

## Az Avemar® - fermentált búzacsíra kivonat - reumatoid artritiszre gyakorolt hatása. Előzetes adatok

Bálint G.<sup>1</sup>, Apáthy Á.<sup>1</sup>, Gaál M.<sup>1</sup>, Telekes A.<sup>2</sup>, Resetár Á.<sup>3</sup>, Blazsó G.<sup>4</sup>, Falkay G.<sup>4</sup>, Szende B.<sup>5</sup>, Paksy A.<sup>6</sup>, Ehrenfeld M.<sup>7</sup>, Shoenfeld Y.<sup>7</sup>, Hidvégi M.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet IV. számú Reumatológiai Osztálya, Budapest;

<sup>2</sup> Országos Onkológiai Intézet, Budapest;

<sup>3</sup>Biomedicina Első Magyar Rákkutatási Rt., Budapest;

<sup>4</sup>Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged, Magyarország;

<sup>5</sup>I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, valamint

<sup>6</sup>Biometrai csoport, Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország;

<sup>7</sup>Center for Autoimmune Diseases, The Chaim Sheba Medical Center, The Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Hashomer, Izrael;

<sup>8</sup>Országos Rabbiképző - Zsidó Egyetem, Budapest, Magyarország.

Prof. Dr. Bálint Géza; Dr. Apáthy Ágnes; Dr. Gaál Marianne; Telekes András, PhD; Resetár Ákos, MBA; Blazsó Gábor, PhD; Prof. Falkay G., PhD; Prof. Dr. Szende Béla; Dr. Paksy András; Dr. Michael Ehrenfeld; Prof. Dr. Yehuda. Shoenfeld, FRCP, Prof. Hidvégi Máté, PhD.

Kérjük leveleiket és utánnomási igényüket az alábbi címre eljuttatni: Prof. Yehuda Shoenfeld MD, Department of Medicine "B", Sheba Medical Center, Tel-Hashomer 52621, Izrael.

[E-mail: shoenfel@post.tau.ac.il](mailto:shoenfel@post.tau.ac.il)

Érkezett: 2005. október 24.; áttekintett változatban elfogadva: 2006. március 8.

© CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2006. Minden jog fenntartva.

**Kulcsszavak:** fermentált búzacsíra kivonat, Avemar®, reumatoid artritisz.

### ABSZTRAKT

**Célkitűzés.** A fermentált búzacsíra kivonat (Avemar®) hatásának vizsgálata súlyos reumatoid artritiszben (RA) szenvedő betegek esetében.

**Módszerek.** Tizenöt, (Steinbrocker II-III stádiumú) RA-ban szenvedő és két különböző DMARD kezelésre nem megfelelően reagáló, női beteg bevonása egy 1 éves, nyílt, előzetes (pilot) klinikai vizsgálatba. A DMARD és a szteroidos kezeléseket rögzítették, és folytatták. A betegek kiegészítő kezelésként Avemar®-t kaptak. A hatékonyság értékelésére a Ritchie-féle artikuláris indexet, a funkcionális képességet mérő Egészségfelmérő (Health Assessment Questionnaire HAQ) kérdőívet és a reggeli ízületi merevséget alkalmazták. A beteget kiinduláskor, valamint a 6. és a 12. hónapban értékelték. A statisztikai elemzésekhez Wilcoxon tesztet alkalmazták.

**Eredmények.** A Ritchie-féle artikuláris index, a HAQ kérdőív és a reggeli merevség alakulása mind a 6., mind a 12. hónapban szignifikáns javulást mutatott a kiindulási értékekhez képest. A betegek mintegy felénél a szteroidos kezelés adagjait csökkenteni lehetett. Az Avemar® alkalmazása mellett mellékhatásokat nem figyeltek meg. **Konklúzió.** A standard kezelés folyamatos Avemar® alkalmazással való kiegészítése jótékony hatással van az RA-ban szenvedő betegekre.

