



BIROMEDICINA ELSŐ MAGYAR RÁKKUTATÁSI RT.

FERMENTÁLT BÚZACSÍRA KIVONAT (AVEMAR) ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI A CSALÁDORVOSI GYAKORLATBAN

DR. FARKAS ELEK, klinikai onkológus

1. Bevezetés

Az Avemar hazánkban az OÉTI engedélyével immár 7. éve van kereskedelmi forgalomban, 3 évvel ezelőtt pedig az Országos Tisztifőgyógyszerész jóváhagyásával törzskönyvezték onkológiai indikációban. Alkalmazási területét – elsősorban, de nem kizárólag – a rosszindulatú daganatok szupportív kezelése képezi. Természetes eredetű anyagokból álló orvosi tápszerről lévén szó, nem a gyógyszerekre érvényes szabályok szerint kell megítélni az alkalmazás kérdését, annak ellenére, hogy bizonyított hatásai számos tekintetben összevethetők széles körben alkalmazott daganatellenes gyógyszerek, elsősorban citosztatikumok hasonló hatásaival. Fontos jellemzője a toxikus hatások közel teljes hiánya, és az életminőségre gyakorolt pozitív hatása.

Több, nagy gyakorlati jelentőségű rosszindulatú megbetegedésben klinikai vizsgálatokkal igazolták szupportív terápia minőségében kifejtett daganatgátló hatását. Kellően dokumentált kísérletes vizsgálatok és előzetes klinikai adatok alapján rheumatoid arthritisben és lupus erythematosusban egyaránt hatékonyak találták, ez immunmoduláns hatásával, ezen belül a kóros autoantitestek szintjét csökkentő képességével, és klinikailag is jelentős COX-gátló hatásával hozható összefüggésbe.

2. 9 tény, melyek mindegyike csak kevesek számára ismert

1. Az Avemar az egyetlen olyan orvosi tápszert, amelyet onkológiai indikációban törzskönyvezték.
2. Az Avemar jelenleg több mint 20 országban van forgalomban, ill. az engedélyezés/ bevezetés stádiumában. Ausztria két tartományában társadalombiztosítási támogatást élvez.
3. Az Avemar közel 4 évtized után az első eredeti magyar fejlesztésű, egyben forgalomban lévő onkológiai indikációjú készítmény. A sorozat a

60-as 70-es évek fordulóján, a dibromhexitek (dibrómdulcitol (DBD=Elobromol®) és dibrommannitol (DBM=Myelobromol®) és a mesyl-erytritol (Lycurim®) kifejlesztése és forgalomba hozatala után szakadt meg.

4. Az előállítók kizárólag az aktív onkoterápia kiegészítéseként javasolják az Avemar alkalmazását, semmiképpen nem helyette. Nem alternatív szer.
5. Az Avemar és számos citosztatikum között additív, ill. szinergista hatásokat igazoltak, az eddigi vizsgálatokkal antagonistá hatásokat nem észleltek.
6. Az Avemarról 2003-ban klinikai témájú cikk jelent meg a British Journal of Cancer c. magasán jegyzett folyóiratban. A lap történetében először fordult elő, hogy magyar készítményről magyar klinikusok számoltak be.
7. In vitro és in vivo rendszerekben végzett vizsgálatokkal mintegy 10 igen jól definiált daganatellenes hatást írtak le, a vizsgálatok egy részét hazai kutatók, más részüket külföldi szakemberek végezték el rangos intézetekben, egyebek közt a kaliforniai és a barcelonai egyetemeken. Bármilyen eredetű daganatellenes szerről legyen szó, a sok támadásponton igazolható daganatgátló hatás ennyire széles spektruma kivételes észlelésnek számít.
8. Az Avemar biztonságosságát állatkísérletek és célzott klinikai vizsgálatok egész során túlmenően az elmúlt hét év humán alkalmazásának tapasztalatai is alátámasztották. Toxikus hatások, enyhe gastrointestinális mellékhatásokon kívül, nem jelentkeztek, súlyos nemkívánatos eseményről egy jelentés sem érkezett. A biztonságosság mellett kiemelendő még a daganatgátló hatások magas szelektivitása.
9. Az Avemar előállítása gyógyszergyárban, GMP és az ISO 9001 követelményeknek megfelelő gyártási és minőségbiztosítási feltételek mellett történik.

A fenti állításokhoz tartozó tényanyag bemutatásával

arra is törekszünk, hogy eloszlassuk azt a – sokak által komolyan gondolt – tévhitet, mely az Avemart „nem árt, nem is használ” jellegű készítményként intézi el.

3. Mi az Avemart?

Az Avemart származási helye a búzacsíra. A búzacsírát a liszt készítése során eltávolítják, mivel károsan befolyásolná a tészta állagát és funkcionális tulajdonságait, ezáltal a kenyér minőségét is. Ezért a búzacsíra nagyobb részét őrlési takarmányként használják fel, kisebb részét pedig szeparálják az őrlés művelete során. A szeparált búzacsíra az egészséges étrend egyik hagyományosan elfogadott összetevője, melyet eredeti formájában is fogyasztanak, emellett E-vitaminban dús kivonatok alapanyagként is rendszeresen használják. A molekulakeverék kiemelten fontos komponensei a kinonok, pontosabban a metoxi-helyettesített benzokinonok. Kinonok találhatók számos növényben (fotoszintézishez szükséges ubikinonok, plasztokinonok), az emberi szervezet kininjai a sejtlégzésben és a véralvadásban vesznek részt. Szent-Györgyi Albert élete utolsó kutatási periódusában a kinonok biokémiájával foglalkozott, és elsőként vetette fel a kinonok rákellenes hatásának lehetőségét. Figyelme az „ú.n. peroxidase típusú növényekre”, köztük a búzacsírára irányult, e csoportra jellemző, hogy a parafenilén-diamint kék színű iminné oxidálják. Ez a reakció számos állati, sőt emberi szövetben is kiváltható, rákos szövetekben azonban nem. Ez pedig a malignus transzformáció és a metoxi-szubsztituált benzokinonok hiánya közötti kapcsolatra utal. Az 1970-es években Szent-Györgyi Ehrlich ascites tumorban igazolta, hogy a szintetikus metoxikinonok önmagukban is képesek daganatellenes hatás kifejtésére.

Szent-Györgyi halála után kutatásait Prof. Hidvégi Máté és munkatársai (Dr. Tömösköziné Dr. Farkas Rita, Dr. Rásó Erzsébet, Prof. Lapis Károly, Prof. Szende Béla) folytatták. Céljuk természetes alapú, rákellenes kinonkoncentrátum előállítás volt. Munkájukat siker koronázta, előállítottak egy olyan, biokémiailag átalakított búzacsíra-kivonatot, amely optimális mennyiségben tartalmazott benzokinonokat. A technológiát sikerült üzemi méretekre kiterjeszteni. Az Avemart előállítását a gyógyszeriparban, GMP és az ISO 9001 követelményeknek megfelelő gyártási és minőségbiztosítási feltételek mellett történik. A standardizált gyártási technológia magában foglalja a búzacsíra extrakcióját, az így nyert extraktum fermentációját, majd a fermentációs folyadék szeparálását, mikrokapszulázását, szárítását és granulálását. A technológia során kémiai változások sorozatai játszódhatnak le, ezért a készítmény tulajdonképpen szemi-szintetikus anyagnak tekintendő, a kiindulási búzacsírával kémiai rokonságot nem mutat. A kivonatot metoxi-helyettesített benzokinonokra, 2-metoxi-benzokinonra és 2,6-dimetoxi-benzokinonra egységesítették.

A készítményt speciális orvosi céllal alkalmazandó tápszerként hagyta jóvá az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet. 2002. óta van törzskönyveztve onkológiai indikációban, melynek pontos szövege: „Az Avemart szedése ajánlott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedők klinikai onkológiai kezelésének (műtét, radiotherápia, kemoterápia, immunterápia stb.) kiegészítésére”. Igen széles körű jogosítvány ez, mivel elvben (és jórészt gyakorlatban is) minden emberi daganatfésülés, és azoknak minden klinikai stádiuma beletartozik. Az azóta eltelt közel 7 év során az Avemart rendszeresen fogyasztják rákban szenvedő betegek. Feltalálását követően hamarosan megkezdődtek azok a sorozatban végzett in vitro, in vivo és klinikai vizsgálatok, melyek arra kerestek választ, vajon az Avemart segíti-e a betegeket a rákos daganat legyőzésében, és a standard rákellenes kezelés (standard anticancer therapy (SAT)), más módon lege artis kezelés) hatásának fokozásában, egyes mellékhatásainak kivédésében. A következő években nagyszámú, számos helyszínen szimultán végzett vizsgálat eredményeképpen elegendő eredmény állt rendelkezésre ahhoz, hogy meglehetősen pontosan kijelölhessük az Avemart szupportív terápiában betöltött szerepét. Az alábbiakban a hatásmechanizmus eddig ismert összetevőit, továbbá a preklinikai és klinikai vizsgálatokat foglaljuk össze. A cím talán nem indokolja, hogy ilyen hosszasan időzzünk a témánál, és ennyi adatot soroljunk fel, de mégis megteszük, mivel ezek egy részének elhallgatása vagy elnagyolt közlése a „nem árt, nem használ” minősítés malmára hajtaná a vizet (megjegyezzük, a lista ennél is hosszabb, de az ésszerű terjedelem többet nem bírt volna el). A természetes eredetű rákellenes készítmények között nem ismerünk még egyet, amely ilyen számban és szakmai igénytelenséggel lefolytatott kísérletes vizsgálattal képes megfelelni a bizonyítékokon alapuló orvostudomány elvárásainak. A címben feltett kérdésbe beletartozik, hogy az Avemart granulátum, mely vízben oldva szájon át fogyasztható (részletesebben ld. a felhasználói tájékoztatóban).

4. Hatásmechanizmusának tisztázására számos vizsgálat történt. Nagyfokú tumorelles szelektivitása daganatsejtekre jellemző, ill. azokban a normál sejtekhez képest lényegesen fontosabb szerepet betöltő folyamatok befolyásolásának köszönhető.

