



Dichloroacetat

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	3
2.1 Beschreibung	3
2.2 Terminologie	3
2.3 Zusammensetzung	3
2.4 Anwendung	3
2.5 Geschichte	3
2.6 Indikationen	4
2.7 Wirkmechanismen	4
2.8 Verbreitung	4
2.9 Zulassung	4
2.10 Kosten	5
3 Wirksamkeit	5
3.1 Antitumoröse Therapie	5
3.1.1 Kontrollierte klinische Studien	5
3.1.2 Unkontrollierte klinische Studien	5
3.1.3 Fallberichte	6
4 Sicherheit	6
4.1 Nebenwirkungen	6
4.2 Kontraindikationen	6
4.3 Interaktionen	7
4.4 Warnung	7
5 Table of included studies	7
6 Literatur	9
10 Anschriften der Experten	11
11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	11
12 Deutsche Übersetzung und Bearbeitung	11

Dichloroacetat

Die Kapitel zu komplementären und alternativen Therapieverfahren wurden auf der Grundlage von Übersetzungen der evidenzbasierten Zusammenfassungen (CAM Summaries) des europäischen Projektes [CAM Cancer](#) erstellt. Diese sind strukturierte Übersichtsarbeiten, in denen Daten zu Grundlagen und Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren in Form von kurzen Monographien aufbereitet wurden.

Stand: September 2016

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Timm Hoeres, Markus Horneber, CAM-Cancer Consortium. Dichloroacetate [online document]. <http://www.cam-cancer.org/The-Summaries/Dietary-approaches/Dichloroacetate> July 13, 2016. Übersetzung und Ergänzungen durch Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie -KOKON

1 Zusammenfassung

Dichloroacetat (DCA) ist eine Substanz, die zur Behandlung seltener, angeborener Formen der Laktatazidose angewendet wird, speziell bei Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-Mangel (PDC-Mangel). Das aktuelle Interesse an DCA zur Tumorbehandlung entstand nach der Veröffentlichung eines wissenschaftlichen Beitrags 2007, in dem berichtet wurde, dass diese Verbindung in der Lage ist, den selektiven Zelltod von humanen Tumorzellen in Zellkulturen oder nach Implantation in Wirtstiere herbeizuführen. Die anschließend von nichtwissenschaftlichen, profitorientierten Gruppen getroffenen Behauptungen richteten sich an ein Laienpublikum und betrafen die angebliche Wirksamkeit von DCA gegen Krebs auf Basis der Ergebnisse der ursprünglichen präklinischen Studien und von späteren, zumeist nicht verifizierbaren Aussagen Betroffener.

Nach dem ursprünglichen Bericht bestätigten und erweiterten mehrere unabhängige Wissenschaftler die ursprünglichen Beobachtungen zur antineoplastischen Wirkung von DCA an zahlreichen humanen Tumorzelllinien und in Tiermodellen. Diese Studien liefern Evidenz dafür, dass DCA mit grundlegenden Stoffwechsel- und Signalwegen interagiert und so die Proliferation maligner Zellen hemmt. Dies könnte die Wirkung mehrerer antitumoraler Substanzen verstärken.

Die Ergebnisse von vier kleinen Phase-I-Studien zur Arzneimittelsicherheit als primären Zielparameter lassen erkennen, dass die Langzeitgabe von DCA als Monotherapie im Allgemeinen gut vertragen wird und gegen manche humane Tumoren wirken könnte. Zwar wurde eine dieser Studien aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen, doch liegt Evidenz dafür vor, dass eine Dosis von bis zu 6,25 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich bei den meisten Studienteilnehmern sicher appliziert werden kann.

