

ÁTTEKINTÉS AZ AVEMAR ONKOLÓGIÁBAN BETÖLTÖTT SZEREPÉRŐL

Dr. Farkas Elek

Biomedicina Első Magyar Rákkutatási Részvénytársaság

ÖSSZEFOGLALÁS: Az Avemar búzacsíra fermentálása útján előállított természetes alapú, metoxi-helyettesített benzokinonokra standardizált, vízben feloldható, szájon át alkalmazandó molekulakeverék. Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedők speciális tápszereként törzkönyvezték, szupportív minőségben, standard onkoterápiás eljárások kiegészítőjeként. Egér Lewis-féle tüdőcarcinomában, B-16 melanomában, C-38 colorectalis carcinomában, HCR25 humán colorectalis carcinoma xenografiban és patkány nephroblastomában igazolták áttétképződést gátló hatását. Citosztatikumokkal (5-fluoro-uracil, dacarbazin) szinergista hatást fejt ki, az azoximetán indukálta carcinogenesis gátlására képes. Besugárzás és cyclophosphamid okozta csontvelő-depresszióban sietteteti a haemopoiesis regenerációját. Hatásmechanizmusa többszörös: az immunmoduláns és a celluláris immunválaszt erősítő hatása mellett fokozza a tumorsejtek apoptózisát, a daganatsejtek glukóz-anyagcseréjének módosításával daganatsejtekre szelektíven gátolja a messenger és riboszomális RNS szintézisét. Gátolja az MHC (main histocompatibility)-I antigén expresszióját a tumorsejtek felszínén, megnövelve ezáltal a természetes ölősejtek rákellenes aktivitását, fokozza a macrophagok TNF-alfa-termelését. Egy colorectalis rákban végzett klinikai vizsgálat során 66 Avemar+standard terápiában és 104 standard terápiában részesült beteg adatait összehasonlítva, az Avemar-csoportban szignifikánsan kevesebb volt az új recidíva 3% vs. 17,3% ($p<0,01$), az új áttét kialakulása 7,6% vs. 23,1% ($p<0,01$) és a halálozás 12,1% vs. 31,7% ($p<0,01$), hosszabb volt az össz-túlélés ($p<0,01$) és a progressziómentes túlélés ($p=0,0184$). Klinikai vizsgálatokkal szájüregi tumorok és melanoma esetében sikerült kifejezett daganatgátló hatást igazolni. Tüdőrákban az életminőség javítását igazolták. Mellékhatások ritkák, enyhék és átmenetiek. Következtetés: Az Avemar onkológiai alkalmazása szupportív terápia formájában egyértelműen javasolt.

Farkas E: THE ROLE OF WHEAT GERM EXTRACT AVEMAR IN ONCOLOGY: AN OVERVIEW

SUMMARY: Avemar is registered as a special nutriment in the supportive therapy of malignant tumours treated with standard anticancer therapy. It is produced by fermentation of wheat germ extract resulting a mixture of molecules standardized for metoxy-substituted benzoquinones and, formulated as a water-soluble granulate to be taken orally. Inhibition of metastatisation was proven in Lewis lung carcinoma, C38 colorectal carcinoma, B16 melanoma and HCR25 human colorectal carcinoma xenograft of mice and in nephroblastoma of rats. It exerts a synergistic effect with cytostatics: 5 fluoro-uracyl and dacarbazine. Avemar is a potent inhibitor of azoxymethane-induced carcinogenesis; enhances the recovery of bone marrow following irradiation and cyclophosphamide therapy. The mode of action is manifold: immunomodulation, primarily by stimulating the cell-mediated immunity, enhancement of the apoptosis in tumour cells, inhibition of messenger and ribosomal RNA synthesis in connection with modifying the glucose metabolism exclusively in tumour cells. Expression of main histocompatibility antigen on cancer cells is suppressed thus, natural killer cell activity against tumours is increased, while TNF alpha synthesis of macrophages is also increased by Avemar. In a colorectal carcinoma clinical trial, 66 patients treated with standard therapy + continuous Avemar were compared with those of 104 patients treated with standard therapy. End-point analysis revealed that progression-related events were significantly less frequent in the Avemar group (new recurrences: 3.0% vs. 17.3%, $p<0.01$; new metastases: 7.6% vs. 23.1%, $p<0.01$; deaths: 12.1% vs. 31.7%, $p<0.01$). Survival analysis showed significant improvements in the Avemar group, regarding progression-free ($p=0.0184$) and overall survivals ($p=0.0278$) probabilities. Significant inhibition in progression-related events was demonstrated in clinical studies with oral squamous cell cancer and melanoma of the skin. Quality of life improved in lung cancer patients. Side effects are extremely rare, mild and transient. Conclusion: The use of Avemar in oncology in the frame of supportive therapy is strongly recommended.

Magy Belorv Arch. 2004; 57. 4–9.

