



## UKRAIN - Schöllkraut



### Wirkung von UKRAIN auf Krebs - ERKRANKUNGEN

Ralf Kollinger mit dem Entwickler und Forscher Dr. Wassil Nowicky

UKRAIN wird aus Alkaloiden von *Chelidonium majus* L. (Schöllkraut) und Thiotepa hergestellt. Diese beiden Bestandteile sind als Arzneimittel zugelassen und werden weitgehend in Kliniken verwendet. UKRAIN ist viel weniger toxisch als die Ausgangsstoffe bei gleichzeitiger stärkerer antitumoraler Wirkung. Im Endprodukt UKRAIN befindet sich kein freies Thiotepa, nachweisbar durch Gaschromatographie.

### UKRAIN:

- ist toxisch in therapeutischer Dosis gegen Krebszellen, nicht aber gegen die gesunden Zellen
- akkumuliert sich (reichert sich an) nach der Injektion sehr rasch im Tumorbereich
- bringt größere Tumore durch seine antiangiogenetische Wirkung (verhindert die Bildung von neuen Tumorgefäßen) zur Abkapselung, wodurch die Operabilität erhöht wird
- regeneriert das Immunsystem.

90 Patienten mit histologisch nachgewiesenen inoperablen Bauchspeicheldrüsenkrebs wurden in einer monozentrischen, kontrollierten, randomisierten (mit zufälliger Aufteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen) Studie an der Universität Ulm (Deutschland) behandelt. Patienten in der Gruppe A erhielten Chemotherapeutikum Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, jene in der Gruppe B erhielten 20 mg UKRAIN, und jene in der Gruppe C erhielten 1000 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabine, gefolgt von 20 mg UKRAIN wöchentlich. Die Überlebensraten nach 6 Monaten waren 26%, 65% und 74% jeweils in den Gruppen A, B und C. Die Ergebnisse zeigen, dass dank der Therapie mit UKRAIN in Kombination mit Gemcitabine die ermittelten Überlebensraten bei inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskrebs verdoppelt wurden.

Die Patienten wurden nach dem Abschluß der Studie weiter beobachtet und es zeigte sich, dass UKRAIN gut vertragen wurde und auch ambulant problemlos angewendet werden konnte. Im Vergleich zur Gemcitabinetherapie kam es in der UKRAIN-Gruppe zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Die Kombinationstherapie Gemcitabine und UKRAIN zeigte keinen Vorteil gegenüber der UKRAIN-Monotherapie. Nach diesen Studienergebnisse empfehlen die Wissenschaftler von der Universität Ulm in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms die Ukrain-Monotherapie

42 Patienten mit pathologisch verifizierten Bauchspeicheldrüsenkrebs wurden in einer von Prof. Zemskov (Nationale Medizinische Universität Kiew, Ukraine) durchgeführten randomisierten Studie mit Vitamin C plus UKRAIN oder mit Vitamin C plus einer normalen Kochsalzlösung behandelt. Die Dosierung der UKRAIN-Therapie war 10 mg intravenös jeden zweiten Tag, bis zu 100 mg. Die Überlebensrate nach 1 Jahr hat 76% in der mit UKRAIN behandelten Gruppe betragen, gegenüber 9,5% in der Kontrollgruppe. Die Überlebensrate nach 2 Jahren war 48% in der mit UKRAIN behandelten und 5% in der Kontrollgruppe

96 Patienten mit Dick- und Mastdarmkrebs wurden in eine randomisierte Studie von Dr. Susak (Nationale Medizinische Universität Kiew, Ukraine) inkludiert. 48 Patienten wurden mit UKRAIN (15 davon mit metastasierenden und 33 mit nicht-metastasierenden Tumoren), und



48 Patienten mit dem Chemotherapeutikum 5-FU und Strahlentherapie behandelt. Die Überlebensrate nach 21 Monaten war 78% in der mit UKRAIN behandelten Gruppe, gegenüber 33% in der mit 5-FU und Strahlentherapie behandelten Gruppe .

