

ORIGINAL ARTICLE

Tadeusz Popiela, Jan Kulig, Jürgen Hanisch,
Paul R. Bock

Einfluss der komplementären Anwendung oral verabreichter Enzyme bei Patienten mit kolorektalem Krebs – eine epidemiologische retrolektive Kohortenstudie

Abstract Zweck: Wirksamkeitsnachweis der postoperativen Behandlung mit einem oralen Enzympräparat (OE) das Patienten mit kolorektalem Krebs aller Stadien komplementär zur Standardtherapie verabreicht wurde. **Methoden:** Diese epidemiologischen 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 1242 Patienten mit kolorektalem Krebs wurde in 213 Zentren untersucht. Von diesen 1242 Patienten erhielten 616 eine komplementäre Behandlung mit OE (182 erhielten nur OE, 405 bekamen zusätzliche komplementäre Behandlungen mit anderen Medikamenten; 29 Prüfplanverletzungen) und 626 erhielten keine OE-Therapie (368 bildeten die reine Kontrollgruppe, 229 erhielten andere komplementäre Medikamente; 29 Prüfplanverletzungen). Von 1162 Patienten, die operiert wurden, erhielten 526 eine Chemotherapie und 218 eine Strahlentherapie. Die mediane Beobachtungszeit für die Test-Gruppe war 9,2 Monate, und für die Kontrollgruppe 6,1 Monate. Primäres Zielkriterium der Studie war eine multivariate Zielgröße bestehend aus den Veränderungen der krankheits- und therapieassoziierten Symptome im Vergleich zur Baseline (Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen des Appetits, Magenschmerzen oder sonstige Magenbeschwerden, Müdigkeit, Depression, Erinnerungs- oder Konzentrationsschwächen, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Reizbarkeit, Ruhedyspnoe, Dyspnoe bei Aktivität, Kopfschmerz, Tumorschmerz, Kachexie, Hauterkrankungen und Infektionen). Tumorassoziierte 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), ihre Dauer, ihrer Behandlung und des Ausgangs analysiert.

Ergebnisse: Eine signifikante Verringerung der Krankheits-symptome konnte bei den Patienten beobachtet werden, die nur mit OE behandelt wurden, aber nicht bei denen, die OE zusätzlich zu anderen komplementären Behandlungen erhielten. Eine Verringerung der UAWs einer Chemo- und Strahlentherapie konnte bei allen Patienten der OE-Gruppe beobachtet werden. Die Überlebenszeit-Analyse zeigte keine verringerte Anzahl von Todesfällen in der OE-Gruppe. Dennoch konnte insbesondere bei Patienten im Krankheitsstadium Dukes D in der Untergruppe, die OE zusätzlich zu anderen komplementären Behandlungen erhielt, ein Trend zur Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden. Ähnliche, aber weniger deutliche, Trends zeigten sich für die Krankheitsstadien Dukes B und C. In der OE-Gruppe berichteten 21 von 616 Patienten (3,4%) OE-assoziierte UAWs, in allen Fällen leichte bis mittelstarke gastrointestinale Symptome. **Schlussfolgerung:** Eine komplementäre OE-Behandlung bei Patienten mit kolorektalem Krebs verbessert deren Lebensqualität durch Reduzierung von Krankheitssymptomen sowie der Nebenwirkungen adjuvanter Standardtherapien. Diese epidemiologische retrolektive Kohortenstudie ergibt Hinweise dafür für eine Verlängerung der Überlebenszeit. Das Enzympräparat wurde allgemein gut vertragen.

Stichworte: Epidemiologische Kohortenstudie, kolorektaler Krebs, proteolytische Enzyme, komplementäre Therapie, UAWs, Überlebenszeit, Wirksamkeitsnachweis, orale Enzympräparate

Diese Studie wurde unterstützt von MUCOS Pharma, Geretsried, Deutschland. Sie wurde teilweise beim Fourth Annual Meeting of the European Society of Surgery, Krakau, 3.–6. Dezember 2000 vorgestellt.

T. Popiela (✉), J. Kulig
First Department of General and Gastroenterological Surgery,
Clinic of Gastroenterology, Kopernica St. 40,
31-501 Krakau, Polen
Tel.: +48-12-4213583; Fax: +48-12-4213583

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

Einleitung

Kolorektaler Krebs ist der dritthäufigste Tumor in den Industrieländern und zeigt eine zunehmende Inzidenz. Er ist gut behandelbar und oft heilbar, solange er lokalisiert bleibt. Eine operative Entfernung ist die primäre Form der Behand-

lung und führt bei ca. 50% der Patienten zu einer Heilung. Eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie vervollständigt die Standardbehandlung bei kolorektalem Krebs. Dennoch stellen Rezidive weiterhin ein schwerwiegendes Problem dar und sind oft letztendlich die Todesursache [1, 4, 7, 17, 18, 32].

Komplementäre therapeutische Maßnahmen spielen neben den Standardtherapien 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 [3].

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, die zur Erklärung der antineoplastischen Wirksamkeit der OEs beitragen. 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 Antiproteinase-Niveaus inaktivieren andere Proteinasen, z.B. Kathepsine, 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 Antiproteinase und könnten dadurch die Tumormetastasierung mit beeinflussen [12, 14]. 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, wie 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 [31].

Proteolytische Enzyme reduzieren die TGF- β -Überproduktion auf der mRNA- und Proteinsynthese-Ebene [8, 20]. Des Weiteren interagieren Enzyme mit den 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 [24, 37]. Außerdem beeinflussen proteolytische Enzyme die Spiegel von antioxidierenden Enzymen und reaktiven Sauerstoffmolekülen. Eine Steigerung der Synthese von antioxidativen Schutzmechanismen, wie sie durch einen geringen chronischen oxidativen Stress hervorgerufen wird, ist an Verbrennungspatienten gezeigt worden [21, 36]. Erst kürzlich wurde eine neue Rolle für extrazelluläre Proteasen als Hemmer der intrazellulären Signalübermittlungswege beschrieben [23].

