

# Masterthese

## Relevanz proteolytischer Enzyme in der Komplementäronkologie

**Verfasserin:** Ariane Heidenreich

**Matr.Nr.:** 0764045

**Universitätslehrgang:** Nutritive Medizin

**Anzahl der Wörter:** 12.250

**Abgabedatum:** 27.12.2009

zur Erlangung des akademischen Grades Master of Science am Zentrum für Management und Qualität im Gesundheitswesen der Donau-Universität Krems

**Begutachter:**

Doz. Dr. Hans Schön, DU Krems

Ich versichere:

1. dass ich die Masterthese selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfe bedient habe.
2. dass ich dieses Masterthese-Thema bisher weder im In- noch im Ausland einer Beurteilerin/einem Beurteiler zur Begutachtung in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe.
3. dass diese Arbeit mit der vom Begutachter beurteilten Arbeit übereinstimmt.

Datum der Einreichung:

27.12.2009

Unterschrift:

## **Widmung**

Die vorliegende Arbeit ist meiner Mutter und Herrn Dr. med. Hellmut Münch gewidmet, dem Arzt, der sie nach schwerer Krebserkrankung von der regelmäßigen Einnahme proteolytischer Enzyme, als komplementär-onkologische Therapiemaßnahme überzeugen konnte.

## Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	4
2. Einleitung	5
3. Fragestellung	8
4. Material und Methoden	9
5. Resorption und Wirkmechanismus oral applizierter proteolytischer Enzyme	11
5.1. Pharmakokinetik	11
5.2. Pharmakodynamik	14
6. Enzymtherapie in der Onkologie	18
7. Studienauswertung	19
8. Diskussion der Ergebnisse	32
8.1. Aussagekraft von Beobachtungsstudien	32
8.2. Problemstellung in Multicenterstudien	33
8.3. Problematik der Beobachtungszeiträume von Studien	33
8.4. Einnahmевorschriften für orale proteolytische Enzyme	34
8.5. Aktueller wissenschaftlicher Forschungsstand	35
9. Zusammenfassung	36
10. Studienliste	38
11. Literaturverzeichnis	41
12. Danksagung	44

## **1. Vorwort**

In Deutschland werden pro Jahr zwischen 1,7 und 2 Millionen Patienten mit oralen proteolytischen Enzymen behandelt. (Daten der MEF e.V.).

Durch die sukzessive Erforschung der Pharmakokinetik und –dynamik dieser Präparate wuchs die internationale wissenschaftliche Akzeptanz.

Neben den unumstrittenen Wirkmechanismen bei verschiedenen inflammatorischen Prozessen gewinnen komplementäre Enzymtherapien zunehmend an Bedeutung in der Onkologie. Die durch die konventionellen tumorderstruktiven Behandlungsformen, wie Chemo- und Strahlentherapie induzierte Immunsuppression, sowie die operationsinduzierte Metastasierung und die Beeinträchtigung der Lebensqualität könnten möglicherweise durch eine gut abgestimmte Komplementärbehandlung reduziert werden.

Komplementärmaßnahmen sind prinzipiell als Ergänzung der Standardtherapie zu betrachten und müssen streng von den alternativen Therapieformen abgegrenzt werden.

Zu diesen Maßnahmen zählen neben der Ernährungsberatung, körperliche Aktivität, psychologische Betreuung, Mikronährstoffsubstitution, u.a., auch die Enzymtherapie.

Bereits vor über 40 Jahren beobachtete Max Wolf, dass das Serum von Tumorpatienten eine relevant reduzierte zytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen aufwies. Diese konnte durch die Zugabe proteolytischer Enzyme wieder hergestellt werden. Er fand auch heraus, dass im Alter bösartige Tumore häufiger auftreten da u.a. die Produktion von Pankreasenzymen nachlässt und die Proteasen-Serumaktivität vermindert ist. In späteren Studien beobachtete man, dass Tumorzellen Faktoren absondern, die das Immunsystem blockieren (Blocking Factors). Durch die Abstoßung ihrer Oberfläche schützen sich Tumorzellen vor der Markierung durch Antikörper und entziehen sich somit einem Angriff durch Immunzellen. Die Blockade der zytotoxischen Aktivität von Makrophagen und NK-Zellen (natürliche Killerzellen) wurde in vitro untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass die Blockade aufgehoben und die Zytotoxizität gesteigert wurde. Bei Tumorpatienten weist das Immunsystem häufig eine verminderte Aktivität, als Folge der tumorderstruktiven Therapie, auf.

In der nachfolgenden Arbeit sollen die Wirkmechanismen der proteolytischen Enzyme aufgezeigt und an Hand der kritischen Betrachtung medizinischer Studien die Relevanz proteolytischer Enzyme in der Komplementäronkologie analysiert werden.

## **2. Einleitung**

Die heilende Wirkung enzymhaltiger Früchte ist bereits in der Volksmedizin des südamerikanischen, afrikanischen und asiatischen Kontinents seit Jahrhunderten bekannt. In Europa gelangt der schwedische Naturwissenschaftler Jöns Jacob von Berzelius erstmals im 19. Jahrhundert zu der Vermutung, „dass in den lebenden Pflanzen und Tieren tausende von katalytischen Prozessen zwischen Geweben und Flüssigkeiten vor sich gehen...“. Der französische Chemiker Luis Pasteur prägt den Begriff der „Fermente“ für Eiweißstoffe, die Mikroorganismen ausscheiden. Ende des 19. Jahrhunderts definiert der deutsche Mediziner Willy Kühne den Begriff „Enzyme“ für alle Biokatalysatoren, die Eiweiß verändern. 1897 wird diese Bezeichnung verbindlich in der Wissenschaft eingeführt.

Mediziner und Wissenschaftler, wie John Beard, Ernst Freund, Gisa Kaminer u.a. forschen im 20. Jahrhundert mit natürlich gewonnenen Enzymen und behandeln erstmals Tumorerkrankungen. Hierbei geben sie Blutserum von gesunden Menschen zu in einem Nährmedium befindlichen Krebszellen. Die Krebszellen lösen sich auf. Wenn Sie hingegen Blutserum von krebserkrankten Patienten zugeben, wachsen die Krebszellen im Nährmedium ungehemmt weiter. Freund und Kaminer folgern daraus, dass es im Blut der Krebspatienten an einer Substanz mangelt, die den Angriff des Immunsystems auf die Krebszellen ermöglicht.

Professor Max Wolf, der im engen Kontakt zu Dr. Freund steht, und Helene Benitez entwickeln Enzymgemische zur Behandlung von Entzündungen und degenerativen Erkrankungen. Nachdem Max Wolf von der Entdeckung Freunds Kenntnis erlangt, forscht er am Biological Institute in New York intensiv weiter. Er fügt Krebszellen verschiedene Substanzen zu. Unter anderen auch proteolytische Enzyme tierischer Herkunft, wie Chymotrypsin und Trypsin, sowie pflanzliche Enzyme, wie Bromelain und Papain. Diese heben die hemmende Wirkung der „blocking factors“ auf. Die Krebszellen lösen sich auf. Wolf prüft in zahlreichen Untersuchungen die Krebszellen zerstörende Kraft bestimmter Kombinationen pflanzlicher und tierischer Enzyme. Das Ergebnis ist die Begründung der Systemischen Enzymtherapie. Das Präparat mit der bestmöglichen Wirkung bei der Behandlung von Krebserkrankungen bekommt den Namen Wobe-Mugos und wurde 1963 in Deutschland zur Registrierung angemeldet. Aus dem Wolf-Benitez- Enzymgemisch entsteht später das heute noch gebräuchliche „Wobenzym“.

In Deutschland wird die Forschung maßgeblich durch Karl Ransberger vorangetrieben. Unter seinem Wirken entwickelt sich die Enzymtherapie zu einem etablierten Zweig in der komplementären Medizin.

Dr. med. Ottokar Rokitansky (1) beschreibt 1972 in seiner Abhandlung „Zur Enzymtherapie maligner Tumoren“ die Wirkweise proteolytischer Enzyme an Hand zahlreicher Tumor-Fälle, wie Mamma-, Magen-, Dickdarm- und Gallenblasen-Karzinomen. Die Enzymgemische wurden sowohl prä- als auch postoperativ angewandt. Als wesentlich stellt er heraus, dass die Tumore sich nach präoperativer Enzymbehandlung zurückbilden und kleiner, sowie weicher wurden. Ein positiver Umstand, der die nachfolgende Operation technisch leichter gestaltete. Durch die postoperative Gabe von Enzymen konnten die Patienten über zwei Jahre in einem subjektiv und objektiv erträglichen Zustand gehalten werden. Besonders positiv berichtet Rokitansky über die Behandlung von Mamma-Karzinomen. Er stellt ferner heraus, dass es selbst bei höchster Dosierung keinerlei Nebenwirkungen gibt. In den 90er Jahren gibt es vermehrt Veröffentlichungen zum Thema operative Behandlung des Mamma-Karzinoms mit adjuvanter Enzymtherapie. Laut Rokitansky (2) (3) basiert deren Wirkung auf folgenden Grundlagen:

- 1) Krebszellen sind gegenüber proteolytischen Enzymen empfindlicher als normale Körperzellen.
- 2) Diese Enzyme lösen den Fibrinmantel der Krebszellen weitgehend auf, wodurch eine verbesserte Angriffsmöglichkeit für die körpereigene Abwehr entsteht.
- 3) Die Klebrigkeit der Krebszellen, die ihr das Anhaften an der Gefäßendothelzelle ermöglicht, wird durch Enzyme verringert, wodurch das Angehen von Metastasen verhindert wird. (2) (3)

Die moderne Schulmedizin bringt neben den unumstrittenen Erfolgen erhebliche Nebenwirkungen mit sich, die vor allem die Lebensqualität der Patienten mindert. Tumorpatienten leiden häufig durch die konventionellen tumordestruktiven Behandlungsformen, wie Chemo- und Strahlentherapie, an schweren Begleiterscheinungen. Diese können zur Folge haben, dass die Therapie unter- oder abgebrochen werden muss und somit der optimale Therapieerfolg nicht erzielt werden kann.

Der Erfolg der Behandlung und die Beeinträchtigung der Lebensqualität können durch eine gut abgestimmte Komplementärbehandlung gesteigert werden.

Komplementärmaßnahmen sind prinzipiell als Ergänzung der Standardtherapie zu betrachten und müssen streng von den alternativen Therapieformen abgegrenzt werden!

Zu diesen Maßnahmen zählen neben der Ernährungsberatung, körperliche Aktivität, psychologische Betreuung, Mikronährstoffsubstitution, u.a., auch die Enzymtherapie.

### **3. Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, ob durch den Einsatz proteolytischer Enzyme als komplementär-onkologische Maßnahme die Nebenwirkungen der schulmedizinischen Standardtherapie reduziert und der Krankheitsverlauf, sowie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst werden können?



#### **4. Material und Methoden**

Zur Beantwortung der Forschungsfrage werden in einer Literaturrecherche klinische Studien und die existierende Fachliteratur ausgewertet.

Die systematische Literaturrecherche wurde im Juli 2009 begonnen und im November 2009 abgeschlossen.

Die Literatur wurde aus folgenden Quellen beschafft:

##### **Via Internet über folgende Plattformen:**

- 0) [www.pupmed.gov](http://www.pupmed.gov)
- 1) [www.medline.de](http://www.medline.de)
- 2) [www.embase.com](http://www.embase.com)
- 3) [www.doccheck.com](http://www.doccheck.com)
- 4) [www.google.de](http://www.google.de)

Die Suche im Internet erfolgte über die Suchbegriffe: „enzyme and therapy and oncology“, „enzyme and cancer“, „Koplementäronkologie“, „Bromelain and cancer“, „Papain and cancer“.

##### **Aus der Bibliothek des Autors**

- 5) **Angelika Anders- von Ahlften; W.-D. Bessing (Hrsg.):** „Enzymtherapie bei Krebs“ 6. Auflage. Linkenheim-Hochstetten Aesopus Verlag 2007
- 6) **Prof. Dr. med. Josef Beuth (Hrsg.):** „Krebs ganzheitlich behandeln“ 3. Auflage. Stuttgart TRIAS Verlag in MSV 2007
- 7) **Michael L. Gardner (Hrsg.):** „Absorption of orally administered enzymes“ Berlin Springer Verlag 1995

##### **Mit Hilfe von Fachzeitschriften**

- 8) Deutsche Apotheker Zeitung
- 9) Deutsche Medizinische Wochenschrift
- 10) Onkologische Zeitung

**Unter Nutzung der**

- 11) Medizinischen Bibliothek der Friedrich- Alexander Universität Erlangen
- 12) Bibliothek der Donau Universität Krems

Es wurden Publikationen der letzten 14 Jahre einbezogen.

