

A DEUTÉRIUM DEPLETIO PROSZTATATUMOR- OKRA GYAKOROLT HATÁSA – A FÁZIS II. KLINIKAI VIZSGÁLAT INTERIM ÉRTÉKELÉSE



DR. SOMLYAI GÁBOR

THE EFFECT OF DEUTERIUM DEPLETION ON TUMORS OF THE PROSTATE INTERIM EVALUATION OF A PHASE 2 CLINICAL TRIAL

ÖSSZEFOGLALÁS

A vizsgálat célja annak eldöntése volt, hogy a deutérium depletio (csökkentett deutériumtartalmú víz alkalmazásával) hatékony eszközként alkalmazható-e prosztatatumoros betegek kezelésében. A készítmény hatékonyságát kettős vak elrendezésű, kontrollesoportos klinikai vizsgálatban vizsgáltuk a GCP-elvek betartásával. A statisztikai értékelés során megállapítottuk, hogy:

– A 6. viziten a javuló hatékonyságot mutató betegek aránya statisztikailag szignifikánsan magasabb a hatóanyagot fogyasztó csoportban ($p=0,046$).

– A vizsgálat kezdetétől számított egy éven belül a hatóanyagot fogyasztó csoportban szignifikánsan kisebb halálozási arány adódott ($p=0,034$) és szignifikánsan hosszabb volt a túlélési idő a kezelt csoportban ($p=0,029$).

– A score-értékkel mért átlagos állapotváltozás szignifikánsan különbözött a két kezelési csoportban ($p=0,0139$).

Az eredmények ismeretében feltételezzük, hogy a csökkentett deutériumtartalmú víz alkalmazásával a betegek szervezetében előidézett deutérium depletio alkalmas eszköz lehet a tumorok kezelésére.

BEVEZETÉS

Az elmúlt évek során számos független kísérlet támogatta azt a feltételezést, hogy a természetben jelen lévő deutérium (HDO-koncentráció 16,8 mmol/l, 150 ppm) fontos szereppel bír a sejtekben lejátszódó folyamatok szabályozásában. Az első in vitro kísérletek azt igazolták, hogy ha a sejteket csökkentett deutériumtartalmú közegbe (90 ppm) visszük át, szaporodásuk 10-12 óráig gátolt (1). A csökkentett deutériumtartalmú víz (Dd-víz) alkalmazása tumorregressziót idézett elő humán emlő- és prosztatatumorral transzplantált egerekben és spontán tumoros kutyákban, macskákban is (1, 2, 3, 4, 5, 6, 12). A vizsgálatok szerint a Dd-víz apoptózist indukált in vitro és in vivo (6, 7). A Dd-víz alkalmazása befolyásolta karcinogénexponált állatokban a c-myc, Ha-ras és p53 gének expresszióját (11, 13).

A deutérium depletio biológiai rendszerekre gyakorolt hatását növények vonatkozásában is igazolták. A Dd-víz daganatellenes hatásán túl gátolta a növényi tumorok növekedését (8), a csírázó magvak hajtásának növekedését (9, 10), valamint aktiválta a membrántranszport-folyamatokat (4).

A klinikai vizsgálat célja az, hogy igazolja a deutériummegvonás, a csökkentett deutériumtartalmú vizsgálati készítmény daganatellenes hatását prosztatatumoron. Jelen dolgozatban a fázis II. vizsgálat értékelését elemezzük, illetve mutatjuk be.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A klinikai vizsgálat a GCP-elveknek megfelelően folyt a központi (ETT) és a helyi etikai bizottságok engedélyével, valamint a betegek írásbeli beleegyezésével, a konvencionális kezelés fenntartásával. A vizsgálatba bevont valamennyi beteg standard konvencionális kezelésben is részesült.

A protokoll szerint a vizsgálatba csak szövettanilag igazoltan prosz-

tatatumoros betegeket vontak be. A vizsgálat hossza négy hónap volt, de a betegek követése az adatlap lezárása után is folytatódott. A vizsgálat során a kezelés hatékonyságát a következő paraméterek segítségével jellemeztük, melyekhez a paraméter jelentőségének megfelelően egy-egy score-értéket rendeltünk, amit zárójelben tüntetünk fel: prosztataméret (4,5), PSA-érték (4,5), klinikai tünet fennállása (4,25), ECOG-érték (3,5), vizeleti problémák (3,5), tokinfiltráltság (3,5), hatékonyság (3,25), ondóhólyag-érintettség (3,25), stádiumbesorolás (2,75), vizeletretenció (2,5), vesepangás (2,5), savanyúfoszfátáz-érték (2).