48 Mastdarmkrebspatienten wurden im Rahmen einer randomisierten Studie von Prof. Bondar (Regionales Onkologiezentrum Donetsk, Ukraine) behandelt. 24 Patienten erhielten hochdosierte Strahlentherapie und eine Therapieserie mit 5-FU vor der Operation. Die zweite Gruppe von 24 Patienten erhielt zwei Serien der UKRAIN-Therapie: eine Serie vor der Operation (10 mg jeden zweiten Tag bis zu 60 mg), und eine Serie nach der Operation (bis zu 40 mg). Während der darauffolgenden 14 Monate erlitten 25% der Patienten, die 5-FU sowie Strahlentherapie erhalten hatten, Rückfälle, aber nur bei 8,3% der Patienten die mit UKRAIN therapiert worden waren, war dies der Fall. Nach weiteren zwei Jahren erlitten 33,3% Mastdarmkrebs-Patienten welche 5 FU + Strahlentherapie erhalten hatten, einen Rückfall, jedoch nur 16,7% der Patienten, die mit UKRAIN behandelte Patienten.

75 Patientinnen mit Brustkrebs (klinische Stadien I, II, III, T1-3N0-2M0, Alter <70 Jahre) wurden im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie der Universität Grodno (Grodno, Belarus) in drei Gruppen je 25 Patientinnen geteilt. In der ersten Gruppe wurde 5 mg UKRAIN vor der Operation jeden zweiten Tag bis zum Gesamtdosis 50 mg verabreicht, und in der zweiten Gruppe wurde UKRAIN vor der Operation in der Einzeldosis 10 mg bis zu einer Gesamtdosis von 100 mg verabreicht. Die Kontrollgruppe wurde vor der Operation mit UKRAIN nicht behandelt.

Nach der Behandlung mit UKRAIN wurde eine Verhärtung des Tumors, leichtes Ansteigen der Tumorgöße (5-10%) und Proliferation (starke Vermehrung) der Bindegewebe beobachtet. Das Verhältnis der T4/T8 Lymphozyten (weiße Blutkörperchen) stieg um ca. 30% an. 8 bis 10 Wochen nach der Operation war die BSG (Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeitsrate), die bekanntlich regelmäßig nach einer Operation ansteigt, um die Hälfte niedriger bei den Patienten, die mit UKRAIN behandelt wurden, als die bei den Patienten von der Kontrollgruppe, was auf eine schnelle postoperative Heilung und Allgemeinzustandverbesserung der Patienten von der UKRAIN-Gruppe schließen lässt. Mit der höheren Dosis von UKRAIN behandelte Patienten berichteten über leichte Schmerzen im der Tumorgegend und eine leichte Temperaturerhöhung. Dabei konnte man aber eine schnellere Tumorrückbildung bei diesen Patienten beobachten. Die Tumoren erschienen härter und leicht vergrößert nach der UKRAIN-Therapie und waren leichter zu erkennen durch Ultraschall- oder radiologischer Untersuchung. Metastatische Lymphknoten waren ebenfalls verhärtet und sklerosiert. Durch die Erhärtung unter dem Einfluß von UKRAIN, waren die Tumoren und die metastatischen Lymphknoten deutlich abgegrenzt vom gesunden Gewebe und deshalb leichter zu entfernen. Komplikationen wie verlängerte Lymphorrhoe (Ausfluß von Lymphe aus krankhaft veränderten Lymphgefäßen), Hautnekrose (Hautabsterben), Wundeiterung und Lungenentzündung sind bei den Patienten von der UKRAIN-Gruppe um ca. 50% seltener aufgetreten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie empfehlen die Grodno-Wissenschaftler den Einsatz von UKRAIN in der höheren Dosis vor jeder Brustoperation.

28 Patienten mit Harnblasenkrebs wurden in eine prospektive, kontrollierte klinische Studie einbezogen, entweder mit einem Zyklus einer UKRAIN-Therapie (10 mg i.v. pro Tag, 10 Tage lang) oder 2 bis 3 Zyklen mit einer zweiwöchigen Pause zwischen den Zyklen. Der Tumor wurde geprüft durch Zystoskopie (Blasenspiegelung) und Ultraschall vor und zwei