## **5. Resorption und Wirkmechanismus oral applizierter proteolytischer Enzyme**

Enzyme sind große Eiweißmoleküle, welche allen Organismen - Mensch, Tier und Pflanze - das Leben ermöglichen. Durch die vorgegebenen Reaktionsbedingungen im menschlichen Körper (z.B. Körpertemperatur von 36 - 37 Grad Celsius) würden Stoffwechsel-Vorgänge nur sehr langsam ablaufen. Enzyme katalysieren diese Stoffwechsel-Reaktionen und haben genau definierte Aufgaben. Beim Menschen beeinflussen sie unter anderem die Blutgerinnung, Fibrinolyse, den Ablauf von Entzündungen, Wundheilung und Gewebserneuerung. Des Weiteren spielen sie eine große Rolle im spezifischen und unspezifischen Immunsystem. Im Arzneimittelmarkt gibt es einige oral zu verabreichende Präparate auf der Basis von Enzymen. Auch heute wird vielfach noch die Resorption solcher Enzyme in Frage gestellt und die aktiv resorbierte Menge und die Bioverfügbarkeit unterschätzt. Die Meinung, dass Makromoleküle wie Proteine, Lipide und Kohlehydrate vor der Resorption vollständig in ihre Bestandteile zerlegt werden müssen, existiert immer noch bei vielen Fachleuten. Richtig ist jedoch, dass es im Bereich des Darms Transportmechanismen für kleine, aber dennoch bedeutender Mengen intakter, biologisch aktiver Moleküle über die Barriere hinweg gibt.(4)

### **5.1 Pharmakokinetik**

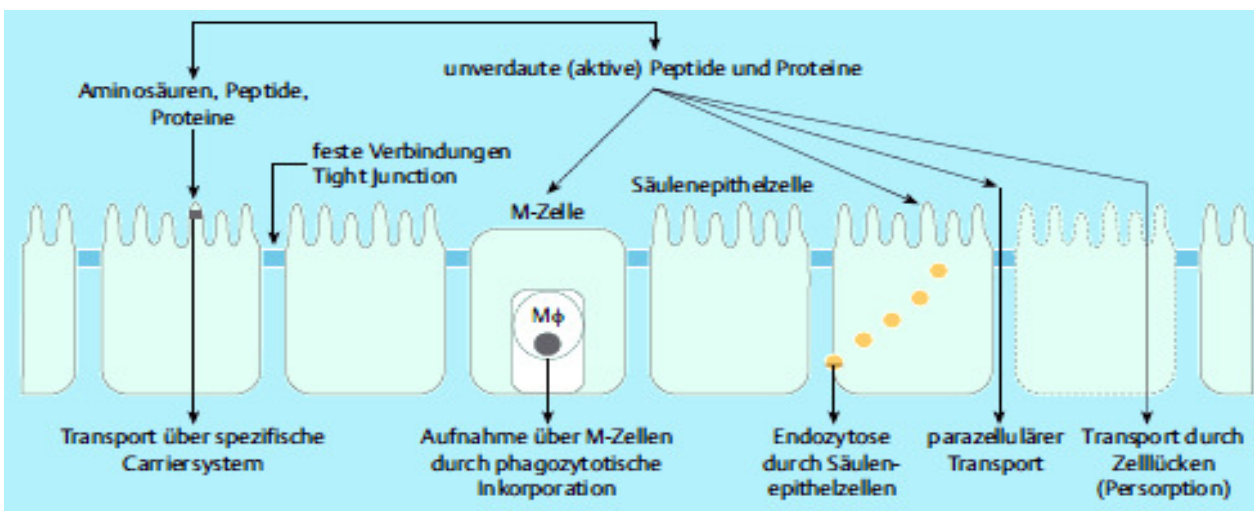
Damit Enzyme die Magenpassage (pH 1-2) unbeschadet überstehen, müssen die Präparate mit einer magensaftresistenten Hülle überzogen werden. Diese löst sich erst im neutralen bis alkalischen Milieu (pH größer gleich 7) des Dünndarms auf. Um die Resorptionsquote zu optimieren, ist es erforderlich, dass die Patienten darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme der Präparate im nüchternen Zustand, entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Mahlzeit erfolgen muss. Des Weiteren ist es erforderlich, dass die Einnahmemenge relativ hoch ist. Die entsprechenden Dosen werden bei der Studienanalyse angegeben.

Beschrieben werden unterschiedliche Resorptionsmechanismen (5), wie die Persorption, die Aufnahme über die Peyerschen Plaques und die Rezeptor-vermittelte Endo- oder Transzytose.

Persorption bedeutet, dass große Moleküle über Lücken in den Darmzotten ins Blut gelangen. Für die Aufnahme von Enzymen ist dieser Weg jedoch kaum effektiv, da weniger als 1ppm (parts per million) aufgenommen werden.

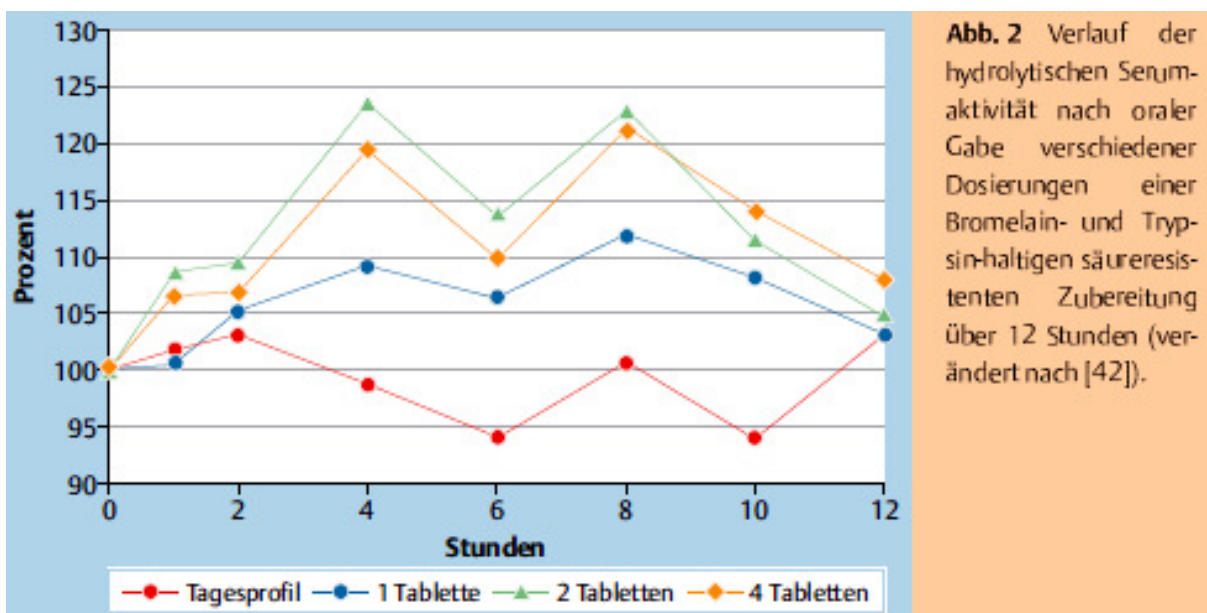
Eine weitere Resorptionsmöglichkeit ist die Aufnahme über die Peyerschen Plaques, einer Zusammenballung von Lymphfollikeln, die in das Darmepithel eingebettet sind, welches aus Enterozyten und M-Zellen (Mikrogefalteten Zellen) besteht. Wo die Lymphfollikel in die Mucosa ragen, fehlen die sonst üblichen Zotten und Krypten. An diesen sich kuppelartig in das Lumen vorwölbenden Stellen, die daher auch als Dome bezeichnet werden, finden sich die so genannten M-Zellen. Sie leiten beispielsweise Viren und Bakterien, aber auch große Moleküle durch ihre Zellkörper an die Follikel weiter. Da der Anteil der Peyerschen Plaques an der gesamten Mucosa nur wenige Prozent ausmacht, ist die resorbierte Menge sehr klein und es müssen weitere Mechanismen existieren, um eine Resorption in der Größenordnung von 6-10% zu erklären.

Die rezeptorvermittelte Endo- oder Transzytose wird als weitere Resorptionsmöglichkeit betrachtet. Dabei besitzen membranständige Rezeptoren Affinitäten zu den unterschiedlichsten Bindungspartnern. Nach der Bindung eines Liganden erfolgen Einstülpung und Verschließen zu intrazellulären Vesikeln. Ein Teil dieser Vesikel verschmilzt mit den zytosolischen Lysosomen.



**Abb. 1 Transportmechanismen von Nahrungsbestandteilen am Beispiel von Proteinen.** Kohlenhydrate, Lipide und Proteine werden durch verschiedenste Hydrolasen verdaut, in das Magenlumen sezerniert und auf der Membranoberfläche der Säulenepithelzellen adsorbiert. Spezifische Carriermoleküle transportieren Aminosäuren durch die Zellen. Dagegen werden unverdaute (aktive) Proteine über M-Zellen in den Peyerschen Plaques oder über Endo-/Exozytose Mechanismen über die Säulenepithelzellen aufgenommen. Die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen durch Diffusion durch den interzellulären Raum zwischen den Säulenepithelzellen kommt eigentlich nur in Neugeborenen mit einem genetischen Defekt dieser Barrierefunktion vor. Die Persorption erfolgt über Lücken im Epithelium. Zu bedenken sind hier aber auch die absolute Molekülgröße und eine Lockerung der festen Verbindungen auf Grund hoher proteolytischer Aktivität im Lumen z.B. nach Gabe von Enzymen in einer Säure-resistenten Zubereitung.

Es gibt verschiedene Resorptions-Studien bei Tieren, in denen sich proteolytische Enzyme im Serum nachweisen lassen. Seifert et al. (6) und Steffen et al. (7) untersuchten die Aufnahme oral verabreichter radioaktiv markierter Enzyme in Körperflüssigkeiten, Organen und Geweben bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten vier bis sechs Stunden nach der Gabe. Der Anteil hochmolekularer Komponenten mit Radioaktivität schwankte je nach Enzym zwischen 24% und 77%. Auf Grund erhaltener Funktionalität und durch Antikörpernachweise lässt sich zeigen, dass sie als vollständige Makromoleküle resorbiert wurden. Radioaktivität ließ sich in unterschiedlichen Mengen in den Körperflüssigkeiten, den Organen und Geweben nachweisen. Die Resorption von proteolytischen Enzymen beim Menschen untersuchten van Schaik et al. (8), indem sie den Verlauf der hydrolytischen Serumaktivität nach oraler Gabe unterschiedlicher Dosen des Präparates Phlogenzym betrachteten. Ohne Enzymgabe beobachtet man im Tagesprofil der Proteinaseaktivität leichte Schwankungen. Mit steigender oraler Enzymgabe nahm die hydrolytische Aktivität zu.



**Abb. 2** Verlauf der hydrolytischen Serumaktivität nach oraler Gabe verschiedener Dosierungen einer Bromelain- und Trypsin-haltigen säureresistenten Zubereitung über 12 Stunden (verändert nach [42]).

30)

Um die Gesamtresorptionsrate abschätzen zu können, kommen beim Menschen nur biologische oder immunologische Methoden in Frage wobei letztere auf Grund ihrer Spezifität und Sensitivität vorzuziehen ist. Eine Messung der Plasmakonzentration des freien resorbierten Enzyms bringt hier kein Ergebnis, da der freie Anteil aktiver Proteinase im Blut wegen der Bindung an Antiproteinase, wie beispielsweise dem  $\alpha_2$ -Makroglobulin sehr gering ist. Zur Bestimmung setzt man auf monoklonale Antikörper.

(9) Castell et al. untersuchten bei Probanden nach der Gabe von magensaftresistent überzogenem Bromelain die maximalen Serumkonzentrationen indem sie diese immunochemisch bestimmten. Das Enzymprotein stellt hierbei das Antigen dar, welches mit dem synthetisch erzeugten monoklonalem Antikörper reagiert. In Abhängigkeit des Konzentrationsverhältnisses der Reaktionspartner bilden sich Immunkomplexe unterschiedlicher Größe aus. Diese können dann Gel elektrophoretisch bestimmt werden. So kann bewiesen werden, dass oral verabreichte Enzyme dosisabhängig resorbiert werden und im Blutplasma nachweisbar sind.