Diese Erkenntnisse, die im experimentellen und vorklinischen Rahmen erlangt wurden, unterstützen die These von Enzymen als potentiellen Kandidaten für den Einsatz in einer rationalen komplementären Tumorthherapie. Allerdings liegen bislang nur begrenzte klinische Nachweise ihrer Wirk-

samkeit 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 [10, 26]. Es ist das Ziel aller im Bereich der komplementären Onkologie wissenschaftlichen 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 komplementärer OE-Medikation bei Patienten mit kolorektalem Krebs.

Methoden

Studienteilnehmer

In Deutschland wurden insgesamt 213 Studienzentren (Krankenhäuser, Belegkrankenhäuser, Facharztpraxen) ausfindig gemacht, die die Daten von 1242 Patienten mit kolorektalem Krebs zur Verfügung stellten, von denen 616 eine komplementäre OE-Behandlung erhalten hatten (Wobemugos E, MUCOS Pharma, Geretsried, Deutschland) und 626 keine entsprechende Behandlung. Die Kriterien für die Aufnahme in die Studienkohorte waren: kolorektaler Krebs aller Stadien, Alter zwischen 18 und 80 Jahren, von 1991–1997 zusätzlich zur antineoplastischen Therapie (primäre chirurgische Behandlung, adjuvante systemische Chemotherapie, Strahlentherapie) Behandlung mit OE (Testgruppe) oder ohne OE (Kontrollgruppe). Da die Patienten auch andere komplementäre Behandlungen wie z.B. Physiotherapie, Phytoextrakte, Organoextrakte, Spurenelemente oder Vitamine erhielten, wurden für die vorliegende Auswertung diejenigen Patienten 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 Prüffärzte in den einzelnen Zentren entnahmen ihren Krankenakten die Daten und übertrugen diese in die standardisierten CRFs. Die erhobenen Daten beinhalteten demographische Informationen über die Patienten, Charakteristika ihrer Tumorerkrankung, Behandlungen, aufgetretene Krankheitszeichen, Symptome und Nebenwirkungen sowie den Verlauf der Krankheit. Tumor-Staging wurde nach der TNM-Klassifizierung festgehalten, aber zu Analysezielen in die Dukes-Klassifizierung übertragen [11]. Eine unabhängige Institution führte eine Qualitätskontrolle durch, bei der bestätigt wurde, dass die Daten für den Zweck einer klinischen Studie akzeptabel waren.

Zielkriterien der Studie/Statistische Methoden

Die Studie war als retropektive Kohortenstudie mit parallelen Gruppen angelegt [9, 10, 15, 16]. Studiendesign und Durchführung der Studie entsprachen den aktuellen Standards für prospektive, kontrollierte klinische Studien [13, 35]. Das primäre Zielkriterium der Studie war eine multivariate Zielgröße bestehend aus Veränderungen der krankheits- und therapieassoziierten Symptome im Vergleich zur Baseline (Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen des Appetits, Magenschmerzen oder sonstige Magenbeschwerden, Müdigkeit, Depression, Erinnerungs- oder Konzentrationsschwächen, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Reizbarkeit, Ruhe-Dyspnoe, Dyspnoe bei Aktivität, Kopfschmerz, Tu-

morschmerz, Kachexie, Hauterkrankungen und Infektionen) während des Beobachtungszeitraumes [19, 33].

Sekundäre Zielkriterien der Studie waren die Veränderungen bei den individuell erlebten krankheits- und therapieassoziierten Zeichen und Symptomen, die abschließende Einstufung der Patienten durch den Arzt als „symptomfrei“, die Anzahl der Patienten mit UAWs durch die adjuvante antineoplastische Therapie, die Schwere dieser UAWs, die Veränderungen in Performance-Index (WHO/ECOG) und Karnofsky Index, bei Körpergewicht, Körpertemperatur, Status der Tumorfreiheit und Gesamt-Überlebenszeit.

Die Analyse der Arzneimittelsicherheit der OE-Behandlung erfolgte erstens über die Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt mit Hilfe einer 5-Punkte-Ordinalskala und zweitens über die Bewertung der Anzahl und Schwere von UAWs sowie ihrer Dauer, ihrer Behandlung und ihren Spätfolgen.

In den statistischen Analysen wurde das Hauptzielkriterium (Testkriterium) der Wirksamkeit durch die multivariate Mann-Whitney-Statistik (MWS) quantifiziert, die als Maß für die Symptomveränderung im Vergleich zur Baseline [19, 22, 33] berechnet wurde. Die MWS spezifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewählter Patient aus der Testgruppe weniger Zeichen und Symptome der Krankheit aufweist als ein zufällig ausgesuchter Patient aus der Kontrollgruppe. Der Hypothesentest wurde basierend auf der MWS durchgeführt, wobei der multivariate gerichtete simultane Wilcoxon-Mann-Whitney- (WMW-) Test angewendet wurde. Die statistische Relevanz basierte auf zweiseitigen Konfidenzintervallen, welche für $\alpha = 0,05$ berechnet wurden. Als Grundlage für die deskriptiven und interferenzstatistischen Analysen diente die prozentuale Veränderung im Vergleich zur Baseline. Als Maß für die Festlegung einer relevanten therapeutischen Überlegenheit dienten der MWS-Wert und die prozentuale Veränderung. Die festgelegten MWS-Grenzwerte waren: 0,71 'große Überlegenheit', 0,64 'mittlere (relevante) Überlegenheit', 0,56 'geringe Überlegenheit', 0,50 'kein Unterschied', 0,44 'geringe Unterlegenheit', 0,36 'mittlere Unterlegenheit' und 0,39 'große Unterlegenheit' [5].

Sekundäre Zielgrößen wurden durch die MWS beschrieben. Für Schlussfolgerungen auf Basis einzelner Symptom-Ergebnisse wurde die Bonferroni-Korrektur für multiple Zielgrößen angewendet. Die Zeit bis zum Eintreten eines tumorbedingten Ereignisses wurde mit Hilfe der univariaten Methode nach Kaplan-Meier geschätzt, Vergleiche wurden mit dem Logrank-Test durchgeführt. Die Sicherheitsanalyse wurde für das Hauptkriterium mittels logistischer Regression und für die sekundären Kriterien mittels deskriptiver Analyse bestimmt.

