



Allgemeines Krankenhaus
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Tel +43 1 40400 2980
Fax +43 1 40400 2998
e-mail: Klin-Pharmakologie@univie.ac.at
DVR: 0686751

Herrn
Ministerialrat Dr. W. Michtner
Bundesministerium für Arbeit,
Gesundheit und Soziales
Gruppe VIII/A
Stubenring 1
1010 Wien

Betrifft: Sachverständigen-Gutachten-UKRAIN

Bezug: GZ 207.880/0-VIII/A/4/97

Sehr geehrter Herr Ministerialrat Dr. Michtner!

Durch Bescheid vom 1. September 1997 wurde ich zum nichtamtlichen Sachverständigen im Verfahren betreffend die Zulassung von „UKRAIN“ als Arzneispezialität bestellt. Im Begleitschreiben des BMAGS vom 29.08.97 wurde festgehalten, daß ich in meinem Gutachten zur Frage der „Wirksamkeit des Ukrain“ Stellung nehmen möge.

Diese Frage darf ich wie folgt beantworten:

1. Allgemeine Bemerkungen zum Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln

Nach heutigem Stand der medizinischen Wissenschaft wird von einem Arzneimittel unter anderem ein sogenannter „klinischer Wirksamkeitsnachweis“ verlangt, bevor es als Arzneispezialität in Verkehr gebracht werden darf.

Dieser Wirksamkeitsnachweis hat eine Reihe von Bedingungen zu erfüllen, welche dem fortschreitenden Stand des Wissens angepaßt werden. Im folgenden wird der heutige Stand der wesentlichen Bedingungen kurz skizziert, um danach die vorliegenden Unterlagen für Ukrain im Lichte dieser Voraussetzungen zu diskutieren.

Allgemeine Voraussetzungen:

- 1.) Der **klinische** Wirksamkeitsnachweis kann – wie aus dem Namen abzuleiten ist – nur aus klinischen Beobachtungen, d.h. Studien an Patienten abgeleitet werden. Sog. „präklinische“ Untersuchungsergebnisse von Versuchen z.B. an (Tumor-) Zellkulturen oder Tieren können zwar von wissenschaftlichem Interesse sein,

gehen aber in die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit (d.h. Wirksamkeit beim Patienten) nicht ein. Im nachfolgenden Teil dieses Gutachtens werden präklinische Untersuchungsergebnisse daher auch nicht weiter berücksichtigt.

- 2.) Aus den klinischen Untersuchungsergebnissen muß ein Patienten-relevanter Nutzen abzuleiten sein. Dies bedeutet einen glaubhaften günstigen Effekt hinsichtlich Lebensverlängerung und/oder Verbesserung der Lebensqualität wie Schmerzlinderung, Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Beweglichkeit, etc. Eine Wirkung (selbst wenn sie glaubhaft nachgewiesen werden kann) auf Laborparameter, EKG, Tumorzellbild im Mikroskop, etc. bedeutet nicht notwendigerweise einen Patientennutzen. Dafür gibt es in der jüngeren Geschichte der Pharmakotherapie zahlreiche Beispiele. Derartige „günstige“ Arzneimittelwirkungen auf Laborparameter können durchaus eine ethische Rechtfertigung für die Durchführung weiterer Studien an Patienten darstellen, bedeuten für sich alleine jedoch noch keinen Wirksamkeitsnachweis.

Methodische Voraussetzungen:

- 3.) Der klinische Wirksamkeitsnachweis ist durch klinische **Studien** zu belegen. Derartige Studien müssen prospektiv sein, d.h. es muß eine klare Studienplanung vor Beginn der Beobachtungen an Patienten vorliegen, dies erfolgt üblicherweise in Form eines schriftlichen Prüfprotokolles. In diesem Prüfprotokoll ist eine einheitliche Vorgangsweise für die Selektionierung von Patienten für die Studie, für die Verabreichung der Therapie (Dosierung, Häufigkeit der Verabreichung, etc.) und für die Evaluierung des Therapieerfolges bzw. allfälliger unerwünschter Wirkungen festzuschreiben. Dadurch soll gewährleistet werden, daß der Einfluß des Zufalles auf die Beobachtungen bzw. die Subjektivität des Patienten und des beurteilenden Arztes auf ein möglichstes Mindestmaß reduziert werden. Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, können die Beobachtungen als repräsentativ für ein bestimmtes Patientenkollektiv angesehen werden.

Soweit möglich werden heute **kontrollierte** Studien zur Erbringung des Wirksamkeitsnachweises gefordert. Darunter versteht man, daß zwei vergleichbare Gruppen von Patienten unterschiedlich behandelt werden: die eine Gruppe erhält das zu evaluierende Arzneimittel (in diesem Fall z.B. Ukrain), die andere, „Kontrollgruppe“ wird üblicherweise mit einer etablierten Therapie (in diesem Fall etwa mit konventioneller Chemotherapie) oder (soweit ethisch vertretbar) mit Placebo behandelt. Der Vergleich zweier Behandlungsgruppen ermöglicht eine quantitative Aussage z.B. über den lebensverlängernden Effekt einer neuen Therapie im Vergleich zu einer etablierten. Derartige kontrollierte Studien werden üblicherweise **randomisiert** durchgeführt, dies bedeutet, daß die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip und ohne Einflußmöglichkeit des behandelnden und evaluierenden Arztes erfolgt. Wesentlich ist dabei die Nachvollziehbarkeit, welche Patienten in die Studien aufgenommen und auch bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt wurden. Andernfalls besteht die Gefahr, daß bestimmte Patienten, deren Ergebnis den Untersuchern nicht „paßte“, von der Studienanalyse kommentarlos ausgeschlossen bzw. eliminiert werden. Dadurch kann naturgemäß das Studienergebnis in jede gewünschte Richtung manipuliert werden.

Sogenannte **Fallberichte** von Ärzten, welche an einem (oder wenigen) Patienten ein neues Arzneimittel eingesetzt und ihre Beobachtungen zu Papier gebracht haben, erfüllen die vorgenannten Bedingungen nicht. Bei derartigen Fallberichten ist nicht nur die Art der Beobachtung nicht standardisiert und vorher geplant, sondern es besteht die Gefahr, daß derartige Fallberichterstattungen einem „bias“ (d.h. Vorurteil) unterliegen: Es werden üblicherweise jene Fallbeobachtungen berichtet bzw. publiziert, welche dem behandelnden Arzt als besonders auffallend erscheinen bzw. seinen vorgefaßten Vorstellungen und Erwartungen entsprechen. All jene Fälle, welche diesen Erwartungen nicht entsprechen (z.B. all jene Patienten, welche mit Ukrain behandelt wurden, aber keinen erwarteten Erfolg gezeigt haben), werden seltener oder nicht berichtet bzw. unter Umständen von einem Zulassungswerber der Behörde nicht vorgelegt.