A hatóanyagot fogyasztó betegek 90 ppm deutériumtartalmú készítményt fogyasztottak, a placebo deutériumtartalma 150 ppm volt. A napi dózis mennyisége a stádiumtól függően 0,014-0,030 kg Dd-víz/testtömeg kg között mozgott, mely kb. napi 1,2-1,8 liter Dd-víz elfogyasztásának felel meg egy átlagos (60-70 kg) testtömegű beteg esetében.

Az eredmények értékelése Armitage-és Fisher-féle egzakt próbával történt.

A hatékonyság megítélése vonatkozásában a statisztikai elemzés a PR (részleges válasz), NC (nincs változás) és PD (a betegség progredial) esetszámok összehasonlítására épült a két csoport között.

Az értékelés tényleges megkezdése előtt megállapítottuk, hogy a két csoport közel azonosnak tekinthető a betegség stádium szerinti beosztása tekintetében, a diagnózis időpontja és a klinikai vizsgálatba történt beléptetés között eltelt idő hossza tekintetében, a konvencionális kezelés jellegét illetően. Szövettani besorolás szerint 5 beteget anaplasztikus adenocarcinómával kezelték, közülük 4 beteg tartozott a kontrollesoportba és csak egy a kezelt csoportba. Ez számszerűen jelentős eltérésnek tekinthető, de statisztikailag nem szignifikáns. A fentiek alapján abból indultunk ki, hogy a Dd-vizet és a placebót fogyasztó csoportokba közel azonos betegpopuláció tartozik, így az értékelés során jelentőző különbség a hatóanyagok tulajdonítható.

Az értékelést a vizsgálatba bevont 44 beteg adatainak felhasználásával mutatjuk be, közülük 22 beteg tartozott a kezelt és 22 a kontrollesoportba.

EREDMÉNYEK

KLINIKAI EREDMÉNYEK ÖSSZEVONT BEMUTATÁSA, A HATÉKONYSÁGI MUTATÓK ALAKULÁSA

Átfogó képet kaphatunk a klinikai vizsgálat során nyert eredményekről, ha bemutatjuk a 11 paraméter követése során rögzített eredményeket. A vizsgált paraméterek változásának az irányát és gyakorisági eloszlását az alábbi táblázat mutatja be (1. táblázat).

A fenti táblázatból kiderül, hogy a hatóanyagot fogyasztó betegek körében általában többen mutattak javulást, mint a kontrollcsoportban, miközben a romlást mutató betegek általában a kontrollcsoportban voltak többen. Értékelve valamennyi követett paramétert, az orvosok a betegeket az állapotukban bekövetkezett változásnak megfelelően PR, NC, illetve PD csoportba sorolták (2. táblázat).

A vizsgálatok 4 hónapja alatt CR-t nem jegyeztek fel az orvosok, bár a hatóanyagot fogyasztó egyik betegnél a 4. hónap végére a prosztatában nem lehe-

tett kimutatni az echoszegény területet. A CR-esetek hiányát a rövid követési idővel (4 hónap) magyarázzuk.

A klinikai vizsgálat során az orvosok 7 beteget minősítettek PR-nek a kezelt csoportban és csak egyet a kontrollcsoportban, ami szignifikáns különbség a két csoport között ($p=0,046$). A hét javulást mutató beteg közül kiemelünk hármat, akiket már 294, 300 és 553 napja kezeltek, és nem történt váltás a konvencionális kezelésben a klinikai vizsgálatba történt beléptetés után sem. Ezeknél a betegeknél már hónapok óta semmilyen lényeges javulás nem volt tapasztalható, amit a konvencionális kezelésnek lehetett volna tulajdonítani. Ezzel szemben a klinikai vizsgálatba történt belépés után az egyik betegnél az UH nem tudta igazolni a korábban meglévő tumort, a másik beteget B2-ből A stádiumba sorolták vissza, miközben 18%-kal csökkent a prosztata térfogata és javultak a beteg vizeleti problémái. A harmadik esetben 20%-os prosztata térfogat-csökkenést mutattak ki, és megszűntek a beteg prosztatafájdalmai.