Um die Reliabilität der Ergebnisse weitergehend zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse der Daten basierend auf der Paarbildung (matched pairs) anhand der Propensity-Scores durchgeführt [27, 28, 29, 30]. Für die Erstellung der Propensity-Scores wurden folgende Kovariablen benutzt: OE-Behandlung, Tumorstadium, postoperatives Ansprechen, Karnofsky Index zur Baseline, Zeit der Behandlung/Beobachtung, Alter und Geschlecht, Art der antineoplastischen Therapie und Art des Studienzentrums. Der Propensity-Score ist ein sogenannter „Ausgleichs-(Balancing) Score“, der die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient der Testgruppe zugewiesen wird, als Funktion seiner oder ihrer individuellen Charakteristika, der Prognosefaktoren und der Charakteristika des Behandlungszentrums darstellt. Der Propensity-Score kann mittels multivariater logistischer Regression aus den Studiendaten berechnet werden und wird benutzt, um die Ergebnisse für die primären Zielkriterien, Matching, Stratifikation oder Regression nach allen relevanten Störfaktoren zu korrigieren. Unter optimalen Umständen kann in nicht-randomisierten beobachtenden Kohortenstudien die Korrektur der Ergebnisse nach dem Propensity-Score einen unverzerrten Schätzwert für den Behandlungseffekt liefern.

Ergebnisse

Patienten

Die ursprüngliche Kohorte bestand aus 1242 Patienten mit kolorektalem Krebs (Grundgesamtheit für die Arzneimittelsicherheitsbewertung nach dem Intent-to-Treat-Prinzip). Von

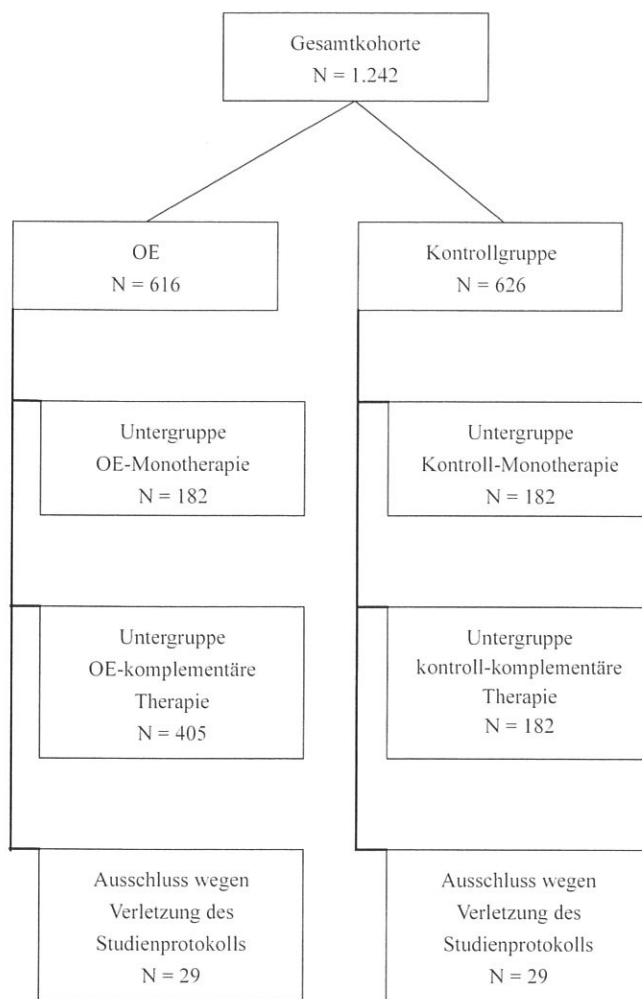


Abbildung 1: Beschreibung der Studien-Patienten

den 1242 Patienten erhielten 616 eine OE-Behandlung, 626 erhielten keine OE-Therapie. Ausgeschlossen von der Wirksamkeitsanalyse wurden 58 Patienten (29 OE-Gruppe, 29 Kontrollgruppe), die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (Abbildung 1). Von den 1242 Patienten hatten sich 1162 einem primären chirurgischen Eingriff unterzogen. 243 dieser Patienten unterzogen sich, hauptsächlich wegen eines Fortschreitens der Erkrankung, weiteren chirurgischen Eingriffen, 526 erhielten eine standardisierte adjuvante Chemotherapie und 218 eine Strahlentherapie. Die OE-Gruppe bestand aus 587 Patienten, von denen 182 ausschließlich OE als einzige komplementäre Behandlung erhielten (OE-Monotherapie-Untergruppe). 405 erhielten OE zusammen mit anderen gleichzeitig angewandten Nachsorgemaßnahmen wie Physiotherapie, Phytoextrakte oder Organoextrakte, Spurenelemente oder Vitamine (Subgruppe OE-komplementäre Therapie). Die Kontrollgruppe bestand aus 597 Patienten ohne OE-Therapie; davon erhielten 368 gar keine komplementäre Behandlung (Kontroll-Monotherapie-Untergruppe) und 229 eine nicht-enzymatische komplementäre Behandlung (Kontroll-Komplementärtherapie-Untergruppe).

Die demographischen Daten, Krankheitscharakteristika und Behandlungsmodalitäten für die Monotherapie- und

Tabelle 1: Demographische Daten, Krankheitscharakteristika und Behandlungsmodalitäten zur Baseline

