

# ÁLLÁSFOGLALÁSOK

## A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság állásfoglalása szájüregi daganatos betegek Avemarral történő szupportív kezelésének indokoltságáról

A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság áttekintette az Avemarral kapcsolatos kutatási eredményeket, és az alábbi állásfoglalást adta ki:

Fej-nyaki tumorokban, elsősorban a szájüreg rosszindulatú daganatos megbetegedéseiben szenvedő betegeknél a kiegészítő Avemar tápszer tartós alkalmazásával szignifikánsan lassítható a betegség progressziója, jelentősen megnövelhető az ötéves túlélés, javítható az életminőség és csökkenthető a betegeket érő oxidatív stressz. A Társaság a szupportív Avemar tápszeres kezelést a szájüreg rosszindulatú daganatos megbetegedéseiben – II., III., IV. stádiumokban – alkalmazott komplex terápiás protokollok fontos részének tartja.

### Indoklás

#### Előzmények

A magyar kutatók által kifejlesztett Avemar elnevezésű készítményt, „speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer daganatos betegek részére” kategóriában az Országos Élelmezés-és Táplálkozástudományi Intézet törzskönyvezte (törzskönyvi szám: 503; OÉTI 6157/2001), forgalomba hozatalát az Országos Tisztifőigazgató engedélyezte (OTH/97-46/2002). A készítményt az Egészségügyi Minisztérium hirdette ki (Egészségügyi Közlöny, 2002. július 1.). Az Avemar előállítására GMP (Good Manufacturing Practice) szerint történik az Országos Gyógyszerészeti Intézet felügyelete alatt (OGYI/1127-100/38/2003).

Az Avemar a rendelkezésre álló dokumentációk és *peer-reviewed* közlemények szerint sem akut, sem szubakut, sem pedig krónikus méregtani vizsgálatokban toxikus hatást nem mutatott. Kontrollált humán vizsgálatokban sem 1, sem 3, sem pedig 5 éves alkalmazás során az Avemarnak káros hatása nem volt. A készítmény nem mutatott káros kölcsönhatást a klinikumban alkalmazott citosztatikumokkal, hormonkészítményekkel és immunológiai szerekekkel. A készítmény aktív összetevője az USA-ban ún. *self-affirming* GRAS státust (az egyik legerősebb ártalmatlansági kategória) nyert. Az Avemar

hatásainak felderítésére vizsgálatokat végeztek Magyarországon és külföldön. A tápszer kedvező klinikai hatásaiban szerepet játszik az apoptózis indukciója, a transzketoláz, a ribonukleotid-reduktáz, többfajta kináz és a ciklooxygenázok gátlása, a természetes ölüsejtek aktiválása és az intracelluláris adhéziós molekula (CD54, ICAM-1) expressziójának indukálása. Az Avemar szupportív alkalmazásával klinikai vizsgálatokat colorectalis rákban, rosszindulatú festékes anyajegy daganatban, tüdőrákban, gyermekkori szolid tumoros megbetegedésekben és fej-nyaki rákokban szenvedő betegekkkel végeztek. Az eredmények elismert folyóiratokban kerültek közzé, 18 közlemény megtalálható a Medline adatbázisban.

#### A tápszer szupportív alkalmazása a szájüregi daganatok komplex kezelésében

Fej-nyaki, ill. szájüregi rákok szupportív kezelésében az Avemarral három klinikai vizsgálatot végeztek.