Wochen nach Beendigung der Behandlung. Die Ergebnisse wurden gemäß den allgemein üblichen Kriterien der Reaktionen bewertet. Reaktionen auf die Therapie (komplette Remission und partielle Remission) wurden bei 4 von 9 Patienten, die einen Zyklus erhalten hatten, beobachtet, bei 5 von 10, die zwei und bei 8 von 9, die drei Zyklen erhalten hatten. Kein Fortschreiten der Erkrankung wurde beobachtet. Die Fälle von kompletter Remission waren proportional zu der Anzahl der Zyklen und Gesamtdosis von UKRAIN. Die drei Patienten mit einer kompletten Remission hatten keinen Rückfall während der darauffolgenden 5 bis 6 Monate. Über keine nachteiligen Vorkommnisse wurde berichtet. Die Autoren beschließen, daß bessere Ergebnisse mit einer längeren Behandlung erzielt werden.

74 Prostatakrebspatienten waren in eine kontrollierte Studie der Klinik Villa Medica (Edenkoben, Deutschland) involviert. Diese Patienten waren bereits durch konventionelle Therapieprotokolle voll durchtherapiert worden und es stand bei diesen infolge Rückfalls und/oder Fortschreiten der Erkrankung kein weiteres Therapieprotokoll mehr zur Verfügung. Die Patienten wurden mit UKRAIN und teilweise gleichzeitig mit lokaler Hyperthermie behandelt und folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt: volle Remission bei 54 Patienten (73%), partielle Remission bei 16 Patienten (22%). Nur bei 4 Patienten (5%) konnte kein Einfluß auf den Krankheitsverlauf erzielt werden .

363 Krebspatienten mit 47 verschiedenen Tumorarten wurden von September 1997 bis Januar 2003 in der Klinik Villa Medica (Edenkoben, Deutschland) unter der ärztlichen Leitung von Dr. Aschhoff mit dem Präparat UKRAIN behandelt. Auch diese Patienten waren bereits mit konventionellen Therapieprotokollen voll durchtherapiert worden und es stand bei diesen infolge Rückfalls und/oder Fortschreiten der Erkrankung kein weiteres Therapieprotokoll mehr zur Verfügung, sie befanden sich also in einer „austherapierten“ Lage. Bei diesen Patienten wurde eine Therapie mit UKRAIN eingeleitet und durchgeführt. Dabei sind folgende Vollremissionsraten erzielt worden: Brustkrebs 31%, Dick- und Mastdarmkrebs 16,7%, Lungenkrebs - Adenokarzinom 7,7%, Lungenkrebs - kleinzelliges Bronchialkarzinom 21%, Astrozytom (ein bestimmter Hirntumor) 66,6%, Neuroblastom 60%, Seminom (Hodenkrebs) 75%, Harnblasenkrebs 50% .

An 70 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen wurde eine weitere Studie durchgeführt, um die optimale klinische Dosierung des UKRAIN zu finden. Diese Patienten waren bereits mit allen konventionellen Methoden behandelt worden, und wegen Rückfällen und/oder Fortschreiten der Erkrankung waren keine Therapiemodalitäten mehr verfügbar, es waren bereits alle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft. UKRAIN wurde intramuskulär oder intravenös injiziert, und zwar in einer Dosierung von 2,5, 5, 10, 15, 20 oder 25 mg ansteigend (2,5 bis 25 mg pro Injektion), absteigend (25 bis 2,5 mg pro Injektion) oder stabil (5, 10, 15, 20 oder 25 mg pro Injektion). Die Dauer einer Therapie hat zwischen 10 und 90 Tagen betragen. Die Intervalle zwischen den Injektionsserien wechselten im Bereich zwischen 7 Tagen und drei Monaten.

UKRAIN wurde im allgemeinen gut vertragen. Einige Patienten erfuhren schmerzstillende Wirkung, und Morphindosierungen konnten vermindert oder abgesetzt werden. Bei einigen Patienten traten subjektive und objektive Symptome auf, wie z.B. Kopfschmerzen, Schwindelgefühle, Durst, Schwitzen, verstärkte Harnausscheidung, erhöhte Temperatur (um ca. 1 bis 2 °C über der normalen) und Schmerzen an den Tumor- und Metastasen-Stellen. Diese Symptome wurden bei Patienten, die mit verschiedenen Dosierungen von UKRAIN behandelt wurden, beobachtet. Einige Patienten klagten über ein Gefühl von Wärme und Hitze, besonders im Tumorbereich, mit grippeähnlichen Symptomen. Kurzdauerndes Anschwellen des Tumors, erhöhter Puls und leichtes Sinken des Blutdruckes wurden ebenfalls beobachtet. Diese Symptome klangen ohne spezielle zusätzliche Therapie ab. In einigen Fällen trat auch rasche Sequestration (Ablösung des toten vom lebenden Gewebe) von großen Tumoren auf. Der Allgemeinzustand der Patienten, der Appetit sowie die



