistletoe lectin-I. *Anticancer Drugs* 8: S53
3. Beuth J (1998) Sinn komplementärer Therapiemaßnahmen in der Onkologie. *Ther Aktuell* 1: 53
4. Beuth J, Moss RW (2000) Wissenschaftlich-begründete komplementäre Therapiemaßnahmen in der Onkologie. *J Oncol* 2: 45
5. Beuth J, Stoffel B, Ko HL, Buss G, Tunggul L, Pulverer G (1995) Immunoactive effects of various mistletoe lectin-I dosages in mammary carcinoma patients. *Arzneimittelforschung* 45: 505
6. Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs [see comments]. *New Engl J Med* 342: 1887
7. D'Agostino RBJ (1998) Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17: 2265
8. Desser L, Sakalova A, Zavadova E, Holomanova D, Mohr T (1997) Concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors, beta2-microglobulin, IL-6 and TNF in serum of multiple myeloma patients after chemotherapy and after combined enzyme-chemotherapy. *Int J Immunother* 13: 121
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 333: 1444
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352: 930
11. Feinstein AR (1984) The role of observational studies in the evaluation of therapy. *Stat Med* 3: 341
12. Feinstein AR (1985) *Clinical epidemiology*. Saunders, Philadelphia
13. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M (1998) Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 16: 441
14. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, Smith DC, George WD (1996) Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group* [see comments]. *Lancet* 348: 708
15. Gebauer F, Micheel B, Stauder G, Ransberger K, Kunze R (1997) Proteolytic enzymes modulate the adhesion molecule CD44 on malignant cells in vitro. *Int J Immunother* XIII(3/4): 111
16. German Professional Society of Epidemiology (2000) Guidelines and recommendations for insuring good epidemiological practice (GEP) (in German). *Gesundheitswesen* 62: 295
17. Gettins P, Patston PA, Olson ST (1996) *Serpins: structure, function and biology*. Springer, Berlin Heidelberg New York
18. Halyard MY, Grado GL, Schomberg PJ, Weaver AL, Grant CS, Pisansky TM (1996) Conservative therapy of breast cancer. The Mayo Clinic experience. *Am J Clin Oncol* 19: 445
19. Horwitz RI (1990) Developing improved observational methods for evaluation of therapeutic effectiveness. *Am J Med* 89: 630
20. Horwitz RI, Feinstein AR (1981) Improved observational method for studying therapeutic efficacy. *JAMA* 246: 2455
21. Klaschka F (1996) Oral enzymes – new approach to cancer treatment: immunological concepts for general and clinical practice; complementary cancer treatment. *Forum-Med.-Verl.-Ges, Gräfelfing*

22. Lackovic V, Rovensky J, Horvahova M, Malis F (1997) Interferon production in whole blood cultures from volunteers and rheumatoid arthritis patients after medication with oral enzymes. *Int J Immunother* XIII(3/4): 159
23. Latha B, Ramakrishnan M, Jayaraman V, Babu M (1998) The efficacy of trypsin/chymotrypsin preparation in the reduction of oxidative damage during burn injury. *Burns* 24: 532
24. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, Arriagada R, Le MG, Blichert-Toft M, van Dongen JA (1997) Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival [see comments]. *Cancer J* 3: 6
25. Mynott TL, Ladhams A, Scarmato P, Engwerda CR (1999) Bromelain, from pineapple stems, proteolytically blocks activation of extracellular regulated kinase-2 in T cells. *J Immunol* 163: 2568
26. Pakdaman A (1998) Symptomatic treatment of brain tumor patients with sodium selenite, oxygen, and other supportive measures. *Biol Trace Element Res* 62: 1
27. Pemberton PA (1997) The role of serpin superfamily members in cancer. *Cancer J* 10: 24
28. Perkins SM, Tu W, Underhill MG, Zhou X-H, Murray MD (2000) The use of propensity scores in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 9: 93
29. Rosenbaum PR (1995) *Observational studies*. Springer, Berlin Heidelberg New York
30. Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70: 41
31. Rosenbaum PR, Rubin DB (1984) Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 79: 516
32. Rosenbaum PR, Rubin DB (1985) Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporates the propensity score. *Am Statistician* 39: 33
33. Rubin DB (1998) Estimation from nonrandomized treatment comparison using subclassification on propensity scores. In: Abel U, Koch A (eds) *Non-randomized comparative clinical studies*. Symposium Publishing, Düsseldorf, p 85
34. Staender M, Naumann U, Wick W, Weller M (1999) Transforming growth factor-beta and p-21: multiple molecular targets of decorin-mediated suppression of neoplastic growth. *Cell Tissue Res* 296: 221
35. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer (1998) A Canadian consensus document. *CMAJ* 158 [Suppl 3]: S1
36. Wittenborg A, Bock PR, Hanisch J, Saller R, Schneider B (2000) Vergleichende epidemiologische Studie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises am Beispiel der Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika versus einem oralen Enzymkombinationspräparat (Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination). *Arzneimittelforschung* 50 (II): 728
37. Zavadová E, Desser L, Mohr T (1995) Stimulation of reactive oxygen species production and cytotoxicity in human neutrophils in vitro and after oral administration of a polyezyme preparation. *Cancer Biother* 10: 147
38. Zawadzki V, Perschl A, Rosel M, Hekele A, Zoller M (1998) Blockade of metastasis formation by CD44-receptor globulin. *Int J Cancer* 75: 919