#### *Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti Klinika*

A 9-3/1998 sz. ETT-TUKEB engedély alapján, a Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti Klinikáján Ribári Ottó professzor irányításával 1999 januárjában kezdődött az Avemar nyitott, megfigyeléses klinikai vizsgálata fej-nyaki daganatban szenvedő betegek kezelésében. A tanulmányba 50, főleg gége-, illetve garattumoros beteget vontak be. A vizsgálatban kis számban, csont-, nyálmirigy-, valamint egyéb lágyszövetes daganatos betegek is szerepeltek. A szövettani diagnózis az esetek 80%-ában laphámrák volt. A készítményt a komplex onkológiai kezelésekként, a műtét és radio-, kemoterápia mellett, és azok befejeződése után folyamatosan alkalmazták. Hároméves vizsgálat végén megállapították, hogy az Avemart szedő betegek esetén a műtétet és a besugárzást, illetve kemoterápiát követően, az esetek többségében, tumorrecidíva és metasztázis nem alakult ki. A betegek egy részénél a már korábban kialakult recidíva és metasztázis is visszafejlődött. Az Avemar mind a kemo-, mind a sugárkezelés terápiás hatásait megerősítette, a mellékhatásokat viszont jelentősen enyhítette. Az Avemart szedő betegek étvágya javult, a cachecticussá vált

betegek testtömege nőtt. Általános állapotukat, erőnlétüket visszanyerték. A tápszer alkalmazásával kapcsolatban mellékhatást nem tapasztaltak. Hat, igen előrehaladott, rosszindulatú nyálmirigydagánatos betegnél a műtétet, illetve a besugárzást követően kezdték adni a tápszert. Három év után 5 betegnél tumor- és áttétmentességet tapasztaltak. A hatodik beteg előrehaladott nyálmirigy-tumora a vizsgálatba történő beléptetéskor már nyaki áttétet adott, a beteg műtéten és teljes dózisu sugárkezelésen esett át. Hathetente citosztatikus kezelést alkalmaztak a ciklus végéig az Avemar adagolása mellett. Több mint fél éven keresztül – csak a tápszer adagolása mellett – szüneteltették az újabb citosztatikus kezelést, és ennek ellenére progressziót nem tapasztaltak, sőt, a beteg erőnléte nagymértékben fokozódott és testtömege 5 kg-mal nőtt. Ugyanilyen klinikai elrendezésben, még három betegnél fellépő rosszindulatú csont- és lágyrészdaganat esetében is a fenti hatásokat tapasztalták. Ribári Ottó professzor az ETT-TUKEB elnökéhez benyújtott, 2003. április 16-i keltezésű jelentése összegzésében kiemeli, hogy „az Avemar nagyon jó hatású szupportív szer a tumorok kezelésében. A készítmény ajánlott a daganatos betegeknek, de nem a műtét vagy a sugárkezelés helyett, hanem a klinikai kezeléseket melletti támogató, és azok befejeződése utáni önálló alkalmazásra”.

#### Semmelweis Egyetem Szájsebészeti és Fogászati Klinika

A 186/1999 sz. ETT-TUKEB engedély alapján a Semmelweis Egyetem Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján Szabó György professzor és munkatársai, Ujpál Márta és Fülöp Emese végeztek egy nyílt, összehasonlító klinikai vizsgálatot, amely az Avemar-kezelés hatását tanulmányozta szájüregi tumorok szupportív terápiájában. A vizsgálatban olyan, 3 hónapnál nem régebbi diagnózisú, 18–80 éves életkor közötti, egymást követő betegek vettek részt, akik a TNM-rendszer szerinti UICC II. és III. stádiumú szájüregi rosszindulatú daganatos betegségben szenvedtek. A tanulmány célja annak a kérdésnek a lehetséges megválaszolása volt, hogy az Avemar egy éven át történő folyamatos alkalmazása befolyásolja-e az egyébként *lege artis* kezelt II. és III. stádiumú szájüregi daganatos betegség lefolyását. A betegek radikális műtéten estek át, és egy részük adjuváns kemoterápiában (cisplatin, metotrexat, bleocin kombináció), ill. sugárkezelésben (60 Gy dózisu irradiáció) részesült. Ezen felül, az Avemar-csoport betegei naponta egyszeri adag Avemart szedtek 150 ml hideg ivóvízben szuszpendálva. A készítmény bevitelére az egyik főétkezést megelőzően 1 órával került sor. A vizsgálatban 45 beteg vett részt, az Avemar-csoportban 23 személy (9 férfi és 14 nő), a kontroll-csoportban 22 személy (14 férfi és 8 nő). A nemek arányában nem volt szignifikáns különbség. A betegek átlagos életkora az Avemar-csoportban 55,4 év (29–80 év), a kontroll-csoportban 62,4 év (41–77 év) volt. A kor megoszlásban sem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A stádium szerinti megoszlást az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A tumorok stádium szerinti megoszlása a vizsgálatba lépéskor