2 Grundlagen

2.1 Beschreibung

Bei Dichloracetat (DCA) handelt es sich um ein Xenobiotikum, d.h. es kommt im menschlichen Organismus oder in der Umwelt nicht natürlich vor. DCA ist jedoch heute in winzigen Mengen in der Umwelt sehr verbreitet, da es bei der Wasseraufbereitung mit Chlor als Nebenprodukt entsteht. Außerdem wird es beim Zerfall bestimmter Industriechemikalien und Medikamente gebildet. DCA wird auch als Zwischenprodukt bei der Synthese von Chemikalien eingesetzt [1]. Die US-amerikanische Umweltschutzbehörde EPA hat DCA als umweltgefährliche Chemikalie eingestuft (Gruppe B2, wahrscheinlich kanzerogen beim Menschen) [2]. Andererseits wird es als Prüfsubstanz zur Behandlung von Tumoren [3] und von seltenen Erkrankungen, die mit Störungen des Energiestoffwechsels der Zellen einhergehen, wie der angeborenen Laktatazidose [4, 5], eingesetzt.

2.2 Terminologie

Unter Dichloracetat (DCA) versteht man zumeist die Natrium- oder Kaliumsalze der Dichloressigsäure. DCA-Salze sind leicht wasserlöslich. Reine Dichloressigsäure ist eine starke organische Säure und darf nicht eingenommen werden.

2.3 Zusammensetzung

-

2.4 Anwendung

DCA wird schon seit über 30 Jahren bei Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen der Mitochondrien verwendet, weshalb die Pharmakologie bereits umfangreich untersucht wurde [6, 7]. Nach oraler Einnahme wird DCA rasch resorbiert, es besitzt eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr einer Stunde und hemmt seine eigene Verstoffwechslung, was mit der Zeit zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels führt [8]. Es liegt Evidenz dafür vor, dass die Clearance von DCA und möglicher neurotoxischer Abbauprodukte mit dem Alter korreliert und vom Genotyp der Glutathion-S-Transferase zeta-1 des Einzelnen abhängt [9, 10]. Die in klinischen Studien angewendeten oralen Dosen lagen zwischen 4 mg/kg Körpergewicht und 25 mg/kg Körpergewicht, jeweils zweimal täglich. Bei einer Dosierung von 6,25 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich werden die zur Hemmung der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase notwendigen Plasmaspiegel erreicht [11].

Darüber hinaus geben die unterschiedlichen Metabolisierungsraten der DCA im menschlichen Organismus Grund zur Annahme, dass eine individuelle Dosierung von DCA auf Basis des Genprofils mehr Sicherheit bedeuten könnte [12].

2.5 Geschichte

Dichloracetat wurde aufgrund von Ergebnissen, die aus Laboruntersuchungen und Tierstudien stammten, von Presse und Medien aufgegriffen [13].

Der größte kommerzielle Lieferant von DCA für Labore und klinische Forschung bewarb daraufhin DCA auf seiner Website als „den besten neuen Ansatz in der Tumorthherapie seit Jahren“. Die amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA ließ die Website 2007 sperren und untersagte den Vertrieb von DCA.

2.6 Indikationen

Die Geschichte von DCA und die damit verbundenen Versprechungen ließen Hoffnungen auf eine Heilung von Krebs aufkeimen und erfuhren breite Aufmerksamkeit. In den Laienmedien wird DCA daher häufig als „Wundermittel“ gegen Krebs bezeichnet, während andere, kritische Stimmen es nur als eine weitere Form der Geldmacherei beschreiben [14].

2.7 Wirkmechanismen

Bei den möglichen Wirkmechanismen von Dichloracetat gegen Tumorzellen wird häufig auf die Beobachtungen und Arbeiten von Warburg aus den späten 1920er Jahren Bezug genommen, wonach sich der Glukosestoffwechsel von Tumorzellen von dem der meisten normalen Zellen unterscheidet [15, 16]. Die Verschiebung des Zellstoffwechsels von der Glukoseoxidation in den Mitochondrien zur aeroben Glykolyse im Zytosol der malignen Zelle mehrere Überlebensvorteile bringen: die Adaptation an eine hypoxische Mikroumgebung [13], Resistenz gegenüber Apoptosereizen [17] und eine erleichterte Aufnahme von zur Proliferation benötigten Nährstoffen [16]. Voraussetzung für diese Verschiebung des metabolischen Phänotyps sind offenbar zahlreiche Veränderungen und molekulare Mechanismen im Bereich der Signalkaskade der hypoxieinduzierten Faktoren (HIF), die die Effekte der Hypoxie auf zellulärer Ebene vermitteln [8].