1. Celluláris immunválasz fokozása

a) Blastos transzformáció fokozása egerekben. A celluláris immunválasz kimutatására alkalmas klasszikus in vitro módszer a lymphocyták blastos transzformációja, mely egyebek között egy Concanavalin-A nevű vegyülettel váltható ki. Az így kialakult transzformáció mértéke immunstimuláló anyagok hozzáadásával fokozható. Ez az Avemart esetében igaznak bizonyult, ami egyúttal a készítmény celluláris immunválaszt fokozó hatását bizonyítja.

b) A celluláris immunválasz fokozását bőrallograft módszerével is igazolták. Ebben a vizsgálatban thymectomizált egerekbe ($C_{57}B1$) egy ko-izogén (tehát genetikailag igen közel álló) törzsből ($B_{10}LP$) végeztek bőráttütést. Szokásos esetben 16–25 napon át tartó tolerancia után következik be a kilökődés. Thymectomizált kontrol (kezeletlen) egereknél a kilökődés ennél később, átlagban 41 (nőstény) ill. 52 (hím) nap elteltével következett be. Avemarral kezelt thymectomizált hím egereknél jelentősen megrövidült a kilökődésig eltelt idő: hímeknél átlagban 29, nőstényeknél 33 napra. Nem kezelt, nem thymectomizált egerekben átlagban 21–29 nap elteltével következett be a kilökődés. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy a thymectomia miatt immunkompromittált állapotba került egerek immunkompetenciáját majdhogynem sikerült a nem-thymectomizált (kezeletlen) egerekre jellemző szintre visszaállítani: Az Avemar-kezelés tehát jelentős mértékben elősegíti a károsodott immunrendszer helyreállításának folyamatát. Az Avemar immunmoduláns és immunrendszert helyreállító hatása (immunrestitúció, angolosan immunrestoration) a klinikum számos olyan helyzetében bizonyult terápiás értékűnek, ahol a károsodott immunválasz jól mérhető klinikai következményekkel járt együtt. Részben az immunrestitúció, részben a csontvelő-protéktív hatás igazolását jelentik azok az egérkísérletek, melyekben az Avemar meggyorsította a vérképzés helyreállítását szubletális besugárzás vagy cyclophosphamid kezelés következtében kialakult csontvelőelégtelenségben. A trombocytaszám növekedése már a 7. post-irradiációs napon megindult, és a 21. napon érte el a kiindulási értéket. Cyclophosphamid terápiát követően mind a thrombopoiesis, mind az erythropoesis visszaállt a normális szintre Avemar kezelést követően. Fenti eredmények összhangban állnak azzal a több mint 6 éves klinikai tapasztalattal, mely szerint az Avemar nem fejt ki káros hatást a vérképző rendszerre, más szóval nem hematotoxikus. A csontvelő regenerációja klinikai szinten is beigazolódott: rosszindulatú daganatos gyermekekben az intenzív kemoterápia mellékhatásaként kialakuló febrilis neutropeniás epizódok száma Avemar hatására szignifikánsan csökkent (a kérdésre még visszatérünk).

2. Az Avemar immunrendszerrel kapcsolatos egyéb hatásai

a) MHC-I (main histocompatibility complex-I) antigének expressziójának gátlása a daganatsejtek felszínén. Ennek hatására az NK (natural killer) sejtek jobban kötődnek a tumorsejtekhez. Az MHC-I jelzésű fehérje, melyet az immunrendszer sajátként észlel, a daganatos folyamat egyik lépéseként befedi a daganatsejteket. Ezáltal a rosszindulatú daganatsejtek álcázódnak, „kijátsszák” a szervezet immunválaszát, a daganatszövetet pedig elkerülik az immunkompetens sejtek. Ezt a folyamatot fordítja meg az Avemar azáltal, hogy olyan mértékig visszaszorítja ennek a fehérjének a szintézisét,

hogy a daganatsejt felismerhetővé válik az immunkompetens sejtek, köztük elsősorban a természetes ölüsejtek (NK, natural killer cells) számára.

b) A tumor nekrosisz faktor (TNF- α) a daganatellenes citokinek egyik legfontosabbika, melynek termelődését az Avemar serkenti. A direkt daganatellenes hatáson kívül ez egyben az áttét-képződés gátlását is jelenti, mivel a TNF- α képes gátolni a daganat saját érrendszerének kifejlődését (ezt nevezzük a daganatos angiogenezis gátlásának).

c) Az intercelluláris adhéziós molekulára (ICAM-I)-ra kifejtett hatás. Az Avemar még egy fontos anyagnak, az intercelluláris adhéziós molekulának a szintézisét is fokozza. Ez az anyag nélkülözhetetlen ahhoz, hogy a granulocyták és lymphocyták megtapadjanak a daganatsejtet körülvevő erek falában és behatoljanak a tumorba. A daganat ezt a molekulát saját magától nem termeli, az ICAM-I termelődés gátlása a daganatsejtek egyik fontos menekülési útját jelenti.

3. Apoptosist (programozott sejthalál) indukáló hatás

A rákos folyamat lényegi része a sejtek keletkezése és pusztulása közötti egyensúly zavara. Ennek egyik oldalára, a fokozott proliferációra sokkal jobban odafigyelünk, mint a másikra, mely a csökkent apoptosiskészséget, a természetes sejtpusztulás lelassulását jelenti. A rák kezelésére alkalmas korábbról ismert vegyületek között több olyan is található, melyekről utólag tisztázták, hogy apoptosist fokozó hatásuk van. Az újabb vegyületek esetében pedig igen előnyös, ha az valamely apoptosist elősegítő mechanizmus befolyásolására képes. A klasszikus értelemben vett citotoxikus (ritkábban citosztatikus) hatás ugyanis az ép szövetek jelentős károsodása árán valósul meg, ugyanakkor a daganatsejtek apoptosizálásának gyorsítása elvileg toxikus mellékhatások nélkül is végbemehet. Az Avemar ebben a tekintetben igencsak jó pozíciót foglal el, mivel az apoptosizációs folyamatát siettető mechanizmusok közül több is van, melyekbe be tud avatkozni. Ezek közül kiemelt szerepe van a caspase-3 által mediált PARP (poly-(ADP)-ribóz polymerase) hasadás fokozásának. A PARP a DNS szerkezetének épségét felügyelő mechanizmus, az ún. DNS-repair (tehát a kettős spirál kijavításának) egyik kulcsenzime, a DNS-lánc őrzőangyalaként is említik. A caspase pedig több fontos fehérje, köztük a PARP hasítására képes. Az Avemar fokozza ezt a fajta hasítást, ezáltal meggátolja, hogy a daganatsejtekben egyébként jelentősen felfokozott aktivitású PARP kijavítsa a daganat DNS-ének a nagyfokú proliferáció mellett törvényszerűen bekövetkező szerkezeti meghibásodásait. A szerkezetében felbomlott DNS-től egyenes út vezet a sejt pusztulásához, azaz az apoptosizációba kerülő sejtek arányának növekedéséhez. Az Avemar apoptosizációt serkentésére kifejtett hatása egyéb módszerekkel, így sejtkinetikai úton is bizonyítást nyert: a sejtciklust a G0/G1 fázisban leállítja. Az Avemar apoptosizációt

fokozó hatásának vetülete, egyben indirekt jele a sub-G1 fázisú sejtek arányának az S fázisúak rovására történő felszaporodása, melyet Jurkat T-leukaemiás sejtekben igazoltak. Ennek direkt mikroszkópos úton történő megerősítésére is sor került, mégpedig a tumorsejtek FACS (flow cytometriás, újabb magyar nevén áramlási citometriás) vizsgálatának segítségével. Meg kell még említeni az ún. foszfatidil-szerin-externalizációt, tehát a nevezett molekulának a sejthártya belső felszínéről a külsőre történő áthelyeződését. Ez a lépés szükséges ahhoz, hogy a makrofágok felismerjék és eltakarítsák az apoptotikus sejteket, így azok toxikus termékei nem terhelik a szervezetet. Az Avemar ezt az externalizációt jelentősen fokozza.

4. Glukóz/nukleinsav-anyagcsere hatások

A daganatsejt az ép sejtekhez viszonyítva időegység alatt 20–30-szoros mennyiségű glukóz felvételére képes, és – ellentétben a normális sejtekkel, melyek a glukózt döntően saját anyagcsere-folyamataikhoz hasznosítják – elsősorban nem oxidatív folyamatok útján a messenger és riboszomális RNS szintézisére használja fel (a nem oxidatív folyamatok túlsúlya azzal is összefügg, hogy a legtöbb daganatsejt hypoxiás környezetben is kiválóan szaporodik). Az Avemar dózisfüggő módon csökkenti a daganatsejtek glukóz-felvételét, és befolyást gyakorol a felvett glukóz sejten belüli eloszlására és metabolizmusára. Csökkenti a messenger- és riboszomális RNS szintézisét, tumorsejtre relatíve szelektív módon gátolja a transzkretoláze, a nukleinsav cukorfoszfat vázához szükséges ribóz-szintézis kulcsenzimének aktivitását. Ennek az enzimnek az aktivitása a daganatos sejtekben megsokszorozódik. A szer mindezt a hatást nagyfokú szelektivitással éri el, egészséges sejtek anyagcseréjét a javasolt humán dózis 50-szeres (!) értékén belül nem befolyásolja.

A glukóz-anyagcsere fentebb vázolt útja nagyjából minden emberi daganatféleségben hasonló. Egy rákakra nézve már-már „univerzális” folyamat gátlása érthetőbbé teszi, miért annyira széles az Avemar terápiás spektruma.

A fentebb leírt anyagcsere-hatásokat főképpen három, humán eredetű sejtféleségben, a Jurkat-T lymphoid leukaemiás sejtekkel, egy gyorsan szaporodó, MIA nevet viselő pancreas adenocarcinoma-sejtvonalal és gyulladásos emlőrák sejtekkel végzett vizsgálatok során igazolták a barcelonai és a kaliforniai egyetem munkatársai.