Lebensqualität wurden in den meisten Fällen verbessert. In einigen Fällen war eine Regression des Tumors als Abkapselung zu verzeichnen, welche eine Operation ermöglichte. Positive Ergebnisse (volle Tumorrückbildung) wurden eindeutig erzielt bei Patienten, deren Tumor nicht zu groß war.

Abhängig vom Allgemeinzustand und vom Ausmaß des Tumors hat sich als optimale Dosierung von UKRAIN 5, 10, 15 oder 20 mg pro Injektion täglich oder jeden zweiten oder jeden dritten Tag erwiesen. Ein Therapiezyklus dauert ca. 60 Tage, mit Therapiepausen von 2-6 Wochen. Die Giftstoffe, die durch Regression von großen Tumoren entstehen, können eine Vergiftung des ganzen Körpers bewirken und den Allgemeinzustand verschlechtern. Das schränkt die Anwendung von UKRAIN in höheren Dosierungen ein. In kleinen Dosierungen bewirkt UKRAIN eine Verbesserung des Immunsystems. Die höheren Dosen bewirken Tumorrückbildung .

Die starke Wirkung als Antikrebsmittel wurde auch bei zahlreichen außerklinisch behandelten Patienten bewiesen, wobei einige durch UKRAIN bewirkte Remissionen noch 19 Jahre nach der Therapie bestanden. Randomisierte klinische Studien zeigten, daß diese therapeutischen Erfolge kein Zufall waren, sondern durch die antitumoralen Eigenschaften des UKRAIN bewirkt worden waren.

UKRAIN stoppt den Zellzyklus von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen in der Prophase durch Hemmung der Tubulin-Polymerisation (ein wichtiger Schritt in der Zellteilung) und verringert die Vermehrung der Pankreaskrebszellen, bewirkt deren Apoptose (programmierter Zelltod) In vitro-Studien am National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) haben bewiesen, daß sich UKRAIN (NSC 631570) gegen alle solide Krebszelllinien, die getestet wurden, als malignotoxisch (giftig nur für Krebszellen) erwiesen hat. Dies hat sich bei Melanomen, Gehirn-, Eierstock-, Nieren-, kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen bewahrheitet sowie auch bei Darmkrebszelllinien, bei welchen keine anderen Medikamente malignotoxische Wirkung zeigten .

Bis jetzt wurde UKRAIN an mehr als 100 Krebszelllinien getestet, und es hat seine malignotoxische Wirkung gegen alle von ihnen bewiesen, einschließlich Pankreaskrebszelllinien und Zelllinien, die gegen das Chemotherapeutikum Cisplatin resistent waren, ebenso auf Mäuse transplantierte menschliche Tumore. In den Dosierungen, in welchen UKRAIN Krebszelllinien abtötet, werden gesunde Zelllinien nicht angegriffen. Die Konzentration von UKRAIN, in welcher es toxisch für gesunde Zellen ist, ist 100-mal höher als die Konzentration, welche alle Krebszelllinien abtöten würde .

In einigen Studien wurde eine Erhöhung der antitumoralen Wirksamkeit der Makrophagen (wichtige Immunzellen) durch UKRAIN bewiesen. Diese Versuche wurden in vitro und in vivo mit verschiedenen Dosierungen und verschiedenen Verabreichungsarten (intravenös, intraperitoneal (im Bauchraum) oder subkutan (unter die Haut)) durchgeführt. Als optimale Verabreichungsart haben sich intravenöse Injektionen erwiesen und als optimale Dosierung, mit welcher die meisten Tumorremissionen erzielt wurden, 4 µg für eine Maus. Diese Dosierung entspricht etwa einer Einzeldosis für Menschen von 7 bis 10 mg pro Injektion bei 70 kg Körpergewicht .