## **5.2 Pharmakodynamik**

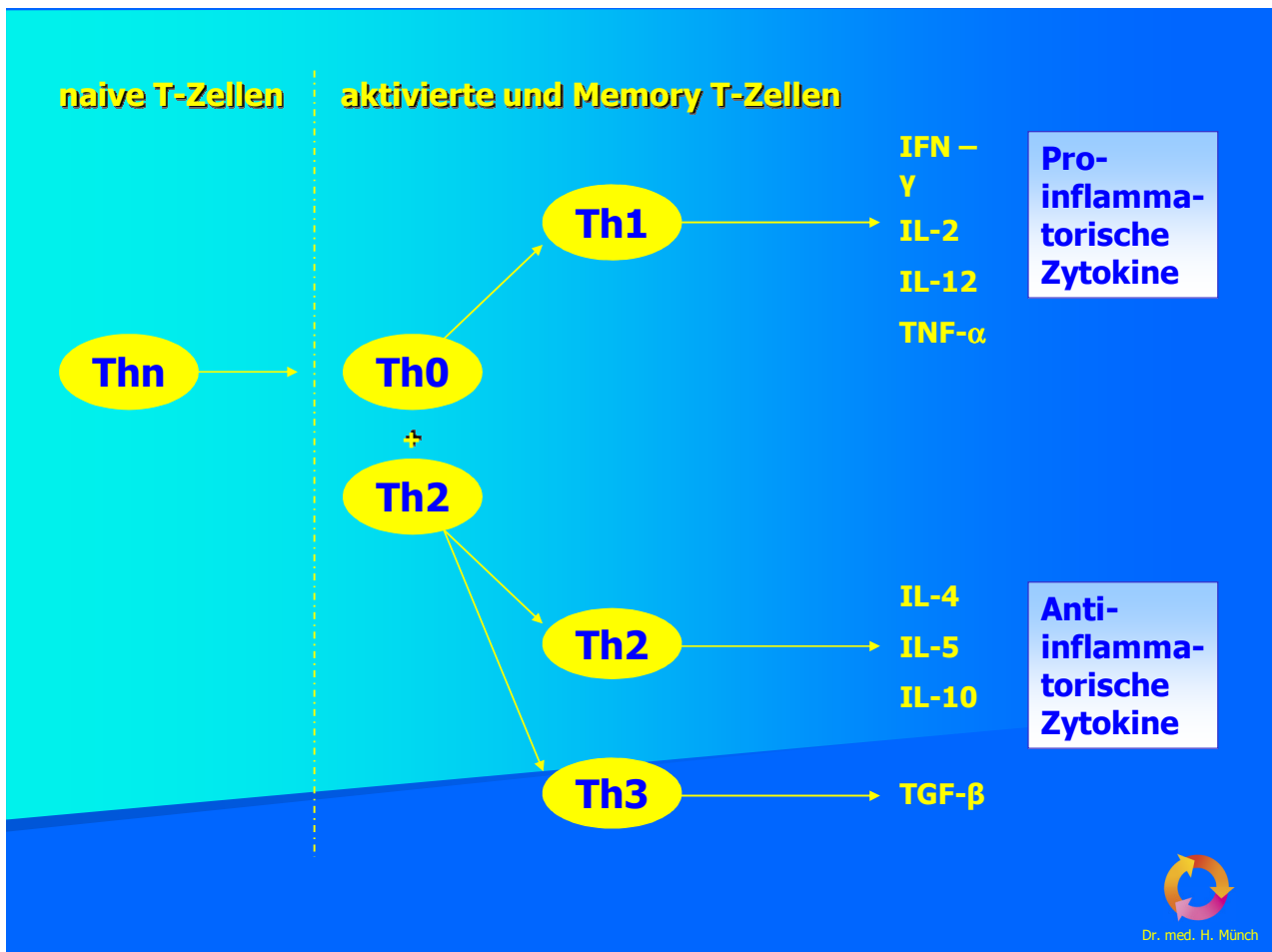
Die meisten onkologischen Erkrankungen treten bei älteren Menschen auf.

Kausal betrachtet erklärt sich dies, da die Abwehrkräfte bei jungen Menschen viel stärker und effizienter sind als bei älteren. Hauptursache für den Verlust an Abwehrkräften ist die im Lebensalter nachlassende Qualität der gegen die Tumorzellen gerichteten Lymphozyten. Unser intaktes Immunsystem verfügt über Abwehrmechanismen, die das Absterben von Tumorzellen bewirken; die sogenannte Apoptose. Die Makrophagen erzeugen klinische Stoffe, wie den TNF (Tumor-Nekrose-Faktor), die, in aktivierter Form, bei Kontakt mit Tumorzellen deren Absterben verursachen können.

Es gibt unterschiedliche Moleküle, die den Zelltod von Tumorzellen verursachen. Die meisten von ihnen gehören zu der Gruppe der Zytokine. Zu den wichtigsten Zytokinen gehören hierbei die Interferone und Interleukine. Zusätzlich sind die natürlichen Killerzellen in unserem Immunsystem dafür verantwortlich, Tumorzellen als fremd und gefährlich zu erkennen und diese zu zerstören. Das Zusammenspiel von TNF, Interferonen, Interleukinen und Killerzellen stellt somit eine wirkungsvolle Abwehr gegen das Überleben von Tumorzellen dar.

Im Falle der Bedrohung des Körpers durch zelluläre Antigene entwickelt sich die Helferzelle Th0 zur Th1-Zelle. Diese schütten entzündungsfördernde Botenstoffe aus und aktivieren die zytotoxischen Zellen. In diesem Prozess entstehende lösliche Partikel und Giftstoffe, die durch die Immunantwort der Th2-Zellen entfernt werden. Außerdem produzieren die Th2-Zellen den für die Zellerneuerung und Wundheilung wichtigen Wachstumsfaktor TGF- $\beta$ . Bei überschießender Th1-Immunantwort kann es zum Angriff auf körpereigenes Gewebe und Autoimmunerkrankungen kommen, wo hingegen ein Überschuss an Th2 allergische Erkrankungen hervorrufen kann. Besonders kritisch ist der

Überschuss von TGF- $\beta$  zu betrachten. TGF- $\beta$  ist einer der größten immunsuppressiven Faktoren und spielt eine wichtige Rolle im Wachstum, in der Differenzierung der Zellen, bei der Narbenbildung und bei der Angiogenese. Da dieser die körpereigene Abwehr schwächt und für eine verringerte Produktion von TNF- $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-2 und Interferon sorgt, ist es wichtig, diesen Überschuss zu beseitigen. Enzyme greifen in das Zusammenspiel von antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten ein und fördern hierdurch eine ausgewogene Immunantwort von Th1 und Th2.

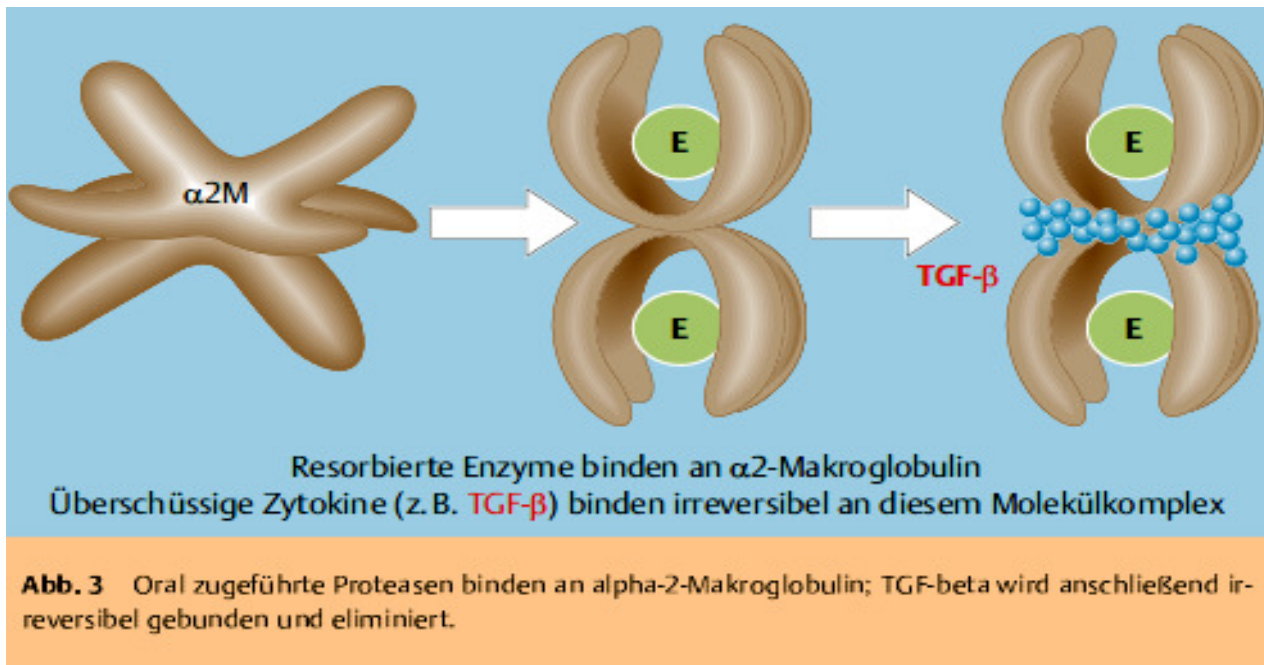


6)

Des Weiteren führt eine lokale TGF- $\beta$  Überproduktion zu einer verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen, einer vermehrten Produktion von extrazellulären Matrixproteinen und einem Anstieg der Fibroblasten- Proliferation. Ebenso ist erwiesen, dass Tumorzellen große Mengen von TGF- $\beta$  produzieren. Es sind verschiedene Anstrengungen unternommen worden, therapeutische Strategien zu entwickeln, um die Überproduktion von TGF- $\beta$  zu verringern.

Die Transportmoleküle in der Blutbahn, die als  $\alpha_1$ -Antitrypsin und  $\alpha_2$ -Makroglobulin bekannt sind, binden sich nach erfolgter Resorption der Enzyme direkt an die Proteasen. Diese Komplexbildung erweitert die Funktion der Proteasen von reinen eiweißspaltenden Enzymen hin zu Regulationsmolekülen des Zellstoffwechsels.

Das  $\alpha_2$ -Makroglobulin erfährt seinerseits eine Strukturänderung (slow→fast) (10).



30)

Diese ermöglicht es dem  $\alpha_2$ -Makroglobulin in der aktiven Phase verschiedene Immunmodulatoren und Wachstumsfaktoren mit verstärkter Affinität zu binden. Vor allem das vermehrt bei Stress, chronischen Entzündungen und Krebserkrankungen auftretende TGF- $\beta$  wird mit hoher Affinität gebunden und über rezeptorvermittelte Endozytose aus dem Extrazellulärraum entfernt. Lauer D. et al. (11) zeigten in einer Studie, dass oral applizierte Enzyme die Komplexbildung zwischen  $\alpha_2$ -Makroglobulin und TGF- $\beta$  induzieren. Die Probanden bekamen das Enzympräparat Phlogenzym sieben Tage lang in einer niedrigen Dosis von drei Tabletten dreimal täglich und am achten Tag eine einmalige Hochdosis von 30 Tabletten. Nach den Arzneimittelgaben wurde Plasma auf die Bindung von TGF- $\beta$  mit  $\alpha_2$ -Makroglobulin mittels Gel-Elektrophorese untersucht. Des Weiteren wurden Zellkulturen angelegt, bei denen man den Effekt von aktiviertem  $\alpha_2$ -Makroglobulin auf TGF- $\beta$ -stimulierte Entwicklung von Fibroblasten beobachtete. Es zeigte sich, dass ein bis zwei Stunden nach der Verabreichung der Bolusgabe die stärkste Affinität von TGF- $\beta$  zu



$\alpha_2$ -Makroglobulin zu beobachten ist. In vitro hob sich der stimulierende Effekt von TGF- $\beta$  auf die Fibroblastenzellkultur auf.

2001 untersuchten Desser L. et al. (12) den Einfluss oral applizierter proteolytischer Enzyme auf den TGF- $\beta$  Spiegel im menschlichen Blut. Es wurden 38 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7 mit Osteomyelofibrose und 7 mit Herpes Zoster untersucht. 78 gesunde Personen dienten als Kontrollgruppe. Die Probanden erhielten dreimal täglich zwei Tabletten eines Enzym-Kombinationspräparates mit 100 mg Papain, 40 mg Trypsin und 40 mg Chymotrypsin. Der TGF- $\beta$  Spiegel im Serum wurde mit einem Immunassay (ELISA) bestimmt. Es stellte sich heraus, dass bei Patienten mit erhöhtem TGF- $\beta$  Spiegel, wie es bei den Erkrankungen der Testgruppe der Fall ist, dieses Zytokin nach der Gabe der proteolytischen Enzyme signifikant reduziert wurde. Bei den gesunden Probanden mit normalem TGF- $\beta$  Spiegel hatte die Enzymgabe nur eine vorübergehende Wirkung auf die TGF- $\beta$  Konzentration im Serum. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass orale Enzymtherapie bei Erkrankungen, die teilweise durch eine TGF- $\beta$ -Überproduktion gekennzeichnet sind positive Auswirkungen hat.