5. COX-1 és COX-2 gátló hatás

Az Avemar COX-enzimre kifejtett hatását illetően utalunk a szegedi egyetemen a humán rheumatoid arthritis kísérletes patkány-modelljében, az ún. adjuváns arthritisben végzett vizsgálatokra. Dexamethason és indomethacin kezeléssel hasonlítva össze az Avemar napi 2x1,0, ill. 2x2,5 g/kg-os adagját, mind a primer,

mind a szekunder gyulladásos reakcióban az Avemar szignifikáns, az említett két konveccionális gyulladáscsökkentővel összemérhető gátló hatást fejtett ki, amit az ízületek szövettani vizsgálata is megerősített. Kombináció esetén diclofenac-kal additív szinergista hatást észleltek. Eszerint az Avemar gyulladásgátló hatásának mechanizmusa hasonló a NSAID-okéhoz. Legújabban a Bécsi Orvostudományi Egyetem Központi Klinikáján Illmer és munkatársai kimutatták, hogy az Avemar HT-29 humán colon carcinoma sejtenyészetben mind a COX-1, mind a COX-2 aktivitását gátolta, és daganatsejtek vonatkozásában szelektív gátló hatást fejtett ki a a DNS szintézis egyik kulcsenzimére, a ribonukleotid-reduktázra is. A vizsgálok szerint ez a hatás részben magyarázhatja az Avemar többek által igazolt klinikai hatékonyságát colorectalis carcinomában. Külön említést érdemel, hogy COX-1 gátlással összefüggő mellékhatásokat mind ez ideig sem experimentális, sem klinikai szinten nem észleltek. A COX-2 gátlást ismerve feltételezhető, hogy az ezzel összefüggő daganatellenes hatások Avemar esetében a NSAID-okéhoz hasonlóan mennek végbe. Nem tévedés: populációs vizsgálatok szerint a nem szteroid gyulladásgátlók 4-5 éven át történő rendszeres szedésével a colorectális rák kialakulásának gyakorisága az átlag populációhoz képest felére csökkent. A colorectális rák kemoterápiás kezelését is egyre több helyen egészítik ki NSAID-ok alkalmazásával.

5. Az állatkísérletes vizsgálatok eredményei

Az Avemarral végzett preklinikai vizsgálatokat több célból folytatták le, egyaránt ide tartozik az akut és szubakut toxicitás, a humán tumorok állati modelljeiben észlelt terápiás hatás, és a kemoprevenció vizsgálata.

1. Akut és szubakut toxicitás

A vizsgálatokat GLP körülmények között végezték. Egyetlen vizsgálatban sem találtak toxikus hatást a vizsgált legmagasabb dózistartományban sem.

2. Áttétképzés gátlása egerekben

A vizsgálatokat G57BI/6 egereken végezték, a következő daganatsejt-vonalakban: a) erősen metasztatizáló Lewis tüdő carcinoma (3LL-HH) lépbe oltva, B-16 egér-melanoma, izomba oltva, és HCR-25 human colon carcinoma xenograft, lépbe oltva. Ez utóbbi rendszerben az Avemar adagolását napi 3 g/kg-os adagban 24 órával a daganatsejtek implantációját követően kezdték meg. 50 napos Avemar kezelés mind a májattétek nagyságában és számában, mind a lépbe oltott primer tumor méretében 50%-os, szignifikáns csökkenést okozott a kontrollokhöz képest. Hasonlóan eredményes volt a 3LL-HH-tumorban, és különösen B-16 melanomában, ahol is az áttétek száma 21 napos kezelés után 85%-kal csökkent.

3. Avemar és citosztatikumok kombinációja

Egér C-38 colorectalis carcinomában hetente 3-szor 1 mg/kg 5-fluoro-uracil (5-FU) intraperitoneális + napi 3 g/kg Avemar p.o. alkalmazása mellett a májtátek száma a csak 5-FU-lal kezeltékhez képest szignifikánsan csökkent, az áttétek kialakulása gyakorlatilag teljes mértékben megakadályozódott. B-16 melanomában DTIC + Avemar kombinált alkalmazása a tüdőáttétek teljes eradikációját eredményezte. Az Avemar tehát potenciózza a citosztatikumok áttétképződést gátló hatását.

Megjegyezzük, hogy mind a C-38 colorectális egértumort, mind a B-16 melanomát emberi tumorok kísérletes megfelelőiként tartják számon. Az a szerencsés helyzet állt elő, hogy a megfelelő emberi tumorfeleségeken, tehát vastag- és végbélrákban, továbbá melanoblastomában klinikai vizsgálatokkal is sikerült igazolni, mondhatjuk, „reprodukálni” az állatkísérletek során igazolt daganatellenes hatást. Mindkét daganatfeleség esetében a vizsgálat tárgyát képező citosztatikum az illető betegség kemoterápiájának kulcsvegyülete volt, így dacarbazin (DTIC) melanoblastomában, és 5-fluoro-uracil colorectális rákban. Komoly klinikai relevanciája van az alább ismertetendő vizsgálatnak is, mely az Avemar alkalmazásában új perspektívákat is tartogat.

4. Carcinogenezis gátlása

F344 patkányokon azoximetán nevű carcinogén adagolásával colon carcinoma indukálható. 4 hetes beltenyészett patkányokból 4, egyenként 10-es létszámú csoportot alakítottak ki: 1. kezeletlen kontroll, 2. 15 mg/kg azoximetán s.c., hetente, összesen 3-szor, 3. azoximetán + Avemar, utóbbi naponta 3 g/kg, 2 héttel az első azoximetán inj. (adagolás: mint 2. csoport) beadása előtt kezdve, majd 32 héten át folytatva. 4. kizárólag Avemar (adagolás: mint 3. csoport). A vizsgálat végén az állatokat leölték. A tumor megeredését a csoportonként tumorban megbetegedett állatok százalékos arányának (1. érték) és az egy állaton belül kialakult tumoros góccok számának (a csoport egészére kivetített átlagban kifejezve) (2. érték) egybevetésével vizsgálták. 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 százalékos arányban** ($p < 0,001$) és az állatonkénti góccok számában ($p < 0,004$) szignifikáns volt a különbség. A tumorok felületének összehasonlításakor is erősen szignifikáns ($p < 0,0001$) különbség volt az Avemar + azoximetán- vs. csak azoximetán-kezeltek csoportja között, az előbbi javára. A fenti eredmények experimentális colon tumorban igazolták az Avemar jelentős mértékű rákmegelőző, antikarcinogén, kemopreventív hatását. Bár ez az eredmény manifeszt rákos betegekre vonatkoztatva automatikusan nem hasznosítható, figyelemre méltó, hogy éppen a humán colorectalis tumorok terén rendelkezünk a legtöbb bizonyítékkal az Avemar daganatgátló hatását illetően.

6. Konklúzió az Avemar experimentális szinten igazolt hatékonyságával kapcsolatban

Az Avemar értékét a fentebb ismertetett hatások összessége meglehetősen markánsan jelzi, hiszen mintegy tíz, a daganatos sejtszaporodásban kulcsfontosságú reakciót képes meggátolni. A fokozott glukóz-felvétel a rosszindulatú daganatok szinte mindegyikében létező – mondhatnánk univerzális – mechanizmus, hiszen a PET vizsgálat is ezen alapszik: képpalkotó eljárással azok a területek ábrázolódnak, melyek a glukózt a normálist többszörösen meghaladó koncentrációban halmozzák fel, és ez a módszer jól bevált a daganatos góccok beazonosításában. Mint tudjuk, a rosszindulatú daganatok sokfélék, a különböző anyagcsere-folyamatok eltérő szerepet játszanak, és eltérő arányban manifesztálódnak az egyes daganatfeleségeken, sőt azok különböző klinikai stádiumain és altípusain belül is. Az Avemar többszörös hatásmechanizmusa azonban megnöveli a valószínűségét annak, hogy a daganatok szélesebb spektrumában fejlődjen ki klinikailag értékelhető daganatgátló hatás, mivel alig van olyan daganatfeleség, melyben az Avemar által befolyásolható folyamatok valamelyike ne lenne megtalálható.

7. Klinikai hatékonyság

Objektív akadályok miatt az Avemar klinikai hatékonysága nem vizsgálható azon szabályok és bevált módszerek segítségével, amelyek a legtöbb daganatellenes hatású gyógyszer esetében keresztülvihetők, és a bizonyítékokon alapuló medicina kritériumainak megfelelően pontos képet adnak a kérdéses gyógyszer hatékonyságáról: a klinikai fázis I-IV humán farmakológiai vizsgálatokról van szó. Az Avemar mibenlétével kapcsolatos problémák azonban preklinikai szinten semmi hátrányt nem jelentettek, experimentális tumorokban kellő mértékben ismerjük az Avemar terápiás spektrumát és toxikológiai profilját, egyúttal semmi elvi akadály nincs a jelenleginél szélesebb körre kiterjeszteni az Avemar preklinikai vizsgálatát, amennyiben ilyen elvárás valamely ország gyógyszerhatósága részéről megfogalmazódik.

Az Avemar mibenlétével kapcsolatos problémák igazán csak klinikai szinten jelentenek gondot. Az Avemar nem egy (vagy néhány) konkrétan definiált hatóanyagot tartalmaz, hanem olyan molekulakeverék, melyben nagyon sok, kémiaileg egymástól különböző vegyület található. Ezek közül mindez ideig nem sikerült megtalálni „azt az egyet”, amely képes az ismert hatások kifejtésére, bár egy időben a hidrokinnon vegyületek kiemelt szerepe látszott valószínűnek, a Szent-Györgyi által megkezdett vizsgálatok is ebbe az irányba terelték a kutatók gondolkodását. Ez azonban mégsem igazolódott, mivel önmagukban a benzokinnon vegyületek nem képesek a hatás töredékét sem kifejteni. Nem adtuk fel

a harcot, továbbra is kitartóan keressük az igazi hatóanyagot, vagy hatóanyagokat. Természetesen egyáltalán nem biztos, hogy egy adott vegyület felelős valamennyi ismert hatásért, lehetséges, hogy különböző vegyületekhez különböző hatások tartoznak. Amíg ez nem tisztázódik, makacs tényként tekintjük azt az észlelést, hogy csak a fermentált extraktum hiánytalan összetétele mellett valósulnak meg az említett daganatellenes hatások.

