

HAR TRIBUTYRAT EFFEKT MOT CANCER?

Sedvanliga kliniska studier saknas för omtalat undermedel

»Det finns inga undermediciner – men kanske Tributyrat är det närmaste vi kan komma?»

Citatet är hämtat ur en broschyr från återförsäljaren till det omtalade medlet Tributyrat och enligt skriften skulle preparatet vara effektivt mot alla typer av cancer, sakna biverkningar samt vara ett »preventivmedel» mot cancer.

Att på nuvarande kunskapsnivå påstå detta är bedrägeri. En sådan effekt tar många år att påvisa och någon studie är såvitt vi vet inte ens påbörjad.

Ett antal förfrågningar till Läkemedelsinformationscentralen vid avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset samt ett stort massmedialt intresse för Tributyrat som medel mot cancer, har lett fram till den här artikeln vars målsättning är att ge information till läkare, sjuksköterskor och farmaceuter. I tidskriften Må Bra 1994; 9 uppges att preparatet skulle ha positiv effekt på 65 procent av patienterna.

Kemiskt är Tributyrat natriumsaltet av 4-fenylbutyrat [1]. Fenylbutyrat metaboliseras in vivo snabbt till fenylacetat, som i sin tur konjugeras med glutamin till fenylacetylglutamin [2]. Fenylacetat har en otrevlig lukt som begränsar dess kliniska användning, varför fenylbutyrat används som förläkemedel (prodrug).

Fenylbutyrat används för närvarande för att behandla barn med hyperammonemi på grund av en medfödd rubbning av ureasyntesen [3]. I litteraturen har också hittats uppgifter att man

givit fenylacetat till leukemipatienter med hyperammonemi efter kemoterapi [4] och till patienter med hyperammonemi till följd av leverencefalopati [5].

Förhoppningarna att Tributyrat skulle ha effekt vid cancer uppstod efter försök med fenylacetat och fenylbutyrat på cancerceller i kultur, vid vilka man fann en tillväxthämmande effekt samt en differentiering av tumörceller [6-9]. Verkningsmekanismen är ej helt klarlagd. En tänkbar mekanism kan vara att glutamin konjugeras med fenylacetat till fenylacetylglutamin, varvid glutaminnivåerna sjunker och de maligna cellerna berövas en essentiell aminosyra [6]. En annan tänkbar mekanism är att fenylacetat hämmar syntesen av kolesterol via mevalonat (genom att interferera med acetylcoenzym A) [10].

Fenylbutyrat–fenylacetat

I en fas I-studie på cancerpatienter [2], i vilken även farmakokinetiken av fenylbutyrat och metaboliterna fenylacetat och fenylacetylglutamin studerades, pekar författarna på att fenylbutyrat inte bara ska betraktas som ett förläkemedel till fenylacetat, utan att båda substanserna ska undersökas var för sig med avseende på antineoplastiska egenskaper. Bakgrunden till detta är att omvandlingen av fenylbutyrat till fenylacetat visserligen är hög (80 procent), men att den fortsatta snabba omvandlingen till fenylacetylglutamin resulterar i lägre plasmanivåer av fenylacetat efter behandling med fenylbutyrat, jämfört med direkt behandling med metaboliten fenylacetat.

Behandling med fenylacetat har visat sig kunna förlänga överlevnaden hos råttor med gliosarkom, genom induktion av tumördifferentiering och minskad tumörtillväxt [6].

I in vitro-försök på prostatacancer-cellinjer har man med fenylacetat dels kunnat påvisa en dosberoende hämning av cellproliferationen med en reversion till en icke-malign fenotyp [7], dels funnit en synergistisk effekt av fenylacetat och fenylbutyrat på retinoidinducerad differentiering [9, 11]. Man har även påvisat apoptos med både fenylbutyrat och fenylacetat [8].

I en fas I-studie [10] erhöll 18 patienter

VERKLIGHET eller ÖNSKETÄNKANDE?

Har tiden äntligen kommit för en behandlingsform för cancer att se dagens ljus som är:

- * effektiv på ALLA typer av cancer
- * helt ofarlig ("NON-TOXIC") och helt utan biverkningar
- * enkel att administrera i hemmet (TABLETTER)
- * EKONOMISKT försvarbart (en bråkdel av traditionell behandling)
- * och kanske till och med är ett PREVENTIVMEDEL FÖR CANCER

FÖR BRA FÖR ATT VARA SANT?!
- Det får framtiden utvisa!