	Gesamtgruppe		Monotherapiegruppe		Komplementärtherapiegruppe	
	OE	Kontrollgruppe	OE	Kontrollgruppe	OE	Kontrollgruppe
Anzahl der Patienten	616	626	182	368	405	229
Alter (Jahre)						
Mittelwert	64,3	67,2	67,4	67,9	62,7	65,2
Streubereich	11,7	11,1	11,3	10,9	11,6	11,1
Gewicht (kg)						
Mittelwert	73,0	72,9	75,7	74,0	72,0	71,3
Streubereich	13,4	12,5	12,3	12,3	13,6	12,7
Größe (cm)						
Mittelwert	171,4	179,8	172,0	170,1	171,4	169,7
Streubereich	8,6	8,7	8,2	9,0	8,6	8,4
Männer (n)	326	324	112	196	204	116
Dukes-Stadium (n)						
A	113	170	57	100	57	61
B	117	117	50	92	73	32
C	115	114	34	119	143	66
D	125	105	26	40	89	61
Fehlend	135	100	15	17	43	9
Karnofsky Index (%)						
Mittelwert	81,1	82,2	81,5	83,6	81,6	81,3
Streubereich	15,1	15,9	16,4	15,5	13,9	15,3
Operation (n)						
Standard	570	592	1	3	353	207
Anus praeter	124	145	34	92	83	45
Anastomose	74	70	24	33	42	32
Sonstige (unbekannt)	418	411	124	243	280	152
mediane Beobachtungszeit (Tage)	275	184	259 ^a	153	337 ^b	229
Tumorstatus nach OP (n)						
Komplette/Teilremission	495	494	149	277	328	198
Minimale Reaktion	81	65	24	33	50	26
Sonstige/fehlend	40	66	9	57	27	5
Standardisierte adjuvante Therapie (n)						
Chemotherapie	275	251	60	160	210	90
Strahlentherapie	91	127	29	90	59	35
Sonstige	420	349	57	184	349	159
Begleiterkrankungen (n)	298	335	69	195	217	123

^a = OE beginnend 31 Tage (Mittelwert) nach dem operativen Eingriff für 184 Tage (Mittelwert)

^b = OE beginnend 153 Tage (Mittelwert) nach den operativen Eingriff für 181 Tage (Mittelwert)

Komplementärtherapie-Subgruppen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Für die Monotherapie-Subgruppe wurden zur Baseline signifikante und potentiell klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden, und zwar für die Art des Tumors, einige Symptome, Residual-Tumor und Studienzentren. Für die Untergruppe Komplementärtherapie fanden sich signifikante und potentiell klinisch relevante Baseline-Differenzen bei T-Stadium, Tumoralokalisation und adjuvanter Chemotherapie.

Die Analyse der Wirksamkeit wurde getrennt für die Monotherapie-Subgruppe (550 Patienten) und die Komplementärtherapie-Subgruppe (634 Patienten) vorgenommen. In der Monotherapie-Subgruppe wurden 182 OE-Patienten mit 368 Kontrollpatienten verglichen und in der Komplementärtherapie-Subgruppe 405 OE-Patienten mit 229 Kontrollpatienten. Die „Propensity-Score Matched Pairs“-Sensitivitätsanalyse wurde für beide Untergruppen getrennt durchgeführt. Für diese Analyse bestanden die Monotherapie-Subgruppe und die Komplementärtherapie-Subgruppe aus 137 bzw. 161 evaluierbaren verbundenen Stichproben. Die Sicherheit der OE-Behandlung wurde für die Gesamtkohorte analysiert.

Wirksamkeit

Das primäre Zielkriterium der Wirksamkeit war die multivariate Effekt-Größe (MWS), die aus den krankheits- und therapieassoziierten Zeichen und Symptomen berechnet und als „Severity-Scores“ dargestellt wurden. Die Start- und Endpunkte wurden herangezogen, um den Vergleich über die Beobachtungszeit anzustellen. Die mediane Follow-up-Zeit (operativer Eingriff bis Ende der Beobachtung) war 275 Tage in der OE-Gruppe und 184 Tage in der Kontrollgruppe.

In der Monotherapie-Untergruppe ergab der Vergleich der Wirksamkeit (Effekt-Größe der Symptomveränderung im Vergleich zur Baseline) zwischen den Test- und den Kontrollgruppen eine MWS von 0,6077 (95% Konfidenzintervall 0,5535–0,6619, $p < 0,0001$). Dies Ergebnis kann als geringe Überlegenheit der OE-Therapie interpretiert werden (Tabelle 2 am Ende des Artikels), also als ein positiver Einfluss der OE auf die Lebensqualität der Patienten. Eine Analyse der sekundären Zielkriterien zeigte ähnliche positive Auswirkungen der OE bezüglich der Mittelwerte der Symptom-

Tabelle 2: Wirksamkeit und Sicherheit, Überblick über die Ergebnisse der statistischen Analyse (MWS: Mann-Whitney-Statistik)

	Monotherapiegruppe				Komplementärtherapiegruppe					
	Differenz der Mittelwerte, OE/Kontrollgruppe	MWS	95% Konfidenzintervall der MWS	p-Wert	MWS-Ergebnisse ^a	Differenz der Mittelwerte OE/Kontrollgruppe	MWS	95% Konfidenzintervall der MWS	p-Wert	MWS-Ergebnisse ^a
Primärer Endpunkt der Wirksamkeit Zeichen und Symptome	-	0,6077	0,5535-0,6619	< 0,0001	geringe Überlegenheit von OE	-	0,5224	0,4756-0,5692	0,3486	kein Unterschied
Sekundärer Endpunkt der Wirksamkeit (vgl. Text) Mittelwert der Symptomveränderungen	3,05/3,86 (-0,80%)	0,6478	0,5898-0,7058	< 0,0001	mittlere Überlegenheit von OE	3,69/3,71 (-0,026%)	0,5040	0,4548-0,5532	0,8727	kein Unterschied
globales Ergebnis "Patient beschwerdefrei" (%)	52,8/44,4 (+8,4%)	0,5440	0,4950-0,5929	0,0798	kein Unterschied	37,2/33,0 (+4,2%)	0,5570	0,5120-0,6020	0,0138	kein Unterschied
relevante Verringerung der Adverse Events der Chemo- oder Strahlentherapie	63,7/34,2 (+29,5%)	0,6721	0,6080-0,7363	< 0,0001	mittlere Überlegenheit von OE	65,1/53,2 (+11,9%)	0,5880	0,5246-0,6514	0,0062	geringe Überlegenheit von OE
Performance-Index (WHO/ECOG)	-0,03/0,11 (-0,14%)	0,5645	0,5166-0,6124	0,0071	kein Unterschied	0,38/0,54 (-0,16%)	0,4718	0,4284-0,5151	0,1930	kein Unterschied
Karnofsky Index (%)	-1,6/-1,48 (-0,13%)	0,4947	0,4411-0,5483	0,0846	kein Unterschied	-0,41/-3,06 (+2,65%)	0,5202	0,4725-0,5679	0,4003	kein Unterschied
primärer Endpunkt der Sicherheit globales Ergebnis "sehr gute Verträglichkeit"	78,2/32,8 (+45,4%)	0,7471	0,7054-0,7889	< 0,0001	große Überlegenheit von OE	66,8/53,4 (+13,4%)	0,5865	0,5455-0,6275	< 0,0001	geringe Überlegenheit von OE
Sekundäre Endpunkte der Sicherheit Anzahl der Adverse Events	7,2/34,0 (-26,8%)	0,6339	0,6020-0,6659	< 0,0001	geringe Überlegenheit von OE	12,2/15,5 (-3,4%)	0,5171	0,4882-0,5459	0,2679	kein Unterschied

