

Faktenblatt: Dichloracetat (DCA)

Juli 2023

Methode/ Substanz

Unter Dichloracetat (DCA) werden die (Natrium- oder Kalium-) Salze der Dichloressigsäure zusammengefasst.

DCA ist in geringen Mengen in der Umwelt nachweisbar. Es wird von der US-amerikanischen Umweltschutzbehörde als umweltgefährlich und wahrscheinlich kanzerogen eingestuft.

Therapeutisch hat es eine gewisse Bedeutung bei der angeborenen Laktatazidose.

Die hier verwendeten oralen Dosen liegen bei 8 - 50 mg/kg Körpergewicht.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Insgesamt liegen 4 Phase-I- und Dosisfindungsstudien vor.

In einer Phase-I-Studie mit fünf Patienten mit Glioblastom wurde DCA in Dosierung von 13 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht gegeben. 3 Patienten erhielten keine andere Therapie, 2 Strahlentherapie und Temozolomid. Ein Patient unter alleinigem DCA hatte eine partielle Remission (Michelakis, 2010).

In einer weiteren Studie erhielten 7 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom oder NSCLC 13 mg/kg Körpergewicht DCA pro Tag. Ein Patient hatte eine stabile Erkrankung nach acht Wochen (Garon, 2014).

In einer weiteren Phase-I-Studie erhielten 24 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren DCA (16 Patienten 13 mg/kg KG/d, 7 Patienten 25 mg/kg KG) über maximal 28 Tage. Hier hatten 8 Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf (Chu, 2015).

13 Patienten mit high Grade Gliomen und 2 Patienten mit Hirnmetastasen erhielten täglich 16 mg/kg KG mit Dosisanpassung über 28 Tage nach Genotyp der Glutathion-S-Transferase. Ein Patient hatte eine stabile Erkrankung (Dunbar, 2014).

Fallberichte beschreiben Einzelfälle mit kompletter Remission mit bei Lymphomen (2 Fälle) und medullärem Schilddrüsenkarzinom (1 Fall) (Flavin, 2010a; Flavin, 2010b; Strum, 2013).

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie wurde Dichloracetat (DCA) bei 45 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich unter einer Radiochemotherapie gegeben. In der DCA-Gruppe war die Rate des vollständigen Ansprechens im Vergleich zu Placebo signifikant höher (71,4% vs. 37,5%, $p = 0,0362$). Im Überleben zeigte sich kein Unterschied. Bei DCA wurden höhere Raten von arzneimittelbedingtem Fieber (43% vs. 8%, $p = 0,01$) und einer verringerte Thrombozytenzahl (67% vs. 33%, $p = 0,02$) beobachtet. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Raten von Nebenwirkungen der Grade 3/4 (Powell, 2022).

Wirksamkeit als supportive Therapie

Es liegen keine Daten zur Verbesserung von Lebensqualität oder Verminderung von Nebenwirkungen durch DCA vor.

Interaktionen

Für DCA ist eine Neurotoxizität beschrieben. Möglicherweise kann damit die Polyneuropathie durch neurotoxische Therapeutika verstärkt werden.

In vitro vermindert DCA die Wirkung von Cisplatin und Doxorubicin auf Tumorzellen (Heshe, 2011).

Unerwünschte Wirkungen

In Tierversuchen wurden neuro- und nephrotoxische Effekte sowie eine Knochenmarkstoxizität gesehen (Stacpoole, 1998).

Aus der Behandlung von Menschen mit Mitochondrienerkrankungen sind ebenfalls Neuropathien berichtet (Brandsma, 2010; Felitsyn, 2007; Kaufmann, 2006).

Bei Tumorpatienten wurden Fatigue, gastrointestinale Beschwerden und Leberzellschädigungen beschrieben (Strum, 2013). Die Studie von Garon et al. wurde nach 2 Todesfällen abgebrochen, wobei keine eindeutige Zuordnung zu DCA möglich war (Garon, 2014).

In einer einarmigen offenen Phase II-Studie erhielten Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs eine Erstlinientherapie mit Gemcitabin (GEM), Dichloressigsäure (DCA) und Losartan wöchentlich für 7 Wochen, dann an den Tagen 1, 8, 15 DCA wurde mit 5 mg/kg für 21 Tage, dann 7,5 mg/kg Körpergewicht mit adjuvatem Thiamin + Losartan mit 50 mg/kg verabreicht, Gemcitabin mit üblichem Schema. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da der primäre Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht wurde. Bei den 4 in die Studie eingeschlossenen Patienten traten neurologische Toxizitäten auf. Eine von ihnen ist irreversibel, 3 reversibel. Die wichtigsten neurologischen unerwünschten Ereignisse waren Ataxie, Hypersomnolenz, periphere Neuropathie Grad 3 und Tremor der oberen Gliedmaßen Grad 2. Eine weitere häufige unerwünschte Wirkung war Asthenie (Grad 3). Bei drei Patienten kam es zu einem Fortschreiten der Krankheit. Bei drei der vier Patienten kam es zu einem raschen Fortschreiten der Krankheit (Bianchi, 2022).