Bevezetés, kutatástörténet

Az étkezéstudományon belül az esszenciális tápanyagok megfelelő mennyiségű és arányú bevitele mellett fokozódó hangsúlyt kapnak olyan természetes, elsősorban növényi eredetű készítmények, melyeknek jól definiált biológiai, sőt farmakológiai hatásuk van. Az ilyen jellegű készítményekkel funkcionális élelmiszerek, vagy nutraceuticals (pharmaceuticals analógiájára), vagy medical foods (gyógyhatású tápszerek) néven találkozhatunk a szakirodalomban. A non-nutrimént, tehát nem a szűken vett tápanyag kategóriába sorolható, biológiailag aktív anyagokat tartalmazó funkcionális élelmiszerek az orvostudomány számára, az élelmiszeripar által is felismerten, mind fontosabb területet jelentenek.¹ A gyógyhatású tápszerek külön alcsoportot képeznek, hatásuk célzottan valamely (néha több) egészségi probléma kezelésére irányul. Az orvosi, ill. gyógyhatású tápszerek terjesztése, forgalmazása mára mindinkább csak a gyógyszereknél szokásos szigorú, ill. szigorodó előírások szerint lehetséges, tehát megfelelően dokumentált tudományos háttéranyag szükséges a hatékonyság, biztonságosság igazolásához.² Az Avemar fejlesztése során ezek a feltételek mind megvalósultak.

A búza magva 2–4%-ban tartalmaz csírárt, mely a koptatás, az őrlés, a szítálás és rostálás folyamán elkülönül a magbelsőtől (endospermiumtól). A búzaszem csírája értékes tápanyagforrás. Nagy tápértékű fehérjék, tokoferol és B-vitaminok mellett a témánk szempontjából fontos kinonok találhatóak benne, metoxi-helyettesített glikolizált formában. A kinonok (pl. ubikinonok, plasztokinonok) számos létfontosságú élettani folyamatban megtalálhatók (fotoszintézis, sejtlégzés, vérárvadás stb.). *Szent-Györgyi Albert* élete utolsó kutatási periódusában a kinonok biokémiájával foglalkozva felismerte azoknak számos életfontosságú reakciósorban betöltött szerepét, „mellesleg” pedig elsőként vetette fel a kinonok rákellenes hatásának lehetőségét.²³ Figyelme az ún. „peroxidáz típusú növényekre” (a búzacsírárt is ezek közé sorolta) irányult, melyekben a parafenilén-diamin kék színű iminné oxidálódik. Ez a reakció számos állati, sőt emberi szövetben is kiváltható. Feltételezte, hogy az általa aszkorbinsav-oxidáznak nevezett enzim ezekben a növényekben a légzési lánc részét képezi, bár a lánc további tagjait nem ismerte. Kísérleteit búzacsírára kiterjesztve megállapította, hogy a parafenilén-diamin elszínezéséért a kinonok és hidrokinnonok felelősek. Mivel ezt a színreakciót rákos szövetekben nem lehet létrehozni, felvetődött, hogy kapcsolat van a malignus transzformáció és a metoxi-szubsztituált benzokinnonok, ill. az aszkorbinsav hiánya között. Az 1970-es években szintetikus metoxikinnonokkal folytatta kísérleteit, igazolta a kinonok Ehrlich-féle ascites tumor elleni hatékonyságát, melyet szabad szemikinnon- és aszkorbát-gyökök keletkezésével hozott összefüggésbe. Ezzel egybecseng, hogy kinon alapú tumorellenes készítmények (antracyclinek, pl. Adriamycin) hatásában is tetten érhető a szemikinnon-metabolitok termelése.

Szent-Györgyi 1986-ban bekövetkezett halála után kutatásait *Hidvégi Máté és munkatársai* folytatták a Szent-Györgyi számára Fodor Gábor által szintetizált kinonokkal. Céljuk természetes alapú kinon-koncentrátum előállításuk volt. 1991-ben, számtalan kinon-forrás és dúsítási eljárás tesztelése után, fermentálás útján sikerült előállítani egy olyan búzacsíra-kivonatot, amely optimális mennyiségben tartalmazott benzokinnonokat.²⁵ A technológiát sikerült az 1990-es években üzemi méretekre kiterjeszteni, innen számítható az Avemar siker-története.

Az Avemar meghatározása

Szerves eljárásokkal átalakított búzacsíra-kivonat, vízben feloldható granulátumként formulálva. A készítményt metoxi-helyettesített benzokinnonokra: metoxi-benzokinnonra és 2,6-dimetoxi-benzokinnonra egységesítették.²² Előállításuk gyógyszergyárban, a GMP és az ISO 9001 követelményeknek megfelelő minőségbiztosítási feltételek mellett történik. OÉTI-engedéllyel 1998-ban került forgalomba tápszer kategóriában. Az ezt követően GCP szerint elvégzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján 2002-ben törzskönyvezték, rosszindulatú daganatos betegségek speciális tápszere minőségben (OTC). Törzskönyvi száma: 503.