A készítmény klinikai vizsgálata egyrészt könnyen, másrészt igen nehezen indult. Könnyen azért, mert az ETT – a preklinikai vizsgálatok megnyugtató eredményei, valamint a benyújtott klinikai vizsgálati protokollok alapján – engedélyezte az Avemar széleskörű orvosi-biológiai kutatásait (klinikai vizsgálatait). Az elmúlt 7 év bebizonyította, hogy a döntés helyes volt, semmi érdemi toxikus tünetet nem okozott az Avemar, súlyos nemkívánatos mellékhatásról szóló jelentés nem érkezett. A terápiás hatékonyság azonban felülmúlta a várakozásokat, nem kis részben ezért ilyen hosszú az Avemar karrierje, és ezért érezzük úgy, hogy nagy jövő előtt áll. Fontos előrelépést tett lehetővé a hatásmechanizmus mind részletesebb megismerése is, valamint, természetesen, az elvégzett klinikai vizsgálatok.

Miért nehéz az Avemar klinikai vizsgálata? A gyógyszerknél megszokott klinikai vizsgálatok arra épülnek, hogy egy adott hatóanyag jól definiált dózisait alkalmazzuk, és a humán I-es fázis első dózisát az állatkísérletek alapján határozzuk meg. Az Avemar esetében meg kellett találni azt a keskeny mezsgyét, amelyen eleget tudunk tenni az etikai előírásoknak, egyben kellő információt nyerünk a klinikai hatékonyságra nézve. Megkönnyítette a vizsgálatok tervezését, hogy standard, pontosabban standardizált összetételű készítményről van szó, tehát a fermentált búzacsíra-kivonat egy adott dóziséval létrehozott hatás reprodukálható. A másik fontos szempont akár defenzív hozzáállásként is értelmezhető, részben az is volt: az onkológiában szigorúan meghatározott, nemzetközileg elfogadott és intézetben belül kötelező terápiás protokollok szerint kezelik a betegeket. Az Avemarral végzendő klinikai vizsgálatnál tehát alkalmazkodni kellett ahhoz, hogy optimális onkoterápiában részesülő betegek kezelésének kiegészítéseként kerülhessen sor a készítmény alkalmazására, így a vizsgálatok végpontja a standard onkoterápia + Avemar kezelés értékelése lehetett. Más szóval: A standard onkoterápiát kiegészítő Avemar milyen hatást gyakorol a betegség kimenetelére, közelebbről az össz-túlélésre, a progressziómentes túlélésre, és a progressziós események gyakoriságára és súlyosságára?

A terápiás ágaknak standard és Avemarral kiegészített csoportba történő felosztása nem csak defenzív célt szolgált. Amint azt az experimentális ismertetésben említettük, több, klinikailag jelentős daganatos kórkép állatkísérleti modelljében igazolták, hogy az Avemar az illető kórkép bázis-gyógyszerével szinergista hatást fejt

ki: így igaz ez a colorectális rák és a melanoma malignum esetében. A C-38-as colon tumorban 5-fluorouracil, B-16 melanoma esetében pedig DTIC (dacarbazin) alkalmazásával igazolták ezt a szinergizmust. A klinikai vizsgálatok tárgya többek között ezen két kórkép volt, mindkettőben kellő elméleti alapunk volt a klinikai szinten jelentkező additív szinergista hatás megelőzésére.

A klinikai vizsgálatok kellő előkészítettségét erősítette az a tény is, hogy az állatkísérletes toxikológiai vizsgálatok alapján az Avemar terápiás dózisának mintegy 50-szeresétől várható csak, hogy a szervezet ép szöveteiben is gátolja a sejtosztódást, legalábbis sejtkultúrában vizsgálva a humán lymphocyták esetében ilyen arányt igazoltak. Ez a kivételesen széles terápiás index a készítmény biztonságosságának is indikátora. Avemarra vonatkoztatva nem rendelkezünk a humán toleranciát jelző adatokkal, így a minden gyógyszer esetében nélkülözhetetlen maximális tolerálható dózis (MTD) értékkel sem. A sajátos helyzet ismeretében ugyanis a napi adag 40–50-szeresének, vagy azt meghaladó adagoknak a bevétele lenne szükséges ennek meghatározásához, ami természetesen senkinek sem jut eszébe. Ezt az elméletileg lehetséges helyzetet továbbá árnyalja még egy szempont: a készítmény korábbi kiserelésével kapcsolatban problémát jelentett a készítmény kellemetlen íze. Az új kisereléssel ez a probléma kiküszöbölődött, de mégsem indikált a jelenlegi dózis többszörösének alkalmazása, mert az Avemar dózis-hatás görbéje a jelenleg javasolt dózisok környezetében maximumhellyel rendelkező függvény, valamint igen valószínű, hogy nagyobb volumen per os bevitelével a gyomor-bélrendszeri tolerancia rosszabb volna.

Az elmúlt években számos klinikai vizsgálatra sor került, az eredmények a szakemberek számára meggyőzőek voltak, és jelentősen bővítették és pontosították az Avemar indikációjával kapcsolatos ismereteket.

1. Colorectális rákban végzett vizsgálatok

A colorectális rák, mely a colon, a rectum és a sigma területéről kiinduló rákok közös elnevezése, hazánkban az össz-rákos megbetegedések mintegy 13%-át teszi ki. A diagnózis felállításakor az esetek mintegy felében már mikro-metasztázisok vannak jelen, ezért a globális stratégiának fontos része a korai szisztémás kezelés. A kuratív műtéti megoldás a lokalizált elsődleges tumorok reszekcióján kívül, jól körülhatárolt máj-, vagy tüdő-áttétek eltávolítását is jelentheti. A rectum tumorokban alkalmazott preoperatív sugárkezelés elsősorban a helyi recidíva kialakulásának gátlásában lehet hatékony módszer. Postoperatív radioterápia (többnyire 50 Gy körüli dózisban), egyidejűleg alkalmazott 5-fluorouracil (5-FU)-alapú kemoterápiával, lokálisan előrehaladott, pT3 és pT4 besorolású primer tumor, valamint N1-2 besorolású nyirokcsomó-áttétek esetén javasolt, amennyiben preoperatív radioterápiára nem került sor.

Újabb gyógyszerek, irinotecan és oxaliplatin hozzáadásával – főként előrehaladott esetekben – növelhető az 5-FU-alapú kemoterápia hatékonysága, IV-es stádiumban az optimálisan megtervezett kemoterápiával maximálisan 22–23 hónapos túlélés érhető el, itt tart jelenleg az előrehaladott colorectális rák szisztémás kezelése. A jelenlegi leghatékonyabb kemoterápiás kezelésekkel csak mintegy 5%-ban érhető el teljes remisszió. A felszíni növekedési faktor-receptorok (epidermal growth factor és a vascular epidermal growth factor) gátlására alkalmas monoklonális antitestek jelentik az egyetlen, jelentős, nem citosztatikumokkal folyó klinikai kutatási irányt, egyelőre áttörő eredmény nélkül.

Az experimentális adatok, a több támadáspontú szelektív tumorelles hatása és korábbi klinikai megfigyelések birtokában joggal várhattunk eredményt a szupportív keretek között alkalmazott Avemar-kezeléstől colorectális rákokban.

Minden Avemarral végzett klinikai vizsgálat közül eddig kiemelkedik az a 170 betegre végzett tanulmány, melyet a British Journal of Cancer, a világ egyik legrangosabb onkológiai folyóirata is leközölte 2003-ban. Nem ez volt az első ilyen tanulmány, mivel néhány évvel korábban, 1998–99-ben a Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai kórházának sebészeti-éresebészeti osztályán 30 colorectális rákban szenvedő, radikálisan operált beteget már bevontak egy klinikai vizsgálatba, közülük 18-an 5-fluoro-uracil (5-FU) alapú adjuváns kemoterápiát, 12-en pedig adjuváns kemoterápiát + Avemart kaptak. Kilenc hónapos átlagos megfigyelési idő után az Avemar csoportban távoli áttét egyáltalán nem alakult ki, a kontroll csoportban viszont 4 betegnél áttétek kialakulását észlelték. Bár orvosilag figyelemre méltó különbségről van szó, az eredmény statisztikailag nem volt szignifikáns.

Az említettekkel párhuzamosan került sor egy nagyobb beteganyagot felölelő nyílt, kohors-elrendezésű multicentrikus klinikai vizsgálatra 1998. november és 2001. március között 3 onkológiai sebészeti központ (Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Oktató Kórháza, Szegedi Orvostudományi Egyetem és Debreceni Orvostudományi Egyetem sebészeti tanszékei) 170 colorectális rákban szenvedő betegének bevonásával. Lege artis aktív onkoterápiával kezelt, ill. lege artis + Avemarral kezelt betegek csoportjaiban hasonlították össze a progressziós események kialakulásának gyakoriságát. A lege artis kezelés az aktuális klinikai stádiumnak megfelelően radikális műtétet, ill. postoperatív kemo- és /vagy radioterápiát jelentett. A kemoterápia, igen csekély variációktól eltekintve minden esetben 6 ciklus 5-FU alapú kezelést jelentett. Röviden összefoglaljuk a vizsgálat szerkezetére, beteganyagára és módszereire vonatkozó adatokat.

Fontosabb beválasztási kritériumok: a) igazolt adenocarcinoma, b) WHO performance status (fizikai teljesítőképesség 0–4-es fokozatán belül): 0–2, azaz a

normális fizikai teljesítőképességűtől a nap kevesebb mint felét ágyban töltő betegekig foglalta magában), c) várható élettartam ≥ 6 hónap, d) radikális műtét. Klinikai stádium szerinti korlátozás nem volt, így a beteganyagban valamennyi TNM (I-IV), más módon Dukes (A-D) stádium fellelhető volt. Az eredmények összevontan értendők a colon, a sigma és a rectum területéről kiinduló adenocarcinomákra. A statisztikai értékeléshez elégséges elemszám elérése céljából került sor a különböző lokalizációk összevont értékelésére; számos hasonlóság ellenére a colon és a rectum tumorainak terápiája főként a preoperatív kezelés módjában különbözik, de mivel a betegek kivétel nélkül radikális műtéten estek át, ez a tény tompítja a különbségeket. Egyébként a nemzetközi kemoterápiás szakirodalom is elterjedten alkalmazza a colorectális rák kifejezést a klinikai vizsgálatok interpretációja során is, ezzel is a közöset hangsúlyozva a különbözővel szemben.