### Bevezetés

Az elmúlt években az Európai Unió két tagállamának (Magyarország, Cseh Köztársaság) egészségügyi hatósága jóváhagyott egy természetes, speciális gyógyászati célra szánt (vagyis orvosi) készítményt tápszerként, rákos betegségben szenvedő betegek részére. Ez az Avemar® elnevezésű orvosi tápszer egy vízben oldódó granulátum, amely standardizált természetes fermentált búzacsíra kivonatot (fermented wheat germ extract, FWGE) tartalmaz, és amelyet a helyes gyártási gyakorlat (good manufacturing practice, GMP) előírásainak megfelelően gyártanak Magyarországon (1). Az Avemar® az első, magyarok által kifejlesztett, onkológiailag indikált eredeti készítmény, amely több mint 30 évnyi szünet után került kereskedelmi forgalomba. Az orvosi tápszer szupportív hatásának bizonyult kolorektális (2), szájüregi (1), fej-nyaki (3), mell- (1) és tüdőrákban (1), illetve melanómában (4) szenvedő betegek esetében, ezenkívül a nagy dózisú kemoterápiában részesülő rákos gyermekek esetében gátolta a lázas neutropénia kialakulását (5). A szerzők egyike (B.G.) megfigyelte, hogy az egyidejűleg daganatos betegségben és reumatoid artritiszben szenvedő, folyamatos Avemar® kezelésben részesülő betegek esetében a RA tünetei

meglepő mértékben csökkentek. Ezért az Avemar® megvalósíthatósági előzetes (pilot) klinikai vizsgálatára került sor annak felmérésére, hogy a reumatoid arthritisben szenvedő betegek számára ténylegesen előnyöse-e a vizsgált orvosi tápszerrel való kezelés.

### Betegek és módszerek

A vizsgálati részvételre való alkalmassághoz a betegnek az ACR (American College of Rheumatology) kritériumok szerinti súlyos, stabil, nem megfelelő lefolyású, vagy progresszív reumatoid arthritisben kellett szenvednie a vizsgálatba való belépés előtt már legalább három hónappal. A betegek esetében korábban már legalább két DMARD (disease modifying antirheumatic drug, betegségmódosító reumaellenes gyógyszer) kezelés sikertelennnek bizonyult a jelentkező mellékhatások vagy a hatástalanság okán. Az egyes betegek esetében legalább egy DMARD kezelésnek kötelezően hatástalannak kellett lennie. Hatástalannak minősült az aktuálisan alkalmazott DMARD kezelés, ha négy egymást követő hónapon át történő szedése nem járt előnnyel. A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: 18 év alatti vagy 80 év feletti életkor; súlyos máj, vese vagy hematológiai rendellenesség; aktív gyomor- vagy nyombélfekély; pszichiátriai betegség vagy mentális retardáció. A tervek szerint a betegek folytatták a DMARD és a szteroidos gyógyszereik szedését, és kiegészítő kezelésként naponta 2 x egy adag Avemar® kezelésben részesültek. Az orvosi tápszer egy adagja 8,5 g tiszta fermentált búzacsíra kivonatot, aromát és édesítőszerrel tartalmazott; a készítményt étkezés előtt, fogyasztásra kész italkeverék formájában kellett elfogyasztani. A hatékonyság mérése: A jelen vizsgálatban az 52 ízületre kiterjedő, és a kvantitatív ízületi értékelés (6) megbízható eszközének minősülő Ritchie-féle artikuláris indexet alkalmazták. A betegség lefolyásának beteg általi jelentéséhez a Stanford Arthritis Center által kidolgozott Egészségfelmérő (Health Assessment Questionnaire, HAQ) kérdőívet (7) használtuk. A reggeli ízületi merevség értékelése egy skála segítségével történt (8). A laboratóriumi (vérsüllyedés, CRP, máj- és vesefunkciós értékek) és a hematológiai értékek (hemoglobinn, hematokrit) vizsgálata a standard eljárások szerint történt. A betegeket kiinduláskor, valamint később a 6. és a 12. hónapban értékelték. A folyamatban lévő DMARD és a szteroidos kezeléseket rögzítették, és folytatták. A DMARD kezelést csökkentették, amennyiben a Ritchie-féle artikuláris index és a vérsüllyedés vagy a CRP érték valamelyike legalább 20%-kal csökkent legalább két hónapon át. A statisztikai elemzésekhez Wilcoxon tesztet alkalmaztak; statisztikailag szignifikánsnak a  $p < 0,05$  érték minősült. A betegek mindegyike írásba adta tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozatát, és a vizsgálati tervet a Nemzeti Egészségügyi Tanács Regionális Bizottsága hagyta jóvá. A Helsinki Nyilatkozatban foglalt alapelveket betartották, és a betegek bármikor szabadon visszaléphetek a vizsgálatban való részvételtől.