Mit anderen Worten: Die Vorlage von einigen ärztlichen Fallberichten, aus denen hervorgeht, daß X Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung mit einem bestimmten Präparat behandelt wurden und daraufhin überraschend lange gelebt haben (oder, daß es sogar zu einer „Heilung“ des Krebses gekommen sei), erscheinen zwar bei oberflächlicher Betrachtung durchaus eindrucksvoll, aus diesen Berichten ist jedoch nicht ersichtlich, wieviele Patienten mit dem gleichen Präparat behandelt wurden, bei denen es nicht zu einer Heilung bzw. zu einem scheinbar längeren stabilen Krankheitsverlauf kam. Fast noch wichtiger ist, daß aus derartigen Fallberichten auch nie ableitbar ist, wie der Krankheitsverlauf des Patienten ohne Behandlung mit dem betreffenden Präparat gewesen wäre. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, daß es natürlich auch bei fortgeschrittenen, schweren Krebserkrankungen – gleichgültig ob und wie therapiert wurde – zu unerwarteten und zum Teil langanhaltenden Besserungen bzw. Stabilisierungen des Krankheitsverlaufes kommen kann. Selten aber durchaus belegt sind sogar Spontanheilungen auch bei üblicherweise tödlichen Krebserkrankungen. (Als Beispiel für den bösartigsten bekannten Tumor, das maligne Melanom, siehe Literaturstelle: Menzies SW et al: Complete regression of primary cutaneous malignant melanoma. Arch Surg 1997;132:553-556). Diese Information (d.h. die Frage „was wäre gewesen, wenn nicht mit Präparat X behandelt worden wäre?“) ist nur durch die oben beschriebenen randomisierten Vergleichsstudien mit hinreichender Sicherheit zu beantworten.

Aus diesen Gründen wird innerhalb der wissenschaftlichen Kommunität den Fallberichten eine außerordentlich geringe bis vollkommen fehlende Beweiskraft zugesprochen. (Natürlich können Einzelfälle wertvolle Hinweise für Arzneimittelwirkungen liefern, diese müßten jedoch nachher durch korrekt geplante prospektive Studien belegt werden).

- 4.) Abgesehen von den oben diskutierten medizinisch-wissenschaftlichen Voraussetzungen wurde die **Qualität der Dokumentation** über die durchgeführten klinischen Studien in zunehmendem Maß als wichtige Voraussetzung für die Zulassung von Arzneimitteln erkannt: Die bloße schriftliche Feststellung eines untersuchenden Arztes, daß sich ein Präparat etwa in einer klinischen Studie als günstig erwiesen hätte, oder die Zusammenfassung von Ergebnissen (z.B. durch Kongreßabstracts) wird international als unzureichend für die Vorlage eines Zulassungsantrages angesehen. Es wird heute gefordert, daß z.B. die Auswahl der Patienten für eine klinische Studie, die Art der Evaluierung, die Datenanalyse, die

statistische Auswertung, etc. auch für einen Außenstehenden, nicht an der Studie Beteiligten nachvollziehbar sei. In diesem Sinne wird auch heute gefordert, daß Zulassungsbehörden Zutritt zu den Originalpatientendaten bekommen können, um anhand dieser Daten die korrekten Übertragungen in die Patientenprüfbögen (welche für jede Studie vorliegen sollten) und von dort die weitere Datenanalyse verfolgen zu können. Diesem Umstand trägt sowohl das entsprechende Regelwerk der Europäischen Union (Good Clinical Practice Guideline) als auch das Österreichische Arzneimittelgesetz Rechnung (im AMG ist die Möglichkeit der Inspektion klinischer Prüfungen durch die Behörde vorgesehen). In diesem Sinne ist die **Überprüfbarkeit und Nachvollziehbarkeit** der Ergebnisse klinischer Studien eine *conditio sine qua non* für die Evaluierung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen eines behördlichen Zulassungsverfahrens. Dieses „Prinzip Mißtrauen“ basiert auf den schlechten Erfahrungen mit manchen Arzneimittel-Herstellern in den vergangenen Jahren und ist zur Gewährleistung der Patientensicherheit und im Interesse der Öffentlichkeit auch grundsätzlich zu fordern.

2. Darstellung der vorgelegten klinischen Erfahrungsberichte

Im folgenden werden die vorgelegten Berichte, welche klinische Ergebnisse mit Ukrain beschreiben, kritisch diskutiert. Es wird dabei im wesentlichen die Reihenfolge eingehalten, wie sie in der „Referenzliste der zu UKRAIN vorgelegten Unterlagen“ vorgegeben ist.

Bericht 1

Titel: Susak YM et al: Comparison of chemotherapy and X-ray therapy with Ukrain monotherapy for colorectal cancer. Drugs Exptl Clin Res 1996. Sowie ein dieser Publikation ähnlicher jedoch nicht Text-identischer Bericht zu dieser klinischen Studie sowie zwei Ordner mit 96 Patientenprüfbögen (zwei Ordner mit der Bezeichnung „1“).

Kritische Beurteilung:

Diese Unterlagen erscheinen grundsätzlich für die Beurteilung des Wirksamkeitsnachweises von Ukrain relevant. Es wurde hier der Versuch unternommen, in einer kontrollierten Studie (d.h. im Vergleich mit einer Standardtherapie) die klinische Wirkung von Ukrain bei 96 Patienten mit metastasiertem bzw. nicht-metastasiertem Dickdarmkarzinom zu evaluieren. Beurteilt wurden neben einer Reihe von Laborparametern auch patientenrelevante Ergebnisse, wie Überlebensraten und der sogenannte Karnovsky-Index, ein international häufig verwendetes Meßinstrument für Lebensqualität bzw. Aktivität von Patienten im täglichen Leben.

Die Autoren berichten, daß sowohl die Lebensqualität als auch die Überlebensrate nach 21 Monaten in der mit Ukrain behandelten Patientengruppe deutlich besser war bzw. höher lag, als in der Kontrollgruppe.

Die Aussagekraft dieser Studienunterlagen ist jedoch durch einige offene Fragen wesentlich eingeschränkt: In dem Publikationsmanuskript wird behauptet, daß die Zuteilung der Patienten zu den beiden Versuchsgruppen (d.h. Ukrain oder Kontrollgruppe) „randomisiert“, d.h. durch Zufall und ohne willentliches Zutun der Untersucher erfolgte (die Randomisierung erfolgte laut Manuskript mit Hilfe eines Computerprogrammes). In dem ebenfalls beiliegenden, nicht publizierten Erfahrungsbericht wird jedoch festgestellt, daß vier Patienten der Ukraingruppe nicht aufgrund einer Randomisierung eingeschlossen wurden und daß, offensichtlich nachträglich,

für die Kontrollgruppe vier Patienten zufällig aus einer anderen Gruppe von 12 Patienten ausgewählt wurden, welche Standardtherapie erhalten hatten. (Dieses „häßliche“ Detail wird in der Publikation nicht mehr erwähnt.) Dies ist insofern von Interesse, da durch eine derartige nicht-randomisierte Aufnahme von Patienten in die einzelnen Gruppen die Ergebnisse durch bewußt selektionierte Auswahl verzerrt werden können und dadurch jedem Vorurteil bezüglich des Studienergebnisses Vorschub geleistet werden kann.