Az Avemar egyértelmű kategóriába sorolása, helyének meghatározása a daganatos betegek komplex kezelésében nem egyszerű feladat. Szupportív szer, nem alkalmazható a jelenleg standardnak tekintett aktív onkoterápiás eljárások (sebészet, sugárterápia, kemoterápia) helyett, csakis azok kiegészítőjeként, bizonyított daganatgátló hatásai ellenére. Szupportív minőségében számos egyéb olyan (későbbiekben részletezendő) hatása is van, melyek tartós szedését a kezelési szünetekben, ill. az aktív onkoterápia befejezését követően indokolják, eddigi tudásunk szerint korlátlan ideig.

A jól definiált és a hatásmechanizmusban kiemelten fontos benzokinnon-vegyületek önmagukban alkalmazva nem képesek az Avemar bizonyított hatásainak töredékét sem kifejteni, csak a fermentált extraktum hiánytalan összetétele mellett hozhatók létre az eddig ismert hatások. Másrésztől kissé megtévesztő, ha búzacsíra-kivonatként citáljuk az Avemart, a búzacsíra eredeti összetevőiben alapvető kémiai változások következnek be a fermentáció során, búzacsíra vagy csíráztatott búza fogyasztásával az Avemar hatásai nem érhetők el.

A kísérletes daganatgátló hatás vizsgálata. Tények

1. Áttétképzés gátlása egereken

A vizsgálatokat 8–10 hetes, beltenyésztett, 20–22 g testsúlyú G57B1/6 egereken végezték a következő daganatsejt-vonalakban: erősen metasztatizáló Lewis-tüdőcarcinoma (3LL-HH), lépbe oltva, B-16 egér-melanoma, izomba oltva, és HCR-25 humán colon-carcinoma xenograft, lépbe oltva. Az Avemar adagolását napi 3 g/kg-os

adagban (ekvivalensnek tekinthető a napi 9 g-os humán dózissal) 24 órával a daganatsejtek implantációját követően kezdték meg. Eredmények: Avemar-kezelés után a 3LL-HH tumor 71%-kal kevesebb májjáttétet adott a kontrollhoz viszonyítva. HCR-25 humán colon-carcinomában 50 napos Avemar-kezelés mind a májjáttétek nagyságában és számában, mind a lépbe oltott primer tumor méretében 50%-os, szignifikáns csökkenést okozott a kontrollhoz képest. B-16 melanomában az áttétek száma 21 napos kezelés után 85%-kal csökkent. A gyermekkori Wilms-tumor patkány-analógjának tekintett transzplantálható nephroblastomában, a fentiekhez hasonló vizsgálati rendszerekben, az Avemar-monoterápia sem a primer tumorra, sem a tüdőáttétek képződésére nem fejtett ki gátló hatást, ugyanakkor Avemar és C-vitamin kombinált alkalmazásával mindkét paraméterben szignifikáns tumorgátló hatást észleltek.¹⁴

2. Avemar és citosztatikumok kombinációja

Az implantáció módja tekintetében a fentiekkel nagyrészt analóg helyzetekben egér 38 colon carcinomában, hetente háromszor 1 mg/kg 5-fluoro-uracyl (5-FU) ip. + napi 3 g/kg Avemar per os alkalmazása mellett a májjáttétek száma a csak 5-FU-lal kezeltékhez viszonyítva szignifikánsan csökkent. B-16 melanomás egerekben DTIC (dacarbazin) napi 60 mg/kg ip. + napi 3 g/kg Avemar per os kombinált alkalmazása a tüdőáttétek teljes eradikációját eredményezte.¹⁵ Az emberi melanoma malignumhoz hasonló viselkedésű tumorban tehát szinergizmus igazolható a melanoma bázis-gyógyszere és az Avemar között.

Az ismertett állatkísérletek fontos következtetése még, hogy az Avemar, bár érdemben nem befolyásolja a citosztatikumok primer tumorra kifejtett hatását, kifejezetten potencírozó hatású az áttétképződés gátlásában.