Fontosabb kizárási kritériumok: nem tumoros eredetű parenchymás májkárosodás, súlyos veseelégtelenség, súlyos kardiovaszkularis betegség (kórelőzményben is).

A két csoport kialakítása a betegek részvételi szándékának függvényében történt. Az Avemart elutasító betegek alkották a kontroll-csoportot.

A napi adag az Avemar csoportban 8,5 g kivonatot tartalmazó granulátum volt, amit a betegek megszakítás nélkül szedtek a vizsgálat végéig, de legalább 6 hónapon keresztül.

A beteganyag jellemzői: Kiinduláskor több fontos paraméterben különböztek a csoportok: a kontrollcsoport (K) betegeinek átlagos életkora szignifikánsan magasabb volt, K: 66,1 év (40–79) az Avemar (A) csoporté 61,7 év (36–88). Ezzel szemben az Avemar (A) csoportban a klinikai stádiumok megoszlása volt kedvezőtlenebb, ott lényegesen több volt a IV. stádiumú beteg (St IV: A: 18, K: 4 ($p < 0,001$)). Összességében tehát az Avemarral kezelt betegek – az életkort leszámítva – kifejezetten rosszabb prognosztikai faktorokkal rendelkeztek.

Eredmények: A vizsgálati végpontok, tehát a progressziós események (új recidíva, új metastasis, haláleset) lényegesen nagyobb gyakorisággal következtek be a kontroll csoportban: A vs. K: új lokális recidíva: 3% vs. 17,3% ($p < 0,01$), új távoli szervi áttét: 7,65% vs. 23,1% ($p < 0,01$), exitus: 12,1% vs. 31,7% ($p < 0,01$). Mind a progressziómentes-, mind az össz-túlélés kumulatív valószínűsége jelentősen kedvezőbb volt az Avemar csoportban (log-rank analízis, Kaplan-Meier féle becslés, $p = 0,0184$ ill. $p = 0,0278$). A Cox-féle PH (proportionaal hazard) módszer szerint az Avemar kezeléssel túlmenően ($p = 0,0045$) még erősen prediktív paraméter volt a klinikai stádium ($p = 0,0004$) is. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be: diarrhoea (4 eset), hányás/hányinger (2 eset), flatulencia, lágyabb széklet és obstipáció: 1–1 eset.

Az eddigi legnagyobb vizsgálatból levonható következtetések:

1) A sebészi-, sugár- és/vagy kemoterápiás kezelés kiegészítéseként alkalmazott Avemar a colorectalis rák valamennyi stádiumában gátolja a betegség progresszióját, késlelteti a távoli áttétek képződését, továbbá meghosszabbítja a progressziómentes- és össz-túlélést.

2) Biztonsággal kijelenthető, hogy colorectalis rákban a hagyományos onkológiai kezelések Avemarral kiegészített kombinációi jobb terápiás eredményt adnak, mint a hagyományos kezelések önmagukban.

3) Az experimentális- és hatásmechanizmus-vizsgálatok több ponton is magyarázatot szolgáltatnak az Avemar colorectalis rákban kifejtett hatékonyságához: COX-2 gátlás, kemoprevenció azoximetán-indukálta patkány colon carcinomában, colorectális sejtvonalak ribonukleotid reductase gátlása, szinergizmus 5-FU-val C-38 egér colon carcinomában.

4) A colorectalis rák eddigi globális kezelési stratégiájából mind a mai napig csak szerény eredmények elérésére futotta, különösen kiábrándító a helyzet előrehaladott esetek kemoterápiája terén. Egy biztosan hatékony és mellékhatásoktól mentes készítmény széles körű alkalmazása minden bizonnyal előrehaladást fog jelenteni, szűk körben ez már jelen idő, hiszen itt a tápszer szupportív alkalmazása colorectalis carcinomában a lege artis terápia része.

5) A kezelés eredményessége és a mellékhatások minimális mértéke a daganatellenes szelektivitás magas fokával is összefügg.

Ráadás colorectalis rákban:

Még két vizsgálatot kell megemlíteni: Kóti és Lengyel a Berettyóújfalui Területi Kórház sebészeti osztályán 1997. március és 2000. december között 34 beteget kezeltek rectum vagy sigma adenocarcinoma miatt végzett műtét után, közülük 17 beteg 5-FU alapú kezelést kapott 6 ciklusban; 17 betegnél ezt a kezelést kiegészítették Avemarral. Az átlagos követési idő 46 hónap volt. Az alacsony esetszám ellenére a túlélés tekintetében jól érzékelhető előny mutatkozott az Avemarral kiegészített csoport javára.

A közelmúltban Izraelben befejeződött egy kétcentrumos, kettős vak randomizált klinikai vizsgálat IV-es stádiumú colorectális rákban szenvedő betegeknél, ahol a kemoterápiás kezelés kiegészítéseként alkalmazott Avemar hatását vizsgálták az össz-túlélésre. A Kaplan-Meier analízisek alapján az Avemar csoport össz-túlélése szignifikánsan nagyobb a kontroll csoportnál. (Az eredményekről szóló közlemény előkészítés alatt van.) (A placebo-Avemar kérdését ehelyütt nem tárgyaljuk, de megemlítjük, hogy hazai viszonylatban, amikor kereskedelmi forgalomban korlátlanul beszerezhető a hatóanyag-tartalmú készítmény, nem lehet garantálni, hogy a placebo szedésével elégedetlen beteg nem kezdi az orvos értesítése nélkül szedni a megvásárolható készítményt. A placebo előállítását technológiailag kifogástalan minőségben sikerült megvalósítani).

2. Avemar hatása a bőr malignus melanomájában: randomizált, nyílt kontrollált klinikai vizsgálat

A betegség kezelésében kritikus stádiumnak számít a lokoregionális áttétes betegség (stádium III), mely egy Avemarral végzett klinikai vizsgálat tárgyát képezte. Ebben a stádiumban a pozitív nyirokcsomók teljes reszekcióját lehetőleg el kell végezni, és a tumor lokalizációjától függően radio/kemoterápiás kezelésre, ill. immunterápiára kerül sor. A betegek többségénél teljes reszekciót követően szisztémás adjuváns kemoterápiát alkalmaznak, mely jelenleg az egyetlen védekezőt jelenti a távoli áttétek kialakulásával szemben. Ennek a módszernek megvannak a korlátai, olyannyira, hogy egyértelműen standard kemoterápiás kezelés ma még nem létezik. Több évtized óta változatlanul a dacarbazin (DTIC) jelenti a kezelés alapgyógyszerét, igaz, kombinációkban sem bizonyult sokkal hatékonyabbnak, mint monoterápiában. Bár nem mindenki ért egyet abban, hogy a dacarbazint III-as stádiumú melanomában önmagában alkalmazzák, az alább ismertetendő klinikai vizsgálatban ez jelentette a standard kezelési formát. A standard kezelés korlátozott határfoka ismeretében különösen figyelemreméltó, hogy Avemar szupportív alkalmazásával a dacarbazin terápia hatékonyságát sikerült fokozni ebben a stádiumban, tehát a disszemináció kapujában. A moszkvai Blokhin Onkológiai Központban Demidov és munkatársai 46 beteg fél éves dacarbazin kezelését a betegek felénél (24 standard, 22 standard+Avemar kezelés) kiegészítették 12 hónapon át alkalmazott Avemarral. Átlag 12 hónapos követés során a progressziós események (primer tumor kiújulása, nyirokcsomó-áttét kiújulása, új nyirokcsomó-áttét megjelenése, távoli áttétek megjelenése) szignifikáns csökkenését észlelték az Avemarral kiegészített csoportban. Az átlagos távoli áttétmentes időszak 340 nap 255-tel szemben, a progressziómentes túlélés 366 nap 231-gyel szemben, valamennyi az Avemar csoport javára. A progressziós események száma 10 volt 38-cal szemben. Újabb szervi áttét az Avemar csoportban nem alakult ki, szemben a kontroll csoport 5 betegével. A nyirokcsomó-áttétek kiújulása is hasonlóképpen alakult: Avemar: 1 eset, kontroll: 9. Valamennyi felsorolt eredmény szignifikáns.

Konklúzió: Az Avemar szupportív alkalmazásával a progressziós események kockázata 52%-kal csökkent. Ez az eredmény feljogosít arra, hogy III-as stádiumú bőrmelanomában javasoljuk az Avemar kiegészítő alkalmazását, mivel mind a haematogén, mind a lymphogén metastatisatio szignifikáns mértékben gátolható dacarbazin kiegészítéseként alkalmazott Avemar tápszerrel.

Egy olyan esetről van tudomásunk, amelyben uveából kiinduló szem-melanoma kezelésében is hatékonynak bizonyult az Avemar. Ebben a betegségben standard szisztémás terápia ma még nem létezik, kis és közepes nagyságú daganatoknál sugárkezelést végeznek, ennek eredménytelensége, ill. előrehaladottabb

stádium esetében egyetlen, de korántsem definitív és sokak szerint kifejezetten kockázatos megoldás a szem enukleációja.

3. Szájüregi planocelluláris rákok

A szájüregi planocelluláris rákokban a fej-nyaki tumorok többségéhez képest gyakoribbak a regionális nyirokcsomó-áttétek, jelenlétük agresszív, terápiára rezisztens hajlamot jelez. Kemoterápiás válaszkészségük is aránylag gyenge. A jelenlegi terápiás stratégia alapját képezi a radikális műtét, a postoperatív sugárkezelés valamely formájával (percután teleterápia és/vagy after-loading brachyterápia), emellett adjuváns (esetleg neoadjuváns) kezelés, stádiumtól, szövettani grading-től, lokalizációtól függően. A betegséggel és kezeléssel összefüggő gyenge életminőség szükségessé teszi hatékony szupportív kezelés alkalmazását, a tünetek súlyosságának mérséklése, és a standard terápia eredményességének tartóssá tétele, fokozása céljából. Lokális recidiva igen gyakori ebben a lokalizációban, a távoli áttét inkább a hosszú időn át lokálisan terjedő folyamat után jellemző.