1. TÁBLÁZAT A vizsgált paraméterek változásának iránya és megoszlása a hatóanyagot fogyasztó és a kontrollcsoportban

		KEZELÉSI CSOPORT		
		hatóanyag	kontroll	összes
stádium besorolás	romlott	0	3	3
	változatlan	17	15	32
	javult	3	0	3
ECOG	romlott	3	4	7
	változatlan	15	15	30
	javult	4	1	5
PSA	romlott	8	7	15
	változatlan	7	7	14
	javult	7	6	13
prosztataméret	nőtt	2	5	8
	változatlan	0	2	2
	csökkent	20	13	33
savanyú foszfátáz	romlott	3	3	6
	változatlan	11	9	20
	javult	5	2	7
$p=0,037$ klinikai tünet $p=0,012$	romlott	0	4	4
	változatlan	16	13	29
	javult	5	1	6
Ondóhólyag-érintettség	romlott	2	1	3
	változatlan	18	17	35
	javult	1	2	3
tokinfiltráltság	romlott	0	2	2
	változatlan	18	16	34
	javult	3	2	5
vizeleti problémák $p=0,0014$	romlott	1	5	6
	változatlan	13	14	27
	javult	8	0	8
vesepangás	romlott	0	0	0
	változatlan	20	17	37
	javult	1	1	2
vizeletretenció	romlott	1	1	2
	változatlan	18	16	34

AZ ÁTLAGOS TÚLÉLÉS ÉS AZ ELHALÁLOZÁS MEGOSZLÁSA KEZELÉSI CSOPORTONKÉNT

A protokoll szerint előírt 4 hónapos követési idő nem bizonyult elég hosszúnak, hogy a túlélésre vonatkozóan értékelhető eredményeket kapjunk, ezért az 1995 augusztusától indult vizsgálatba bevont betegeket az ezt követő években is követtük. Az egyéves utánkövetésnél a kezelt csoportban 2 beteg (9,1%), a kontrollcsoportban 9 beteg (40,9%) hunyt el. Ez azt jelenti, hogy a halálozási arány szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelt csoportban (Fisher-próba: $p=0,034$). Az átlagos túlélés a kezelt csoportban 347 nap, a kontrollcsoportban 283 nap volt. Az átlagos túlélés szintén szignifikánsan magasabb volt a kezelt csoportban (Logrank-próba: $p=0,029$).

Két évvel a klinikai vizsgálatba történt belépés után heten hunytak el a kezelt csoportban és tizenketten a kontrollcsoportban, ami 8:12-re módosult a hároméves utánkövetésnél. Bár számszerűen nagyok a különbségek, de a szignifikancia megszűnt, amit azzal magyarázunk, hogy a 24, illetve a 36 hónapból mindössze 4 hónapig fogyasztották a betegek a készítményt. Külön kiemeljük, hogy hárman, akik a klinikai vizsgálat után folyamatosan fogyasztot-

2. TÁBLÁZAT A hatékonysági mutatók megoszlása a hatóanyagot fogyasztó és a kontrollcsoportban

	KEZELÉSI CSOPORT			
		hatóanyag	kontroll	összes
hatékonyság	romlott (PD)	4	9	13
	változatlan (NC)	11	12	23
	javult (PR)	7	1	8

3. TÁBLÁZAT Kezelési csoportok súlyozott score-értékeinek átlaga

	megfigyelésszám	átlag	szórás
kezelt csoport	22	0,617	0,792
kontrollcsoport	22	-0,055	0,939
teljes minta	44	0,281	0,923

ták a Dd-vizet, hatodik éve élnek, pedig az egyik beteg D stádiumban kezdte el a kezelést. Említésre érdemes egy további beteg esete, aki a szokásos 20-24 Zoladex-kezeléssel szemben 73 kezelésben részesült, mert több mint öt éven keresztül nem alakult ki rezisztencia a gyógyszerrel szemben.

KLINIKAI EREDMÉNYEK SÚLYOZOTT ÉRTÉKELÉSE

Annak érdekében, hogy a beteg állapotában bekövetkezett változásokat egyetlen számmal jellemezhesük, az Anyag és módszer részben leírtak szerint pozitív előjelű score-értékkel szoroztuk, ha az adott paraméter javult, és negatív előjelű score-értékkel, ha a követett paraméter romlást mutatott. Egy-egy betegnél, figyelembe véve valamennyi változást, a végső érték előjele jellemzően utalt arra, hogy összességében a betegnél a javulást vagy romlást mutató paraméterek voltak túlsúlyban. Összesítve a kontrollcsoportba tartozó betegek értékeit, az előjel negatívnak adódott (-0,055), mutatva, hogy a csoportba tartozó betegeknek a betegség progrediált. Ezzel szemben a kezelt csoportba tartozó betegeknek az összesített érték 0,617-nek adódott, ami ezen csoportba tartozó betegek állapotának egyértelmű javulására utal (3. táblázat).