Unabhängig von dieser Frage der Patientenselektion fällt auf, daß die in den beiden Unterlagen (Erfahrungsbericht und Publikationsmanuskript) berichteten Ergebnisse nicht miteinander bzw. nicht mit den Prüfbögen übereinstimmen: Im Erfahrungsbericht wird festgehalten, daß der Karnovsky-Index zwischen 50 und 60% für alle Patienten lag, im Publikationsmanuskript ist von 50-90 % die Rede. In den Ergebnissen wird festgehalten, daß es bei einigen Patienten zu einer Abnahme an rektalen Blutungen gekommen sei, ein derartiges Ergebnis ist aus den in den Patientenprüfbögen geisteten Informationen nicht ableitbar.

Ein weiteres Problem bei der Interpretation dieser Studie ergibt sich durch die Wahl der Kontrollbehandlung. Die sogenannte „Standardtherapie“ bestand, soweit aus den Unterlagen hervorgeht, aus zwei Therapiezyklen mit 5-Fluorouracil (einem Zytostatikum, welches in dieser Indikation sehr häufig eingesetzt wird). Zwei Zyklen zu verabreichen bedeutet, daß mit hoher Wahrscheinlichkeit mit den unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen ist. Mit der Entwicklung eines erwünschten Therapieeffektes (Rückgang des Tumorwachstums bzw. Tumorregression) ist allerdings nach zwei Zyklen kaum zu rechnen. Insoferne besteht also der Verdacht, daß durch die Wahl dieser Kontrollbehandlung das Ergebnis der Studie in eine bestimmte Richtung gelenkt werden sollte.

Bemerkenswert erscheint auch, daß bei zumindest einem Kontrollpatienten (Case 8K, Burlak VV, Geburtsjahr 1940) in den Prüfbögen zwar angegeben wurde, daß er eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil erhalten hatte, am Ende des Prüfbogens findet sich jedoch der Satz „pulmonary toxicity of the cytostatic ukrain – no“. Bei einer ordentlich durchgeführten Studie wäre es unmöglich, daß ein Patient sowohl die experimentelle Therapie, in diesem Fall Ukrain, als auch die Kontrolltherapie, also 5-Fluorouracil erhalten kann. Allein eine derartige Patientenführung bzw. Patientendokumentation läßt derartige Studienergebnisse als nicht interpretierbar erscheinen. (Über die doppelte Erwähnung einiger Patienten in mehreren Studien siehe unten.)

Auch geht aus den Unterlagen nicht hervor, wie die Weiterbetreuung der Patienten nach den zwei 5-FU-Zyklen erfolgte, dies hätte jedoch auf die Überlebenszeiten der Patienten einen Einfluß.

Zusammenfassend handelt es sich bei dieser kontrollierten Studie tatsächlich um einen interessanten Ansatz, die oben erwähnten Kritikpunkte lassen jedoch schwerwiegende Zweifel an den für Ukrain überaus günstigen Ergebnissen bei diesem Erkrankungsbild aufkommen.

Bericht 2a

Titel: Controlled Clinical Study with Ukrain and 5-Fluorouracil on advanced colon-carcinomas. Zemskov VS et al. Fünfseitiger Erfahrungsbericht sowie neun beige-schlossene Patientenprüfbögen (alle Unterlagen im Ordner mit der Bezeichnung „2“).

Kritische Beurteilung:

Auch diese Studie an achtzehn Patienten mit Dickdarmkarzinomen war laut Angabe im Erfahrungsbericht „randomisiert“, d.h. neun Patienten (ausgewählt nach dem Zufallsprinzip) erhielten Ukrain, die übrigen neun Patienten 5-Fluorouracil in der gleichen Dosierung wie in der vorangegangenen Studie und dienten als „Kontrollgruppe“. In der Zusammenfassung der Ergebnisse wird angeführt, daß Ukrain (neben einer Reihe von vorgeblich günstigen Veränderungen von Laborparametern) im Gegensatz zur Kontrollgruppe zu einer Abnahme der rektalen Blutungen, Verbesserung der Stuhlgewohnheit und Verringerung lokaler Schmerzen führte. Auch hier ist allerdings nicht nachvollziehbar, wie man zu diesem Ergebnis kam, da in den Patientenprüfbögen, welche die Grundlage für die Datenauswertung darstellen sollten, all diese Symptome nicht abgefragt bzw. festgehalten sind. Auch findet sich keine Quantifizierung dieser Befunde, sondern lediglich eine summarische Feststellung.

Ungeachtet dieser Überlegungen sind auch die Ergebnisse für Ukrain nicht nachvollziehbar, da die Patientenprüfbögen für die Ukraingruppe zumindest den mir zugeleiteten Unterlagen nicht beiliegen.

Zusammenfassend erscheint diese Studie noch dürftiger dokumentiert als die oben beschriebene, so daß die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse auch hier zu hinterfragen ist.

Bericht 2b; dieser Studienbericht ist in der Referenzliste nicht angeführt

Titel: Experience of application of „UKRAIN“ in the oncological practice in Ukraine. Zemskov VS et al. Sechseitiger Erfahrungsbericht sowie dreizehn beige-schlossene Patientenprüfbögen (alle Unterlagen im Ordner mit der Bezeichnung „2“).

Kritische Beurteilung:

In diesem Bericht werden die klinischen Erfahrungen aus der Behandlung von drei- und zwanzig Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen mit UKRAIN beschrieben. (Die Studie ist nicht „kontrolliert“ angelegt gewesen). Ähnlich wie bei den vorangegangenen Studien wird festgehalten, daß bei den neun Patienten mit Rektumkarzinom (d.h. Krebs im Enddarm) eine Abnahme der rektalen Blutungen, Verbesserung der Stuhlgewohnheit und Verringerung lokaler Schmerzen beobachtet wurde. (Anmerkung: Die englische Formulierung ist wortident zu jener Formulierung aus der vorangegangenen Studie). Auch hier fällt auf, daß die Patientenprüfbögen, welche übrigens im Aufbau praktisch ident mit jenen der anderen Studien sind, keinen Hinweis auf Anzahl rektaler Blutungen, genaue Beschreibung der Stuhlgewohnheiten oder lokale Schmerzen geben. Wie die Autoren daher zu diesen Schlußfolgerungen kamen, bleibt auch hier offen. In gleicher Weise wie bei Bericht Nr. 2 sind auch hier die Schlußfolgerungen aus dieser Studie nicht nachvollziehbar, da von den angeblich dreiundzwanzig beobachteten Patienten nur dreizehn beige-schlossene Prüfbögen beiliegen.

Eine genaue Durchsicht der einzelnen Patientenprüfbögen zeigt, daß offensichtlich zumindest zwei Patienten aus dieser Studie auch für die als Bericht 1 bezeichnete Studie (siehe oben) ausgewertet wurden:

Dies gilt offensichtlich für die Patientin Ivchenko Olga Fedorivna, geboren 1940, welche im Bericht 1 als Ivch-o O.F. mit dem gleichen Geburtsjahr geführt wird. Gleiches gilt für den Patienten Voroshchenko Lev Gregorovich, Geburtsjahr 1923, welcher im Bericht 1 als Patient Wor-o L.G. geführt wird. Es fällt auf, daß alle demographischen Daten inklusive der Laborwerte in den beiden Studienberichten vollkommen ident geführt werden, daß jedoch das Format der Prüfbögen unterschiedlich ist. Auch wird bei dem Patienten Voroshchenko das Lebensalter unterschiedlich angegeben (obwohl das Geburtsjahr gleichbleibt).