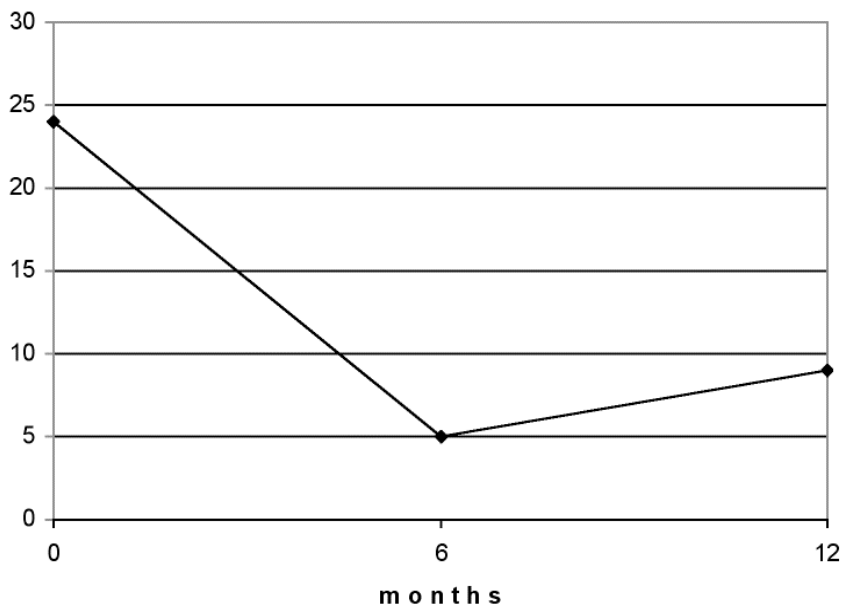
### Eredmények.

Budapesten az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben 15, kezelésre rezisztens, és a Steinbrocker anatómiai és funkcionális osztályozás szerinti II vagy III stádiumú RA-ban szenvedő beteget (ambuláns női betegek; átlagéletkor 54 év, életkor 44-68 év között) vontak be a nyílt, nem randomizált, előzetes vizsgálatba. Betegségük átlagosan 8,2 éve tartott (tartomány: 3-25 év). Egy kivételével minden beteg szeropozitív volt. A vizsgálatba való belépés idején 8 beteg kapott együttesen alkalmazott DMARD (metotrexát/4, ciklosporin/3, kloroquin) és kortikoszteroid (metilprednizolon/5, prednizolon/2, triamkinolon) kezelést, míg 2 beteg DMARD (metotrexát, szulfaszalazin), 3 beteg pedig kortikoszteroid (metilprednizolon, prednizolon, dexametazon) monoterápiában részesült.

A vizsgálat első hat hónapjának végére a szteroid adagot 5 beteg esetében le lehetett csökkenteni, 6 beteg esetében pedig változatlan maradt (szignifikáns változás) (1. ábra). A 12. hónap végére az alkalmazott szteroid adag 6 esetben változatlan maradt, 4 esetben csökkentették, és 1 beteg esetében növelték (nem szignifikáns változás). 6 beteg esetében az alkalmazott DMARD adag a vizsgálat teljes időtartama alatt változatlan maradt, míg 3 beteg esetében csökkenteni lehetett, 1 beteg esetében pedig növelni kellett (nem szignifikáns változás).