DCA hemmt die Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase (PDK), die wiederum durch reversible Phosphorylierung den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDC) in den Mitochondrien hemmt. PDC katalysiert die mitochondriale oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A und ermöglicht so dessen Eintritt in den Citratzyklus und entzieht es der Laktatproduktion [18]. Deshalb erhält DCA durch die Hemmung der PDK den PDC in seiner aktiven Form und erleichtert damit die Glucoseoxidation in den Mitochondrien. Die dauerhafte Applikation der Substanz könnte auch dabei helfen, den PDC zu stabilisieren und seine Abbaurate zu senken [8].

Bonnet et al. wiesen nach, dass die durch DCA in Tumorzellen ausgelöste Stoffwechselverschiebung von der Glykolyse zur Glucoseoxidation anschließend zu verschiedenen pro-apoptischen Veränderungen der Mitochondrien führte: zu einem verringerten Membranpotential, einer Erhöhung reaktiver Sauerstoffspezies und zu einer Aktivierung bestimmter Kaliumkanäle [1]. Durch die Verminderung der Expression von HIF-1 durch einen noch unklaren Mechanismus überträgt DCA weitere Apoptosesignale [8]. Kankotia und Stacpoole stellten die Hypothese auf, dass die durch DCA verminderte Bildung und Freisetzung von Milchsäure die Mikroumgebung des Tumors verändern und die Funktion der Immunzellen verbessern könnte. Sie berichteten außerdem über synergistische Wirkungen *in vitro* bei der Kombination von DCA mit unterschiedlichen Medikamenten (z.B. Bortezomib und Arsen-Trioxid) bzw. mit Bestrahlung bei verschiedenen Tumorzelllinien und nahmen daher an, dass DCA möglicherweise nicht nur die Apoptose fördere, sondern auch die Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie aufheben könne [8].

2.8 Verbreitung

Zur Prävalenz der Anwendung von DCA bei Krebspatienten stehen keine Daten zur Verfügung.

2.9 Zulassung

DCA ist in den USA und in Europa außer im Rahmen klinischer Studien nicht legal als Medikament oder Nahrungsergänzungsmittel erhältlich, wird aber als Orphan-Arzneimittel gelistet [19].

Für die Anwendung von DCA zur Tumorthherapie wurde ein Patentantrag gestellt und anschließend wieder zurückgezogen [13]. Die FDA verbot am 17.07.2007 den Lieferanten die Weiterproduktion und den Verkauf von DCA in den USA

2.10 Kosten

Im Internet sind Kapseln, die laut Etikett 300 mg Natrium-Dichloracetat enthalten sollen, für 0,60–1 € je Kapsel erhältlich. Die monatlichen Ausgaben für eine typische Dosierung von 6,25 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich würden sich somit auf ungefähr 50–60 € belaufen.

3 Wirksamkeit

3.1 Antitumoröse Therapie

3.1.1 Kontrollierte klinische Studien

Es stehen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von DCA bei Tumorpatienten zur Verfügung.

3.1.2 Unkontrollierte klinische Studien

Michelakis et al. führten eine Phase-I-Studie mit fünf Patienten durch, um den Einfluss von DCA auf Glioblastome (GBM) zu beurteilen [11]. Drei Patienten erhielten orales DCA in ansteigender Dosierung zwischen 6,25 mg/kg und 25 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich als Monotherapie und zwei erhielten DCA zusätzlich zur Strahlentherapie und Temozolomid. Die Autoren berichteten von einer Teilremission bei einem der drei Patienten, die ausschließlich DCA erhalten hatten. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie besteht eine sehr schwache Evidenz für die Wirksamkeit von DCA gegen GBM.