3. Carcinogenesis gátlása

Négyhetes, beltenyészett F344 patkányokon azoximetán nevű karcinogén adagolásával colon-tumor indukálható. Négy, egyenként 10-es létszámú csoportot alakítottak ki: 1. kezeletlen kontroll, 2. 15 mg/kg azoximetán sc., hetente, összesen háromszor, 3. Avemar, naponta 3 g/kg 2 héttel az első azoximetán-injekció (adagolás: mint a 2. csoportban) beadása előtt kezdve, majd 32 héten át folytatva. 4. Kizárólag Avemar (adagolás: mint a 3. csoportban). A vizsgálat végén az állatokat feláldozták. A tumor megeredését vizsgálták, a csoportonként tumorban megbetegedett állatok százalékos arányának (1. érték) és az egy állaton belül kialakult tumoros góccok számának (a csoport egészére kivetített átlagában kifejezve) (2. érték) egybevetésével. Az eredmény ily módon: 1. cs.: 0%, 0; 2. cs.: 83,0%, 2,3; 3. cs.: 44,8%, 1,3; 4. cs.: 0%, 0. A 2. és 3. csoport között a colon-carcinomában megbetegedett állatok százalékos arányában ($p < 0,001$) és az állatonkénti tumoros góccok számában ($p < 0,004$) szignifikáns volt a különbség. A tumorok átmérőjének

összehasonlításakor is erősen szignifikáns ($p < 0,0001$) különbség volt az Avemar–azoximetán vs. csak azoximetánnal kezelt csoportja között, az előbbi javára. Összességében az Avemar-kezelés 70%-kal csökkentette az azoximetán karcinogénnel indukált malignus colontumorok számát.⁹

A fenti eredmények experimentális colon-tumorban igazolták az Avemar jelentős kemopreventív hatását. Bár ez az eredmény a klinikai onkológiában manifeszt rákos betegekre vonatkoztatva automatikusan nem használható, mégis figyelemre méltó, hogy éppen a humán colorectalis tumorok kezelésében rendelkezünk a legtöbb bizonyítékkal az Avemar daganatgátló hatását illetően.

4. Haemopoiesis fokozása

Állatkísérletes vizsgálatokban mind subletalis besugárzást, mind cyclophosphamid-kezelést követően kialakult csontvelő-károsodásban vizsgálták az Avemar hatását a haemopoiesis regenerációjára. A 7. posztirradiációs napon a thrombocytaszám emelkedésnek indult, és a 21. napon tért vissza a kiindulási szintre, míg a leukocytaszám nem volt lényeges különbség a kontrollkhoz képest. Cyclophosphamid-kezelés után a thrombocytaszám regenerációja Avemar-kezelés hatására gyorsult, ez érvényes a reticulocytaszámra is.¹³ Az eredmények egybecsengenek azzal a többéves klinikai tapasztalattal, hogy az Avemarnak nincs hematológiai mellékhatása.

A hatásmechanizmussal kapcsolatos vizsgálatok

I. Immunmodulációs hatás

1. A blastos transzformáció fokozása: nyolchetes C57B1/6 egerekben ³H-timidinnel végzett inkorporációs vizsgálattal hasonlították össze a Concavalin A-val kiváltott blastos transzformáció mértékét gyomorszondán keresztül 6 héten át napi 3 g/kg Avemarral kezelt és kezeletlen kontrollállatok lépsejtjeiben. A ³H-timidin-inkorporációnak az említett mitogénnel kiváltott növekedése szignifikánsan nagyobb volt az Avemarral kezelt állatok lépsejtjeiben, mint a kontrollkéban, ami az Avemar celluláris immunválaszt fokozó hatására utal.¹⁶

2. Bőrallograft beültetése: nyolchetes C57B1/6 egereket thymectomizáltak, majd hátbőrükbe B10LP egerek fülbőrét ültették át. A kötést 7 nap múlva távolították el, majd naponta ellenőrizték a hegyszövet kialakulásának figyelemmel kísérésével a megeredés vagy a kilökődés folyamatát. A kontrollcsoportokban nem thymectomizált, ill. csak vízzel kezelt állatok szerepeltek, az aktív csoportokban az Avemar két különböző (egymáshoz viszonyítva 100-szoros) hígítását alkalmazták. A nem kezelt, nem thymectomizált egerek előbb lökték ki az allograftot, mint a thymectomizáltak, az Avemarral kezelt esetekben a thymectomizált egereknél szignifikánsan megrövidült a kilökődési idő a nem kezeltékhez képest, de hosszabb maradt, mint a nem thymectomizáltak esetében. Érdekesség, hogy az Avemar dózistól független

volt a graft kilökődésére gyakorolt hatás.¹⁶ Az eredmény az Avemar celluláris immunválaszt fokozó hatásának újabb bizonyítéka, és egyben a szer immunrestitúciós tulajdonságára is felhívja a figyelmet.