A két kezelési csoport súlyozott score-átlaga szignifikánsan eltér egymástól (p=0,0139).

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt évek során számos preklinikai eredmény igazolta, hogy a Dd-víz alkalmazásakor a sejtekben, az élő

szervezetekben bekövetkező deutériumkoncentráció-csökkenés daganatellenes hatású. A klinikai vizsgálatokkal párhuzamosan folyt a Dd-víz daganatellenes állatgyógyszerként való törzskönyveztetése, ami 1999-ben sikeresen lezárult. A gyógyszert már két éve rutinszerűen alkalmazzák az állatorvosi gyakorlatban nagyon jó eredményrel. A prosztatatumorokon folyó fázis II. klinikai vizsgálat megerősíti az eddigi eredményeket, hiszen a leglényegesebb paraméterek vonatkozásában (hatékonyság megítélése, túlélés, súlyozott score-értékek, vizeletproblémák megszűnése stb.) szignifikánsan jobbák voltak az eredmények a kezelt csoportban a kontrollcsoportéhoz képest.

Az eddigi eredmények alapján úgy gondoljuk, hogy a deutériummegvonás a daganatgyógyászat hatékony eszközévé válhat a közeljövőben, mely káros mellékhatások kiváltása nélkül ér el jelentős terápiás eredményt a daganatok széles spektrumánál.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- Somlyai, G., Jancsó, G., Jákli, Gy., Vass, K., Barna, B., Lakics, V., Gaál, T.: *Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells.* FEBS Lett., 317.: 1-4., 1993.
- Somlyai, G., Jancsó, G., Jákli, Gy., Laskay, G., Galbács, Z., Galbács, G., Kiss, A. S., Berkényi, T.: *A csökkentett deutériumtartalmú víz biológiai hatása.* Természetgyógyászat, 10.: 29-32., 1996.
- Berkényi, T., Somlyai, G., Jákli, Gy., Jancsó, G.: *Csökkentett deutériumtartalmú (Dd) víz alkalmazása az állatgyógyászatban.* Kisállatorvoslás, 3.: 114-115., 1996.

- Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T., Galbács, Z., Galbács, G., Kiss, A. S., Jákli, Gy., Jancsó, G.: *Biologische Auswirkungen von Wasser mit vermindertem Deuteriumgehalt.* Erfahrungsheilkunde, 7.: 381-388., 1997.
- Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T., Galbács, Z., Galbács, G., Kiss, A. S., Jákli Gy., Jancsó, G.: *The biological effects of deuterium-depleted water; a possible new tool in cancer therapy.* Z. Onkol./J. of Oncol., 30.: 4., 1998.
- Somlyai, G.: *Csökkentett deutériumtartalmú víz - Új lehetőség a daganatterápiában.* Komplementer Medicina, 2.: 6-9., 1998.
- Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T., Jákli, Gy., Jancsó, G.: *Naturally occurring deuterium may have a central role in cell signalling.* In: J. R. Heys and D. G. Melillo (eds) *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds.* John Wiley and Sons Ltd., 137-141., 1997.
- Kiss, A. S., László, I., Szőke, É., Galbács, Z., Galbács, G.: *The effect of deuterium depleted medium on plant tumors.* In: T. Theophanides and J. Anastassopoulou (eds) *Magnesium: current status and new developments.* Kluwer Academic Publishers., 81-84., 1997.
- Kiss, A. S., Galbács, Z., Galbács, G.: *Magnesium ions hinder the growth of coleoptyl in deuterium depleted water.* In: T. Theophanides and J. Anastassopoulou (eds) *Magnesium: current status and new developments.* Kluwer Academic Publishers., 77-80., 1997.
- Belea, A., Kiss, A. S., Galbács, Z.: *Eltérő módon asszimiláló növények C3, C4 és CAM típusának meghatározási módszerei.* Növénytermelés, 46.: 477-485., 1997.
- Somlyai, G., Gyöngyi, Z.: *Deuterium depletion can decrease the expression of c-myc, Ha-ras and p53 gene in carcinogen-treated mice.* In vivo 14.: 437-440., 2000.
- Berkényi, T., Szabó, M., Jákli, Gy., Jancsó, G., Somlyai, G.: *A deutériumdepleció étvének alkalmazása a daganatterápiában.* Kisállat Praxis, 2000/4., 1., 4.: 24-28., 2000.
- Somlyai, G., Jancsó, G., Jákli, Gy., Berkényi, T., Gyöngyi, Z., Ember, I.: *The biological effect of deuterium depleted water; a possible new tool in cancer therapy.* Anticancer Research, 21.: 1617., 2001.
- Laskay, G., Somlyai, G., Jancsó, G., Jákli, Gy.: *Reduced deuterium concentration of water stimulates O₂-uptake and electrogenic H⁺-efflux in the aquatic macrophyte Elodea Canadensis.* Journal of Deuterium Sciences, 10.: 17-23., 2001.