Återförsäljaren av »TriButyrat» i Sverige formulerar sig långt ifrån blygsamt i broschyren om medlet som är helt ofarligt och effektivt på alla typer av cancer.

ter med avancerade solida tumörer (varav fyra tidigare hade behandlats med fenylacetat) intermittert intravenös behandling med fenylacetat. Tanken var att uppnå en serumkoncentration över 250 µg/ml (då denna koncentration visat sig vara effektiv på cellkulturer), samt att låta det gå tillräckligt länge mellan varje dos så att det skulle finnas tid för elimination.

Fenylacetatet gavs som 1-timmeseinfusion två gånger dagligen på två dosnivåer; 125 respektive 150 mg/kg under två veckor. Detta upprepades med fyra veckors intervall på de patienter som inte fick en progression av sin sjukdom eller fick dosberoende biverkningar. 18 patienter erhöll på detta sätt 27 kurer.

Dosberoende reversibla neurologiska biverkningar förekom, och då framför allt i form av somnolens, trötthet, huvudvärk och konfusion.

En patient med refraktärt malignt gliom fick förbättrat närminne samt minskat kortisonbehov. En annan patient med hormonrefraktär prostatacancer fick en 50-procentig sänkning av

Författare

BIRGITTA NORSTEDT WIKNER
ST-läkare

CURT PETERSON

docent, överläkare; båda vid avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

prostata-specifikt antigen (PSA), vilket höll i sig under en månad. Konklusionen av denna studie blev att fenylacetat i dosen 125 mg/kg två gånger dagligen i två veckors följd tolereras väl.

I en annan fas I-studie [12] ingick 17 patienter med avancerade solida tumörer. Dessa erhöll först en bolusdos av fenylacetat, därefter en 14-dagars kontinuerlig infusion. Totalt gavs 21 kurer på fyra dosnivåer. I den aktuella studien låg tre av nio patienter med metastaserande hormonrefraktär prostatacancer på stabila PSA-nivåer i över två månaders tid. En av sex tidigare cytostatika-behandlade patienter med glioblastom (där steroid-dosen kunde hållas på oförändrad nivå) erhöll tilltagande funktionell förbättring under mer än nio månader. Baserat på dessa studier har man i USA inlett fas II-studier av fenylacetat intravenöst på patienter med hormonrefraktär prostatacancer och glioblastom.

Det finns några äldre rapporter om behandling av leukemipatienter, refraktära mot konventionell behandling, med olika butyratsalter. Resultaten är nedslående, man lyckades aldrig uppnå de butyratkoncentrationer i plasma som behövs för in vitro-differentiering av leukemiceller [13, 14].

Kliniska prövningar måste göras!

Vi anser att fenylacetat och fenylbutyrat har intressanta effekter i prekliniska försök. Därför tycker vi det är angeläget att medlen genomgår sedvanliga kliniska prövningar för att ge svar på frågan om de är av värde vid cancerbehandling.

I de hittills publicerade kliniska prövningarna har fenylacetat givits intravenöst till 35 patienter med olika typer av avancerad cancer i fas I-studier, vars syfte då varit att fastställa maximal tolererad dos (MTD). Detta för att kunna gå vidare med fas II-studier i vilka effekterna av medlet undersöks på patienter med specifika cancerformer. Sådana pågår mot prostatacancer och maligna gliom i regi av National Cancer Institute i USA.

Vi har haft kontakt både med tillverkaren av Tributyrat, Triple Crown America Inc, och återförsäljaren, Fyrklövern Skandinavien AB. Av de sistnämnda har vi bland annat fått en broschyr som för fram budskapet om häpnadsväckande effekter, dels att preparatet skulle vara effektivt mot alla typer av cancer och dels att det skulle vara ett »preventivmedel» mot cancer! För att belysa andan i broschyren kan följande citat anges: »Det finns inga undermediciner – men kanske Tributyrat är det närmaste vi kan komma?»

Det är förstärkt att svårt sjuka cancerpatienter griper efter allehanda

»halmstrån» i form av ej etablerade behandlingsmetoder. Massmedia har i detta sammanhang ett stort ansvar att ge balanserad information om nya behandlingsmöjligheter och vara vaksamma mot överdrifter orsakade av t ex företagets kommersiella intressen och enskilda forskares prestigejakt. Tyvärr sammanfaller medias intresse av att »blåsa upp» forskningsresultat med syftet att öka lösnummerförsäljningen.

För läkemedel finns ett regelsystem där nya medel ska vara godkända av Läkemiddelsverket för att få säljas. Läkemiddelsverket har i de fallen gjort bedömningen att de terapeutiska vinsterna med medlet i fråga överstiger riskerna för biverkningar. Ännu saknas underlaget innan sådan bedömning kan göras för Tributyrat.