2. Apoptózist (programozott sejthalált) fokozó hatás

Az Avemar és az apoptózis-indukció kérdését nem súlyához mérten, csak felvillanásszerűen ismertetjük. Ezen a téren igen széleskörű vizsgálatok folynak, úgy tűnik, a hatásmechanizmus lényege ezen kérdéskörben és környékén keresendő.^{7,10}

Jurkat T-leukaemiás sejtekben, formazan vitális festék-akkumuláció módszerét alkalmazva igazolták az Avemar citotoxikus hatását, az IC₅₀ (inhibition concentration félérték) értéke 0,23±0,03 mg/ml volt. Perifériás lymphocytákra vonatkoztatva ez az érték mintegy 50-szeres, 10,02 mg/ml volt (ez a plazmakoncentráció a szokásos humán adagolás több tízszeresével volna csak elérhető!).⁷ Sejtciklus-vizsgálatokkal úgy találták, hogy a sub-G1 fázisú sejtek arányának növekedése mellett az S fázisban levők aránya jelentősen csökken, a sub-G1 frakció növekedését az apoptózis egyik indikátoraként tartják számon. Az apoptózis bekövetkeztét FACS- (áramlási citometriás) analízissel, tehát a tumorsejtek direkt mikroszkópos vizsgálata útján is igazolták. Az apoptózis-indukáló hatás idő- és dózisfüggő volt a 0,5–1,0 mg/ml-es koncentráció-tartományban 24–72 óra megfigyelési idő mellett. A másik igazolt mechanizmus a caspase-3 proteáz hatására bekövetkező PARP- [poli-(ADP-ribóz)-polimeráz-] hasadás volt. Ez utóbbi egy olyan sejtgenozim, mely DNS-fragmentumok keletkezésének hatására indukálódik, aktivitása daganatsejtekben különösen nagy, és a DNS-repair mechanizmusában kiemelt szerepe van. Caspase- kiváltott PARP-hasadással tehát a DNS-repair károsodik, és gyorsul az apoptózis.⁷

3. Glukóz/nukleinsav anyagcsere hatások

Pancreas-adenocarcinoma sejtvonalon ¹³C-mal jelzett glukózzal követték a sejt által felvett cukor metabolizmusát.⁵ Az Avemar dózisfüggő módon csökkenti a daganatsejtek cukorfelvételét (ezáltal a szaporodási készséget), és befolyásolja a felvett cukor sejten belüli átalakulását is. Gátolja a ribóz és a dezoxiribóz keletkezését, csökkentve a fehérjeszintézishez nélkülözhetetlen messenger és riboszomális RNS szintézisét, valamint a DNS replikációját, egyidejűleg fokozza a nem-oxidatív pentóz ciklus és a zsírsavszintézis aktivitását.^{4,6} Ezenkívül gátolja a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz, a transzaldoláz és transzketoláz enzimek aktivitását, ez utóbbiak a nukleinsav cukor-foszfát vázához szükséges ribózsintézis kulcsenzimeik.⁵ A hatások a tumorsejtekre szelektívek, az egészséges sejtek anyagcseréjét az Avemar a terápiás gyakorlatban alkalmazott dózistartomány 50-szeres (!) értékén belül nem befolyásolja.

4. Röviden egyéb mechanizmusokról

1. Szelektíven gátolja a daganatsejtek felszínén a MHC-I (main histocompatibility-I) antigének expresszióját, ezt Jurkat-leukaemia- (-90%) és Raji-Burkitt-lymphoma sejtvonalban (-69%) igazolták. Az említett fehérjék védik (védenék) meg a daganatsejtet a celluláris immunválasz sejtjeitől, ha kevesebb van belőlük a sejt felszínén, a természetes ölüsejtek (natural killer, NK) támadása felkészületlenül éri a tumorsejteket.¹⁰

2. Fokozza a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) termelődését, ezáltal segítve a tumorelles védekezést a macrophagok által termelt legfontosabb mediátor szolgáltatásával. A TNF- α direkt úton serkenti az apoptózist, emellett a daganatok angiogenesisét is képes gátolni.²⁰

3. ICAM-I: intracelluláris adhéziós molekula, másik nevén CD45, melynek szintjét az Avemar önmagában és a macrophagok TNF- α -termelésének fokozásával egyaránt növeli, ezáltal siettetve a leukocyták és lymphocyták daganatsejt közelébe jutását.²⁰

A külön-külön is hatékony daganatellenes mechanizmusok a klinikai szinten létező tumorgátló hatásra valamelyes magyarázatot adnak. Ezen (és egyéb) mechanizmusok jobb hasznosítása további perspektívákat tartogat.

Klinikai eredmények

Mivel a készítmény 1998 óta OTC-termékként korlátozás nélkül hozzáférhető Magyarországon (hozzátéve, még több mint 10 másik országban), természetes, hogy a szervezett keretek között lefolytatott klinikai vizsgálatokon kívül számtalan egyéni tapasztalat, klinikai észlelés egészíti ki a tudományos igényű, megfelelő etikai hatósági engedélyekkel elvégzett, biometriailag kiértékelt vizsgálatok eredményeit. Ehelyütt csak az utóbbiakról kívánunk szólni. A vizsgálatok során a dózis minden esetben napi 9 g, ill. 90 kg testsúly felett 2×9 g Avemart jelentett.