19 gesunden Probanden wurde UKRAIN durch intramuskuläre oder intravenöse Injektionen mit Dosierungen von 5-50 mg jeden zweiten oder jeden dritten Tag bis zu 40 Tage lang verabreicht. In allen diesen Fällen wurde UKRAIN gut vertragen. Nur einige Probanden berichteten über lokale Schmerzen mit einem Gefühl des Brennens während der intramuskulären Injektion. Die Schmerzen verschwanden sehr rasch nach etwa zwei Minuten. Von einigen Probanden wurde auch über Schwindelgefühle berichtet. Am Beginn der UKRAIN-Therapie fühlten sich einige Probanden ein wenig müde. Bei einigen trat eine Erhöhung der Körpertemperatur, erhöhtes Durstgefühl und verstärkter Harndrang auf. Es traten jedoch keine nennenswerten Veränderungen im klinischen Bild auf. Alle hämatologische (Blutbild), chemischen und Harn-Werte zeigten nur minimale



Schwankungen, blieben jedoch im normalen Bereich. Von zwei Probanden, die an Dyspepsie litten, wurde über spasmische und cholagogische (gallenflußfördernde) Wirkungen berichtet. Im Verlauf der Studie klangen diese Symptome ohne zusätzliche Therapie ab. Bemerkenswert ist auch, daß während der Studienzeit viele Katarrh- und Grippeerkrankungen am Studienort vorhanden waren. Jedoch bei keinem der Probanden, welchen UKRAIN verabreicht wurde, traten derartige Erkrankungen auf. Eine Tendenz zur Erhöhung der CD4/CD8 Zell-Ratio (wichtiges Zeichen der Normalisierung des Immunsystems) wurde beobachtet. Nach Verabreichung des UKRAIN waren alle Probanden in guter oder sogar besserer gesundheitlicher Verfassung als vor der Therapie.

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben keine Anzeichen, daß UKRAIN irgendwelche unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft .

Die Dosierung von Zytostatika (die Zellteilung hemmende Arzneimittel) wird üblicherweise entsprechend der Körperoberfläche oder dem Gewicht des Patienten errechnet, weil die herkömmlichen zytostatischen Arzneimittel keine selektive Anreicherung im Tumorgewebe aufweisen und die sich schnell vermehrenden gesunden Gewebe in gleicher Weise angreifen. Dies hat Knochenmarksuppression, Haarausfall und andere typische Nebenwirkungen der Chemotherapie zur Folge. Da UKRAIN eine Affinität zum Tumorgewebe aufweist, hängt die Dosierung vom Totalvolumen des primären Tumors und der Metastasen ab. Die am meisten gebräuchliche Dosierung ist 5-40 mg. Wenn man kleine Dosierungen von UKRAIN verwendet, wurde beobachtet, daß einige Metastasen zurückgingen, aber andere sich nicht veränderten. Andererseits können hohe Dosierungen rasche Regression des Tumors bewirken, und die dadurch entstehenden Produkte könnten den ganzen Körper überlasten. Es ist deshalb vernünftig, mittlere Dosierungen zu wählen. Die Erfahrung zeigt, daß kleine Dosierungen von UKRAIN täglich oder jeden zweiten Tag gegeben werden können, und hohe Dosierungen jeden dritten, vierten oder fünften Tag, oder sogar nur einmal wöchentlich. Dies wurde an der Universität Ulm, Deutschland, anlässlich der obgenannten Studie festgestellt.

Bereits nach einem Monat UKRAIN-Therapie beginnt sich der Tumor abzukapseln, und operative Entfernung oder Reduktion des Tumor-Volumens sollte in Erwägung gezogen werden. Die Tumor-Abkapselung durch die anti-angiogenetischen Eigenschaften des UKRAIN wurden durch in vitro-Studien bestätigt. Herkömmliche Zytostatika haben einen therapeutischen Index im Bereich 1,2-1,8 (der therapeutische Index ist der Abstand zwischen der wirksamen und der toxischen Dosis) und sind, wie bekannt, sehr toxisch mit zahlreichen Nebenwirkungen. Der therapeutische Index von UKRAIN ist 1250, aus diesem Grund gibt es keine Gefahr der Überdosierung bei der Anwendung.