## **6. Enzymtherapie in der Onkologie**

In unserer Gesellschaft, die viele klassische Infektionskrankheiten besiegt hat, bleibt das unkontrollierte Wachstum körpereigener Zellen als eine Bedrohung für das Leben übrig. Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist Krebs die zweithäufigste Todesursache. Jährlich erkranken 430.000 Menschen neu. Die weit verbreitete Angst vor dieser Krankheit liegt darin begründet, dass die Prognose meist ungewiss bleibt und die Behandlung der klassischen Schulmedizin mit Operation, Bestrahlung und Chemotherapie häufig extrem starke Nebenwirkungen nach sich ziehen. Enzyme können auf keinen Fall eine Operation ersetzen. Nach wie vor trägt der Chirurg die Hauptlast bei der Behandlung. Beobachtet wird, dass Enzyme, wenn sie präoperativ eingesetzt werden, die Schädigung des Immunsystems abmildern, den Operationsstress abfangen und postoperativ die Wundheilung fördern. Wird nach einer erfolgreichen Operation oder auch wenn kein chirurgischer Eingriff möglich ist, eine Strahlentherapie durchgeführt schädigt diese das Immunsystem und der Patient wird insgesamt infektanfälliger. Des Weiteren treten klassische Nebenwirkungen wie Erschöpfung, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen auf. Im Bereich von Haut und Schleimhäuten können Bestrahlungen zu Entzündungen mit entsprechenden Beschwerden und Komplikationen führen. Erfahrungen zeigen, dass bei einer zusätzlichen Behandlung mit Enzymen die unerwünschten Wirkungen wesentlich geringer ausfallen und die Lebensqualität der Patientinnen erheblich verbessert werden kann. Nach Operationen wird teilweise Chemotherapie eingesetzt, um die Metastasierung noch im Körper verbleibender Tumorzellen über Blut- und Lymphwege zu verhindern. Es werden Zytostatika eingesetzt, die auf alle sich schnell teilenden Zellen einwirken, indem sie diese im Wachstum hemmen oder abtöten. Dies gilt nicht nur für die Tumorzellen, sondern auch für Haut, Schleimhäute (Mund, Darm, Atemwege), das Knochenmark und den Haarwurzeln. Daraus resultieren die typischen Nebenwirkungen der Chemotherapie. Für eine ganze Reihe von Tumorarten kann man beobachten, dass die Chemotherapie unter dem Schutz einer enzymtherapeutischen Begleitung erheblich besser vertragen wird. Durch die Auswertung entsprechender Studien soll nun gezeigt werden, ob diese Beobachtungen belegt werden können und ob durch die Gabe oraler proteolytischer Enzyme Therapieabbrüche oder -pausen vermieden werden können. Auch der Faktor Lebensqualität soll in die Auswertung einbezogen werden.

## **7. Studienauswertung**

Therapeuten und Kliniken greifen bei der Behandlung des Mamma-Karzinoms schon längere Zeit auf Enzyme als komplementäre Maßnahme sowohl prä- als auch postoperativ zurück. Nach den Vorgaben der UICC lassen sich die Stadien der Tumorerkrankungen einteilen. Bei UICC- Stadium I, II, III umfassen die Behandlungsmethoden je nach Klinik die Operation plus adjuvante Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie. Ziel ist es die Überlebenszeit zu verlängern, Rezidive lokal und im Bereich der Lymphknoten zu vermeiden und auch das ästhetische Ergebnis zu optimieren. Wichtig ist es, dabei die therapiebedingten Nebenwirkungen zu minimieren und den Frauen eine gute Lebensqualität zu erhalten.

**Rokitansky et al.** (15) werteten retrospektiv über 30 Jahre gesammelte Daten aus. Aus der Gesamtzahl der behandelten Patientinnen wählten sie randomisiert 50 Fälle aus. Die Mamma-Karzinom Patientinnen in den UICC-Stadien I-III erhielten das damals im Handel befindlichen Proteinase-Thymus-Präparat Wobe-Mugos. Mit einer heute obsoleten Behandlungsmethode wurden die Patientinnen betreut. Sie bekamen beginnend 14 Tage vor dem operativen Eingriff das Enzympräparat sowohl intra- und peritumoral injiziert, als auch hochdosiert rektal per Klyisma. Während der Operation wurde der Operationsbereich wiederholt mit Wobe-Mugos gespült. Postoperativ bekamen die Patientinnen hochdosierte Enzymgaben rektal und oral. Sie stellen fest, dass die Rezidiv-Häufigkeit in 5 Jahren, abhängig vom UICC-Stadium zwischen 9 und 42% lag, wenn mit der Enzymtherapie erst postoperativ begonnen wurde (Gruppe A). Bei gleichartig operierten Patientinnen ohne adjuvante Therapie (Kontrollgruppe) schwankte diese, ebenfalls UICC-Stadium abhängig, zwischen 22 und 58%. Die Patientinnen, die die Gesamte enzymtherapeutische Behandlung bekamen (Gruppe B), zeigten nach 10 Jahren eine 20% geringere Rezidiv-Häufigkeit im Vergleich zu Gruppe A. Das Rezidiv-Risiko betrug in Gruppe A bei UCCI I 25%, bei UCCI II 30% und bei UCCI III 33%. Bei Gruppe B belief sich diese während des gleichen Zeitraumes auf 6%, 12% und 13%.

**Beuth et al.** (16) untersuchten die Auswirkung der Gabe oraler proteolytischer Enzyme bei der Therapie von Mammakarzinom Patientinnen. In einer retrolektive Kohortenstudie mit Parallelgruppen bezogen sie 2339 Patientinnen aus 216 Kliniken ein. Diese unterzogen sich einem chirurgischen Eingriff und Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie. 1283 Patientinnen der Testgruppe erhielten orale proteolytische Enzyme, 1056 Patientinnen der Kontrollgruppe nicht. Die Testdauer betrug in der Testgruppe 485 Tage und in der Kontrollgruppe 213 Tage. Patientinnen, die während der Studie weitere komplementäre Medikationen erhielten, wurden ausgeschlossen. Das Ergebnis wurde mit den Daten von 649 Teilnehmerinnen, 239 (37%) aus der Testgruppe und 410 (63%) aus der Kontrollgruppe vorgestellt. Die durch die Erkrankung auftretenden Vorkommnisse, wie auftretende Metastasen oder der Tod, wurden in Anzahl und Zeit evaluiert. Auch die Sicherheit der Enzymtherapie wurde analysiert.

Signs and symptoms	Group	n	Success		Odds ratio		95% CI	P-value
			n	%	Crude	Adjusted		
Gastrointestinal	Test	140	59	42	1.270	1.843	1.022–3.321	0.042
	Control	203	74	36				
Mental	Test	201	49	24	0.992	1.113	0.636–1.948	0.707
	Control	322	79	24				
Dyspnoeic	Test	52	16	31	2.222	3.105	0.972–9.918	0.056
	Control	60	10	17				
Headache	Test	50	25	50	2.400	1.568	0.652–3.773	0.315
	Control	85	25	29				
Tumour pain	Test	51	33	65	1.244	0.705	0.266–1.871	0.483
	Control	47	28	60				
Cachexia	Test	23	15	65	24.375	133.95	3.695–4855	0.008
	Control	14	1	7				
Skin reactions	Test	85	32	38	0.397	3.028	1.371–6.685	0.006
	Control	227	137	60				
Infections	Test	52	25	48	2.887	1.318	0.473–3.672	0.597
	Control	70	17	24				

Im Ergebnis zeigte sich, dass für alle Symptome, ausgenommen dem Tumorschmerz, die durchschnittliche Verbesserung in der Testgruppe größer war als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Der Arzt bescheinigte, dass 75% der Patienten der Testgruppe und 55% der Kontrollgruppe keine Anzeichen und Symptome der typischen krankheits- und therapiebedingte Nebenwirkungen zeigten. Eine signifikante

Reduktion Strahlen- und Chemotherapie bedingter Nebenwirkungen wurde bei der Testgruppe (74%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (55%) dokumentiert. Rezidiv-Häufigkeit und Metastasierung waren in der Testgruppe reduziert. Dies beweist den positiven Einfluss der oralen Enzyme in der Zeit der Studie, obwohl die Beobachtungszeit zu kurz war, um eindeutige Ergebnisse aufzuzeigen. In der gesamten Testgruppe wurden die Enzyme gut vertragen. Die Nebenwirkungen, die ausschließlich gastrointestinale Symptome waren, betragen 3,2%. Kritisch zu betrachten ist, dass diese Studie nicht randomisiert ist, was durch die große Anzahl der Kliniken und die unterschiedlichsten Behandlungsmethoden nicht möglich war.

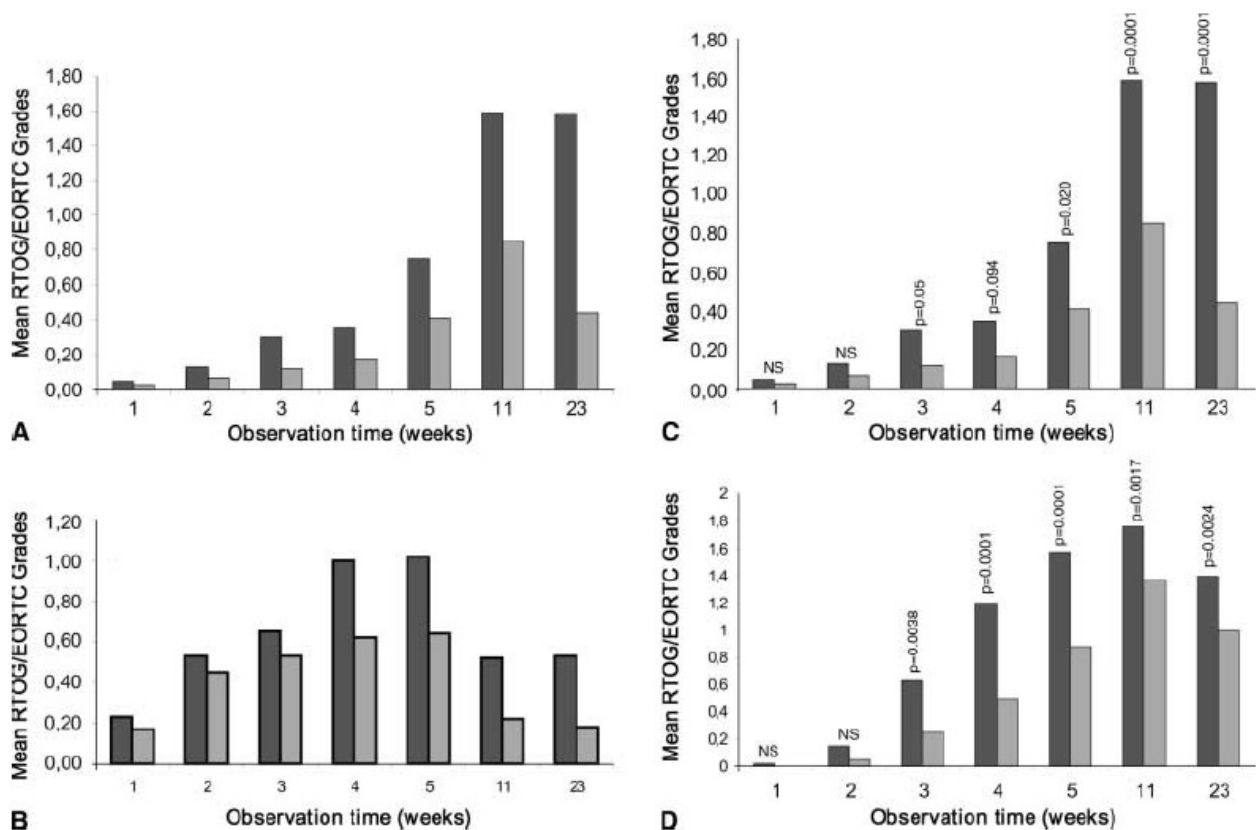
In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersuchten **Kasserroller et al.** (17) den Einfluss proteolytischer Enzyme auf das Ausmaß der Lymphödeme in den Armen und der Gewebsfibrose bei sekundären Lymphödempatienten nach axialer Lymphknotenentfernung bei Mamma-Karzinom. Lymphödeme sind eine chronische manchmal sehr progressiv verlaufende Erkrankung, die durch die Verletzung der Lymphgefäße bei chirurgischen Behandlungen oder Strahlentherapien entstehen. Der Goldstandard der Behandlung ist die CDT (komplexe physikalische Entstauungstherapie), welche Lymphdrainage, Krankengymnastik, Kompression und entsprechende Hautpflege beinhaltet. Alle Patientinnen erhielten diese und ein Teil bekam zusätzlich das Enzympräparat Wobenzym. Die Studie dauerte ein Jahr und 88 Patientinnen waren einbezogen. Das Hauptkriterium der Untersuchung war die Volumenreduzierung des beeinträchtigten Armes. Des Weiteren wurde der CRP Wert im Blut, die Hautfaltendicke als ein Parameter für fibrotische Veränderungen, die Spannung der Haut und die subjektive Meinung der Patientinnen und der Ärzte über den Behandlungserfolg einbezogen. Die Volumenmessungen fanden an den Tagen 1,9,19 und 45 statt, die CRP Messung an den Tagen 1 und 19. Die komplexe physikalische Entstauungstherapie wurde vom ersten bis zum zwanzigsten Tag angewandt. Danach erhielten die Patientinnen bis zum 45 Tag Bandagen der Kompressionsklasse 2. Die Tablettendosis betrug dreimal täglich fünf Tabletten über 6,5 Wochen. Abschließend stellte sich heraus, dass es keinen positiven Effekt des Präparates Wobenzym auf das Hauptkriterium der Volumenreduktion gab. Die Differenz in der Volumenreduktion zwischen den beiden Gruppen war unbedeutend. In der Diskussion der Studie stellt der Autor heraus, dass dieses Ergebnis

konträr dem empirische Wissen und seinen eigenen Erfahrungen steht. Er bemerkt, dass es nach seinem dafürhalten drei Gründe hierfür geben könne. Zum einen ist es möglich, dass die CDT so stark war, dass auch 6 Wochen danach keine zusätzlichen Effekte der Enzymtherapie erkennbar waren oder zum anderen der Zeitraum der Verlaufskontrolle zu kurz war. Die dritte Möglichkeit der Unwirksamkeit der Enzymtherapie hält er für ausgeschlossen. Dessen ungeachtet konnte gezeigt werden, dass die fibrotischen Veränderungen in der zweiten Hälfte der Behandlungsperiode in der Verumgruppe weitaus besser reduziert wurden und die inflammatorisch begründeten Parameter (Spannung und CRP-Wert) ein besseres Ergebnis zeigten. Die Reduktion entzündlichen Gewebes ist die Basis dafür, dass weniger Gewebsfibrose auftritt und dadurch weitere Entzündungen und Infektionen vermieden werden.

In einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie untersuchten **Prakash et al.** (18), ob eine Zusatzmedikation mit hydrolytischen Enzymen bei Patientinnen mit Gebärmutterhals-Krebs, welche eine Strahlentherapie bekamen, zu einer Verringerung der therapiebedingten Nebenwirkungen führen. Der Gebrauch des oralen Präparates Wobe-Mugos E, welches 100mg Papain, 40mg Trypsin und 40mg Chymotrypsin enthält wurde empfohlen und die Studie ausgeführt, um die Effektivität und Verträglichkeit der Enzymkombination zu testen. Gebärmutterhals-Krebs ist die zweithäufigste Tumorart bei Frauen. Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie ist die Standardbehandlung. Die Strahlentherapie ist sehr erfolgreich, allerdings können sehr starke Nebenwirkungen eine Unterbrechung oder gar einen Abbruch der Behandlung notwendig machen. Komplikationen sind hier meist ernsthafte Darmverengungen und Schäden an der Harnblase. Diese Unterbrechungen haben negative Auswirkungen auf die Kontrolle des Tumors und die Überlebensrate. Chemotherapie mit zytotoxischen Stoffen spielt ebenfalls eine Rolle, aber die heftigen Nebenwirkungen stellen einen limitierenden Faktor dar. Infektionen sind bei dieser Behandlung die häufigste Todesursache. In diese Studie wurden 120 Patientinnen einbezogen. Diese bekamen eine externe Strahlentherapie über 5 Wochen mit einer Stärke von 50Gy, gefolgt von einer intracervicalen Therapie über den gleichen Zeitraum mit einer Stärke von 20-30Gy. Die 60 Patientinnen der Testgruppe erhielten zusätzlich das Enzympräparat mit drei Tabletten viermal täglich. Sie begannen mit der Einnahme 7 Tage vor dem Beginn der Strahlentherapie und endeten 9 Wochen

nach dem Ende. Alle Patientinnen wurden wöchentlich für 5 Wochen und in einem weiteren Intervall von 6 Wochen und anschließend von 3 Monaten über die Strahlentherapie bezogenen Nebenwirkungen, entsprechend den Kriterien der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), befragt.

Side effect	Group	n	Mean	Standard deviation	Mean difference	95% CI	P value <sup>a</sup>
Urogenital	Control	60	1.38	0.56	0.45	0.20–0.70	<0.001
	Enzyme	60	0.93	0.52			
Gastrointestinal	Control	60	1.30	0.81	0.18	–0.078–0.44	0.12
	Enzyme	60	1.12	0.64			
Vaginal mucosa	Control	60	0.85	0.82	0.30	0.040–0.56	0.10
	Enzyme	60	0.55	0.62			
Skin	Control	60	1.68	0.87	0.72	0.41–1.02	<0.001
	Enzyme	60	0.97	0.82			
Haematological	Control	60	2.15	0.61	0.45	0.20–0.70	0.0016
	Enzyme	60	1.70	0.77			

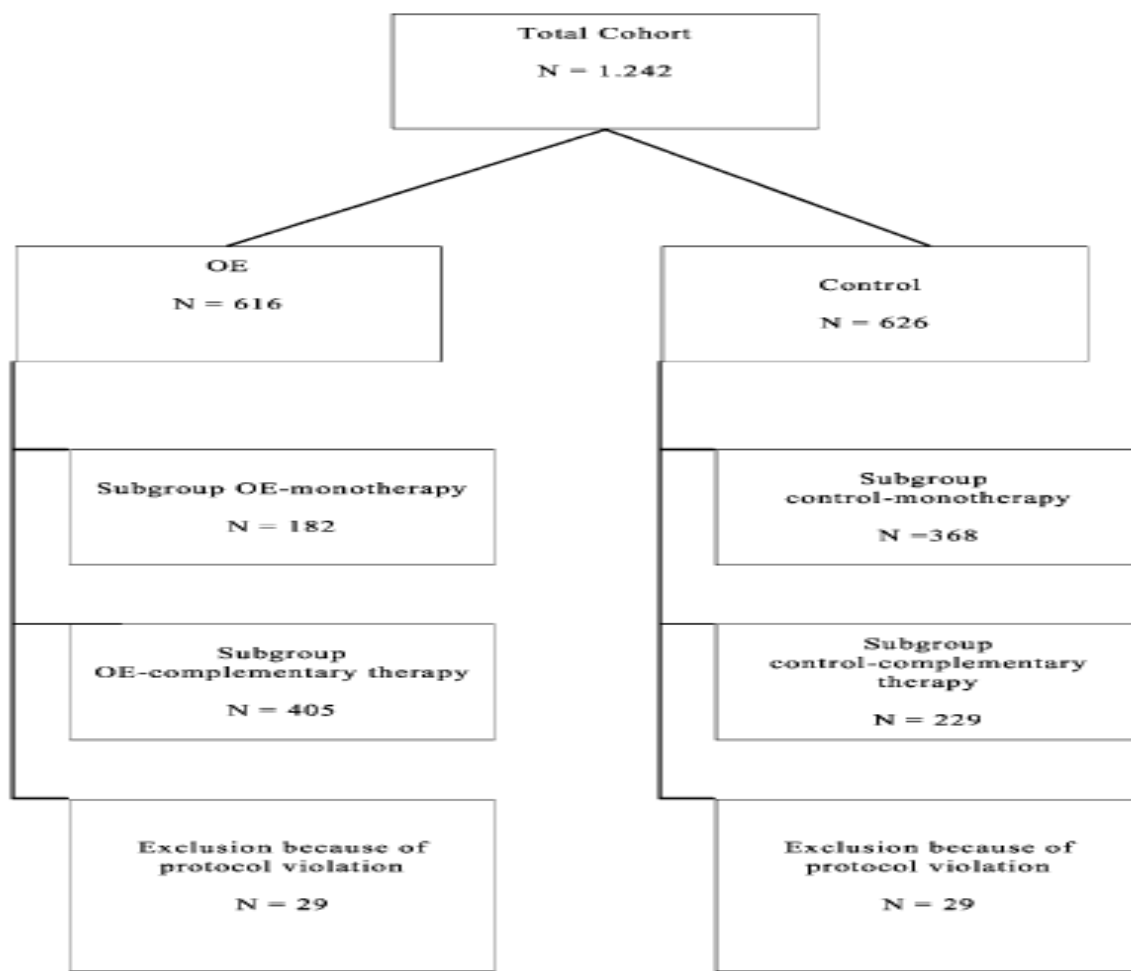


**Fig. 1** Mean scores for **A** urinogenitary symptoms, **B** gastrointestinal symptoms, **C** vaginal mucosal reactions, **D** skin reactions (EORTC/RTOG, grade 0–4) for the 5 weeks of radiation therapy, and at follow up (6 weeks and 3 months after end of radiation therapy). Patients receiving test drug (light bars), and controls (dark bars)

Die Studie zeigte, dass die maximalen strahlenbedingten Nebenwirkungen in der Testgruppe reduziert waren. Die Fläche unter der Kurve war signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Es traten signifikant weniger Urogenital-Symptome auf. Nur 10% der Testgruppe aber 38% der Kontrollgruppe zeigten gesteigerte schwerwiegende Miktionsstörungen. Keine Auffälligkeiten wie Beckenboden-Schmerzen und häufige Hämaturie wiesen 10 Patientinnen in der Testgruppe, jedoch nur eine in der Kontrollgruppe auf. Des Weiteren gab es in der Enzymgruppe fast kein Auftreten von Erythemen, während in der Kontrollgruppe 40% betroffen waren. Es hat sich nicht herausgestellt, dass die durchschnittliche Therapiezeit der Bestrahlungen in beiden Gruppen unterschiedlich war. Wohl aber gab es signifikante Unterschiede bei der Schwere der Nebenwirkungen, was eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität mit sich bringt.

Die Auswirkungen des gleichen Enzympräparates bei der Behandlung von Patienten mit Colorectal-Karzinom untersuchten **Tadeusz P. et al.** (19) in einer retropektiven Kohortenstudie mit Parallelgruppen. Das Colorectal-Karzinom ist die dritthäufigste Tumorerkrankung in der industrialisierten Welt und zeigt steigende Häufigkeit. Er ist gut behandelbar und oft heilbar, wenn er lokalisiert auftritt. Chirurgische Eingriffe sind die erste Wahl der Behandlung und es besteht eine Heilungschance bis zu 50%. Chemo- und Strahlentherapie komplettieren die Standard-Behandlung. Rückfälle jedoch sind das größte Problem und oft auch die Todesursache. Komplementäre Behandlungsformen spielen, begleitend zur Standard-Therapie, eine große Rolle und beinhalten Phytoextrakte, Antioxidantien, Vitamine, Spurenelemente und orale proteolytische Enzyme. Sie stellen keine Alternative zur Schulmedizin dar, sondern bieten nützliche Werkzeuge diese Therapieformen zu optimieren. In die Studie wurden 1242 Patienten aus 213 Kliniken einbezogen. 616 erhielten komplementäre Maßnahmen davon 182 ausschließlich orale Enzyme und 405 orale Enzyme und weitere Medikationen. In der Kontrollgruppe von 626 Teilnehmern bekamen 386 keine weiteren komplementären Maßnahmen, 229 andere. In beiden Gruppen mussten 29 Teilnehmer ausgeschlossen werden, da sie das Protokoll verletzten. 1162 Patienten unterzogen sich der Eingangsuntersuchung. 526 wurden mit Chemotherapie und 218 Strahlentherapeutisch behandelt.





Die mittlere Behandlungszeit betrug in der Enzymgruppe 9,2 Monate, in der Kontrollgruppe 6,1 Monate. Primäres Testkriterium für die Effizienz der Behandlung mit oralen proteolytischen Enzymen war die Auswirkung auf die vielfältigen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel, Magenschmerzen, Müdigkeit, Depressionen, Konzentrations-Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kurzatmigkeit bei Aktivität, Kopfschmerz, Tumorschmerz, Kachexie, Hautirritationen und Infektionen. Tumorbezogene Ereignisse wurden nach Anzahl und Zeit ausgewertet. Des Weiteren wurde die Sicherheit der Enzymtherapie analysiert und die Anzahl und Stärke der Nebenwirkungen, ihre Dauer und Behandlung in das Ergebnis mit einbezogen. Die normale Dosis des Enzympräparates waren zwei Tabletten dreimal täglich, es gab aber auch Patienten mit Hochdosen bis zu 40 Tabletten am Tag. Auch diese wurden ohne größere Probleme vertagen. Im Ergebnis stellte man eine signifikante Reduktion der krankheitsbedingten Symptome in der Patientengruppe fest, welche ausschließlich orale Enzyme erhielten. In der Gruppe mit weiteren komplementären Maßnahmen konnte kein zusätzlicher Erfolg

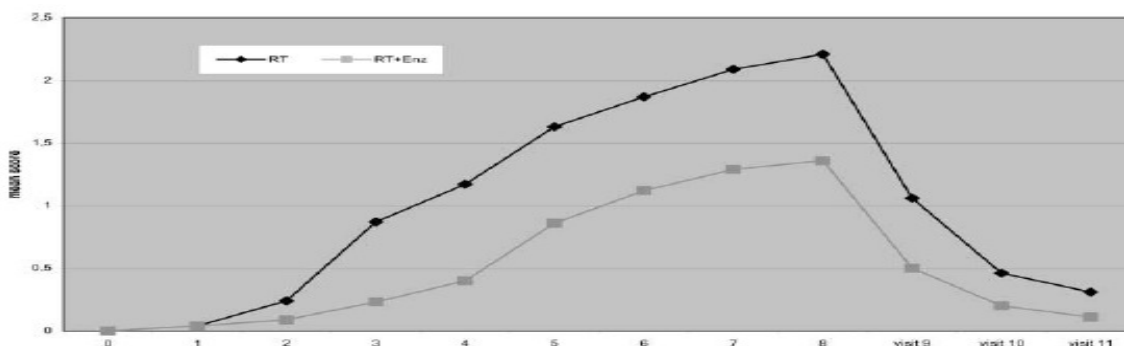
beobachtet werden. Eine Erklärung hierfür wäre, dass weiter komplementäre Medikationen einen ähnlichen Effekt haben wie proteolytische Enzyme und das deshalb eine zusätzliche Gabe keinen additiven Effekt bringt.