^a a = 0,36: mittlere Unterlegenheit; 0,44: geringe Unterlegenheit; 0,50: kein Unterschied; 0,56: geringe Überlegenheit; 0,64: mittlere Überlegenheit; 0,71: große Überlegenheit

veränderungen (MWS 0,6478, 95% Konfidenzintervall 0,5898–0,7058, $p < 0,0001$; mittlere Überlegenheit von OE; Tabelle 2). In der OE-Gruppe litten signifikant weniger Patienten an unerwarteten Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie (MWS 0,6721, 95% Konfidenzintervall 0,6080–0,7363, $p < 0,0001$; mittlere Überlegenheit von OE). Weder der Performance-Index (WHO/ECOG) noch der Karnofsky Index zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen. Unter den individuellen Symptomen wirkte sich OE günstig auf die folgenden aus: Übelkeit, Erbrechen, Appetitveränderungen, Diarrhöe, Müdigkeit, Depression, Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und Reizbarkeit. Diese Ergebnisse belegen eine positive Wirkung der OE-Monotherapie auf krankheits- und therapieassoziierte Symptome.

Die Komplementärtherapie-Untergruppe zeigte weder für die primären Zielkriterien, noch für die Mittelwerte des Symptom-Score oder die ärztliche Einschätzung der Patienten als „beschwerdefrei“. Unterschiede zwischen den Behandlungen. Auch der Performance-Index und der Karnofsky Index zeigten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2). In der OE-Gruppe jedoch litten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger Patienten an Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie (MWS 0,5880, 95% Konfidenzintervall 0,5246–0,6514, $p < 0,0062$; geringe Überlegenheit der OE). Diese Ergebnisse lassen zwar keine Wirksamkeit hinsichtlich der Krankheitssymptome in der Komplementärtherapie-Untergruppe erkennen, jedoch eine klinisch signifikante Wirksamkeit bezüglich der behandlungsassoziierten Symptome.

Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeit

Nach multivariater Adjustierung der Ergebnisse hinsichtlich einer mögliche Beeinflussung durch die onkologische Basis-therapie (Chemo- oder Strahlentherapie), das Krankheitsstadium, den postchirurgischen Tumorstatus sowie das Alter der Patienten blieben die Resultate mit den nicht korrigierten Ergebnissen vergleichbar. Demzufolge wurden die hier erzielten Wirksamkeitsergebnisse nicht signifikant durch die möglichen Störfaktoren (Kovariablen) beeinflusst und können daher als konsistent und durch Störfaktoren unverzerrt interpretiert werden (Daten nicht dargestellt).

Orale Enzymtherapie

Eine Langzeitbehandlung mit OE zeigte sich als wirksamer als eine Intervalltherapie oder eine akute Therapie (Daten nicht abgebildet). Die am häufigsten verwendete Dosierung war die empfohlene Dosis von dreimal täglich zwei Tabletten. Einige Patienten wurden auch mit höheren Dosen behandelt (bis zu 40 Tabletten am Tag), die ohne Probleme vertragen wurden. Messbare Effekte der Therapie wie eine Verminderung der Krankheitszeichen und der Krankheitssymptome sowie eine Reduzierung der UAWs der Strahlen- und Chemotherapie konnten innerhalb weniger Wochen beobachtet werden (Daten nicht abgebildet).

Sensitivitätsanalysen mittels Paarbildung anhand des Propensity-Score

Die multivariate Paarbildung (matched pairs) nach Propensity-Scores führte zu einer auswertbaren Stichprobe, die beträchtlich kleiner war als die Gesamtstichprobe. Dennoch zeigte sich hinsichtlich der Wirksamkeit eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse der Erstanalyse und der Propensity-Score Matched Pairs-Analyse (Tabelle 3). Für die Monotherapie-Untergruppe konnte ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von OE insbesondere bei den Symptomen Übelkeit, Müdigkeit, Depression und Schlafstörungen nachgewiesen werden.

Überlebenszeit-Analyse

Die mediane Beobachtungszeit betrug 9,2 Monate für die OE-Gruppe und 6,1 Monate für die Kontrollgruppe. Die Gesamtzahl der Tumorereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Eine vergleichende Analyse zwischen der Monotherapie-Untergruppe und der Komplementärtherapie-Untergruppe mittels Kaplan-Meier-Schätzung und Cox-Regression deutete auf einen Trend zur Verlängerung der Überlebenszeit als Ergebnis der OE-Behandlung bei der Komplementärtherapie-Untergruppe, insbesondere beim Krankheitsstadium Dukes D, hin. Die mediane Überlebenszeit für Patienten in der OE-Gruppe lag bei 34,1 Monaten, die der Patienten der Kontrollgruppe bei 14,5 Monaten ($p_{\text{Logrank}} = 0,0025$; Abbildung 2A). Ähnliche, wenn auch weniger deutliche Trends zeigten sich für die Krankheitsstadien Dukes B und C. Die Sensitivitätsanalyse der Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Schätzung und Cox-Regressionen auf Basis der Propensity-Score Matched Pairs bestätigten diese Beobachtung (Abbildung 2B).

Anwendungssicherheit

Die Verträglichkeit der antineoplastischen Therapie war bei Patienten, die eine Enzymtherapie – entweder allein oder in Kombination mit anderen Komplementärtherapien – erhielten, signifikant besser als bei den Patienten, der Kontrollgruppe ohne OE (Tabelle 2). Für die Monotherapie Untergruppe zeigte sich eine mittlere Überlegenheit von OE (MWS 0,6721, 95% Konfidenzintervall 0,6080–0,7363, $p < 0,0001$), und für die Komplementärtherapie Gruppe war die Überlegenheit von OE gering (MWS 0,5880, 95% Konfidenzintervall 0,5246–0,6514, $p = 0,0062$).