**1. ábra** Azon, RA-ban szenvedő betegek százalékos aránya, akik esetében a kiindulási kortikoszteroid adagokat 6 hónapos szupportív Avemar® kezelést követően csökkenteni lehetett ( $p=0,031$ ). (Ábra: csökkent;

nem változott)



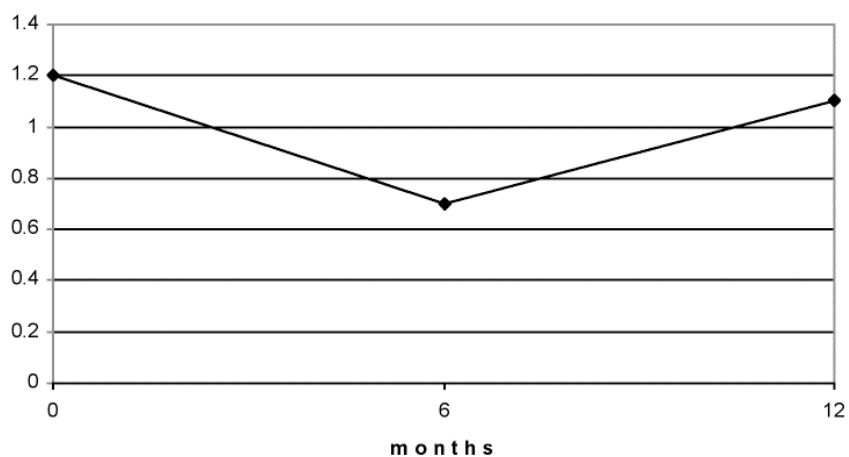
**2. ábra** A betegség (Ritchie-féle artikuláris index szerinti) aktivitása RA-ban szenvedő betegek esetében a 12 hónapos szupportív Avemar® kezelés ideje alatt ( $z=2,953$ ,  $p=0,003$ ). (Ábra: hónapok)

A kiindulási értékhez képest a Ritchie-féle artikuláris index, a HAQ kérdőív és a reggeli ízületi merevség értékelése is szignifikáns javulást mutatott a vizsgálat 6. hónapjának végén, és a javulás azóta is stabil maradt (2-5 ábra). A laboratóriumi paraméterekben következetes változás nem állt be. Annak ellenére, hogy a vizsgálat 6. hónapjára a szisztémás gyulladás mutatói, a véresejtsüllyedés szignifikánsan (46-ról 28-ra,  $p=0,033$ ), a CRP pedig nem szignifikánsan (11-ről 9-re,  $p=0,187$ ) csökkent, a vizsgálat végére az értékek megközelítették a kiindulási paramétereket. A 12 hónapos kezelés ideje alatt az Avemar® készítménnyel összefüggésben mellékhatást nem jelentettek. Néhány beteg a készítmény kellemetlen ízére panaszkodott, de a vizsgálatban való részvételtől emiatt senki nem lépett vissza.