A kísérletes vizsgálatok ismeretében logikusnak látszott az Avemar klinikai tesztelése colorectalis carcinomában. 1998–99-ban 30, radikális műtéten átesett, makroszkóposan tumormentes beteg részvételével nyílt fázis II klinikai vizsgálatot végeztek magyar sebészek és klinikai onkológusok irányításával.¹⁸ 18 beteg csak standard kezelésben (adjuváns kemoterápia vagy observáció), 12 standard+Avemar kezelésben részesült. A követési idő medián értéke 6 hónap volt. A vizsgálat befejezésekor az Avemar-csoportban egy betegnél sem észlelték távoli áttét kialakulását, míg a kontrollcsoportban 4/18 esetben (22%). Egy újabb, ezúttal 3 nagy sebészeti centrum 170 betegét felölelő, a korábbival azonos elrendezésű vizsgálatban szintén a radikális műtét volt a beválasztás egyik fő kritériuma, de sem a Dukes-stádium, sem az egyéb előzetes onkoterápia nem korlátozta a beválasztást, így távoli áttétes betegeket is bevontak.

Hatvanhat beteg kapott a standard kezelés mellett Avemart, 104-en kontrollként szolgáltak. A betegek állapotát egy hónap, majd 3 hónap után, későbbiekben minden 3. hónapban értékelték ki.

Eredmények: A progressziós események Avemar- (A), ill. a kontroll- (K) csoporton belüli aránya: új recidíva: A 3,0% vs. K 17,3%, ($p < 0,01$), új áttét A 7,6% vs. K 23,1% ($p < 0,01$), halálozás: A 12,1% vs. K 31,7% ($p < 0,01$). A túlélési adatok szignifikánsan jobb értékeket igazoltak az A csoportban: össztúlélés: $p = 0,0278$, progressziómentes túlélés: $p = 0,0184$. A vizsgálat a British Journal of Cancer hasábjain került közlésre.¹⁹

Fej-nyaki tumoros betegek kezeléséről az Országos Fül-Orr-Gégészeti Intézet számolt be, az 50 beteg többsége gége- és garattumoros volt, néhány nyálmirigy- és lágyszövet-daganatos esettel együtt. Kiemelendő az életminőség javulása, a cachecticus tünetek mérséklődése és a testsúly-gyarapodás. Hat nyálmirigy-tumoros beteg közül 5 tartósan tumormentes maradt.²¹

Nem csak direkt daganatgátlásban mutatkozott hatásosnak az Avemar. Gyermekonkológiai kipróbálás során egy nyílt, párosított (matched pair) elrendezésű vizsgálatba 22 (2×11) beteget vontak be. A párosítás a betegek, ill. a betegség szövettani diagnózisa, stádiuma, neme, kezelése és életkora szerint történt. Citosztatikus kezeléssel egy időben kezdett és tartósan folytatott Avemar-kezelés hatását vizsgálták a terápiával összefüggő lázas neutropeniás események gyakoriságára, az Avemart nem szedőkkel összehasonlítva. 121 kemoterápiás ciklus során 30 lázas neutropeniás epizód (24,8%) jelentkezett az Avemart-, 106 ciklus során pedig 46 (43,3%) a kontrollcsoport betegek között. A különbség az Avemart javára szignifikáns ($p < 0,01$).¹² A lázas neutropeniás profilaxis és kezelés kautéliai egységesek voltak. Életveszélyes szövődésben ez meggyőző eredmény, egyben az immunmoduláns és csontvelő-regeneráló hatás klinikai szintű beigazolására.

Tüdőrákos betegekben életminőség-vizsgálatot végeztek Avemarttal.¹⁷ A 16 beteg (8 férfi, 8 nő, 7 kissejtes tüdőrák, 9 adenocarcinoma) (kontrollcsoport nem volt) standard onkoterápia mellett 8 ± 2 hónapon át Avemart szedett. A QOL- (quality of life) vizsgálatot az EORTC QLQ-C 30-as számú, rák-specifikus kérdőívnek felhasználásával 12 hetes időközökben és a folyamatos Avemart-kezelés végén végezték el. Az eredmények a globális egészségi állapot és a szociális funkciók szignifikáns javulását igazolták, szignifikáns mértékben csökkent a fáradékonyság, az étvágy- és az érzelmi funkciók javulása mellett.

A vizsgálat, szerény méretei ellenére figyelemre méltó, elsősorban a fáradékonyságra, a tüdőrák egyik jellegzetes kísérőállapotára gyakorolt hatás miatt, melynek a túlélés szempontjából prediktív értéke van. A fáradékonyságban szerepe van a citokineknek, melyekre az Avemart több ponton is hat.

Az onkológia terén számos vizsgálat van még folyamatban, melanoma,⁸ emlőrák,²⁴ szájüregi rák²⁶ területén, mind hazai, mind külföldi kutatók és centrumok

közreműködésével. Ezek eredményeiről a későbbiekben számolunk be.