Egy hazai nyílt prospektív kontrollált vizsgálatban 43 II, III. és lokalizált IV. stádiumú (T4N0M0) lege artis kezelt beteg vett részt, a kiindulási terület nyelv, fogíny és szájfenék volt. 21 beteg csak a lege artis (kemo-ill. radio-terápia) kezelésben részesült, 22 kiegészítésképpen tartós Avemar kezelést kapott. 12 hónapos követési idő után az Avemarral kiegészített csoportban szignifikánsan alacsonyabb maradt a progressziós események aránya (lokális recidiva, távoli áttét, exitus).

Következtetés: az eredmények ebben, az életminőséget igen hátrányosan befolyásoló kórképben különösen figyelemre méltóak. Egyéb fej-nyaki tumorokban észlelt hatékonyság ismeretében az Avemar szupportív minőségben történő alkalmazása javasolt fej-nyaki planocelluláris rákokban.

4. Csontvelő-protéktív hatás gyermekkori szolid tumorok citosztatikus kezelése mellett

Gyermekkorban direkt daganatellenes, ill. szupportív daganatellenes hatásra vonatkozó klinikai vizsgálatok nem történtek, ugyanakkor intenzív kemoterápiában részesülő, I. és II. stádiumú rosszindulatú szolid tumoros megbetegedésben szenvedő gyermekekben (22 beteg, 2x11: Avemar + kemoterápia, vs. kemoterápia), matched pair (illesztett pár) elrendezésben vizsgálták tartós Avemar szedés hatását a febrilis neutropeniás események gyakoriságára. A párosítás a lokalizáció, a szövettani diagnózis, klinikai stádium, életkor és kezelés alapján történt. Citosztatikus kezeléssel egyidőben kezdett és a kemoterápiás kezelés végéig folytatott Avemar-kezelés hatását vizsgálták a terápiával összefüggő lázas neutropeniás epizódok gyakoriságára az Avemart nem szedőkkel összehasonlítva. 121 kemoterápiás ciklus során 30 epizód (24%) alakult ki az Avemart szedő betegekben, 106 ciklus során pedig 46 (43,3%) a kontroll

csoportban. A kemoterápiás ciklusok számához viszonyítva a febrilis neutropeniás események gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb maradt az Avemart szedők körében ($p < 0,01$).

Következtetés: Egy életveszélyes szövődmény elhárítására gyakorolt hatás kiemelt figyelmet érdemel, és az immunmoduláns és csontvelő-regeneráló hatás klinikai szintű beigazolásának tekinthető.

5. Egyéb daganatok

Az ismertetett kórképeken kívül még számos emberi tumorféleségben sikerült klinikai szinten igazolható daganat-gátló hatást elérni Avemarral. A fenti tumorokhoz képest kevesebb rendszerezett adat áll rendelkezésre egyéb daganatokra vonatkozóan. Gondot jelent, hogy a leglátványosabb kezelési eredményeket is sokszor igen nehéz evidencia-szinten dokumentálni. Ez az egyik hátulütője a készítmény teljesen szabad hozzáférhetőségének: a kezelés részleteit illetően a beteg elmondásán kívül ritkán áll rendelkezésre egyéb releváns dokumentum. A betegek kezelése nem egységes protokoll szerint, és mindenfajta adatszolgáltatási előírás nélkül valósult meg (ez nem kritikai megjegyzés, hiszen a gyártó részéről óriási időbeli és pénzügyi ráfordítást, és jelentős humán erőforrás-kiegészítést igényelt volna egy több éves ilyen jellegű tevékenység; másrészről a gyakorló orvosok számára is kezelhetetlen mennyiségű adminisztratív teherrel járt volna). Ettől még igen sok fontos és értékes tapasztalat gyűlt össze számos rosszindulatú daganatra vonatkozóan, sajnos ennél sokkal jelentősebb a soha nem közölt és feldolgozott sikeres esetek száma. Részletek mellőzésével álljon itt egy lista arról a néhány emberi rosszindulatú daganatról, melyekben klinikai vizsgálatoknál alacsonyabb szintű feldolgozással, de jól dokumentálható esetekkel tudjuk alátámasztani az Avemar hatékonyságát:

Hasnyálmirigy-rák, áttétes emlőrák, prosztatarák, vese világos sejtes carcinómája, hólyagrák, kissejtes tüdőrák, non-Hodgkin lymphoma, petefészekrák, gyomorrák, myeloma multiplex, krónikus lymphoid leukaemia, krónikus myeloid leukaemia, nyálmirigyek rosszindulatú daganatai, pajzsmirigy rák, hepatocelluláris carcinoma.

6. Életminőségre gyakorolt hatás

Az életminőségre gyakorolt hatás egy készítmény elterjedése és elfogadása szempontjából igen fontos paraméter. Egyéb, objektív vagy objektívebben mérhető paraméterekhez képest kétségkívül kevésbé precíz adatokkal operál, mivel részben a betegek saját, nem egyszer csalóka érzéseire hagyatkozik. Egy készítmény életminőségre gyakorolt hatását azonban az idő múlásával és a tapasztalatok gyarapodásával párhuzamosan mind könnyebb evidencia-szintre hozni, de legalábbis affelé közelíteni, mivel: 1. az elegendő beteg nyert tapasztalattal a kezelőorvos minden külön

metodika alkalmazása nélkül képet tud alkotni az életminőségre gyakorolt hatásról. Az Avemar esetében is fontos szerepe volt az orvosok és betegek egybehangzóan kedvező tapasztalatának, de ennél többre is szükség volt: 2. nemzetközileg standardizált quality of life (=életminőség, továbbiakban QOL) kérdőívek használatával számos kórképben végeztünk QOL értékelést, ezen belül az onkológusok által legszélesebb körben alkalmazott rák-specifikus kérdőívet, az EORTC QLQ C-30-as jelzésűt választottuk. (EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, a rákos betegségek kezelésének kutatására szakosodott európai szervezet.) Közleményekben számoltunk be az Avemar QOL-re gyakorolt hatásairól, ezek közül ehelyütt 3 kórképben szerzett tapasztalatokra hivatkozunk:

1. **Tüdőrák** Ebben a kórképben az életminőség a folyamat előrehaladtával meglehetősen gyors romlást mutat, ezért minden olyan megközelítés figyelmet érdemel, amely ezt kedvező irányban képes befolyásolni. Az Országos Korányi TBC Intézetben 16 tüdőrákos betegen (8 nő, 8 férfi, 7 kissejtes tüdőrák, 9 adenocarcinoma) végeztek QOL-vizsgálatokat az idézett EORTC kérdőív használatával, a kérdőívet 3 hónapos gyakorisággal töltötték ki. A vizsgálat önkontrollos volt, valamennyi beteg Avemar kezelésben részesült az adequat onkoterápia (kemo- és/vagy radioterápia) kiegészítéseként. A kezelés, egyben a betegek megfigyelése átlagban 8 ± 2 hónap hosszan tartott. 3 hónap elteltével szignifikáns javulást észleltek az általános közérzet, a szociális funkciók és a fáradékonyság vonatkozásában, a javulás a megfigyelési idő végéig fennállt. Nem szignifikáns mértékben ugyan, de a fájdalom csökkenésében és az étvágy javulásában is kedvező tendenciát észleltek.

2. **Emlőrák** A Szegedi Egyetem Sebészeti Tanszékén 55 tartós Avemar kezelésben részesülő, kemoterápiás kezelés alatt álló beteget vontak be egy EORTC kérdőív alapján végzett QOL vizsgálatba. A betegek átlagéletkora 55 év, az átlagos megfigyelési idő 32,2 hónap volt. A fizikai állapot ($p < 0.05$), az érzelmi funkciók, ($p < 0.001$), az általános egészségi állapot ($p < 0.01$), a fáradékonyság ($p < 0.01$) hányás/hányinger ($p < 0.01$), insomnia ($p < 0.01$) és obstipáció ($p < 0.01$) tekintetében a javulás 3 hónap után szignifikáns mértéket ért el, és a vizsgálat végéig fennmaradt.

3. **Fej-nyaki rákok** Öt olaszországi centrumban összesen 55 előrehaladott stádiumú (III–IV) fej-nyaki rákban szenvedő beteget vontak be egy kontrollált vizsgálatba. A betegek műtéti ellátásban, valamint lege artis onkoterápiában és enterális táplálásban részesültek. Huszonkét beteg ezen felül még Avemar kezelést is kapott. Már 60 nap után szignifikáns különbséget lehetett igazolni az Avemar csoport javára az életminőségben (az életminőséget az ún. Spitzer-indexszel mérték, amely 0, 1, vagy 2 értéket vehet fel), az oxidatív stressz mértékében (az ún. reaktív oxigén szpecieszek

mérése alapján) és a testtömeg-indexben (BMI). Az olasz kollégák konklúziója: az Avemar a fej-nyaki tumoros betegek komplex kezelési protokolljának része kell legyen.

Több mint 600 beteg EORTC kérdőív szerinti QOL vizsgálatának adatait őrizzük, elsősorban háttér-dokumentációként, de adott esetben, pl. Avemar külföldi bevezetésekor ezek előkerülnek az irattárból. Ennél azonban fontosabbnak érezzük, hogy mind a betegek, mind az orvosok tapasztalatai is megerősítik az életminőség-vizsgálatok eredményeit. Hangsúlyozzuk azonban, hogy 1. az életminőségre gyakorolt pozitív hatás és a szelektív daganatgátlás csak didaktikailag különálló kategóriák, valójában a tumorgátló hatások egyik felszíni vetületét jelenti az életminőség javulása. 2. A javuló életminőség többet jelent, mint a mellékhatások hiányát, és jó toleranciát; így válik érthetővé, miért merjük kijelenteni: az Avemar nem alternatív szer és nincs alternatívája.

Onkológián kívüli hatások

Az Avemar szerepe a rheumatoid arthritis kezelésében

Az emberi rheumatoid arthritis (RA) kísérleti megfelelője a patkányokban létrehozott ún. adjuváns arthritis, amelynek tüneteit az Avemar dózis-dependens módon képes csökkenteni. A hatás hátterében az ízületek szinoviális sejteinek fokozott apoptózisa állhat, annál is inkább, mert ezen sejtek apoptózisa a tumorsejtekéhez igen hasonlóan megy végbe, továbbá, a szinoviális sejtek proliferációja csökkenthető Avemar alkalmazásával.