	Adverse events	
	OE group (n = 616)	Control group (n = 626)
Patients with adverse events		
Total	59 (9.5%)	151 (24.1%)
More than one event	20 (3.2%)	71 (11.3%)
Gastrointestinal system disorders	84	184
Skin and appendages disorders	3	57
CNS disorders	9	21
Respiratory disorders		2
Haematological toxicity		3
Cardiovascular disorders	4	1
Allergy		1
Pain	3	1
Coagulation disorders		3
General status reduced	1	4
Infections	1	4
Urogenital disorders	1	6
Immune status		1
Metabolic disorders		1
Others	2	7
Total	108	296

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie waren bei allen Patienten die orale Enzyme bekamen vermindert. Es gab keine Unterschiede in der Überlebensrate, was jedoch auch an der kurzen Studiendauer liegen kann. Wohl aber wurde ein Trend zur Lebensverlängerung, in der Gruppe die Enzyme und weitere komplementäre Maßnahmen erhielt, festgestellt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Behandlung mit oralen Enzymen bei Colorectal-Karzinom zu einer Verbesserung der Lebensqualität, durch die Reduktion der Nebenwirkungen der schulmedizinischen Behandlungsmethoden, führt.

Die Effektivität hydrolytischer Enzyme wurde von **Gjural et.al** (20) in einer prospektiven randomisierten Studie an Patienten mit malignen Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich getestet. Schädigungen durch die Strahlentherapie führen zu einer Mukositis, also Veränderungen mit Schwellung, Entzündung und Nekrose der Schleimhaut. Als besondere Risikofaktoren gelten das Rauchen sowie bereits vorliegende chronisch entzündliche Mundschleimhaut-Veränderungen aufgrund von Zahnprothesen. Begleitend dazu treten Appetitlosigkeit, heftige Schluckschmerzen und deutliche Gewichtsreduktion auf. Dies kann dazu führen, dass ein Kompromiss in der Intensität der Bestrahlungsdosen

gefunden werden muss oder die Therapie unterbrochen wird. Dies hat Folgen für die Überlebens- und Rezidiv-Rate. Auch Spätkomplikationen können sich daraus entwickeln. Es wurden schon viele therapeutische Interventionen getestet, welche die Nebenwirkungen senken und positiven Nutzen bringen sollten. Bis jetzt mit wenig Erfolg. Parallel zur der Wirkung auf das Epithel werden, auch Entzündungen in den Gefäßen beobachtet. Dies erklärt sich aus der Deregulation der Zytokine mit all ihren Konsequenzen. Man hoffte, dass die schmerzstillenden und entzündungshemmenden Effekte von Trypsin und Chymotrypsin, die bereits bei traumatischen Entzündungen beobachtet wurden, sich als positiv erweisen. In die Studie, die in 2 indischen Kliniken für Tumorthherapie stattfand, wurden 100 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Phase T3 und T4 einbezogen. Alle Teilnehmer erhielten eine standardisierte Behandlung mit Gammastrahlen mit einer täglichen Dosis von 2GY in 25-35 Anteilen über 6-7 Wochen. Zwei parallel gegenüberliegende Felder von 10x15 cm wurden dabei genutzt. Die Testgruppe erhielt dreimal täglich drei Tabletten des Enzympräparates Wobe-Mugos E beginnend 3 Tage vor dem Start der Bestrahlungen bis 5 Tage nach dem Abschluss der kompletten Therapie. Die Kontrollgruppe erhielt keine Placebos. Vor dem Start wurden nach einer kompletten Zahnuntersuchung die Patienten aufgefordert eine sehr ausgiebige Mundhygiene zu betreiben. Außer bei starken Schmerzen erhielten sie keine anti-inflammatorischen Medikamente. Die aufgetretenen therapiebegleitenden Nebenwirkungen wie Mukositis, Hautreaktionen und Schluckbeschwerden wurden bei jedem Besuch nach der Strahlentherapie nach RTOG/ EORTC Kriterien eingeteilt. Man stellte fest, dass die Schwere eben diese Nebenwirkungen in der Testgruppe signifikant geringer waren, als in der Kontrollgruppe und die Anzahl der Patienten die daran litten erheblich geringer waren.



**Fig. 1** Mean scores for mucositis (grade 0 = nil, grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe) for time during radiation therapy (weeks 1 to 8), and for time of recovery after end of radiation therapy (visit 9, 6-8 weeks; visit 10, 2-3 months; visit 11, 5-6 months, after end of radiation therapy)

Bei keinem Patienten der Testgruppe wurden Hautreaktionen vom Typ 4 (Hautablösungen) beobachtet. Diese Beobachtung beider Zentren ist statistisch signifikant. In der Kontrollgruppe gab es 11 dieser Fälle. Die Autoren bescheinigen, dass eine Kombination von Enzym- und Strahlentherapie möglich ist und gut vertragen wird. Es verringert sich nicht nur die Schwere der Nebenwirkungen, auch die Dauer der Beschwerden war geringer und die Dauer bis zum Ausbruch länger.

Eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie würde die Rolle der oralen Enzymtherapie als Standard-Co-Medikation bekräftigen.

Dieser nahmen sich **Dörr et al.** (21) an. In einer prospektiven randomisierten multizentrischen placebokontrollierten, dreifachblinden Phase III Studie mit parallelen Gruppen untersuchten sie die Wirksamkeit und Sicherheit von Wobe-Mucos E zur Verminderung früher Nebenwirkungen der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren, insbesondere der oralen Mukositis. Vier Therapiezentren rund um Dresden beteiligten sich daran. Eine Gruppe von 69 Patienten nahm teil. Die Tumore waren hauptsächlich auf den Mandeln (20,5%), im unteren Gaumenbereich (15,7%) oder der Zunge (35,7%) lokalisiert. Alle Patienten erhielten Strahlendosen über 40 Gy auf den Ort der Mundschleimhaut an der der Tumor lokalisiert war. Die Verum-Gruppe erhielt dreimal täglich vier Tabletten des Enzympräparates. Die Tabletten der Placebo-Gruppe sahen identisch aus. Das Präparat Wobe-Mucos E war gut verträglich. Für die maximale Mukositisausprägung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe. Der durchschnittliche Mukositis-Grad von Woche 1 - 6 war in der Placebo-Gruppe niedriger, bedingt durch ein früheres Einsetzen der Mukositis in der Wobe-Mucos E Gruppe. So konnte diese Studie keinen Effekt der komplementären Behandlung auf Nebenwirkungen der Strahlentherapie zeigen. Vor Allem in Bezug auf die strahleninduzierte frühe Mukositis enoralis konnte kein Vorteil festgestellt werden. Dem gegenüber steht die Studie der 100 Patienten in Indien in der eine signifikante Reduktion nachgewiesen wurde. Allerdings handelte es sich dabei um eine offene Studie ohne Placebo-Kontrolle. In der Studie von Dörr et al. gibt es jedoch keine Informationen zum Zahnstatus und der Mundhygiene der Teilnehmer. Dies könnte auch wesentlich zum Scheitern der Untersuchung beigetragen haben.

**Sakalova A. et al** (22) untersuchten den Effekt oraler Enzympräparate als additive Therapie bei Patienten mit multiplen Myelomen. Ein multiples Myelom ist eine unheilbare Krebserkrankung des Knochenmarks. Sie ist gekennzeichnet durch bösartige Vermehrung der Antikörper-produzierenden Zellen. Die entarteten B-Lymphozyten produzieren statt funktionsfähiger Antikörper so genannte Myelom-Proteine. Diese findet man im Blut und im Urin. Sie werden Bence-Jones- Proteine genannt. Mit dem Begriff multiples Myelom möchte man betonen, dass die zu Krebs entarteten Zellen an vielen Stellen im Knochenmark gefunden werden. Das Knochenmark ist das Gewebe innerhalb der großen Knochen des Körpers, welches Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten produziert. Krankheitssymptome entstehen entweder durch das bösartige Wachstum der B-Lymphozyten oder durch die Eigenschaften der Myelom-Proteine. Das Wachstum der Plasmazellen führt zu Knochenschmerzen, Knochenbrüchen bis hin zur Auflösung der Knochen. Im Blut ist ein Anstieg des gelösten Calciums aus den Knochen zu beobachten. Die Tumorzellen können die normalen Blutzellen verdrängen, so dass eine Anämie resultieren kann. Die im Übermaß produzierten Myelom-Proteine können durch Ablagerungen im Gewebe zu Funktionsstörungen vieler Organe, zu Nierenversagen und zur Beeinträchtigung der Durchblutung führen. Die Inzidenz des multiplen Myeloms liegt bei 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr. 14% aller hämatologischen Krebserkrankungen und 1% aller Tumorerkrankungen sind multiple Myelome. Myelome sprechen auf Chemotherapie an. Weitere Therapieansätze sind Medikamente, welche das Immunsystem beeinflussen, Medikamente welche die Knochenauflösung hemmen und die Knochenmarktransplantation. Nach dem Auftreten von Komplikationen, das bedeutet Patienten im Stadium III, beträgt die Lebenserwartung ohne Behandlung im Mittel 6 Monate, mit Chemotherapie 36 Monate und nach Knochenmarktransplantation 5 Jahre. Nach hochdosierter Chemotherapie und Auto-Antikörpertransplantation bleiben resistente Tumorzellen bestehen und nahezu alle Patienten erleiden einen Rückfall. Bei der Behandlung von multiplen Myelomen sind in den letzten Jahren grundlegende Veränderungen aufgetreten. Die Überlebenszeit, bei der Behandlung durch klassische Schulmedizin, von durchschnittlich 3-4 Jahren, ist enttäuschend. Derzeit gibt es viele Meinungen, dass Chemotherapie in Kombination mit Strahlen-, Immuntherapie und Knochenmarktransplantation, sowie weitere Behandlungsmethoden sich effektiver in der Rückbildung der Erkrankung auswirken und die durchschnittliche Überlebenszeit auf mehr als 5 Jahre verlängern kann. Auf Grund der Morbidität und Mortalität im ersten Jahr nach

einer Knochenmarkstransplantation (50%) können keine klinischen Studien der Ethikkommission vorgeschlagen werden. Ein weiteres schwerwiegendes Problem ist, dass viele Patienten nach intensiver Behandlung und Transplantation Rezidive entwickeln und Chemotherapie benötigen. Für eine effektive Lebensverlängerung ist eine Kombination von Chemo- und immunmodulierender Therapie nötig. Um den Effekt der oralen proteolytischen Enzyme zu bewerten, wurden in der Studie diese sechs Monate begleitend zur Standard-Therapie gegeben. 265 Patienten mit multiplen Myelomen der Klasse I - III waren einbezogen. In der Kontrollgruppe waren 99 Patienten, welche eine Chemotherapie mit oder ohne orale Enzyme für weniger als 6 Monate erhielten.

Multiple myeloma patients	Number	%
Patient-data collected	333	100
Therapy		
No therapy	39	11.7
OE only	29	8.7
Chemotherapy ± OE	265	79.6
Patients analyzed	265	100
Per protocol (OE > 6 months)		
Chemotherapy + OE	166	62.6
Chemotherapy	99	37.4
Intent-to-treat (OE > 0 months)		
Chemotherapy + OE	180	67.9
Chemotherapy	85	32.1

In der Testgruppe erhielten 166 Patienten Chemotherapie plus orale Enzymtherapie für mehr als 6 Monate. Die mittlere Kontrollzeit für die Stadien I, II, III in der Enzymgruppe waren 61, 37 und 46,5 Monate, in der Kontrollgruppe 33, 51,5 und 31,5 Monate. Das Hauptkriterium der Studie war die krankheitsbezogene Überlebensrate. Weitere Kriterien waren Therapieerfolg, Dauer des Erfolges und Stärke der auftretenden Nebenwirkungen. Es wurde festgestellt, dass in der Testgruppe der Anteil der Patienten, die eine teilweise oder komplette Rückbildung oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichten signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wurde bei allen drei Krankheitsstadien beobachtet. Bei den Patienten Stadium III gab es in der Testgruppe nur 3,7% Non-Responder, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 38,9%. Der Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung war bei Stadium II und III in der Testgruppe signifikant länger. Überdurchschnittliche Werte ließen sich bei Patienten im Krankheitsstadium III erkennen mit 37,3 : 11,6 Monaten in der Kontrollgruppe. Während des Beobachtungszeitraumes von 41 Monaten gab es in der Kontrollgruppe 28

krankheitsbedingte Todesfälle. Dies entspricht einer Rate von 28,3%. Darunter waren 18 Patienten in Stadium III, 9 in Stadium II und einer in Stadium I. In der Testgruppe waren 27 Todesfälle (16,3%) zu verzeichnen, 21 in Stadium III und 6 in Stadium II. Die statistische Auswertung ergab eine durchschnittliche krankheitsbedingte Überlebenszeit von 47 Monaten in der Kontrollgruppe und 83 Monate in der Testgruppe. Dies bedeutet einen Gewinn von 3 Jahren Lebenszeit. Der Überwachungszeitraum war nicht lang genug, um die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten im Stadium I und II zu ermitteln.