Dies legt den Verdacht nahe, daß hier eine bewußte Täuschung versucht wurde. Das doppelte Anführen von ein und demselben Patienten in mehreren Studien, sogenanntes „Datenaufblasen“, ist in der klinischen Forschung besonders verpönt und soll mehr Erfahrung mit einem Präparat vortäuschen als tatsächlich gewonnen wurde.

Zumindest für mich als Gutachter macht diese Doppelpräsentation von gleichen Patienten die Erfahrungen aus dem Prüfzentrum Kiew äußerst unglaubwürdig.

Bericht 3

Titel: Ukrain monotherapy and colorectal neoplasia. Semskov WC et al. 4-seitiger Erfahrungsbericht mit beigeschlossenen Tabellen und Abbildungen sowie 36 beigeschlossenen Patientenprüfbögen (alle Unterlagen im Ordner mit der Bezeichnung „3“).

Kritische Beurteilung:

Laut zusammenfassendem Erfahrungsbericht wurden in dieser Studie insgesamt 25 Patienten mit Dickdarmkrebs mit Ukrain behandelt, allerdings wurden aufgrund von Kombination des Ukrain mit anderen Krebstherapien sieben Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Die übrigen 18 Patienten hätten ausschließlich Ukrain erhalten. Im Erfahrungsbericht wird an zumindest zwei Stellen festgehalten, daß die Studie randomisiert durchgeführt wurde. Allerdings wird ebenso festgehalten, daß die Kontrollgruppe für Alter, Geschlecht, Diagnose, Karnovsky-Index, Begleiterkrankungen, Histologie und andere Parameter „randomisiert“ wurde. Ein derartiges Vorgehen erscheint unmöglich, es muß daher die Randomisierung in Zweifel gezogen werden. Auch ist die Anzahl der Patienten in der Kontrollgruppe nicht klar, in der Beschreibung der Methodik wird nur die Therapie für neun Kontrollpatienten erwähnt. Laut Beschreibung der Ergebnisse muß die Zahl der Kontrollpatienten jedoch wesentlich höher gewesen sein.

Auch für diese Studie wird festgestellt, daß Ukrain zu einer Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mit Hilfe des Karnovsky-Index) geführt habe. In der Kontrollgruppe sei eine derartige Verbesserung des Karnovsky-Index nicht nachweisbar gewesen. Eine Tumorremission wurde jedoch weder in der Ukrain-Gruppe noch in der Kontrollgruppe beobachtet.

Auch hier ergibt eine genaue Durchsicht der Patientenprüfbögen, daß ein Großteil der Patienten bereits in der angeblich randomisierten Studie „Bericht 1“, (siehe oben) angeführt waren. So ist der Patient Moros, Initialen A.P., Geburtsjahr 1941 in beiden Studien als erster Kontrollpatient gelistet. Interessant erscheint, daß in beiden Prüfbögen von einer „Telegamma-Therapie“ die Rede ist, laut Angaben des Protokolles

von Bericht 1 dürfte der Patient diese Therapie niemals gehabt haben, sondern ausschließlich 5-Fluorouracil. Eine 5-Fluorouracil Therapie wird jedoch im Prüfbogen nicht erwähnt. Weiters ist erwähnenswert, daß die Patientin Ostapen-o G.S., Geburtsjahr 1931, welche ebenfalls in beiden Studien angeführt ist, bei dem Bericht 1 als verstorben (Todesdatum 02/1995) figuriert, in dieser Studie (Bericht 3) jedoch an Stelle des Todesdatums eine Reihe von Unterschriften der Studienautoren zu finden sind. Daraus geht hervor, daß es sich offensichtlich um nachkopierte und dabei veränderte Unterlagen handelt. Eine ähnliche Datenlage findet sich beim nächsten Kontrollpatienten, Kis-I, Initialen V.G., Geburtsjahr 1929.

Mit Ausnahme des Kontrollpatienten Nr. 15 sind alle Kontrollpatienten, für welche bei dieser Studie ein Patientenprüfbogen vorliegt (im ganzen 18 Fälle) auch in der Studie „Bericht 1“ namentlich enthalten.

Da die im Bericht 1 enthaltenen Kontrollpatienten alle 5-Fluorouracil als Begleittherapie hätten erhalten sollen, in dieser Studie jedoch laut Angaben in der Methodenbeschreibung zumindest einige Patienten nur Telecobalt-Therapie, bedeutet dies, daß zumindest ein Bericht nicht der Realität entsprochen haben kann.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Patienten in der Ukrain-Gruppe. Es liegen 18 Patientenprüfbögen vor, alle 18 Patientennamen werden in der als „Bericht 1“ bezeichneten Studie ebenfalls vorgefunden. Dies gilt auch für die Patienten Ivchenko O.F. und Voroshchenco L.G. welche somit in zumindest drei vorliegenden Studienberichten als evaluierbare Patienten geführt werden.

Auch diese Diskrepanzen in den Unterlagen bzw. Doppel- und Mehrfachnennung von Patienten machen diese Studie aus dem Prüfzentrum Kiew unglaubwürdig.

Bericht 4

Titel: Comparison of a routine chemo- and X-ray therapy with ukrain monotherapy for colorectal cancer. Susak YM. 10-seitiger Erfahrungsbericht.

Kritische Beurteilung:

Zu diesem Erfahrungsbericht liegen keine Patientenprüfbögen bei. Eine Nachvollziehbarkeit der Daten ist daher in keinem Fall gegeben. Unabhängig davon scheint dieser Bericht jedoch die gleiche „Studie“ wie jene im „Bericht 3“ zu beinhalten. Es wurde lediglich die Reihenfolge der Autoren geändert und der Text etwas umgeschrieben. Zum Unterschied zu Bericht 3 wird jedoch hier noch festgehalten, daß die Randomisierung nach Alter, Geschlecht, Diagnose „mit Hilfe eines Computerprogrammes“ durchgeführt wurde. Ein derartiges Vorgehen erscheint kaum möglich.

Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn bezüglich Ukrain ist durch diese „Doppelpublikation“ naturgemäß nicht zu erwarten.

Eine derartige doppelte Präsentation der gleichen Studie ohne Bezugnahme der Berichte aufeinander muß ebenfalls als unseriös angesehen werden. Auch dadurch soll offensichtlich mehr klinische Erfahrung mit Ukrain vorgetäuscht werden, als tatsächlich existiert.

Bericht 5

Titel: The effects of thiophosphoric acid (ukrain) on cervical cancer, stage 1b bulky. Pengsaa P. 7-seitiger Erfahrungsbericht.

Kritische Beurteilung:

In dieser Unterlage werden die Erfahrungen von neun Patientinnen mit Cervixkarzinom (= Krebs im Bereich des Muttermundes) beschrieben, welche (wie üblich) zehn Dosen von Ukrain erhalten hatten.

Bei den Ergebnissen wird zwar festgehalten, daß bei drei Patienten eine partielle Response (das bedeutet ein kleiner werden, allerdings nicht gänzlich Verschwinden des Tumors) beobachtet wurde. Die Autoren diskutieren jedoch selbst, daß diese objektive Responstrate unbefriedigend war („not satisfactory“).

Ungeachtet dieser Interpretation liegen keine Patientenprüfbögen vor, so daß die Ergebnisse für mich als Gutachter nicht nachvollziehbar sind.