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben 15 RA-ben szenvedő, a bázisterápiákra már nem reagáló beteget vontak be egy 12 hónapos nyílt, önkontrollos vizsgálatba, amelynek célja az Avemar hatékonyságának, tolerabilitásának és mellékhatásainak vizsgálata volt. Az Avemar napi dózisa a szokásosan ajánlott egyszeri adag kétszerese volt. A betegség klinikai paramétereit havonta kontrollálták, statisztikai elemzéseket 6 és 12 hónap után végeztek. A fontosabb vizsgált paraméterek a Ritchie index (a betegség súlyosságának egységes nemzetközi értékelésére rendszerített skála), a reggeli merevség (ankylosis) órákban kifejezett hossza, és az ún. HAQ, amely egy, az RA-ben alkalmazott életminőségi index.

Már 6 hónapos Avemar alkalmazás a fenti paraméterek szignifikáns mértékű javulását eredményezte, és ez a szignifikáns különbség egy év múlva is fennmaradt. A hatékonyság ilyen mértéke mellett placebo-hatás kizárható.

Fontos eredménynek tekinthetjük még, hogy mind a szteroid-kezelés, mind a bázis terápiát alkotó szerek

adagja csökkenthető volt az Avemar kezelés idején. A 11 szteroidot szedő beteg közül 6-nál csökkenthető volt a dózis, 5-nél változatlan maradt egy év alatt, ez utóbbi is eredmény, mert a betegség hosszabb fennállásával általában együtt jár a dózis kényszerű növelése. A bázisterápia a betegek egy részénél methotrexat, másik részénél cyclosporin volt. Ez utóbbi csoport 4 betege közül 3-nál lehetségessé vált az adag mintegy 50%-os csökkentése

Enyhe és átmeneti hányingernél, vagy íz miatti diszkomfort-érzésnél komolyabb mellékhatást az egy éves megfigyelési idő alatt senkinél sem észleltek, az Avemar kezelés felfüggesztése egyszer sem vált szükségessé.

A leírtak alapján Avemar kezelés RA minden stádiumában javasolható. A betegség komplex terápiás stratégiájában elsősorban azért kaphat helyet, mert alkalmazása esetén a krónikus kezelésében nélkülözhetetlen, de mellékhatásokat okozó szerek dózisa csökkenthető, így azonos terápiás hatás lényegesen enyhébb toxikus hatások kockázatával érhető el.

Egy másik nagyfontosságú autoimmun megbetegedés, a *szisztémás lupus erythematosus* (SLE) is kedvezően befolyásolható Avemar alkalmazásával. Ez elsősorban a betegség egereken létrehozott kísérletes modelljének vizsgálata alapján mondható ki, de már megkezdődött a genovai egyetemen egy kettős vak klinikai vizsgálat, amelynek előzetes eredményei megerősítik várakozásainkat. A hatás alapja a kóros autoantitestek termelődésének gátlása.

A fentiek összegzéseként következzenek azok a főbb érvek, amelyek mentén az Avemar családorvosi gyakorlatban történő alkalmazását javasoljuk:

1. Már az eddig eltelt 7 év során is nagy részben családorvosok javaslatára, és ellenőrzése mellett szedték a betegek az Avemart. A készítmény jó tolerálhatósága, életminőségre gyakorolt pozitív hatása, és esetenként drámai tumorgátló hatása ebben az időszakban számos családorvos előtt vált ismertté.

2. Különös helyet foglal el a colorectális rák kérdése, mivel ebben a nagyjelentőségű, elterjedt népbetegségben áll rendelkezésünkre legtöbb bizonyíték az Avemar hatásosságára vonatkozóan. A kórkép kezelésében igen lassú az előrehaladás. Évtizedek alatt alig javítottak valamit a betegség globális prognózisán a standardnak számító aktív onkológiai kezelések, ez ideig a jelenleg vizsgálat alatt álló experimentális kezelési módokról sem mondható el ennél több. A nagy dózisú kombinált citosztatikus kezelések alkalmazhatóságának össz-tartama – nem kis részben az obligát módon kialakuló mellékhatások miatt – ritkán haladhatja meg az egy évet. A legsúlyosabb eseteket leszámítva a betegség tartama ennél hosszabb. Az Avemar alkalmazhatósága mind az aktív kezelés idején, mind azt követően, ill. a kezelési szünetekben korlátozás nélkül érvényes, mi több, kifejezetten javasolt, mivel érdemi mellékhatások nélkül és kedvező életminőség fenntartása mellett

valódi tumorgátló hatást is kifejt. Az előrehaladott betegség kezelése mellett a makroszkóposan tumormentes esetekben is javasolt az alkalmazása, mivel hatásossága kiterjed a recidíva profilaxisra is. A szűrővizsgálatok mind nagyobb elterjedése mellett is igaz maradt az a megállapítás, hogy a lokalizált stádiumban diagnózisra kerülő esetek felében már mikrometasztázisok vannak jelen. A kórkép mindegyik stádiumában javasolt az Avemar alkalmazása.

3. Melanoblastomában a colorectális rákkal analóg helyzet áll fenn, klinikailag bizonyított tény a III-as stádiumú melanoblastomában kifejtett hatékonyság. Más klinikai stádiumokban vizsgálatot nem végeztünk, de megfelelő elméleti alapokon túl gyakorlati megfigyelések is rendelkezésre állnak előrehaladottabb esetek eredményes kezelésében. Az Avemar alkalmazásával komoly esély kínálkozik a ma még behatárolt értékű szisztémás citosztatikus kezelés eredményességének fokozására, ill. annak szüneteltetésekor Avemar-mono-terápiával a daganatgátló hatás fenntartására. Itt is felhívjuk a figyelmet a szemből kiinduló melanoblastomára, melynek globális kezelési stratégiájába nem tartozik bele a szisztémás terápia, de az Avemar melanoma-ellenes hatását kockázat nélkül kihasználhatjuk, és ezzel esetleg éveken át hatékonyan gátolhatjuk a mikrometastasisok növedését, és ezáltal a távoli áttétek kialakulását.

4. Fej-nyaki planocelluláris rákokban is javasoljuk az Avemar tartós szedését, a kétségtelenül meglévő daganatgátló hatás mellett itt különösen sokat számít az életminőség javítása.

5. Emlőrákban igen sok beteg szedi az Avemart, ez az a betegség, melyben legtöbb adat áll rendelkezésünkre az életminőség tartós javításával kapcsolatban. Igaz, hogy ezek az önkontrollos vizsgálatok eredetileg csak ennek monitorozását tűzték ki célul, de az adatok feldolgozásakor világossá vált, hogy a vártnál lényegesen hosszabb volt az össz-túlélés és progressziómentes túlélés a több éven át Avemart szedők körében. Ebből az következik, hogy a jól dokumentálható életminőségjavulásba a tényleges daganatgátló hatás is belejárt. Erre vonatkozóan humán emlőrák-sejtvonalakban végzett vizsgálatok eredménye is szolgáltat alátámasztást.

6. Kockázat nélkül, és a terápiás hatás komoly esélyével, de mindenképpen az életminőség javításának reális lehetőségével alkalmazható Avemar a rosszindulatú daganatok széles skálájában.

7. Részletek mellőzésével álljon itt egy lista arról a néhány emberi rosszindulatú daganatról, melyekben jól dokumentálható esetekkel tudjuk alátámasztani az Avemar hatékonyságát klinikai vizsgálatoknál alacsonyabb szintű feldolgozással. Hasnyálmirigy-rák, áttétes emlőrák, prosztataraák, vese világos sejtes carcinomája, hólyagraák, kissejtes tüdőrák, non-Hodgkin lymphoma, petefészekrák, gyomorrák, myeloma multiplex, krónikus lymphoid leukaemia, krónikus myeloid leukaemia,

nyálmirigyek rosszindulatú daganatai, pajzsmirigy rák, hepatocelluláris carcinoma.

8. Ha az onkológia egész területéről nem is tudunk bizonyító erejű hatékonyságról beszámolni, annyit azért kijelenthetünk: érdemi tumorgátló hatás nélkül is számos jótékony hatás várható az Avemartól: *a)* jobb étvágy, súlygyarapodás, *b)* meglevő fájdalmak csökkenése, *c)* a vérkép javítása, mely önmagában is érték, de különösen fontossá válik akkor, amikor csontvelőt károsító sugár vagy citosztatikus kezelés próbára teszi a csontvelő toleranciáját. A csontvelő regenerációjára kifejtett hatás egyáltalán nem mellékes hozadék, hogy könnyíti az adequat aktív onkoterápia következetes véghezvitelét.

9. A rheumatoid arthritis különleges lehetőséget kínál arra, hogy Avemar kezeléssel érdemben javítsuk a betegség kimenetelét: önmagában a tünetekre gyakorolt pozitív hatáson kívül lehetségessé válik a non-szteroid gyulladásgátló szerek adagjának csökkentése, ezáltal azonos terápiás hatás elérése kisebb toxicitással. Mint a vizsgálatokból egyértelműen következik, mind a szteroid dózist, mind a bázis-terápiás szerek alkalmazásának időtartamát csökkenteni lehet, amennyiben Avemar kezelést kap a beteg. Természetesen mindazon életminőségre gyakorolt pozitív hatásokból is részesül a beteg, melyeket a daganatos betegségekkel kapcsolatban részleteztünk.

10. Végül egy gyakran feltett kérdést is szóba hozunk: javasolt-e Avemar szedése rosszindulatú daganatok megelőzése céljából? Igaz, hogy ilyen célzattal nem történtek klinikai vizsgálatok, sem longitudinális kohors vizsgálatok, ennek ellenére vannak olyan helyzetek, amikor ilyen minőségben is érdemes mérlegelni az Avemar alkalmazását. Ezek egyike a colon familiáris polipózis, melyben szinte törvényszerű a malignus elfajulás az 5. évtizedig bezárólag. Az emlőrák családi halmozódása esetén az exponált személy is esélyt kap arra, hogy késleltesse a manifeszt daganat kialakulását. Minden olyan esetben, amikor a rizikó-státusz indokolja, megfontolás tárgyává kell tenni Avemar alkalmazását.

FONTOSABB IRODALOM

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* 18:2353-2358, 1998.