Az Avemart GLP-körülmények között elvégzett akut és szubakut toxicitási vizsgálatai során néven nevezhető mellékhatást nem sikerült igazolni, a legnagyobb alkalmazott dózisok mellett sem.

A legtöbb humán beszámoló, klinikai értékelés, ill. klinikai tanulmány mellékhatások hiányáról számol be. Ha mégis szót ejtenek mellékhatásokról, azok ritkán fordulnak elő, átmenetiek, és enyhék. Az idézett multicentrikus colorectalis tumoros betegekkel folytatott vizsgálatban diarrhoea, hányinger, hányás, flatulencia, lágy széklet és székrekedés fordult elő egy-egy esetben. Nehéz felfogni, de valóban ritkaságszámba megy a mellékhatás.

Interakciók vonatkozásában is szegényes a leltár, de a C-vitamin-tartalmú készítmények és Avemart bevétele között legalább kétórás szünetet kell tartani. Mivel egyes hatóanyagok felszívódását befolyásolhatja, általános szabályként javasoljuk a legalább kétórás időköz betartását egyéb gyógyszerek szedése esetén.

Ráadás onkológián kívül

Immunpatológiai kórképekben tapasztalt hatékonyságát illetően a patkányban létrehozható ún. adjuváns arthritis, a humán reumatoid arthritis állatkísérletes megfelelőjéket gyakran alkalmazott modell jelentette a vizsgálódások egyik kiindulópontját. Napi kétszer 2,5 g/kg-os adagolásban alkalmazott Avemart hatékonysága közel azonos volt az indometacin és a dexamethason hatékonyságával.¹¹ A mechanizmus még nem teljesen ismert. Előzetes vizsgálatokat végeztek az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben 15 betegen, a várakozásokat az eredmények igazolták, további vizsgálatok – külföldi centrumok bevonásával – folyamatban vannak.

Egerek kísérletesen létrehozott lupus erythematosusában (SLE) az autoantitestek szintjének csökkenését igazolták Avemart hatására, a csökkenés a kezelés elhagyása után 1 hónappal is kimutatható volt.⁹ A hatás hátterében a Th1/Th2 citokinek termelődésében beállt változások áll(hat)nak, a Th1 termelődése fokozódott, a Th2-é csökkent, előbbi a sejtes, utóbbi a humorális immunválasz szabályozásában vesz részt. Egyéb autoimmun betegségek patogenezisében is léteznek olyan mechanizmusok, melyek befolyásolásában az Avemart-kezeléstől még várhatók jótékony hatások.

Összefoglalás

Egy természetes alapanyagból, a búzacsírból fermentáció útján előállított tápszer mind kísérletes, mind klinikai szinten igazolható daganatellenes hatással rendelkezik. Onkológiai betegekben, bár csak szupportív célzattal, a standard onkoterápiás kezelések kiegészítőjeként alkalmazható, a daganatos folyamat progresszióját is képes befolyásolni, különösen a távoli áttétek képződésének késleltetésével javítja a betegség le-

follyását. Különös előnye, hogy elhanyagolhatóan csekély mellékhatása van, és kedvező a hatása az életminőségre. Hatásmechanizmusának vizsgálata még nem lezárt, az immunmoduláló, apoptózis-indukáló, és a daganatsejtek glükóz- és RNS/DNS anyagcseréjére gyakorolt hatásai a legjelentősebbek. További klinikai vizsgálatai még számos lehetőséget tartogatnak.