Rövidítések: SP - Safety Population, csökkentett deutériumtartalmú víz - Dd-víz, ITT - Intention-to-Treat Population, PP - Per-Protocol Population, GCP - Good Clinical Practice, CR - teljes válasz, PR - részleges válasz, NC - nincs változás, PD - a betegség progrediál, ALP - alkalikus foszfatáz

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:

A klinikai vizsgálat szponzora, a HYD Kutató-Fejlesztő Kft. ezúton mond köszönetet a Szent János Kórház urológusainak (dr. Kovács András főorvos, dr. Kázmér Tibor, dr. Guller Imre, dr. Szapanidisz Jorgosz, dr. Csász Gábor, dr. Árpási Gábor, dr. Böcskei Béla), a Szent István Kórház urológus főorvosának, dr. Répássy Dénesnek, az Uzsoki Utcai Kórház urológusainak (dr. Ruzinkó Barnabás főorvos, dr. Sára György), a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház orvosainak (dr. Szüle Endre főorvos, dr. Brousil Endre), valamint dr. Juvancz Péter monitorozó orvosnak és János István statisztikusnak a klinikai vizsgálatok lefolytatása során végzett szaksterili és áldozatos munkájukért.

PREMENS®, ÚJ LEHETŐSÉG A PREMENSTRUÁLIS SZINDRÓMA (PMS) KEZELÉSÉRE

2001. október 17., Budapest a Phytotec Hungária Kft. a Gundel Étteremben tartott sajtótájékoztatóján hivatalosan is bejelentette egy új, a premenstruális szindróma kezelésében egyedülálló gyógyszer magyarországi bevezetését. A PreMens® gyógynövény alapanyagú, hormonmentes készítmény, mely klinikailag igazoltan hatásos a PMS tüneteinek enyhítésében.

SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ

Somlyai Gábor, a biológiai tudományok kandidátusa 1956-ban született Budapesten.

Egyetemi tanulmányait Szegeden, a JATE biológus szakán fejezte be 1982-ben. 1983 és 1986 között az MTA ösztöndíjasaként folytatta genetikai kutatásait. 1988-ban védte meg kandidátusi disszertációját, majd a göttingeni, később a Columbia-Missouri egyetemen dolgozott génszabványterületen. Hazatérése után az Országos Onkológiai Intézet tudományos főmunkatársaként, majd a HYD Kutató-Fejlesztő Kft. tudományos igazgatójaként vizsgálta a deutérium-megvonás biológiai rendszerekre gyakorolt hatásait. Ebben a témában 11 szakmai publikációja jelent meg magyar, angol és német nyelven.

Levelezési cím:

Dr. Somlyai Gábor

1539 Budapest 114. Pf. 695.

ABSTRACT

The objective of the trial was to identify if deuterium depletion (by using water of reduced deuterium content) may be an effective method in treating patients with tumor of the prostate. The effectiveness of the preparation was studied in a double-blind controlled clinical trial and the principles of GCP were fully complied with. Statistical analysis has shown that

The proportion of patients with improving effectiveness was significantly higher in the intervention group at visit 6 ($p=0.046$);

Within one year from the start of the trial, the mortality rate was significantly lower in the intervention group ($p=0.034$) and survival times were significantly longer in the group treated with the preparation ($p=0.029$);

The average change of condition measured by a score differed significantly in the two study groups ($p=0.0139$).

Based on these findings, it seems fair to assume that deuterium depletion generated in the body of the patients by using water of reduced deuterium content might be a viable tool for treating tumors.

Csökkentett deutériumtartalmú termékek az egészség szolgálatában



Somlyai Gábor könyve
a deutériummegvonás biológiai hatásáról.
Keresse a könyvesboltokban!

Kiadta az AKGA Junior kiadó.
Telefon: 439-0698



HYD Kutató- Fejlesztő Kft.
1539 Budapest, Pf. 695
Telefon: 309-7400, Fax: 319-8976
E-mail: info@hyd.hu
www.hyd.hu



Már angolul is!