Ex tempore-förskrivning av Tributyrat?

I den ovan omtalade broschyren från tillverkaren/återförsäljaren av Tributyrat ges en noggrann beskrivning av hur man kan få tag på substansen av för läkemedelstillverkning godkänd kvalitet (vad gäller substansens renhet). Därmed finns såvitt vi förstår, möjligheten för enskilda läkare att (t ex efter påtryckningar från förtvivlade patienter eller anhöriga) förskriva medlet som ex tempore-beredning. Vi tycker det är märkligt att man på detta sätt kan kringgå läkemedelskontrollen.

Erfarenheten har visat att många substanser med effekt mot tumörceller i kultur och med antitumorala effekter i djurexperimentella modeller tyvärr inte visar sig motsvara förväntningarna vad gäller effekterna på cancerpatienter i kliniska prövningar. Bland annat mot den bakgrunden är det nödvändigt att tillverkaren avvaktar genomförandet av nödvändiga prövningar innan man kommersiellt försöker utnyttja svårt sjuka patienters förtvivlan.

Att på nuvarande kunskapsnivå påstå att medlet har cancerpreventiv effekt är bedrägeri. En sådan effekt tar många år att påvisa och någon sådan studie är såvitt vi vet inte ens påbörjad.

Vi har förstäelse för behovet av »halmstrån» men på detta stadium tror vi att bättre halmstrån än Tributyrat finns att hämta genom deltagande i kliniska prövningar av andra experimentella behandlingar (både cytostatika, t ex toposiomeras I-hämmare, och tubulinaktiva medel och immunologiska behandlingsformer).

Referenser

1. Vad är TriButyrat? Köpingsvik, Öland: Fyrklövern Scandinavia AB (stencil).
2. Piscitelli S, Thibault A, Figg W, Tompkins A, Headlee D, Lieberman R et al. Disposition of phenylbutyrate and its metabolites,

phenylacetate and phenylacetylglutamine. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 368-73.

3. Brusilow S. Treatment of urea cycle disorders. In: Desnick R, ed. Treatment of genetic disease. New York, Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1991: 79-94.
4. Watson A, Karp J, Walker W, Chambers T, Risch V, Brusilow S. Transient idiopathic hyperammonaemia in adults. *Lancet* 1985; 2: 1271-4.
5. Mendenhall C, Rouster S, Marshall L, Weesner R. A new therapy for portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 540-3.
6. Ram Z, Samid D, Walbridge S, Oshiro E, Viola J, Tao-Cheng J et al. Growth inhibition, tumor maturation, and extended survival in experimental brain tumors in rats treated with phenylacetate. *Cancer Res* 1994; 54: 2923-7.
7. Samid D, Shack S, Myers C. Selective growth arrest and phenotypic reversion of prostate cancer cells in vitro by nontoxic pharmacological concentrations of phenylacetate. *J Clin Invest* 1993; 91: 2288-95.
8. Carducci M, Nelson J, Chan-Tack K, Ayyagari S, Sweatt W, Campell P et al. Phenylbutyrate induces apoptosis in human prostate cancer and is more potent than phenylacetate. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 379-87.
9. Newmark H, Young C. Butyrate and phenylacetate as differentiating agents: practical problems and opportunities. *J Cell Biochem* 1995; 22 suppl: 247-53.
10. Thibault A, Samid D, Cooper M, Figg W, Tompkins A, Patronas N et al. Phase I study of phenylacetate administered twice daily to patients with cancer. *Cancer* 1995; 75: 2932-8.
11. Wood CG, Lee C, Grayhack JT, Kozlowski JM. Phenylacetate and phenylbutyrate promote cellular differentiation in human prostate cancer systems. *Proceedings American Association for Cancer Research Annual Meeting* 1994; 35: 404.
12. Thibault A, Cooper M, Figg D, Venzon D, Sartor A, Tompkins A et al. A phase I and pharmacokinetic study of intravenous phenylacetate in patients with cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1690-4.
13. Novogrodsky A, Dvir A, Ravid A, Shkolnik T, Stenzel KH, Rubin AL et al. Effect of polar organic compounds on leukemic cells. Butyrate-induced partial remission of acute myelogenous leukemia in a child. *Cancer* 1983; 51: 9-14.
14. Miller AA, Kurschel E, Osieka R, Schmidt CG. Clinical pharmacology of sodium butyrate in patients with acute leukemia. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1987; 23: 1283-7.