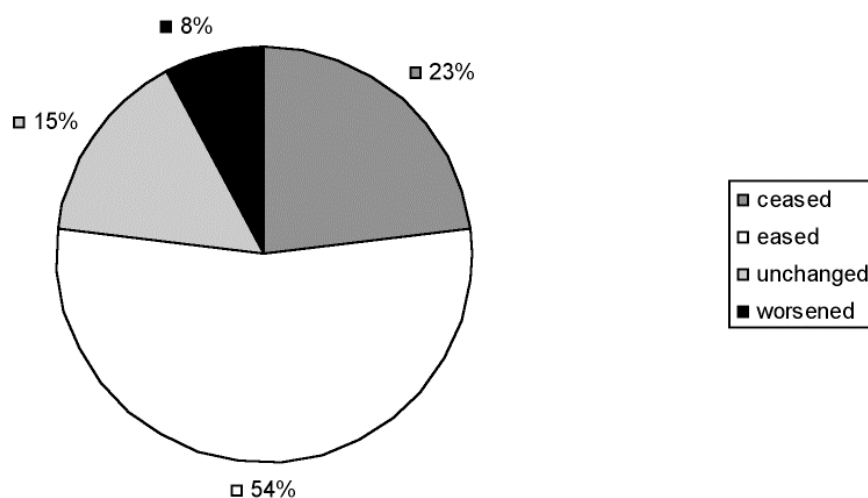
### Megbeszélés

Ez a jelentés a búzából előállított gyógyhatású táplálékokra vonatkozó első olyan, amely az RA-ban szenvedő betegek esetében adjuváns terápiás hatásról számol be. Bár az RA patogeneziséhez hozzájáruló mechanizmusok legalábbis részben ismeretlenek, az RA-ban jelenleg alkalmazott terápiás beavatkozások a szinoviális makrofágokat és fibroblasztokat célozzák, mivel e sejtek elégtelen apoptózisa hozzájárulhat az RA által érintett ízületekben a krónikus gyulladásos sejtek számának megemelkedéséhez és így a betegség tartós fennmaradásához (9). Ennek következtében úgy tűnik, hogy a krónikus gyulladás legyőzéséhez az effektor sejtek, például a makrofágok és szinoviális fibroblasztok, illetve az aktivált szinoviális T-sejtek apoptózisa, különösen a specifikus antigéneket felismerő T-sejtek alcsoportjának szelektív csökkentése szükséges. Kimutatták, hogy az apoptózis beindítható a kaszpáz „downstream” proteázok aktiválásával, beleértve a poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzim lebontását, amely folyamat a kaszpáz-3-szerű proteázok apoptózis alatti aktiválódásának kulcsfontosságú eleme, és a genom instabilitáshoz és a célsejtek széteséséhez vezet. Avemarral kezelt és anti-PARP antitesttel előkezelt, Jurkat leukémia sejtekből nyert kivonatok Western blot vizsgálatában az Avemar® a PARP proteolízisét indukálta (10). Mivel az Avemar más rákos sejtenyészetekben is apoptózist indukált (11-13), kézenfekvőnek tűnik feltételezni a szer RA ellenes hatását. A közelmúltban azt is kimutatták, hogy az Avemar® a ciklooxygenáz-1 és a ciklooxygenáz-2 erős, de nem szelektív inhibitora (14). Valójában általunk egyelőre ismeretlen okokból, hosszú távon a fenti gyulladáscsökkentő hatás nem jelentkezik a szisztémás gyulladás makroszkopikus hematológiai paramétereinek, például a véresejtsüllyedés és a CRP érték változásában.

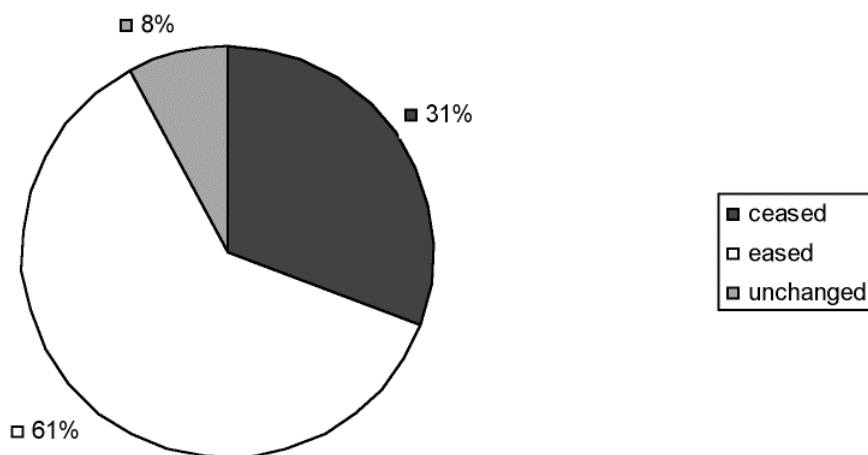
A korábbi orális toxicitási vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a kortikoszteroidokkal és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) szemben, az Avemar® nem bír toxikus hatással (15). Mivel az orvosi tápszer jótékony hatása stabilnak bizonyult a korábban két sikertelen DMARD kezelésen átesett betegek 12 hónapos kezelése alatt, az Avemar® az RA kezelésében megfelelő adjuváns terápiás szer lehet.



3. ábra Az RA betegek által jelentett lefolyása (HAQ kérdőív) a 12 hónapos szupportív Avemar® kezelés ideje alatt ( $z=2,448$ ,  $p=0,014$ ). (Ábra: hónapok)



4. ábra A RA-ban szenvedő betegek reggeli ízületi merevségének alakulása 6 hónapos szupportív Avemar® kezelést követően ( $p=0,009$ ). (Ábra: megszűnt, enyhült, nem változott, súlyosbodott)



5. ábra A RA-ban szenvedő betegek reggeli ízületi merevségének alakulása 12 hónapos szupportív Avemar® kezelést követően ( $p=0,002$ ). (Ábra: megszűnt, enyhült, nem változott)