Bericht 6

Titel: Clinical studies of UKRAIN on healthy volunteers (Phase 1). Danysz A. et al. (Fünfseitiger Erfahrungsbericht).

Kritische Beurteilung:

Die Autoren beschreiben, daß UKRAIN achtzehn gesunden (!) Freiwilligen verabreicht wurde und keine nennenswerten, unerwünschten Wirkungen auslöste. Eine Wirksamkeit des Prüfpräparates bei Tumorpatienten läßt sich naturgemäß auch aus dieser Studie nicht ableiten.

Bericht 7

Titel: Preliminary studies of the effect of UKRAIN on the immunological response in patients with malignant tumours. Danilos J. et al. (Neunseitiger Erfahrungsbericht).

Kritische Beurteilung:

Es wird beschrieben, daß acht Patienten mit unterschiedlichen malignen Tumoren mit Ukrain behandelt wurden. Im wesentlichen werden diverse immunologische Parameter (d.h., reine Laboruntersuchungen) beschrieben. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß Ukrain das Wachstum maligner Tumoren verhindern kann. Auch diese Aussage ist bei derartigen Einzelfallberichten in einem sehr heterogenen Krankengut nicht nachvollziehbar.

Bericht 8

Titel: Preliminary studies on the immunostimulation effect of“UKRAIN“. Zbroja-Sontag W. et al. Zwölfseitiger Erfahrungsbericht.

Kritische Beurteilung:

Hier werden die Erfahrungen an zwanzig Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren nach UKRAIN-Behandlung beschrieben. Die Aussage bezüglich der immunologischen Veränderungen ist ähnlich wie in der vorangegangenen Arbeit. Aufgrund der Patientenfallbeschreibungen und der Formulierungen eines möglichen klinischen Nutzens muß auch hier unterstellt werden, daß zumindest einige der Patienten aus dem Literaturbericht 7 auch hier nochmals angeführt werden, d.h. auch hier liegt der Verdacht einer doppelten Beschreibung der selben Patienten nahe, obwohl dies nicht eindeutig belegbar ist, da für keinen der beiden Berichte

(Nr. 7 und 8, beide kommen aus dem gleichen Prüfzentrum) Originalprüfbögen vorliegen.

Bericht 9

Titel: Clinical studies of UKRAIN in terminal cancer patients (Phase II). Musianowycz J. et al. Sechseitiger Erfahrungsbericht.

Kritische Beurteilung:

Die Autoren beschreiben überblicksmäßig die Erfahrung von siebzig mit Ukrain behandelten Patienten, welche unterschiedliche bösartige Tumore hatten. Es wird zwar behauptet, daß bei mehreren Patienten „Tumorremissionen“ beobachtet wurden, eine Definition dieses Begriffes, Ausmaß, Dauer der Remission, etc. sind nicht angegeben.

Außerdem hatten einige Patienten offensichtlich andere Therapien (Strahlentherapie bzw. konventionelle Chemotherapie) erhalten. Die Ableitung eines Wirksamkeitsnachweises für Ukrain aus einem derartigen Datenkonvolut und ohne Originalprüfbögen erscheint nicht gerechtfertigt.

Berichte 10 – 13

Titel und Autoren: siehe Referenzliste wie vom Antragsteller eingereicht.

Kritische Beurteilung:

In den oben bezeichneten vier Erfahrungsberichten wird ebenfalls cursorisch die Erfahrung an mehreren Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Erkrankungen beschrieben. Eine Kontrollgruppe wurde in keinem Fall mitgeführt (die im Bericht 10 beschriebenen gesunden Freiwilligen können nicht als vergleichbare Kontrollgruppe angesehen werden). Keinem Bericht liegen Patientenprüfbögen bei, eine Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse ist daher in keinem Fall gegeben. Zumindest im ersten Bericht (Nr. 10) sind die Ergebnisse nur äußerst cursorisch beschrieben („die Läsionen waren bei einigen Patienten nach Behandlung verkleinert“). Eine derartig oberflächliche Beschreibung eines Therapieergebnisses ist zur Beurteilung der Wirksamkeit insuffizient.

Bericht 14

Titel: Evaluation of clinical studies of UKRAIN in cancer patients. J.W. Nowicky et al. J. Chemotherapy, Supplement n. 4 1991.

Kritische Beurteilung:

Diese Publikation könnte insofern von Interesse sein, als Erfahrungen über die Behandlung mit Ukrain bei 206 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren berichtet werden. Es handelt sich jedoch offensichtlich nicht um eine Studie, bei der Patienten nach einem einheitlichen Protokoll (einheitliche Evaluierung, Patientenbeobachtungsperiode, etc.) behandelt wurden, sondern lediglich um eine Sammlung unterschiedlichster Einzelfälle. Es werden erstaunlich hohe Erfolgsraten angegeben (bis zu 93 % Tumorregression). Bedauerlich ist allerdings auch hier (wie bei den übrigen Berichten), daß eine Nachvollziehbarkeit nicht gegeben bzw. Überprüfbarkeit dieser bemerkenswerten Angaben nicht möglich ist; es liegen keine Originaldaten bzw. Patientenprüfbögen vor.

Bericht 15

Titel: Effects of UKRAIN on different blood parameters in healthy and oncologically afflicted persons. Kein Autor angegeben (!). Dreiseitiger Bericht.

Kritische Beurteilung:

In diesem Bericht werden keinerlei Originaldaten angeführt, sondern lediglich diverse Laboreffekte von Ukrain diskutiert.

Bericht 16

Titel: Pilot studies concerning the fluorescence phenomenon of the preparation UKRAIN. Kein Autor angegeben. Vierseitiger Bericht.

Kritische Beurteilung:

Es wird beschrieben, daß es bei einigen Tumoren von mit Ukrain behandelten Patienten zu einer Fluoreszenz-Anfärbung kommt. Ein Wirksamkeitsnachweis ist aus diesen Daten sicherlich nicht abzuleiten, sondern bestenfalls die Akkumulation des Präparates im Bereich mancher Tumore.

Bericht 17

Titel: Regression of malignant tumors using the immuno-stimulating experimental drug UKRAIN. J. W. Nowicky et al. Achtundzwanzigseitiger Erfahrungsbericht mit Beilage (Farbabzüge von Röntgenaufnahmen bzw. Patientenfotos).

Kritische Beurteilung:

Hier wird die Erfahrung von 184 Ukrain-behandelten Patienten mit unterschiedlichen Tumoren beschrieben. Originalunterlagen oder Patientenprüfbögen liegen nicht bei. Für mich ergibt sich der Eindruck, daß die hier beschriebenen Patienten (zumindest Großteils) ident sind mit jenen in der oben diskutierten Publikation (Literaturquelle 14). Allerdings kann dies aufgrund der fehlenden Patientendokumentation nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Die geringe Glaubwürdigkeit dieser Daten ist auch an einem ausführlicher dokumentierten Einzelfall abzulesen: Dem Bericht liegt ein Blatt mit einem Farbabzug von Röntgenbildern bei. An dieser Stelle wird im Fußtext berichtet, daß ein bestimmtes Röntgenbild am 21.5.1984 aufgenommen worden sei, die Angabe „1984“ wurde danach mit der Hand auf „1985“ geändert, auf dem fotografierten Röntgenbild ist eindeutig lesbar das Datum: 21.5.1986. Bei einer derartigen Datendokumentation ist zu hinterfragen, ob diese Röntgenbilder (Vor- und Nachbehandlung mit Ukrain) überhaupt von der gleichen Patientin stammen.