	OE-group				Control group				P (Logrank)
	n	Deaths related to MM	Median survival (months)	95% CI	n	Deaths related to MM	Median survival (months)	95% CI	
OE > 0 Months (intent-to treat)									
Stages I-III	181	31	-	-	84	24	-	-	0.0051
Stage I	20	0	-	-	10	1	-	-	0.1573
Stage II	98	6	-	-	47	9	-	-	0.1217
Stage III	63	25	83	55-112	27	14	49	44-55	0.0342
OE > 6 Months (per protocol)									
Stages I-III	166	27	-	-	99	28	-	-	0.0003
Stage I	19	0	-	-	11	1	-	-	0.1888
Stage II	93	6	-	-	52	9	-	-	0.1493
Stage III	54	21	83	50-117	36	18	47	32-62	0.0014

Die beobachteten Nebenwirkungen der Therapie mit oralen Enzymen waren gastrointestinaler Art. Sie wurden als mild bis moderat beschrieben.

## **8. Diskussion der Ergebnisse**

### **8.1. Aussagekraft von Beobachtungsstudien**

Ein Arzneimittel wird in der Behandlung als wirksam eingestuft, wenn viele Patienten durch die Einnahme genesen oder eine Verbesserung der Symptome verspüren. Um den therapeutischen Effekt beweisen zu können, benötigt man eine repräsentative Patientengruppe, welche das Medikament erhalten hat, verglichen mit einer Patientengruppe welche eine andere Therapie oder ein Placebo bekam. Die Erfolge der Behandlungen werden dann gegenübergestellt. Der Goldstandard sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCT). Randomisierung besagt, dass die Zuordnung zur Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip erfolgt, damit die Einflussnahme des Arztes auf die Behandlung und damit auf die Studienergebnisse ausgeschlossen wird und eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekanntem Einflussfaktoren auf die Probanden sichergestellt ist. Kontrolliert heißt die Studie, weil die Ergebnisse der Testgruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden. Bei neuen Arzneimitteln ist die RCT, die einzig brauchbare Methode deren Wirksamkeit zu beweisen.

Ist im Gegensatz dazu ein Medikament lange Jahre auf dem Markt, ohne dass die therapeutische Wirkung durch RCT bewiesen wurde, ist es erstrebenswert das gesamte Wissen über die Effekte, die sich durch die Einnahme gezeigt haben, herauszustellen und zu sichern. Beobachtungsstudien sind gültige Methoden (13), um die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Arzneimittel unter Beweis zu stellen und werden von der europäischen Arzneimittelkommission anerkannt. Grundlegende Anforderung an Beobachtungsstudien ist, dass die Studiendaten einen gesicherten Vergleich der beobachteten Ergebnisse mit dem Medikament und ohne oder einer anderen Behandlungsform erlauben. Der Begriff „retroaktive Studie“ wurde von AR Feinstein (14) eingeführt, um die Art der Datenbeschaffung (welche retroaktiv oder proaktiv sein kann) von der Art der Behandlung abzugrenzen (retrospektiv oder prospektiv). Welche Methode auch verwendet wird, das Ergebnis der Studie hängt immer von der Qualität der Daten und ihrer Beschaffung ab. Retroaktive Studien sind besonders geeignet, um die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die bereits seit langem auf dem Markt sind, zu beweisen.



## **8.2. Problemstellung in Multicenterstudien**

Eine Multi-Center-Studie ist eine klinische Studie, die in mehreren klinischen Zentren (z.B. in verschiedenen Krankenhäusern) von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wird. Da hier mehrere Untersucher in die Prüfung involviert sind, hat eine Multi-Center-Studie eine höhere wissenschaftliche Aussagekraft als eine Single-Center-Studie. Problematisch ist es jedoch, dass methodische Mängel schwer aufzudecken sind. In den vorliegenden Studien wurden über 200 Kliniken einbezogen und es ist nicht klar, ob bei der Durchführung immer die methodischen Anforderungen des Studiendesigns erfüllt wurden. Auch können die Ergebnisse durch Zentrumseffekte verzerrt werden. Durch die unterschiedlichen schulmedizinischen Behandlungsmethoden der Kliniken und verschiedenster, möglicher adjuvanter Therapien, die teilweise gestattet wurden, können die Enzyeffekte teilweise nur vage nachgewiesen werden. Auch können sich Probleme ergeben, wenn verschiedene Datenquellen in einem Pool integriert werden sollen. Die Kontrolle der Qualität von Hard- und Software der verschiedenen Zentren ist deshalb von enormer Bedeutung. Aussagen über diese Punkte liegen in den bearbeiteten Studien nicht vor.

## **8.3. Problematik der Beobachtungszeiträume von Studien**

Im Rahmen einer Kohortenstudie wird eine große Anzahl von Patienten, über einen langen Zeitraum hinweg kontinuierlich beobachtet. Diese Patienten werden, unter Beachtung fest definierter Einschlusskriterien, als Stichprobe aus einer Grundgesamtheit (Population) von Patienten ausgewählt.

Kohortenstudien beobachten meist von Anfang an einen umfangreichen Satz von Variablen, um bis dahin möglicherweise unerkannte Einflussfaktoren (Expositionen) zu identifizieren, deren Bedeutung sich erst durch eine lange Beobachtungszeit zeigen lässt. Diese können etwa die Entwicklung von Langzeitnebenwirkungen sein oder Erkrankungen, die erst in einem späten Stadium des Krankheitsverlaufs, unter bestimmten Bedingungen auftreten. Besonders wichtig sind Kohortenstudien zur Erforschung seltener Ereignisse, die bei kürzerer Beobachtung einer kleineren Gruppe von Personen z.T. nicht bemerkt werden.

Das Design einer Kohorte unterscheidet sich damit deutlich von einem anderen Studientyp, der in der Medizin häufig angewandt wird, der klinischen Studie. Ziel einer klinischen Studie ist es, den Einfluss von bereits im Vorfeld definierten Faktoren auf ein bestimmtes Ereignis zu bestimmen. Ein solches Ereignis kann beispielsweise das therapeutische Ansprechen oder das Entwickeln, von im Vorfeld festgelegten Nebenwirkungen sein. Bei einer klinischen Studie sind bereits zu Beginn der Studie alle interessierenden Ereignisse und die zu messenden Einflussfaktoren festgelegt und werden nicht mehr geändert. Ereignisse, die nicht von Beginn an für die Analyse vorgesehen waren, können daher bei einer klinischen Studie nicht weiter berücksichtigt werden. Zudem ist der Beobachtungszeitraum, nachdem die Beobachtung abgeschlossen wird, deutlich kürzer; häufig etwa 12, 24 oder 36 Monate. Der Beobachtungszeitraum für eine Kohortenstudie endet idealer Weise nie. In den vorliegenden Studien sind die Beobachtungszeiträume jedoch oft zu kurz, um alle Effekte der Enzymtherapie, vor allem in den Krankheitsstadien I und II nachzuweisen. Ein Trend zur Lebensverlängerung wurde oft festgestellt, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit gezeigt werden.

#### **8.4. Einnahmenvorschriften für orale proteolytische Enzyme**

Auf Grund der in Punkt 5.1. beschriebenen Pharmakokinetik der Enzyme ist es wichtig, dass die Präparate immer im nüchternen Zustand entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden müssen, um eine optimale Resorption zu gewährleisten. In keiner der vorliegenden Studien wurden definierte Einnahmezeitpunkte beschrieben. Es ist durchaus möglich, dass unterschiedliche Ergebnisse gleicher Studiendesigns aus dem nicht korrekten Einnahmeverhalten resultieren. Es wäre wünschenswert, wenn diesem wichtigen Punkt mehr Gewicht zu Teil werden würde.

## **8.5. Aktueller wissenschaftlicher Forschungsstand**

Verschiedene aktuelle in-vitro Studien, die auf Grund der hiesigen Fragestellung nicht in die Analyse aufgenommen werden können, zeigen, dass proteolytische Enzyme einen anti-tumoralen Effekt aufweisen, die Bildung von Metastasen vermindern und dass Dendritische Zellen in Anwesenheit von Poly-Enzympräparaten eine Reifung durchleben (25, 26, 27). Dieser Effekt führt zu einer Stärkung des Immunsystems, da es sich hierbei um die stärksten antigenpräsentierenden Zellen in menschlichen Körper handelt.

Die positiven Wirkweisen proteolytischer Enzyme gehen, in den hier betrachteten in-vitro Studien, weit über die in klinischen Studien belegten Erfolge hinaus.

Derartige Forschungsergebnisse lassen für die Zukunft auf weitere, bahnbrechende Erfolge in der Komplementär-onkologie hoffen.

Betrachtet man abschließend die Ergebnisse der Studienanalyse, so ist es absolut wünschenswert, die positiven Ansätze in angepassten Studiendesigns weiter zu erforschen.

## **9. Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit unterstützt die These, dass durch den Einsatz proteolytischer Enzyme als komplementär-onkologische Maßnahme die Nebenwirkungen der schulmedizinischen Standardtherapie reduziert und der Krankheitsverlauf sowie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst werden kann.

Mit steigendem Wissen über die Wirkung des Immunsystems bei der Abwehr maligner Erkrankungen und den teilweise unbefriedigenden Ergebnissen der klassischen Behandlungsmethoden, wie Chemo- und Strahlentherapie, hat sich die Forschung auf biologische und immuntherapeutische Ansätze fokussiert. Erkenntnisse über die unterschiedlichen Funktionen der Zytokine und ihrer Rezeptoren gaben Grund zur Hoffnung, dass die Gabe von Zytokinen als Interleukin-2, Interferon  $\alpha$  oder TNF $\alpha$  erfolgreich Makrophagen, dendritische Zellen und lymphatische Killerzellen in ihrem Kampf gegen die Tumorzelle unterstützen. In der Praxis hat sich der Erfolg dieser Methoden als begrenzt herausgestellt. Nur wenige Patienten mit malignen Tumoren sprachen auf die Behandlung mit Interleukin-2, welches die Proliferation der lymphatisch aktiven Killerzellen stimulieren soll, an. Indessen traten gegenteilige Effekte, wie gesteigerte Häufigkeit von Fieber und Schmerzen auf (23). Auch in vitro Versuche haben sich nicht als so effektiv herausgestellt, wie man hoffte. Der Grund für dieses Phänomen könnte das immunsuppressive Zytokin TGF- $\beta$  sein, welches von Interleukin-2 stimulierten lymphatisch aktiven Killerzellen und tumorassoziierten Makrophagen produziert wird (24). Auch TNF $\alpha$ , ein von Monozyten und Makrophagen synthetisiertes Zytokin hat die Eigenschaft Tumorzellen zu vernichten. Behandlungen mit TNF $\alpha$  waren ebenfalls nicht erfolgreich, auf Grund seiner sehr kurzen Halbwertszeit im Organismus und der Tatsache, dass das Zytokin TGF- $\beta$  die Wirkung von TNF $\alpha$  hemmt. Der Hauptgrund der Unfähigkeit des Organismus Tumorzellen zu zerstören liegt in der Immunsuppression. Tumor-induzierte Immunsuppression ist eine der wenigen Mechanismen, durch welche Tumorzellen der Immunologischen Erkennung entgehen können. Der Tumor selbst ist fähig eine Art von Zytokinen auszuschütten, welche unter anderem TGF- $\beta$  und Interleukin-10 enthalten. Diese zeigen direkte oder indirekte Effekte auf die Zellen des Immunsystems. Daraus resultieren immunsuppressive und weitere schädliche Wirkungen, die Tumorerkrankungen hervorrufen. Der Zusammenhang zwischen Immunsuppression und TGF- $\beta$

Überproduktion bei Tumorpatienten und die heilsamen Effekte der oralen proteolytischen Enzyme wurde hier diskutiert. TGF- $\beta$  einer der größten immunsuppressiven Faktoren spielt nicht nur eine Rolle im Wachstum und in der Differenzierung der Zelle, es steigert auch die Synthese von mRNA durch Stimulation eines eigenen Katalysators. Hierdurch kann es zu Überproduktion kommen und Fibrose und Krebs können entstehen. Auch zieht TGF- $\beta$  durch Chemotaxis lymphatisch aktiven Killerzellen an und blockiert sie in ihrer Aktivität. Studien zeigten (11,12) dass orale proteolytische Enzyme die Serum TGF- $\beta$  Spiegel bei Patienten mit erhöhter Konzentration signifikant senken. Dies geschieht, indem das  $\alpha_2$ -Makroglobulin durch die proteolytischen Enzyme von der Slow- in die aktivierte Fast-Form umgewandelt wird und dann mit hoher Affinität TGF- $\beta$  irreversibel bindet. Dieser Komplex kann schnell durch Endozytose beseitigt werden. Es zeigt sich also, dass proteolytische Enzyme regulierend eingreifen. In klinisch relevanten Kohortenstudien bei Tumorpatienten wurde die komplementäre Enzymtherapie mit oraler Gabe proteolytischer Enzymen, wie Bromelain oder einer Mischung aus Trypsin, Chymotrypsin und Papain, durchgeführt. Es wurden immunologische, antiinflammatorische, tumor- und metastasenhemmende Reaktionen beobachtet. Des Weiteren konnten tumor- und therapieinduzierte Beschwerden der Patienten, wie Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit, Gewichtsverlust ect. verringert und damit die Lebensqualität verbessert werden. Eine Studie zur Behandlung multipler Myelome (22) wies gar eine Verlängerung der Lebenszeit nach. Dies hat dazu geführt, dass die FDA (amerikanische Zulassungsbehörde) 1999 dem Präparat Wobe-Mugos E einen Orphan-Drug-Status für diese Indikation gewährt hat. Gezeigt werden konnte ebenfalls, dass die Nebenwirkungen der schulmedizinischen Behandlungsmethoden wie Operation, Chemo- und Strahlentherapie weniger stark ausfallen und somit Therapieabbrüche oder -unterbrechungen seltener waren. Auch dies führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Therapie mit oralen proteolytischen Enzymen ist eine sehr sichere und nebenwirkungsarme komplementäre Maßnahme. Die Kosten fallen zudem vergleichsweise gering aus. Daher ist es in Anbetracht der relativ dünnen Studienlage wünschenswert, dass weitere Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden, um die wissenschaftliche Akzeptanz dieser Therapiemaßnahme zu festigen.