Das primäre Zielkriterium für die Anwendungssicherheit von OE war die ärztliche Bewertung der globalen Verträglichkeit (Zahl der Patienten mit der Bewertung „sehr gut“). Als sekundäre Zielgröße wurde die Gesamtanzahl der OE-assoziierten UAWs analysiert (Tabelle 2). Tabelle 4 gibt eine Übersicht über alle berichteten Nebenwirkungen. In der OE-Gruppe wurden insgesamt 108 Nebenwirkungen angeführt. Davon waren 51 Chemotherapie-assoziiert, 20 Strahlentherapie-assoziiert, 16 hatten andere Ursachen und 21 wurden auf die OE-Behandlung zurückgeführt. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 296 Nebenwirkungen bekannt. Von diesen waren 104 Chemotherapie-assoziiert, 101 Strahlentherapie-

Tabelle 3: Ergebnis der Zielkriterien: Vergleich der Grundgesamtheitsanalyse mit der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von Propensity-Score Matched Pairs

	Analyse der Grundgesamtheit				Propensity-Score Matched Pairs			
	gültige Daten, (OE/Kontrollgruppe) (n)	Ergebnisse (OE/Kontrollgruppe)	Differenz der Mittelwerte	p-Wert (zweiseitig) ^a	gültige Daten	Ergebnisse (OE/Kontrollgruppe)	Differenz der Mittelwerte	p-Wert (zweiseitig) ^a
<i>Monotherapie-Gruppe</i>								
Wirksamkeitskriterien								
Wirksamkeit (% aller Symptome erleichtert)	176/338	52,8/44,4	8,40	0,0798	125	54,4/48,0	6,60	0,080
mittlere Veränderung im Symptom-Score	166/327	3,05/3,86	-0,81	<0,0001	113	2,88/3,87	-0,99	0,000
Reduzierung Nebenwirkungen „sehr groß“	91/184	63,7/34,2	29,50	<0,0001	38	63,2/26,3	36,90	0,001
Performance-Index (mittlere Veränderung)	182/368	-0,03/+0,11	-0,14	0,0071	118	-0,21/+0,4	-0,61	0,001
Karnofsky Index (mittlere Veränderung)	149/297	-1,6/1,48	0,12	0,0845	93	+0,59/-3,3	-3,89	0,239
Sicherheitskriterien								
Sicherheitsbewertung „ausgezeichnet“ (%)	179/296	78,2/32,8	45,40	<0,0001	112	75,9/25,0	50,90	0,000
Häufigkeit Nebenwirkungen (%)	166/341	7,2/34,0	-26,80	<0,0001	114	7,9/32,5	-24,60	0,000
<i>Komplementärtherapie-Gruppe</i>								
Wirksamkeitskriterien								
Wirksamkeit (% aller Symptome erleichtert)	398/227	37,2/33,0	4,20	0,0138	156	36,0/34,2	1,80	0,002
mittlere Veränderung im Symptom-Score	357/208	3,69/3,71	-0,02	0,8727	128	3,64/3,74	-0,10	0,412
Reduzierung Nebenwirkungen „sehr groß“	175/94	65,1/53,2	11,90	0,0062	32	29,8/24,8	5,00	0,936
Performance-Index (mittlere Veränderung)	302/167	+0,38/+0,54	-0,16	0,1938	149	+0,05/+0,25	-0,20	0,142
Karnofsky Index (mittlere Veränderung)	383/201	-0,41/-3,06	2,65	0,4003	128	-1,11/-3,44	2,33	0,288
Sicherheitskriterien								
Sicherheitsbewertung „ausgezeichnet“ (%)	397/221	66,8/53,4	13,40	<0,0001	156	67,1/52,8	14,30	0,001
Häufigkeit Nebenwirkungen (%)	385/224	12,2/15,6	-3,40	0,2679	153	11,8/13,0	-1,20	0,862

^a = Wilcoxon-Mann-Whitney

assoziiert, 19 beruhten auf einem operativen Eingriff und 72 hatten unklare Ursachen. In der OE-Gruppe zeigten 21 von 616 Patienten (3,4%) OE-assoziierte UAWs, in sämtlichen Fällen leichte bis mäßige gastrointestinale Symptome. Bei zwei Patienten musste die OE-Dosis herabgesetzt werden, und bei einem Patienten wurde die OE-Behandlung wegen Unverträglichkeit abgesetzt. OE wurde von Patienten mit kolorektalem Krebs generell gut vertragen.

Diskussion

Diese epidemiologische Kohortenstudie liefert Hinweise, dass Patienten mit kolorektalem Krebs, die eine standardisierte antineoplastische Therapie erhalten, von einer komplementär eingesetzten OE-Therapie profitieren. Das Allgemeinbefinden der Patienten, die als einzige komplementäre

Behandlung OE erhielten, wurde verbessert, was anhand der Verringerung der Zeichen und Symptome der Krankheit und ihrer Behandlung festgestellt wurde. Außerdem wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der typischen krankheits- und therapieassoziierten Symptome beobachtet. Besonders die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen der Strahlen- und Chemotherapie waren signifikant geringer. Eine solche Verringerung der Nebenwirkungen der standardisierten antineoplastischen Therapie ist ein relevantes und wichtiges Ziel in der Krebstherapie. Die zusätzliche OE-Behandlung konnte die Lebensqualität von Patienten mit kolorektalem Krebs erheblich verbessern.