Selbst wenn diese Befunde authentisch wären, ist ein Ukrain-bedingter Effekt nicht eindeutig abzuleiten, da das Ausgangsröntgenbild erst 18 Tage nach einer intensiven (konventionellen) Chemotherapie aufgenommen wurde. Zu diesem Zeitpunkt kann eine Nachwirkung der Chemotherapie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, die Ausgangsbasis für die Beurteilung dieses Patienten muß daher fragwürdig bleiben.

Auch dieses Beispiel illustriert das niedrige Niveau der wissenschaftlichen Versuchsplanung bzw. Patientendokumentation des Ukrain-Dossiers.

Bericht 18

Titel: Preliminary report on clinical experience in the use of UKRAIN. Vatanasapt V. et al. Thai Cancer Journal 1991; 17:20-24

Kritische Beurteilung:

Die Publikation berichtet über insgesamt neun Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen, welche mit Ukrain behandelt wurden. Die Autoren gestehen

selbst, daß zwei der neun Patienten bezüglich des Therapieerfolges nicht evaluierbar sind (zum Teil aufgrund der offensichtlich schlechten Dokumentation). Für die übrigen Patienten wird zwar eine „Response“ auf die Therapie angegeben, diese ist jedoch nicht präzise definiert.

So dürfte bei zumindest einem Patienten der angegebene Therapieerfolg „partielle Remission (transformierte Zellen?)“ keineswegs der international üblichen Definition einer partiellen Remission entsprechen. Die Dauer der angegebenen Stabilisierung des Krankheitsverlaufes (= Tumorwachstum) ist ebenfalls nicht angegeben. Diese Angabe wäre bei Tumortherapien von besonderer Bedeutung, da eine Stabilität der Erkrankung über einen sehr kurzen Zeitraum ohne Aussagewert ist. (Bei jedem Tumorpatienten kann es kurze Perioden der Stabilität geben, unabhängig von einer Therapie.)

Bericht 19

Titel: Evaluation of thiophosphoric acid alkaloid derivatives from chelidonium majus L. (Ukrain) as an immunostimulant in patients with various carcinomas. Nowicky J. W. et al. Drugs under experimental clinical research 1991;17:139-143

Kritische Beurteilung:

Die Publikation beschreibt die Erfahrung bei siebenundzwanzig Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen welche mit Ukrain behandelt wurden. Es wurden nur Laboruntersuchungen vor und nach Ukrainapplikation durchgeführt, eine Aussage über einen Patientennutzen findet sich nicht. Eigentümlicherweise wurde der Verlauf diverser Laborparameter bei verschiedenen Gruppen von Ukrain behandelten Patienten verglichen. Es bleibt unklar, welchen Aussagewert dieser Vergleich hat.

Bericht 20

Titel: Influence of ukrain on breast cancer. Brzosko W.J. et al. Drugs Exptl Clin Res 1996.

Kritische Beurteilung:

Auch diese Arbeit beschreibt die Erfahrung von 10 Patientinnen mit Brustkrebs, welche mit Ukrain behandelt wurden. Nach der Ukrainbehandlung wurden die Patientinnen operiert. Es werden mehrere histologische Befunde aus dem Tumorgewebe (Operationspräparat) beschrieben. Wie die Autoren zu der Schlußfolgerung gelangen, daß diese Befunde durch Ukrain bedingt seien, ist schwer nachzuvollziehen, da keinerlei Kontrollgruppe besteht. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch, daß die Autoren anführen, daß nach Ukrainbehandlung die Größe der Tumoren (laut Ultraschallbefund) um 5-6% zugenommen hätte. Dies steht im Widerspruch zu den meisten anderen vorgelegten Berichten. Ungeachtet dessen ist allerdings festzuhalten, daß eine so geringe Größenveränderung bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv ohne Kontrollgruppe auch keinen Aussagewert besitzt.

Berichte 21-27

Alle Berichte aus Drugs Exptl Clin Res 1996.

Kritische Beurteilung:

Die 7 (Teil-)Publikationen, welche im wesentlichen von den gleichen Autoren stammen, beschreiben die Erfahrung mit Ukrain bei Patientinnen mit Brustkrebs. Bemerkenswert erscheint auch hier, daß in der ersten Arbeit (Bericht 21) festgehalten wird, daß die Studie randomisiert war. Allerdings wurden 22 Patientinnen in

die Kontrollgruppe aufgenommen und nur 10 in die Ukraingruppe. Allein dies erscheint zumindest unüblich und erklärungsbedürftig.

In der zweiten Arbeit aus dieser Serie (Bericht 22) scheinen nach wie vor 10 Ukrainpatientinnen auf (allerdings mit einem etwas anderen durchschnittlichen Lebensalter), aber nur mehr acht Kontrollpatienten. Ähnliche Unstimmigkeiten gibt es in den weiteren Berichten. Es ist nicht klar, ob es sich bei all diesen Berichten um die Beobachtungen an den gleichen oder an unterschiedlichen Patientinnen handelte. Sollten es die gleichen Patientinnen gewesen sein, ist zu hinterfragen, warum aus der Kontrollgruppe einige Patientinnen nicht mehr beobachtet bzw. berichtet wurden. Auch diese Unstimmigkeiten und unsauberen Dokumentationen lassen die Studienergebnisse höchst zweifelhaft erscheinen.

Bericht 28

Titel: Ukrain study protocol (keine weiteren Angaben)

Kritische Beurteilung:

Bei dieser Unterlage handelt es sich lediglich um ein präliminäres Studienprotokoll (= Studienplan). Es ist unklar, ob dieses Studienprotokoll jemals durchgeführt wurde und wenn ja, ob sich die Studienergebnisse in den vorgelegten Unterlagen befinden. Zur Beurteilung der Substanz Ukrain ist diese Unterlage wertlos.

Bericht 29

Titel: Immunological profile in patients with small-cell lung cancer (SCLC) treated with alkaloid derivative from chelidonium majus L. Staniszewski et al. 4th Congress of the European Society of Surgical Oncology.

Kritische Beurteilung:

Bei diesem Bericht handelt es sich lediglich um ein etwa 20-zeiliges Kongreßabstrakt in dem behauptet wird, daß es bei 50% von acht mit Ukrain behandelten Patienten mit einem bestimmten Typ des Lungenkarzinoms zu einer Tumorregrression gekommen sei. Allerdings dürften – soweit aus dem schlecht formulierten Text hervorgeht – einige dieser Patienten auch mit Chemotherapie behandelt worden sein. Irgendeine Schlußfolgerung auf die Wertigkeit von Ukrain erlaubt dieses Kurzabstrakt daher ebenfalls nicht.

Bericht 30

Kopien aus einem Kongreßband. Recent advances in chemotherapy. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy (Stockholm, 1993).