## 10. Studienliste

- (1) Rokitansky, Ottokar (1972). Zur Enzymtherapie maligner Tumoren. Ärztliche Praxis, 89, 4315.
- (2) Rokitansky, Ottokar (1983). Brustkrebs - Hilft nur die Radikaloperation? Apothekerjournal, 10, 56 - 62 TGF- $\beta$
- (3) Rokitansky, Ottokar (1980). Die operative Behandlung des Mamma-Carcinoms mit adjuvanter Enzymtherapie. Dr. Med, 1-2, 16 - 24
- (4) Gardner MLG. A review of current knowledge of gastrointestinal absorption of intact proteins including medical preparations of proteolytic enzymes. Gardner MLG, Steffens KJ ( Hrsg) Absorption of orally administered Enzymes. Berlin: Springer Verlag 1995
- (5) Kolac C, Streichhahn P, Lehr CM. Oral Bioavailability of Proteolytic Enzymes. Eur. J. Pharm. Biopharm 1996; 42 (4): 222-232
- (6) Seifert J, Ganser R, Brendel W. Absorption of an proteolytic enzyme originating from plants out of the gastrointestinal tract into blood and lymph of rats. Z Gastroenterol 1979; 17: 1-8
- (7) Steffen C, Menzel J. Basic studys on enzyme therapy of immune complex diseases. Wien Klin Wochenschr 1985; 97: 376-385
- (8) van Schaik W, Kleine MW. Serum Hydrolytic Activity and oral Enzyme Therapy. Eur J Inf Immunol Dis 1996; Supplement: 30-38
- (9) Castell JV. Intestinal absorption of undegraded Bromelain in humans. Gardner MLG, Steffens KJ ( Hrsg) Absorption of orally administered Enzymes. Berlin: Springer Verlag 1995
- (10) Birkenmeier G, Stigbrand T. Produktion of conformation-specific monoclonal antibodies against alpha2-macroglobulin in their use for quantitation of total and transformed alpha2-macroglobulin in human blood. J Immunol Methods 1993 162(1): 59-67
- (11) Lauer D, Müller R, Cott C, Otto A, Naumann M, Birkenmeier G. Modulation of growth factor binding properties of alpha2-macroglobulin by enzyme therapy. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S4-9
- (12) Desser L, Holomanova D, Zavadova E, Pavelka K, Mohr T, Herbacek I. Oral therapy with proteolytic enzymes decreases excessive TGF- $\beta$  levels in human blood. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S10-15

- (13) European Commission (1999) Directive 1999/83/EC of 8 September 1999. Official Journal L 243/9: 9-11
- (14) Feinstein AR (1985) Clinical epidemiology. Saunders, Philadelphia
- (15) Rokitansky O, Stauder G, Streichhan P. Enzymtherapie als prä- oder postoperatives Adjuvans bei der Behandlung von Brustkrebs. Dtsch.Zschr. Onkol. 1993; 25, 5: S130-136
- (16) Beuth J, Ost B, Pakdaman A, Rethfeld E, Bock P, Hanisch J, Schneider B. impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast cancer patients - results of an epidemiological multicentre retrospective cohort study. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S45-54
- (17) Kasseroller R, Wenning HG. Efficacy and tolerability of proteolytic enzymes as an antiinflammatory agent in lymphödema after axillary dissection due to mammary cancer. Eur.Journal of lymphology 2002-2003; V10 Nr.37-38: S18-26
- (18) Prakash S, Dale CP, Tamhankar DG, Gautam V, Daftary. Co-medication with hydrolytic enzymes therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S29-34
- (19) Tadeuz P, Kulig J, Hanisch J, Bock PR. Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers - an epidemiological retrospective cohort study. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S55-63
- (20) Maalok S, Gujral, Pravas M, Patnaik, Rashmi Kaul, Hemen K, Parikh, Christian Conradt, Chetan P, Tamhankar, Gautam V, Daftary. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S 23.28
- (21) Dörr W, Herrmann T on Behalf of the Study Group. Efficacy of Wobe-Mugos E for Reduction of Oral Mucositis after Radiotherapy. Strahlenther Onkol 2007; Nr3: 121-127
- (22) Sakalova A, Bock PR, Dedik L, Hanisch J, Schiess W, Gazova S, Chabronova I, Holomanova D, Mistrik M, Hrubisko M. Retrospective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47 Suppl: S38-44
- (23) Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. JAMA 1994; 271 (12): 907

- (24) Nelson BJ et al. Interleukin-2 suppresses activated macrophage intracellular killing activity by inducing macrophages to secrete TGF- $\beta$ . *J. Leukoc. Biol.* 1194; 55 (1): 81
- (25) Wald M, Olejar T, Sebkova V, Zadinova M, Boubelik M, Pouckova P. Mixture of trypsin, chymotrypsin and papain survival time of C57Bl6 mice with synergistic melanoma B16. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47 Suppl: S 16-22
- (26) Zavadova E, Savary CA, Templin S, Verschrägen CF, Freedman RS, Tanaka K, Sonoo H. Maturation of dendritic cells from ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: S 289-296
- (27) Carla A. Guimarães-Ferreira, Elaine G. Rodrigues, Renato A. Mortara, Hamilton Cabral, Fabiana A. Serrano, Ricardo Ribeiro-dos-Santos, Luiz R. Travassos. Antitumor Effects In Vitro and In Vivo Mechanisms of Protection against Melanoma B16F10-Nex2 Cells By Fastuosain, a Cysteine Proteinase from *Bromelia fastuosa*. *Neoplasia*. Vol. 9, No. 9, September 2007: S. 723-733



## 11. Literaturverzeichnis

- 1) F. Klaschka: Neue Perspektiven in der Tumorthherapie; Immunologische Konzepte für Klinik und Praxis, Kombinierte Krebstherapie. Forum-Medizin Verlagsgesellschaft mbH, 1996
- 2) A. Anders-von Ahlften, W.-D. Bessing, Mitarbeit von B. Moos: Enzymtherapie bei Krebs, Patienten-Begleiter. Aesopus-Verlag, 1993
- 3) W. Wrba, M.-W. Kleine, K. Miehke, F.-W. Dittmar, R.E. Weissenbacher: Systemische Enzymtherapie, Aktueller Stand und Fortschritte. M MV, Medizin-Verlag München, 1996
- 4) Max Wolf, Karl Ransberger: Enzymtherapie. Wilhelm Maudrich Verlag Wien 1970
- 5) Zweites Russisches Symposium St. Petersburg: Congress-Report, Systemische Enzymtherapie, Ergebnisse klinischer Studien. Forum-Medizin Verlagsgesellschaft mbH, 1999
- 6) Medizinische Enzym-Forschungsgesellschaft e.V. (M.E.F.): Naturheilkundliche Behandlungsmethoden, akute und chronische Entzündungen sowie Entstehung von Tumoren, Stellenwert der Enzymtherapie. Forum-Medizin Verlagsgesellschaft mbH, 1996
- 7) K.S. Zänker (Gast-Herausgeber): Cancer, Chemotherapy and Pharmacology, Vom Nutzen der systemischen Enzymtherapie in der Onkologie, Ausgewählte Beiträge onkologischer Symposien. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002
- 8) Josef Beuth: Deutsche Zeitschrift für Onkologie, Proteolytische Enzyme in der Onkologie. Haug, 2003
- 9) Josef Beuth: Grundlagen der Komplementäronkologie, Theorie und Praxis. Hippokrates Verlag Stuttgart, 2002
- 10) Mucos Pharma GmbH: Enzymkombinationpräparate, Basisbroschüre zur Systemischen Enzymtherapie. Mucos Pharma GmbH, 1996
- 11) Gerhard Leibold: Gesund bleiben-gesund werden durch Enzyme. Falken Verlag GmbH, 1983

- 12) Helga Vollmer: Enzyme für die Frau, Wie sie helfen, heilen und wirken. Verlag Gesundheit, 1995
- 13) Wrba, Heinrich, Pecher: Enzyme Wirkstoffe der Zukunft, Mit der Enzymtherapie das Immunsystem stärken, Entzündungen, Rheuma, Viruserkrankungen, Krebs. Ecomed Verlagsgesellschaft, 1998
- 14) Inderst R.: Systemische Enzymtherapie. Apoth. Journal, 1992, 52
- 15) Vinzenz K. : Ödembehandlung bei zahnchirurgischen Eingriffen mit hydrolytischen Enzymen. Die Quintessenz 7, 1991, 1053
- 16) Baumüller M: XXIV FMS World Congress of Sport Medicine - Symposium Enzyme Therapie in Sport Injuries May 29, 1990
- 17) Inderst R., Enzymtherapie bei Gefäßverkalkungen. Allgemeinmedizin 19, 1990
- 18) Mörl H., Therapie und Prophylaxe des postthrombotischen Syndroms mit Wobenzym. Medizinische Enzym-Forschungsgesellschaft e.V. (ed.:) Systemische Enzymtherapie, 17. Arbeitstagung Wien, 1991
- 19) Ahumada R., Streichhan P., Stauder G.: Ätiopathologie und Therapie des Zosters. Natur- und Ganzheitsmedizin, 1991
- 20) Jäger, H: Hydrolytische Enzyme in der Therapie der HIV Erkrankung. Zeitschrift Allgemeinmedizin 19, 1990
- 21) Leskovar P.: AIDS: Neuartige Therapiekonzepte. Dtsche. Zeitschr. Onkol., 1990
- 22) Goebel K. M.: Enzymtherapie bei Spondylitis ankylosans. Medizinische Enzym-Forschungsgesellschaft e.V. (ed.:) Systemische Enzymtherapie, 17. Arbeitstagung Wien, 1991
- 23) Miehle K.: Enzymtherapie bei chronischer Polyarthrit. Der Kassenarzt, 1989
- 24) Uffelmann K., Vogler W., Fruth Ch.: Der Einsatz hydrolytischer Enzyme beim extraartikulären Rheumatismus. Allgemeinmedizin 19, 1990
- 25) Baumhackl U., Fordermair S.: Enzyme therapy in multiple sclerosis.

A preliminary report on a multicenter study. Allgemeinmedizin 19, 1990

- 26) Beaufort F.: Reduzierung von Strahlennebenwirkungen durch hydrolytische Enzyme. Therapeutiken 10, 1990
- 27) Larrick J.W.: Therapeutic enzymes for cancer, special presentation, biologic response modifiers symposium, Tulsa, Oklahoma, Oct. 1992
- 28) Stauder G., Beaufort F., Streichan P.: Strahlentherapeutische Nebenwirkungen bei Abdominalkrebspatienten und deren Reduktion durch hydrolytische Enzympräparate. Dtsch. Zeitschr. Onkol. 23, 1991
- 29) Miller W.: Quelle des Lebens, Enzyme wie sie wirken und helfen. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2007
- 30) Adam D., Prof. Dr.: Enzymtherapie, Deutsche Medizinische Wochenschrift 51/52, 133 Jahrgang 2008

## **12. Danksagung**

Die vorliegende Masterthese wurde unter der Betreuung von Herrn Doz. Dr. Schön angefertigt.

Ich möchte mich auf diesem Wege für seine Unterstützung bei der Erstellung der Masterthese, sowie für seine äußerst lehrreichen Vorlesungen bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Universitätsbibliothek, für die freundliche und kompetente Unterstützung.

Meinem Mann danke ich für die Unterstützung während des gesamten Studiums und bei der formalen Gestaltung der Arbeit.