Die vorliegenden Daten von 1242 Patienten umfassen eine große Anzahl verschiedener komplementärer Behandlungsschemata, wie z.B. Physiotherapie, Phytoextrakte, Organoextrakte, Spurenelemente oder Vitamin/OE-Kombinationen. Da in den meisten Fällen kein therapeutisches Rationa-

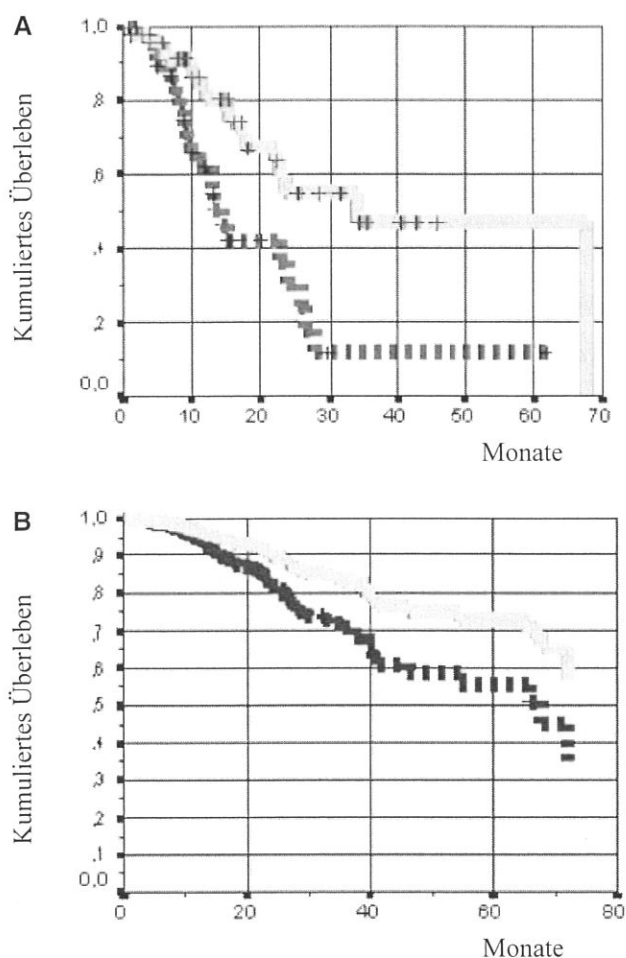


Abbildung 2 A Überlebenskurven für Patienten mit kolorektalem Krebs bei Gabe von OE und komplementären Medikamenten und für Kontrollgruppe. Kaplan-Meier-Analyse für Duke D, Logrank-Statistik $p = 0,0025$, mediane Überlebenszeit OE-Gruppe 34,1 Monate (zensierte Ereignisse 17/51 33,3%), Kontrollgruppe 14,5 Monate (zensierte Ereignisse 23/49 46,9%).

B Überlebenskurven für Patienten mit kolorektalem Krebs bei Gabe von OE und komplementären Medikamenten und für Kontrollgruppe. Multivariate Cox-Regression für alle Duke-Stadien zusammen, korrigiert nach demographischen und Krankheitsrisiko-Faktoren (Störfaktoren); OR korrigiert 0,5483, 95% Konfidenzintervall = 0,3259–0,9222, $p_{\text{Wald}} = 0,035$.

Schwarze Darstellung: Kontrollgruppe, grau: OE-Gruppe

le 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 dieses Ziel zu erreichen. Es ist kürzlich gezeigt worden, dass sich die Ergebnisse von gut geplanten Beobachtungsstudien weder quantitativ noch qualitativ von denen randomisierter, kontrollierter Studien unterscheiden [2,

Tabelle 4: Anzahl und Art Nebenwirkungen in der Gesamtkohorte (Organsysteme nach [34])

	Nebenwirkungen	
	OE-Gruppe ($n = 616$)	Kontrollgruppe ($n = 626$)
Patienten mit Nebenwirkungen		
Gesamt	59 (9,5%)	151 (24,1%)
mehr als ein UAW	20 (3,2%)	71 (11,3%)
Störungen im Gastrointestinalbereich	84	184
Haut- und Hautanhangsgebilde	3	57
Störungen des Zentralnervensystems	9	21
Atemwegsbeschwerden		2
hämatologische Toxizität		3
Herz-Kreislauf-Störungen	4	1
Allergien		1
Schmerzen	3	1
Gerinnungsstörungen		3
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	1	4
Infektionen	1	4
Beschwerden im Urogenitaltrakt	1	6
Immunstatus		1
Stoffwechselstörungen		1
Sonstige	2	7
Gesamt	108	296

6]. Derartige Studien können eingesetzt werden, um Hypothesen für die Konzeption kontrollierter prospektiver randomisierter klinischer Studien zu formulieren.

In der vorliegenden Studie war es nicht möglich, für die Komplementärtherapie-Untergruppe zwischen der Wirkung von OE und der anderer Medikamente zu differenzieren. Allerdings litten in der OE-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger Patienten an Nebenwirkungen von Chemo- oder Strahlentherapie. Diese Resultate zeigen zwar keine Wirksamkeit bezüglich der Krankheitssymptomatik, jedoch eine nicht geringe Wirksamkeit bezüglich der behandlungsassoziierten Symptome in der Komplementärtherapie-Gruppe. Eine mögliche Erklärung ist, dass andere komplementäre Medikamente eine ähnliche Wirksamkeit haben wie OE und durch die Hinzufügung von OE keine bessere Wirksamkeit erreicht werden kann. Eine andere Erklärung könnte sein, dass durch die Ergänzung anderer komplementärer Medikamente zu OE die OE-Wirkung gestört wird. Leider war es nicht möglich, weitere Einblicke zu erlangen, da die deskriptive Analyse der Untergruppen Kontrolle-Monotherapie versus Kontrolle-Komplementärtherapie (Daten nicht abgebildet) zeigte, dass die zwei Gruppen in der Ausgangslage nicht vergleichbar waren (Symptome der Kontrolle-Komplementärgruppe schwerer). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die rezidiv- und metastasfreie Überlebenszeit sowie die Gesamtüberlebenszeit in der OE-Gruppe verlängert waren, aber die Ergebnisse erreichten keine Signifikanz. Die Ergebnisse müssen jedoch weiter verifiziert werden, da die Beobachtungszeit recht kurz war (6 bis 9 Monate). Die vorliegenden Ergebnisse können von daher nur als Trend angesehen werden.