Garon et al. führten eine Phase-I-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit unter Idealbedingungen (efficacy) und Sicherheit von DCA zur Behandlung fortgeschrittener solider Tumoren durch. Insgesamt sieben Patienten, eine Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom und sechs mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) erhielten zweimal täglich 6,25 mg/kg Körpergewicht DCA oral. Das beste objektive Ansprechen bis zum Abschluss der Studie war eine stabile Erkrankung bei einem Patienten nach acht Wochen. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben keine Anhaltspunkte für eine klinisch relevante Wirkung von DCA gegen Mammakarzinome und NSCLC [20].

Chu et al. führten eine Phase-I-Studie zur Beurteilung der Sicherheit der DCA-Behandlung und zur Dokumentation eines möglichen Tumoransprechens bei 24 Patienten mit therapierefraktären, fortgeschrittenen soliden Tumoren durch. 16 Patienten erhielten zweimal täglich 6,25 mg/kg Körpergewicht DCA oral über 28 Tage. Bei sieben Patienten wurde die DCA-Dosis auf 12,5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich gesteigert. Die Behandlung wurde maximal 28 Tage, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht hinnehmbaren Toxizität fortgesetzt. Das beste Tumoransprechen war in dieser Studie eine stabile Erkrankung bei acht Patienten. Auf Basis dieser Phase-I-Studie lässt sich eine Wirkung von DCA bei der Behandlung fortgeschrittener und therapierefraktärer solider Tumoren weder belegen noch widerlegen [21].

Bei der Publikation von Dunbar et al. handelt es sich um eine Phase-I-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und des Tumoransprechens einer DCA-Therapie bei 13 Patienten mit hochgradigen Gliomen und zwei Patienten mit Hirnmetastasen von Adenokarzinomen des Uterus bzw. der Lunge. Die Patienten erhielten zweimal täglich 8 mg/kg Körpergewicht DCA oral über vier Wochen. Die DCA-Dosis wurde je nach Genotyp der Glutathion-S-Transferase zeta-1 (GSTZ1)

adaptiert. Das beste objektive Tumoransprechen nach vierwöchiger Behandlung war eine stabile Erkrankung bei acht Patienten. Auf Grundlage dieser Ergebnisse ließe sich die Hypothese eines eingeschränkten Effekts von DCA bei Glioblastomen oder Hirnmetastasen aufstellen [22].

3.1.3 Fallberichte

Strum et al. kontaktierten Patienten, die in Internetforen über ein Ansprechen ihres Tumors auf DCA berichtet hatten, und prüften die Patientenakten, wo dies möglich war. In einem der untersuchten Fälle wurde die Dokumentation als gut genug eingestuft, um die über vier Jahre bestehende, komplette Remission eines rezidierten Non-Hodgkin-Lymphoms auf die Applikation von DCA zurückführen zu können [23].

Ein weiterer Autor berichtete über zwei Fälle und führte eine komplette Remission mit Langzeitüberleben nach Rezidiv eines follikulären Lymphoms in Stadium IV und eine Teilremission bei einem Chemotherapie-resistenten medullären Schilddrüsenkarzinom auf DCA in Kombination mit Thiamin zurück [24, 25].

In einer weiteren Kasuistik schien DCA die von einer Metastase eines nicht ausreichend differenziert beschriebenen Karzinoms ausgehende Schwellung und Schmerzen zu reduzieren [26].

4 Sicherheit

4.1 Nebenwirkungen

Es liegen mehrere Studien vor, die über eine geringe Toxizität von DCA berichten, wenn es über einen kurzen Zeitraum angewendet wird [5,27-30]. Tierstudien belegen jedoch keinen sogenannten NOAEL (engl. „no observed adverse effect level“: höchste Dosis, bei der noch keine unerwünschten Wirkungen eintreten), und stellen toxische Effekte von DCA auf die Nieren, peripheren Nerven und das Knochenmark fest [1, 4, 6, 31, 32].