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie wurde Dichloracetat (DCA) bei 45 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich unter einer Radiochemotherapie gegeben. In der DCA-Gruppe war die Rate des vollständigen Ansprechens im Vergleich zu Placebo signifikant höher (71,4% vs. 37,5%, $p = 0,0362$). Im Überleben zeigte sich kein Unterschied. Bei DCA wurden höhere Raten von arzneimittelbedingtem Fieber (43% vs. 8%, $p = 0,01$) und einer verringerten Thrombozytenzahl (67% vs. 33%, $p = 0,02$) beobachtet. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Raten von Nebenwirkungen der Grade 3/4 (Powell, 2022).

Kontraindikationen

Patienten mit einer Polyneuropathie, einer Nephro- oder Knochenmarkstoxizität oder unter einer Therapie mit entsprechend schädigenden Substanzen sollten DCA nicht einnehmen.

Fazit

Für den Einsatz von DCA bei Tumorpatienten gibt es keine Indikation, im Gegenteil kann es durch das Unterlassen einer wirksamen Therapie oder auch durch die Substanz selbst zu Schäden kommen. Insbesondere die neurologische Toxizität ist zu berücksichtigen.

Literatur

1. Bianchi C, Ostoich S, Bartoli A, Perroud H, Luquita A, Ghersevich S et al. NEUROTOXICITY OF GEMCITABINE / DCA / LOSARTAN TREATMENT IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER. *Biocell*. 2022; 46(Supplement 3): 5-6.
2. Brandsma D. Severe encephalopathy and polyneuropathy induced by dichloroacetate. *Journal of Neurology*. 2010; 257(12): 2099-2100.
3. Chu QS-C. A phase I open-labeled, single-arm, dose-escalation, study of dichloroacetate (DCA) in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*. 2015; 33(3): 603-610.
4. Dunbar EM, Coats BS, Shroads AL, Langae T, Lew A, Forder JR et al. Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors. *Invest New Drugs*. 2014; 32(3): 452-464.
5. Felitsyn N. Dichloroacetate causes reversible demyelination in vitro: potential mechanism for its neuropathic effect. *Journal of Neurochemistry*. 2007; 100(2): 429-436.
6. Flavin D. Medullary thyroid carcinoma relapse reversed with dichloroacetate: A case report. *ONCOLOGY LETTERS*. 2010a; 1(5): 889-891.
7. Flavin DF. Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate. *Journal of oncology*. 2010b; 2010: 1-4.
8. Garon EB, Christofk HR, Hosmer W, Britten CD, Bahng A, Crabtree MJ et al. Dichloroacetate should be considered with platinum-based chemotherapy in

- hypoxic tumors rather than as a single agent in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140(3): 443-452.
9. Heshe D. Dichloroacetate metabolically targeted therapy defeats cytotoxicity of standard anticancer drugs. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67(3): 647-655.
 10. Kaufmann P. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS - A randomized, controlled clinical trial. *NEUROLOGY*. 2006; 66(3): 324-330.
 11. Michelakis ED, Sutendra G, Dromparis P, Webster L, Haromy A, Niven E et al. Metabolic Modulation of Glioblastoma with Dichloroacetate. *Science Translational Medicine*. 2010; 2(31): 31ra34-31ra34.
 12. Powell SF, Mazurczak M, Dib EG, Bleeker JS, Geeraerts LH, Tinguely M et al. Phase II study of dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase, in combination with chemoradiotherapy for unresected, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Investigational New Drugs*. 2022; 40(3): 622-633.
 13. Stacpoole P. Pharmacokinetics, metabolism, and toxicology of dichloroacetate. *DRUG METABOLISM REVIEWS*. 1998; 30(3): 499-539.
 14. Strum S. Case Report: Sodium dichloroacetate (DCA) inhibition of the "Warburg Effect" in a human cancer patient: complete response in non-Hodgkin's lymphoma after disease progression with rituximab-CHOP. *J Bioenerg Biomembr*. 2013; 45(3): 307-315.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.