Die Ergebnisse dieser retropektiven Kohortenstudie stimmen gut mit denen einer kleinen Placebo-kontrollierten prospektiven Pilotstudie an 60 Patienten mit kolorektalem Krebs der Dukes-Stadien B und C überein [25]. Die Patienten unterzogen sich einem operativen Eingriff und erhielten eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluoruracil und Levamisol. Zusätzlich wurden 30 Patienten mit OE behandelt und 30 erhielten ein Placebo. Die Lebensqualität war in der OE-Gruppe, die auch weniger Metastasen zeigte, signifikant verbessert. Eine Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine signifikant höhere Anzahl an rezidiv- und metastasenfren Überlebenden in der OE-Gruppe nach ca. 30 Monaten Beobachtungszeit. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie sowie die Ergebnisse der hier vorliegenden epidemiologischen Kohortenstudie wurden bei der Entwicklung einer zur Zeit durchgeführten größeren kontrollierten prospektiven Studie über die Wirksamkeit von OE bei kolorektalem Krebs an Patienten in den Dukes-Stadien B und C, die einen chirurgischen Eingriff und eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil und Levamisol erhalten, berücksichtigt.

Die Medikamente, die in der standardisierten antineoplastischen Therapie von kolorektalem Krebs eingesetzt werden, haben eine Reihe unangenehmer Nebenwirkungen. Zusätzliche Behandlungen, die die Lebensqualität der Patienten verbessern, können eine gute Option sein, wenn sie die antineoplastische Wirkung der Chemotherapie nicht beeinträchtigen. Die hier vorgestellten Resultate legen nahe, dass eine Behandlung mit OE nicht nur die Lebensqualität der Patienten erhöht, sondern auch ihre Überlebenszeit verlängern könnte. Die Verträglichkeit der komplementären OE-Behandlung war ausgezeichnet und nur eine geringe Zahl meist leichter Nebenwirkungen wurde beobachtet. Daher kann eine OE-Behandlung als eine vielversprechende komplementäre Therapieoption für die Behandlung des kolorektalen Krebses eingestuft werden, die in prospektiven randomisierten Studien verifiziert werden muss.

Danksagung: Die Autoren danken allen teilnehmenden Ärzten für ihren Beitrag und Dr. W. Schiess (Mucos Pharma, Geretsried, Deutschland) für seine wertvolle Hilfe bei der Konzeption, Durchführung und Auswertung unserer Studie sowie bei der Vorbereitung dieses Manuskriptes.

Literatur

- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project (1992) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10(6): 896
- Benson K, Hartz AJ (2000) A comparison of observational studies, and randomized, controlled trials. *New Engl J Med* 342(25): 1878
- Beuth J, Moss RW (2000) Wissenschaftlich-begründete komplementäre Therapiemaßnahmen in der Onkologie. *J Oncol* 2: 45
- Bleiberg H, de Gramont A (1998) Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 25 [2 Suppl 5]: 32
- Colditz GA, Miller JN, Mosteller F (1988) Measuring gain in the evaluation of medical technology: the probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care* 4: 637
- Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000) Randomized, controlled trials, observational studies, the hierarchy of research designs. *New Engl J Med* 342(25): 1887
- de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, Louvet C, Andre T, Varette C, Raymond E, Moreau S, Le Bail N, Krulik M (1997) Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 33(2): 214
- 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
- Feinstein AR (1984) The role of observational studies in the evaluation of therapy. *Stat Med* 3: 341
- Feinstein AR (1985) *Clinical epidemiology*. Saunders, Philadelphia
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrow JW (eds) (1997) *AJCC cancer staging manual*, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 83
- 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* 13(3/4): 111
- German Professional Society of Epidemiology (2000) Guidelines and recommendations for insuring good epidemiological practice (GEP). *Gesundheitswesen* 62(5): 295
- Gettins P, Patston PA, Olson ST (1996) *Serpins: structure, function and biology*. Springer-Verlag, Heidelberg
- Horwitz RI (1990) Developing improved observational methods for evaluation therapeutic effectiveness. *Am J Med* 89(5): 630
- Horwitz RI, Feinstein AR (1981) Improved observational method for studying therapeutic efficacy. *JAMA* 246: 2455
- IMPACT (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 345(8955): 939
- Johnston PG, Allegra CJ (1995) Colorectal cancer biology: clinical implications. *Semin Oncol* 22(5): 418
- Lachin JM (1992) Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations. *Stat Med* 11(9): 1151
- Lackovic V, Rovensky J, Horvachova M, Malis F (1997) Interferon production in whole blood cultures from volunteers and rheumatoid arthritis patients after medication with oral enzymes. *Int J Immunother* 13(3/4): 159
- 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
- Maurer W, Hothorn LA, Lehmacher W (1995) Multiple comparisons in drug clinical trials and preclinical assays: a priori ordered hypotheses. In: Vollmar J (ed) *Biometrie in der chemisch-pharmazeutischen Industrie*. Gustav Fischer Verlag, Jena, p 3
- Mynott TL, Ladham A, Scarmato P, Engwerda CR (1999) Bromelain, from pineapple stems, proteolytically blocks activation of extracellular regulated kinase-2 in T cells. *J Immunol* 163(5): 2568
- Pemberton PA (1997) The role of serpin superfamily members in cancer. *Cancer J* 10: 24
- Popiela T, Kulig J, Klek S, Bock PR, Hanisch J (2000) Enzyme therapy in patients with advanced colorectal cancer. Influence of an additive treatment with enzymes to standard therapy. Fourth Annual Meeting of the European Society of Surgery, Krakow, Poland
- Rosenbaum PR (1995) *Observational studies*. Springer, Berlin Heidelberg New York

27. Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70: 41
28. Rosenbaum PR, Rubin DB (1984) Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 79: 516
29. Rosenbaum PR, Rubin DB (1985) Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *Am Stat* 39: 33
30. 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
31. 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(2): 221
32. Swedish Rectal Cancer Trial (1997) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997 May 22; 336(21): 1539]. *New Engl J Med* 336(14): 980
33. Wei LJ, Lachin JM (1984) Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations. *J Am Stat Assoc* 79: 653
34. WHO Collaborating Centre For International Drug Monitoring (1992) *WHO adverse reaction dictionary*. World Health Organization, Geneva
35. 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)(8): 728
36. 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 polyenzyme preparation. *Cancer Biother* 10: 147
37. Zawadzki V, Perschl A, Rosel M, Hekele A, Zoller M (1998) Blockade of metastasis formation by CD44-receptor globulin. *Int J Cancer* 75(6): 919