Periphere Neuropathien mit Taubheitsgefühl, Parästhesien und Gangstörungen sind die im Rahmen klinischer Studien am häufigsten beschriebenen unerwünschten Wirkungen. Kaufmann et al. beschrieben bei Jugendlichen und Erwachsenen mit einer genetisch bedingten Mitochondrienerkrankung, die 25 mg/kg DCA pro Tag über mehrere Wochen oder Monate erhalten hatten, motorisch-sensorische axonale Neuropathien ohne Demyelinisierung [33]. In ihrer Phase-I-Studie berichteten Michelakis et al. kein Auftreten peripherer Neuropathien bei der Dosisstufe 6,25 mg/kg [5]. Zwar werden auch schwere Verläufe von Neuropathien beschrieben [34], doch gelten die meisten neurologischen Toxizitäten als reversibel. Ihre Rückbildung kann jedoch mehrere Monate dauern [35].

Andere in diesen klinischen Phase-I-Studien mit Tumorpatienten beschriebene unerwünschte Wirkungen waren Fatigue, gastrointestinale Beschwerden und reversible Leberzellschädigungen [9, 36, 37, 23]. Eine Studie zu DCA wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken nach dem frühen Tod zweier Patienten abgebrochen. Es war jedoch unklar, ob die Todesfälle mit der Applikation von DCA zusammenhängen [20].

4.2 Kontraindikationen

Folgende Bedingungen können als Kontraindikationen für die Anwendung von DCA gelten: allergische Reaktionen auf halogenierte organische Säuren in der Anamnese, Vorliegen einer mittel- oder höhergradiger peripheren Neuropathie aufgrund von Begleiterkrankungen (wie multipler Sklerose) und Lebererkrankungen.

4.3 Interaktionen

Da bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, häufig neurologische Toxizitäten auftreten, könnte sich das Risiko einer Neuropathie sprunghaft erhöhen [3]. Dies könnte beispielsweise bei Wirkstoffen wie Bortezomib, Oxalipatin, Cisplatin oder Thalidomid der Fall sein.

Ergebnisse von Untersuchungen mit Zellkulturen sprechen dafür, dass DCA die Zytotoxizität von Cisplatin und Doxorubicin, nicht aber die von Temozolomid, reduzieren könnte [36].

4.4 Warnung

Zur Anwendung von DCA während der Schwangerschaft und Stillzeit stehen keine Daten zur Verfügung. Die Mehrzahl der *In-vitro*-Analysen wies keine mutagenen Effekte von DCA nach. Bei Ratten hat DCA jedoch einen embryotoxischen und teratogenen Effekt mit dosisabhängigen kardiovaskulären Schäden bzw. Schäden des Urogenitaltrakts [1]. Mehrere Behörden, darunter die FDA listen DCA als möglichen „krebsinduzierenden“ Wirkstoff bei Menschen.

Stacpoole beschrieb leichte sedative bzw. anxiolytische Wirkungen nach oraler und parenteraler Applikation von DCA bei einzelnen Probanden [37].

DCA wird häufig in Qualitäten wie „Industriequalität“ oder „technischer Qualität“ angeboten, die möglicherweise nicht den Standards pharmazeutischer Qualität entsprechen. Zur Lagerung und Haltbarkeit von DCA geben die Lieferanten maximal ein Jahr an