Irodalom

- Ashley JM, Harrison G:** Dietary supplements, medical foods and functional foods. In: Heber D, Blackburn GL, Go VLW (eds.): Nutritional oncology. Academic Press, New York, 1999; p. 371-378.
- Bonney RC:** Nutraceuticals and functional foods – a new market for the pharmaceutical industry. Scrip Reports BS 1017, PJB Publications Ltd., Richmond, UK, 1999.
- Boros LG, Lee W-NP, Hidvégi M, Go VLW:** Metabolic effects of fermented wheat germ extract with anti-tumor properties in cultured MIA pancreatic adenocarcinoma cells. Combined Meeting of the International Association of Pancreatology and the American Pancreatic Association. Chicago, Illinois, USA, 1-5 November, 2000.
- Boros LG, Lapis K, Szende B, Tömösközi-Farkas R, Balogh Á, Boren J, Marin S, Cascante M, Hidvégi M:** Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells. *Pancreas* 2001; **23**: 141-147.
- Boros LG, Cascante M, Lee W-NP:** Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *Drug Discovery Today* 2002; **7**: 18-26.
- Cascante M, Boros LG, Comin-Anduix B, Atauri P, Centelles JJ, Lee W-NP:** Metabolic control analysis in drug discovery and disease. *Nature Biotechnol* 2002; **20**: 243-249.
- Comín-Anduix B, Boros LG, Marin S, Boren J, Callol-Massot C, Centelles JJ, Torres JL, Agell N, Bassilian S, Cascante M:** Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumor cells. *J Biol Chem* 2002; **277**: 408-414.
- Demidov LV, Manzhuk LV, Kharkevitch GY, Artamonova EV, Pirogova NA:** Antimetastatic effect of Avemar in high-risk melanoma patients. 18th UICC International Cancer Congress. Oslo, Norway, 30 June – 5 July, 2002. (Abstract). *Int J Cancer* 2002; **100(S13)**: 408.
- Ehrenfeld M, Blank M, Shoenfeld Y, Hidvégi M:** Avemar (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease. *Lupus* 2001; **10**: 622-627.
- Fajka-Boja R, Hidvégi M, Shoenfeld Y, Ion G, Demydenko D, Tömösközi-Farkas R, Vizler Cs, Telekes A, Resetár Á, Monostori É:** Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines. *Int J Oncol* 2002; **20**: 563-570.
- Falkay Gy, Blazsó G:** Az Avemar gyulladásgátló hatása. A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum tudományos ülése. Szeged, 2000. november 14.
- Garami M, Schuler D, Babosa M, Borgulya G, Hauser P, Müller J, Paksy A, Szabó E, Hidvégi M, Fekete Gy:** Fermented wheat germ extract reduces chemotherapy induced febrile neutropenia in pediatric cancer patients. (Közlésre benyújtva).
- Gidáli J, Hidvégi M, Fehér I, Lapis K:** Avemar-kezelés hatása subletalis besugárzott vagy ciklofoszfamiddal kezelt egerek leukocyta-, thrombocyta- reticulocyta regenerációjára. A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság I. Kongresszusa. Budapest, 2000. november 10-11. (Abstract). *LAM* 2001; **11(Suppl1)**: 1.
- Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Paku S, Lapis K, Szende B:** Effect of Avemar and Avemar + vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals. *Anticancer Res* 1998; **18**: 2353-2358.
- Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Szende B, Paku S, Prónai L, Bocsi J, Lapis K:** MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; **14**: 277-289.
- Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Lapis K, Szende B:** Effect of MSC on the immune response of mice. *Immunopharmacology* 1999; **41**: 183-186.
- Hidvégi M, Moldvay J, Lapis K, Ajkay Z:** Fermentált búzacsíra tartalmú készítmény alkalmazásakor javul a tüdőrákos betegek életminősége. *Medicus Anonymus/Pulmono* 2003; **11(S1)**: 131-4.
- Jakab F, Mayer Á, Hoffmann A, Hidvégi M:** First clinical data of a natural immunomodulator in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; **47**: 393-395.
- Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh Á, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahán Zs, Lapis K, Mayer Á, Sápó P, Szentpétery F, Telekes A, Thurzó L, Vágvölgyi A, Hidvégi M:** A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003; **89**: 465-469.
- Kiss-Toth E, Nagy T, Hidvégi M, Qwarnstrom EE, Kúsz E, Telekes A, Resetár Á, Dower SK, Duda E:** Synergistic effect of Avemar on proinflammatory cytokine and Ras mediated cell activation. *Br J Pharmacol* (megj. alatt).
- Ribári O, Almay K, Hoffmann A, Hidvégi M:** Korai tapasztalatok fej-nyaki tumoros betegek Avemarral végzett kiegészítő kezeléséről. A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság I. Kongresszusa. Budapest, 2000. november 10-11. (Abstract). *LAM* 2001; **11(Suppl1)**: 1.
- Szende B, Rásó E, Hidvégi M, Tömösközi-Farkas R, Paku S, Prónai L, Bocsi J, Lapis K:** Egy új szubsztituált benzokinon tartalmú antimetastatikus készítmény. *Orv Hetil* 1998; **139**: 2893-2897.
- Szent-Györgyi A:** Metabolism and cancer. *Int J Quant Chem Quant Biol Symp* 1985; **12**: 257-261.
- Tompa A, Kocsis Zs, Marcsek Z, Jakab M, Szende B, Hidvégi M:** Chemoprevention with tamoxifen and Avemar by inducing apoptosis on MCF-7 (ER+) breast cancer cells. 2nd Congress of the World Society of Breast Health, Budapest, Hungary, 24-28 June, 2003.
- Tömösközi-Farkas R, Hidvégi M:** Szubsztituált p-benzo és hidrokinonok folyadékromatográfiás meghatározása famintákban. *Magy Kém Folyóirat* 1996; **102**: 320-325.
- Ujpál M, Fülöp E, Farkas E, Hidvégi M, Paksy A, Szabó Gy:** Avemar: evident supportive effect in oral cancers. (Közlésre benyújtva).
- Zalatnai A, Lapis K, Szende B, Rásó E, Telekes A, Resetár Á, Hidvégi M:** Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis in F-344 rats. *Carcinogenesis* 2001; **22**: 1649-1652.