Kritische Beurteilung:

Es liegen Kopien einer Reihe von Kurzdarstellungen (Kongreßbeiträge) diverser Autoren zum Thema Ukrain vor. Eine hinreichende Dokumentation findet sich in keinem Fall. Auch hier ist zu hinterfragen, ob nicht eine Reihe (oder alle!) der in diesen Arbeiten beschriebenen Studienpatienten bereits in den zuvor diskutierten Berichten inkludiert waren. Ich gehe davon aus, daß es sich hier wiederum im wesentlichen um Doppelpublikationen der gleichen Patienten handelt.

Bericht 31

Titel: Pharmacokinetic study on volunteers. (Keine Autoren- und keine Quellenangabe)

Kritische Beurteilung:

Unter dem Titel „Pharmakokinetik“ (darunter versteht man üblicherweise die Bestimmung von Konzentrationen der Wirksubstanz im Blut) werden die Verläufe verschiedener Laborparameter nach Ukraingabe gelistet. (Dies wird üblicherweise als „Pharmakodynamik“ bezeichnet.) Als Schlußfolgerung wird angeführt, daß sich nach Ukrain keine nennenswerten Veränderungen der gemessenen Laborparameter ergaben. Die Ergebnisse stammen aus unterschiedlichen Forschungsstätten, die Vergleichbarkeit untereinander dürfte daher auch nicht gegeben sein. Eine nennenswerte Schlußfolgerung, außer daß Ukrain akut zu keinen wesentlichen biochemisch faßbaren Veränderungen führt, läßt sich aus diesem Beitrag nicht ableiten.

Bericht 32

Titel: Report: The administration of ukrain ... to healthy volunteers. (unterzeichnet J. Lebudar)

Kritische Beurteilung:

Dieses Papier beschreibt die Wirkung von Ukrain auf verschiedene Laborparameter. Untersucht wurden 12 gesunde Freiwillige. Der Bericht stammt aus Polen, es wird in der Diskussion der Ergebnisse beschrieben, daß während der Periode, in der die Studie stattfand, offensichtlich in Polen zahlreiche katarrhalische Infektionen beobachtet wurden, nicht jedoch bei den Probanden welche Ukrain erhalten hatten. Ungeachtet der Tatsache, daß diese insinuierte Wirksamkeit keinerlei wissenschaftliche Aussagkraft besitzt, fällt auf, daß sich eine nahezu wortgleiche Formulierung auch im Bericht 6, welcher ebenfalls aus Polen stammt, findet. Auch andere eigenartige Angaben über „spasmolytische und cholagogische Wirkung“ bei zwei Versuchspersonen finden sich in beiden Berichten (Nr. 32 und Nr. 6). Ich gehe davon aus, daß es sich bei diesen Gleichheiten nicht um Zufall handelt sondern wiederum eine doppelte Präsentation ein und derselben Studie vorliegt. Eine therapeutische Wirksamkeit von Ukrain läßt sich auch aus diesem Bericht nicht ableiten.

Berichte 33-42

Bei diesen Unterlagen handelt es sich lediglich um Zusammenfassungen bzw. „expert reports“, welche sich – soweit aus den Unterlagen erkenntlich – auf die bereits vorab beschriebenen Unterlagen beziehen. Diese Sekundärliteratur bedarf daher keiner weiteren detaillierten Beurteilung.

Berichte 43-56

Bei diesen Unterlagen handelt es sich um sogenannte „Fallberichte“.

Die grundsätzliche Wertigkeit von Einzelfallberichten für den Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln habe ich bereits eingangs diskutiert.

Zu Bericht 44 ist festzuhalten, daß es sich dabei um das Protokoll einer Selbstbehandlung mit Ukrain eines deutschen Arztes handelt, der zu dem Schluß kommt, daß es sich bei diesem Präparat „um ein zumindest subjektiv gut verträgliches Medikament, welches.... zu keinen faßbaren negativen Veränderungen führt“, handelt. Diese Negativaussage kann nicht einmal als indirekter Hinweis für eine Wirksamkeit von Ukrain gedeutet werden.

Speziell zur Unterlage Nr. 45 (Fallbericht über 8 Patienten mit Bronchuskarzinom) ist anzumerken, daß es sich bei diesem Bericht auch um eine Doppelpräsentation der

Beobachtungen an den gleichen Patienten handeln dürfte wie in Report 29. Dies erscheint mir aufgrund der Gleichheit zumindest eines Autors, der Herkunftsadresse sowie der Formulierungen äußerst wahrscheinlich.

Für die übrigen Berichte gilt durchwegs, daß es sich um schlecht dokumentierte und im wesentlichen nicht nachvollziehbare Fälle handelt. Bei einigen Patienten ist auch die Diagnose anzuzweifeln (so z.B. im Bericht 49, erste beschriebene Patientin, bei der offensichtlich keine maligne Erkrankung vorlag).

Berichte 57 und 58

Bei diesen handelt es sich lediglich um Listen von Literaturreferenzen.

Ergänzende Unterlagen

Als Anlage zu einem Schreiben von Dipl.Ing. Dr. J. W. Nowicky, datiert 17.7.1997 wurden weitere Unterlagen (ein Ordner sowie ein Konvolut von vorwiegend Kongressabstracts- sowie eine gebundene Unterlage betitelt „Erfahrungsberichte von Ärzten, Wissenschaftlern und Patienten über Ukrain“) nachgereicht.

Beilage J3

Es finden sich in dem Ordner eine Reihe von Literaturstellen. Ein Teil dieser Unterlagen beschreibt präklinische Daten (in vitro Untersuchungen bzw. Tierexperimente), ein weiterer Teil nochmalige Kopien von bereits zuvor diskutierten Berichten und darüber hinaus einige publizierte Fallberichte sowie einige wenige weitere ergänzende Literaturstellen. Inwieweit z.B. die hier publizierten Fallberichte mit den bereits zuvor diskutierten Fallberichten bzw. jenen in Beilage J4 ident sind, ist aufgrund der unzureichenden Dokumentation im Einzelfall schwer festzustellen.

Zusammenfassend ergeben auch die in diesem Ordner (zum Teil nochmals) vorgelegten Unterlagen kein neues Bild bezüglich der Wirksamkeit von Ukrain.

Beilage J2, Konvolut von Fotokopien, vorwiegend Kongressabstracts Kritische Beurteilung

Bei diesen Unterlagen handelt es sich ausschließlich um sehr kurz gehaltene Kongressabstracts, welche zum Teil wiederum präklinische Untersuchungen, zum Teil jedoch klinische Studienergebnisse bzw. klinische Erfahrungen beschreiben. Zu den klinischen Erfahrungsberichten ist auch hier festzuhalten, daß aufgrund der unvollständigen Dokumentation das Kriterium der Nachvollziehbarkeit und damit Glaubwürdigkeit nicht erfüllt ist. Auch hier fällt wieder das niedrige wissenschaftliche Niveau der Untersuchungen auf: z.B. wird in einem Abstrakt (20th Internat. Congr. of Chemotherapy, Sydney, 1997, Abstraktnummer 2083, Uglyanita K.) von einer randomisierten Studie bei Prostatakarzinompatienten berichtet: Es heißt, daß in die Studie 20 Patienten eingeschlossen wurden, einen Absatz tiefer wird festgehalten, daß „8 von 16 Patienten mit Ukrain behandelt wurden“. Zwei Zeilen tiefer wird wiederum behauptet, daß 10 Patienten in der Kontrollgruppe konventionell behandelt wurden. Derartige in sich widersprüchliche Angaben sind unglaubwürdig und daher zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ukrain auch als unbrauchbar anzusehen.