5 Table of included studies

Study	Design	Participants	Treatment	Outcomes	Results	Comments
Michelakis 2010	Experimental, uncontrolled (Phase I/II)	5 patients with Glioblastoma multiforme (GBM), 3 with recurrent GBM (pts. 1-3), 2 with newly diagnosed GBM (pts. 4,5)	Intervention: DCA, 12.5 mg/kg orally, twice daily for 1 month, then 25 mg/kg orally, tid (dose deescalation when dose-limiting toxicity occurred), treatment duration: up to 15 months; Concurrent treatments: Patients with recurrent GBM: none; patients with newly diagnosed GBM: subsequent (pt. 4) or simultaneous radiotherapy and temozolomide (pt. 5)	Clinical outcomes: tumour response, time to progression, adverse effects Other outcomes: plasma levels of DCA and other laboratory parameters	Tumour response: " <i>some evidence of radiologic regression on MRI</i> " (pts 1, 4, 5). " <i>(...) Patient 2 required drainage of a cyst and debulking in month 11 of DCA therapy.</i> " Time to progression: " <i>All, except patient 3, were clinically stable at month 15 of DCA therapy and alive at month 18</i> " Adverse effects: reversible dose-dependent peripheral neuropathies in all patients, that regressed when the dose was decreased to 12.5 mg/kg per day.	Very small experimental study with a questionable partial response in 1 out of 3 pts. that solely received DCA. Doses until 50 mg/kg daily were tolerated without severe adverse effects
Garon 2014	Experimental, uncontrolled (phase II)	1 patient with stage IV breast cancer and 6 patients with stage IV non-small cell lung	Intervention: 6,25mg DCA/kg orally, twice daily until progression or unacceptable toxicity; one dose de-	Clinical outcomes: tumor response, progression-free survival, overall survival and adverse events	Tumor response: best response was stable disease after 8 weeks in one patient	Study closed prematurely due to safety concerns Association of the early death

Study	Design	Participants	Treatment	Outcomes	Results	Comments
		cancer (NSCLC) Patients were reported to had multiple pretreatments that were not specified	escalation to 3,25 mg/kg orally, twice daily allowed if grade \geq 2 adverse events occur		Progression and overall survival: 2 early death (1 of unknown cause, 1 of pulmonary embolism); 2 patients with disease progression within 8 weeks Adverse events: severe adverse events (grade \geq 3) were pulmonary embolism, hyponatremia, abdominal pain, volume depletion, lower extremity edema and elevated liver enzymes Other outcomes: 2 patients withdrew consent	with the application of DCA is unclear
Chu 2015	Experimental, uncontrolled (phase I)	24 patients with different, treatment refractory, advanced solid tumors 22 patients had prior chemotherapy (1 to 8 different drugs), 14 patients had prior radiation therapy	Intervention: 16 patients received DCA 6,25mg/kg twice daily for -28 days. 7 patients were treated after dose escalation to DCA 12,5mg / kg twice daily for 28 days, until disease progression or unacceptable toxicity	Clinical outcomes: tumor response, adverse events Other outcomes: tumor metabolic activity, DCA pharmacokinetics	Tumor response: best response was stable disease in 8 patients with median duration of 55 days Adverse events: of the 12,5mg group 3 patients had grade 3 toxicities: nausea, vomiting, diarrhea and fatigue 6,25mg group: 3 patients had grade 3 toxicities: neuropathy and fatigue Common adverse events of any grade were: fatigue, neuropathy, anorexia, nausea and vomiting 4 patients withdrew consent	Small experimental study with 8 stable diseases in 13 patients
Dunbar 2014	Experimental, uncontrolled (phase I)	13 patients with progressive glioma grade III-IV 2 patients with brain metastatic solid tumor (uterus and lung adenocarcinoma) Average number of previous cytotoxic therapies was 2.8	Intervention: At begin of study treatment with DCA 8 mg/kg orally twice daily for 4 weeks; depending on toxicity dose escalation to DCA 12,5mg / kg KG) or de-escalation to DCA 5 mg/kg twice daily for 4 weeks for the following patients. Later dosing dependent on patient genotype: 4mg for "slow- metabolizer", 8mg for	Clinical outcomes: tumor response, adverse events Other outcomes: plasma and urine concentration of DCA and maleylacetone, pyruvate breath test and genotype of glutathione transferase zeta 1/ maleylacetate isomerase (GSTZ1/MAAI)	Clinical response: best response was stable disease in 8 patients after 4 weeks of treatment. Adverse events: No adverse events \geq grade 3 Lower grade adverse events were neuropathy, gait disturbance and fatigue	6 of the 15 patients were regarded as not evaluable due to withdrawal or medical deterioration

Study	Design	Participants	Treatment	Outcomes	Results	Comments
			"fast- metabolizer"			