Szende B, Rásó E, Hidvégi M, Tömösközi-Farkas R, Paku S, Prónai L, Bocsi J, Lapis K: Egy új szubsztituált benzokinon tartalmú antimetasztatikus készítmény. *Orv Hetil* 139:2893-2897, 1998.

Hidvégi M: Az Avemar hatáskutatásának eredményei. *Nőgyógyászati Onkológia* 3:241-243, 1998.

Hidvégi M, Rásó E, Tömösközi-Farkas R, Lapis K, Szende B: Effect of MSC on the immune response of mice. *Immunopharmacology* 41:183-186, 1999.

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* 14:277-289, 1999.

Jakab F, Mayer Á, Hoffmann A, Hidvégi M: First clinical data

of a natural immunomodulator in colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology* 47:393-395, 2000.

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.

Falkay Gy, Blazsó G: Az Avemar gyulladásgátló hatása. A Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum tudományos ülése. Szeged, 2000 november 14.

Duda E: Az Avemar hatása a falósejtekre és a kapilláris endothel sejteire. *Magy Egészségpiac* 3(8):208-209, 2000.

Telekes A, Hidvégi M: Az Avemar hatásmódja (1) – rákellenes hatások laboratóriumi állatokban és daganatos betegekben. *Nőgyógyászati Onkológia* 5:188-189, 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* 23:141-147, 2001.

Hidvégi M, Hoffmann A: Új szupportív terápiás szer a daganatos betegek kezelésében. *Hippocrates* 3(1):21-23, 2001.

Jakab F, Mayer Á, Hoffmann A, Hidvégi M: Az MSC-vel végzett kiegészítő immunmoduláció középtávú eredménye a colorectalis carcinoma és áttéteinek sebészi kezelésében. A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság I. Kongresszusa. Budapest, 2000. november 10-11. (Abstract). *LAM 11(Suppl1):1*, 2001.

Ribári O, Almay K, Hoffmann A, Hidvégi M: Korai tapasztalatok fejnyaki tumoros betegek Avemarral végzett kiegészítő kezeléséről. A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság I. Kongresszusa. Budapest, 2000. november 10-11. (Abstract). *LAM 11(Suppl1):1*, 2001.

Gidáli J, Hidvégi M, Fehér I, Lapis K: Avemar-kezelés hatása subletalisan besugárzott vagy ciklofoszfamiddal kezelt egerek leukocytá-, thrombocytá- reticulocytá regenerációjára. A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság I. Kongresszusa. Budapest, 2000. november 10-11. (Abstract). *LAM 11(Suppl1):1*, 2001.

Zalatnai A, Lapis K, Szende B, Rásó E, Telekes A, Resztár Á, Hidvégi M: Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis in F-344 rats. *Carcinogenesis* 22:1649-1652, 2001.

Tompa A, Bíró A: Az Avemar (búzacsíra kivonat) szerepe a nem tumoros betegek immunstátuszának javításában. *Obesitologia Hungarica Suppl 1(2):1*, 2001.

Ehrenfeld M, Blank M, Shoenfeld Y, Hidvegi M: Avemar (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease. *Lupus* 10:622-627, 2001.

Jakab F, Balogh Á, Mayer Á, Lapis K, Hoffmann A, Szentpétery Á, Telekes A, Hidvégi M: Critical analysis of an anticancer supportive product (MSC) in colorectal patients. 11th World Congress of the International Association of Surgeons & Gastroenterologists. In cooperation with the European Association of Endoscopic Surgery. Crete, 1-4 November, 2001. (Abstract). *Hepatogastroenterology Suppl 1 48:CL*, 2001.

Telekes A, Hidvégi M: Az Avemar hatásmódja (2) – immunológiai hatások. *Nőgyógyászati Onkológia* 6:40-41, 2001.

Balogh Á: Az Avemar szupportív értéke kemoterápiás kezeléssel. Az AVEMAR Rákkutatási Program újabb eredményei. Szimpózium. A Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa. Budapest, 2001. november 22-24.

Jakab F: Az Avemar alkalmazásának hatásai komplex onkológiai

kezelésben részesülő vastag- és végbéldaganatos betegek túlélésére és a betegség progressziójára. Az AVEMAR Rákkutatási Program újabb eredményei. Szimpózium. A Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa. Budapest, 2001. november 22-24.

Telekes A, Hidvégi M: Az Avemar hatásmódja (3) – jelátviteli folyamatok és anyagcsere. *Nőgyógyászati Onkológia* 6:144-145, 2001.

Boros LG, Cascante M, Lee W-NP: Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: Applications in drug discovery. *Drug Discovery Today* 7(6):18-26, 2002.

Boros GL, Hidvégi M: Az Avemar hatásmódja (4) – daganatok anyagcseréjének módosítása. *Nőgyógyászati Onkológia* 7:239-241, 2002.

Boros LG, Lee W-NP, Go VLW: A metabolic hypothesis of cell growth and death in pancreatic cancer. *Pancreas* 24:26-33, 2002.

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 down-regulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines. *Int J Oncol* 20:563-570, 2002.

Nichelatti M, Hidvégi M: Experimental and clinical results with Avemar (a dried extract from fermented wheat germ) in animal cancer models and in cancer patients. *Nőgyógyászati Onkológia* 7:180-185, 2002.

Demidov LV, Manzjuk 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* 100(S13):408, 2002.

Cascante M, Boros LG, Comin-Anduix B, Aauri P, Centelles JJ, Lee W-NP: Metabolic control analysis in drug discovery and disease. *Nature Biotechnol* 20:243-249, 2002.

Comin-Anduix B, Boros LG, Marin S, Boren J, Callo-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* 277:46408-46414, 2002.

Hidvégi M, Moldvay J, Lapis K, Ajkay Z: Fermentált búzacsíra tartalmú készítmény alkalmazásakor javul a tüdőrákos betegek életminősége. *Medicus Anonymus/Pulmonologia* 11(S1):13-14, 2003.

Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh Á, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahán Zs, Lapis K, Mayer Á, Sápy P, Szentpétery F, Telekes A, Thurzó L, Vágvolgyi A, Hidvégi M: A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. *Br J Cancer* 89:465-469, 2003.

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.

Fülöp E, Ujpál M, Hidvégi M, Szabó Gy: Az Avemar alkalmazásának eredményei szájüregi daganatos betegeknél. A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság VII. Kongresszusa. Pécs 2003, október 16-18.

Kóti Cs, Lengyel L: Rectum és sigma tumorok posztoperatív kemoterápiás kezelésének kiegészítése Avemarral (Abstract P 084), *Magy Seb* 57:168, 2004.

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. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:631-635, 2004.

Sukkar SG, Rossi E: AVEMAR, a new benzoquinone containing natural product in the treatment of SLE patients. 4th International Congress on Autoimmunity. Budapest, Nov. 3-7, 2004.

Telekes A, Resetár Á, Bálint G, Blazsó G, Falkay Gy, Lapis K, Rásó E, Szende B, Shoenfeld Y, Hidvégi M: Fermented wheat germ extract (AVEMAR) inhibits adjuvant arthritis. 4th International Congress on Autoimmunity. Budapest, Nov. 3-7, 2004.

Gaál M, Apáthy Á, Paksy A, Bálint G: The fermented wheat germ extract (AVEMAR) improves clinical parameters in severe, treatment resistant rheumatoid arthritis. 4th International Congress on Autoimmunity. Budapest, Nov. 3-7, 2004.

Hidvégi M, Shoenfeld Y: A gentle weapon against cancer and autoimmune diseases. Dream or reality? (Invited lecture.) 4th International Congress on Autoimmunity. Budapest, Nov. 3-7, 2004.

Stipkovits L, Lapis K, Hidvégi M, Kósa E, Glávits R, Resetár Á: Testing the efficacy of fermented wheat germ extract against *Mycoplasma gallisepticum* infection of chicken. *Poultry Sci* 11:1844-1848, 2004.

Marcsek Z, Kocsis Z, Jakab M, Szende B, Tompa A: The efficacy of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells is enhanced by a medical nutriment. *Cancer Biother Radiopharm* 19(6):746-753, 2004.

Farkas E: Áttekintés az Avemar onkológiában betöltött szerepéről. *Magy Belorv Arch* 57:4-9, 2004.

Illmer C, Madlener S, Horvath Z, Saiko P, Losert A, Herbacek I, Grusch M, Krupitza G, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T: Immunologic and biochemical effects of the fermented wheat germ extract Avemar. *Exp Biol Med* 230:144-149, 2005.

Telekes A, Kiss-Toth E, Nagy T, Qwarnstrom EE, Kúsz E, Polgár T, Resetár Á, Dower SK, Duda E: Synergistic effect of Avemar on proinflammatory cytokine and Ras mediated cell activation. *Ann N Y Acad Sci* 1051:515-528, 2005.

Farkas E: Szupportív kezelés fermentált búzacsíra-kivonattal colorectalis carcinomában. *Orv Hetil* 146:1925-1931, 2005.

Lee SN, Park H, Lee KE: Cytotoxic activities of fermented wheat germ extract on human gastric carcinoma cells by induction of apoptosis. *J Clin Oncol* 23(16s): 4254, 2005.

Boros LG, Nichelatti M, Shoenfeld Y: The fermented wheat germ extract (Avemar) in the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1051:529-542, 2005.

Sukkar SG, Cella F, Rovera GM, Nichelatti M, Ragni G, Chiavenna G, Giannoni A, Ronzani G: A multicentric prospective open trial of Avemar on quality of life and oxidative stress in patients with advanced head and neck cancer. (Közl. alatt).

Az Avemar kutatási programot pályázati forrásokkal az alábbiak támogatták

Magyar Köztársaság, Oktatási Minisztérium, Biotechnológia 2000
Magyar Köztársaság, Oktatási Minisztérium, Biotechnológia 2001
Magyar Köztársaság, Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Program
Magyar Köztársaság, OTKA

Spanyolország, Tudományos és Technológiai Minisztérium
Spanyolország, Egészségügyi Minisztérium
USA, Kalifornia Egyetem Los Angeles (UCLA), Általános Klinikai
Kutatási Központ

USA, Kalifornia Egyetem Los Angeles (UCLA), Klinikai Táplálási
Kutatási Egység

Európai Unió, INCO-COPERNICUS
NATO, Tudományos Program