Beilage J4

Gebundene Fotokopien betitelt (Erfahrungsberichte von Ärzten, Wissenschaftlern und Patienten über Ukrain).

Kritische Beurteilung

Auch diese Unterlage beinhaltet im wesentlichen Berichte von Ärzten über die Therapieerfahrung mit Ukrain bei onkologischen Patienten, welche ebenfalls nichts wesentlich Neues über die Bewertung von Ukrain erbringen können: Ungeachtet der Wertigkeit von Fallberichten (siehe oben) ist auch hier die besonders dürftige Qualität der Berichte anzuführen: Aussagen wie „derzeit fühlt er sich wohl, aber ich glaube nicht, daß er metastasenfrem ist, da er Beschwerden im Bereich der Prostata und hohe PSA-Werte hat“, oder „.... hat man mit Ukrain-Therapie begonnen, der Patient fühlt sich besser“ entsprechen nicht dem heutigen wissenschaftlichen Standard einer Therapie-Evaluierung. Auch eine Aussage wie: „Bei den Patienten W. und R. hat die Behandlung leider nicht geholfen, weil sie sehr spät zur Therapie gekommen sind. Beide sind nach 6 Monaten verstorben.“ illustriert die eingangs von mir diskutierte Problematik von Einzelfallberichten durch vorweggenommene Schlußfolgerungen, ärztliches Wunschenken und Erwartungshaltungen.

Abgesehen von diesen Einzel- oder Mehr-Fallberichten wird in dieser Unterlage auch das Ergebnis einer „Studie“ beschrieben (unterzeichnet durch Nefydov L. I. und Uglanitsa K. N.). Laut Kurzbeschreibung wurden 22 Patienten mit Blasenkarzinom inkludiert, die Resultate wurden „randomisiert“ nach Tumorstadium und Lokalisation verglichen, 11 Patienten erhielten Ukrain, 11 Patienten konventionelle Therapie. Allein aus dieser Formulierung geht hervor, daß die Autoren den Begriff „Randomisierung“ inhaltlich nicht verstanden haben können.

Weitere Unterlagen: Als Anlagen zu einem Schreiben von Dipl.-Ing. Dr. J. W. Nowicky, datiert 23.7.1997, finden sich ein weiterer sehr kurz gefaßter Einzelfallbericht sowie nochmals eine Kopie von Kongressabstracts, welche ohnedies in den vorangegangenen Unterlagen schon enthalten waren.

Abgesehen von diesen gelisteten und kurz beurteilten bzw. diskutierten Unterlagen wurden mir noch einige weitere Papiere (zum Teil Publikationskopien, bewertende Zusammenfassungen, etc. zugeleitet, welche jedoch für die Beurteilung des klinischen Wirksamkeitsnachweises nicht relevant erscheinen, da es sich vorwiegend um Sekundärliteratur handelt).

3. Zusammenfassende Beurteilung

Die vorliegenden Unterlagen zur klinischen Wirksamkeit von Ukrain ergeben folgendes Bild:

1. Die Mehrheit der beschriebenen Patientenerfahrungen ist so unvollständig und zum Teil schlecht dokumentiert, daß eine Nachvollziehbarkeit bzw. Überprüfbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben ist.
2. Für jene Studien, bei denen die Dokumentation etwas ausführlicher ist (d.h. Patientenprüfbögen liegen vor) und bei denen daher die Glaubwürdigkeit der behaupteten therapeutischen Erfolge etwas besser überprüfbar ist, muß die Datenerhebung als schlampig bis unseriös bezeichnet werden. Widersprüchliche Angaben, Einschluß von Patienten in mehr als eine Studie, unbrauchbare Angaben zum Studiendesign (z.B. Randomisierung, siehe oben) lassen die vorliegenden Daten als unglaubwürdig und daher für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Ukrain nicht relevant erscheinen.

3. Die übrigen Unterlagen, wie Kurzpublikationen, Abstracts, Fallberichte, welche im Normalfall bei Zulassungsanträgen als **ergänzende** Unterlagen für die Beurteilung von Arzneimittelwirkungen dienen, können für sich auch im besten Fall nicht als Nachweis für die klinische Wirksamkeit angesehen werden.
Ungeachtet dieser grundsätzlichen Überlegung ist aber davon auszugehen - solange nicht das Gegenteil belegt ist - daß bei diesen Studien bzw. Fallberichten, bei denen keine weiterführende Dokumentation vorliegt, das wissenschaftliche Niveau bzw. die Akribie, mit der die Daten erhoben wurden, kaum besser sein wird als bei den ausführlicher dokumentierten Studien.
4. Auf Grund der zahlreichen Doppelpräsentationen von ein- und demselben Patienten bzw. Patientenkollektiv ist der tatsächliche Erfahrungsschatz über den Einsatz von Ukrain beim Menschen wohl wesentlich geringer, als es durch das umfangreiche vorliegende Papierkonvolut erscheint. Wieviele Patienten tatsächlich bisher mit Ukrain behandelt und dokumentiert wurden, läßt sich folglich aus den Daten nicht herauslesen, die angegebenen Zahlen sind nicht belegt und erscheinen deutlich überzeichnet.

Es liegt daher keine einzige Unterlage vor, welche dem heutigen Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechend und glaubwürdig einen Patientenutzen durch Ukrain belegt.

Abgesehen von der Frage der **Wirksamkeit** muß auch die **Frage der Sicherheit** im Lichte des niedrigen wissenschaftlichen Niveaus der Unterlagen gesehen werden: Die in nahezu allen Berichten beschriebene gute Verträglichkeit von Ukrain ist als ebenso wenig belegt anzusehen wie die beschriebene Wirksamkeit. Daher ist auch die mögliche – und menschlich verständliche – Argumentation, daß man doch einem Patienten in einer verzweifelten Situation und für den keine andere aussichtsreiche Therapie mehr zur Verfügung stehe, ein „harmloses“ Medikament auch dann zukommen lassen könne, wenn die Wirkung nicht allzu sicher sei, auf Ukrain aus ethischen Gründen nicht anwendbar.

Aus diesen oben geschilderten Überlegungen ergibt sich, daß eine günstige Nutzen-Risikoabschätzung für Ukrain nicht getroffen werden kann. Ich möchte ausdrücklich betonen, daß dieses negative Urteil nicht darauf gründet, daß der **behauptete** Nutzen und die **behauptete** gute Verträglichkeit von Ukrain für eine Zulassung dieses Arzneimittels inadäquat seien – im Gegenteil, der behauptete Nutzen muß als spektakulär bezeichnet werden – sondern auf der Unglaubwürdigkeit der vorgelegten Daten.

Aus meiner Sicht erscheint daher der Einsatz von Ukrain als Therapeutikum außerhalb von geplanten kontrollierten klinischen Prüfungen, die dem heutigen wissenschaftlichen Stand entsprechen müßten, nicht gerechtfertigt.


Univ.Prof. Dr. Hans-Georg Eichler
Leiter der Klinischen Pharmakologie

25. November 1997