6 Literatur

1. BG Chemie. Toxikologische Bewertung: Dichloressigsäure, Natriumdichloracetat. Toxikologische Bewertungen - Ausgabe 03/06 Nr. 188b, 1-138. 2006.
2. Ammini CV, Stacpoole PW: The Handbook of Environmental Chemistry. Gribble, G. W. (ed.), pp. 215-234 (Springer Verlag, Berlin, 2003).
3. Michelakis ED, Webster L, Mackey JR: Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. Br J Cancer 99:989-994 2008. DOI:10.1038/sj.bjc.6604554
4. Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD: Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. J Clin Pharmacol 43:683-691, 2003. PMID:12856382
5. Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thornburn D: Treatment for mitochondrial disorders (Review). Cochrane Database Syst Rev Jan 25, 2006. CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub2
6. Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z et al.: Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. Drug Metab Rev 30:499-539, 1998. DOI:10.3109/03602539808996323
7. Agbenyega T, et al. Population kinetics, efficacy, and safety of dichloroacetate for lactic acidosis due to severe malaria in children. J Clin Pharmacol 43: 386-396, 2003. PMID: 12723459
8. Kankotia S, Stacpoole PW: Dichloroacetate and cancer: new home for an orphan drug? Biochim Biophys Acta 1846: 617-629, 2014. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.08.005
9. Shroads AL, Guo X, Dixit V et al.: Age-dependent kinetics and metabolism of dichloroacetate: possible relevance to toxicity. J Pharmacol Exp Ther 324:1163-1171, 2008. DOI: 10.1124/jpet.107.134593
10. Shroads AL, Langae T, Coats BS et al.: Human polymorphisms in the glutathione transferase zeta 1/maleylacetoacetate isomerase gene influence the toxicokinetics of dichloroacetate. J Clin Pharmacol 52: 837-849, 2012. DOI:10.1177/0091270011405664
11. Michelakis ED: Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. Sci Transl Med 2:1-7, 2010. DOI:10.1126/scitranslmed.3000677
12. James, MO, Stacpoole PW: Pharmacogenetic considerations with dichloroacetate dosing. Pharmacogenomics 17:743-753, 2016. DOI:10.2217/pgs-2015-0012
13. Gorsky D. The latest chapter in the seemingly never-ending saga of dichloroacetate as a cancer treatment <https://www.sciencebasedmedicine.org/the-latest-chapter-in-the-seemingly-never-ending-saga-of-dichloroacetate-as-a-cancer-treatment/> (accessed on May 30, 2016)
14. Geddes L: Do-it-yourself Chemotherapy Access. Cancer World November/December, 38-42, 2007. http://www.cancerworld.org/pdf/3007_bestreporter.pdf
15. Warburg O, Posener K, Negelein E: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem Ztschr 152, 309-344, 1924.
16. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 324, 1029-1033, 2009. DOI:10.1126/science.1160809
17. Kim JW, Dang CV: Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. Cancer Res 66:8927-8930, 2006. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-1501

18. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL: Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy. *Semin Cancer Biol* 19, 17-24, 2009. DOI:[10.1016/j.semcan.2008.11.006](https://doi.org/10.1016/j.semcan.2008.11.006)
19. U.S. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm> [accessed on May 30, 2016].
20. Garon EB, Christofk HR, Hosmer W 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* 140:443-452, 2014. DOI:[10.1007/s00432-014-1583-9](https://doi.org/10.1007/s00432-014-1583-9)
21. Chu QS, Sangha R, Spratlin J et al.: A phase I open-labeled, single-arm, dose-escalation, study of dichloroacetate (DCA) in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 33:603-610, 2015. DOI:[10.1007/s00432-014-1583-9](https://doi.org/10.1007/s00432-014-1583-9)
22. Dunbar EM, Coats BS, Shroads AL et al.: Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors. *Invest New Drugs* 32:452-464, 2014. DOI:[10.1007/s10637-013-0047-4](https://doi.org/10.1007/s10637-013-0047-4)
23. Strum SB, Adalsteinsson O, Black RR et al.: 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* 45:307-315, 2013. DOI:[10.1007/s10863-012-9496-2](https://doi.org/10.1007/s10863-012-9496-2)
24. Flavin D: Medullary thyroid carcinoma relapse reversed with dichloroacetate: A case report. *Oncol Lett* 1(5): 889-891, 2010. DOI:[10.3892/ol_00000158](https://doi.org/10.3892/ol_00000158)
25. Flavin DF: Non-Hodgkin's lymphoma reversal with dichloroacetate. *J Oncol pii*:414726, 2010. DOI:[10.1155/2010/414726](https://doi.org/10.1155/2010/414726)
26. Khan A: Use of oral dichloroacetate for palliation of leg pain arising from metastatic poorly differentiated carcinoma: a case report. *J Palliat Med* 14:973-977, 2011. DOI:[10.1089/jpm.2010.0472](https://doi.org/10.1089/jpm.2010.0472)
27. Calvert LD: Dichloroacetate enhances performance and reduces blood lactate during maximal cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1090-1094, 2008. DOI:[10.1164/rccm.200707-1032OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1032OC)
28. Stacpoole PW, Kern BS, Barnes C et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 117:1519-1531, 2006. DOI:[10.1542/peds.2005-1226](https://doi.org/10.1542/peds.2005-1226)
29. Fox AW, Sullivan BW, Buffini JD et al.: Reduction of serum lactate by sodium dichloroacetate, and human pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *J Pharmacol Exp Ther* 279:686-693, 1996. PMID:[8930172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8930172/)
30. Krishna S, Agbenyega T, Angus BJ et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in children with lactic acidosis due to severe malaria. *QJM* 88:341-349, 1995. PMID:[7796089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7796089/)
31. Theodoratos ; Tu WJ, Cappello J et al.: Phenylalanine-induced leucopenia in genetic and dichloroacetic acid generated deficiency of glutathione transferase Zeta. *Biochem Pharmacol* 77:1358-1363, 2009. DOI:[10.1016/j.bcp.2009.01.017](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.01.017)
32. Stacpoole PW, Kurtz TL, Han Z, Langae T: Role of dichloroacetate in the treatment of genetic mitochondrial diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 60:1478-1487, 2008. DOI:[10.1016/j.addr.2008.02.014](https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.02.014)
33. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y et al.: Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 66:324-330, 2006. DOI:[10.1212/01.wnl.0000196641.05913.27](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000196641.05913.27)

34. Brandsma D, Dorlo TP, Haanen JH et al.: Severe encephalopathy and polyneuropathy induced by dichloroacetate. J Neurol 257:2099-2100, 2010. DOI:10.1007/s00415-010-5654-9
35. Felitsyn N, Stacpoole PW, Notterpek L: Dichloroacetate causes reversible demyelination in vitro: potential mechanism for its neuropathic effect. J Neurochem 100:429-436, 2007. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04248.x
36. Heshe D, Hoogestraat S, Brauckmann C et al.: Dichloroacetate metabolically targeted therapy defeats cytotoxicity of standard anticancer drugs. Cancer Chemother Pharmacol 67:647-655, 2011. DOI:10.1007/s00280-010-1361-6
37. Stacpoole PW: The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38:1124-1144, 1989. PMID:2554095

10 Anschriften der Experten

CAM-Cancer Consortium

NAFKAM - The National Research Center
in Complementary and Alternative Medicine
UiT The Arctic University of Norway
NO 9037 Tromsø
contact@cam-cancer.org

Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
kokon@klinikum-nuernberg.de

11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

KOKON wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe.

CAM-Cancer erhält finanzielle Unterstützung von der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz für die deutschen Übersetzungen.

12 Deutsche Übersetzung und Bearbeitung

Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON koordinierte den Prozess der Fachübersetzung. Die englische Originalversion übersetzten Martha Bohus und Christa Heiß, Conference Consulting, Interpreting and Translations, Königsbrunn. Die Begutachtung und Bearbeitung der deutschen Version erfolgte durch KOKON und wurde durch CAM-CANCER freigegeben.