UICC stádium	AVEMAR csoport		Kontroll csoport	
	eset	%	eset	%
II.	11	47,8	11	50,0
III.	12	52,2	11	50,0
Összesen	23	100,0	22	100,0

A stádiumok megoszlásában nem volt szignifikáns különbség az Avemar és a kontroll csoport között (Mann-Whitney-próba:  $z = 0,131$ ;  $p = 0,896$  N.S.).

A tumorok megoszlása a kiindulási hely (anatómiai régió) szerint: nyelv – Avemar: 6, kontroll: 6; gingiva – Avemar: 8, kontroll: 5; szájfenék – Avemar: 6, kontroll: 7; egyéb – Avemar: 3, kontroll: 4. Hisztológiai vizsgálattal: 44 planocellularis carcinoma és 1 adenocarcinoma.

Recidíva a vizsgálat kezdetén (bevásztáskor): Avemar csoport: 4/23, azaz 17,4%; kontroll-csoport: 0/22, azaz 0,0%. A két csoport között nem volt szignifikáns eltérés, de az Avemar-csoport prognózisa rosszabbnak mondható (Fisher egzakt teszt:  $p = 0,059$ , a szignifikancia határán.)

Kemoterápiában részesült: Avemar-csoport: 6/23, azaz 26,1%; kontroll-csoport: 6/22, azaz 27,3%. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség ( $p = 0,597$ ).

Radioterápiában részesült: Avemar-csoport: 3/23, azaz 13,0%; kontroll csoport: 9/22, azaz 40,9%. A két csoport között szignifikáns eltérés volt az Avemar-csoport hátrányára (Fisher egzakt teszt:  $p < 0,05$ ). Az egy év után végzett végpontelemzés eredményeit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Végpontelemzés 1 év után

	Avemar csoport	Kontroll csoport	A kezelt és a kontroll-csoport összehasonlítása*
Esetszám	23	22	–
Halálozás	0	1	N.S.
	0,0%	4,5%	
Új recidíva	1 eset	12 eset	$p < 0,001$
	4,3%	54,5%	
Új metasztázis	1 eset	4 eset	N.S.
	4,3%	22,7%	
Progressziós esemény (eset)	2 eset	17 eset	$p < 0,001$
	8,7%	77,3%	
Progressziós esemény (személy)	2 személy	13 személy	$p < 0,001$
	8,7%	59,1%	

\* Fisher egzakt teszt

A készítmény alkalmazása során mellékhatást nem tapasztaltak.

Megállapították, hogy a tápszer 1 éven át tartó folyamatos alkalmazása a radikális műtéten átesett és – szükség szerint – adjuváns kemoterápiában, ill. sugárkezelésben részesült, II. és III. stádiumú szájüregi daganatos megbetegedésben szenvedők betegségének progresszióját (a betegség stádiumára jellemző

en elsősorban a kiújulásokat) szignifikáns mértékben (közel egy nagyságrenddel) csökkentette.

A progresszió relatív kockázatának számítása:

$$\text{kockázat} = \frac{\text{Incidencia Avemar}}{\text{Incidencia (Kontroll)}} = \frac{0,0869}{0,591} = 0,147$$

Relatív kockázat csökkenése (relative risk reduction, RRR) =  $1 - RR = 1,000 - 0,147 = 0,853$  (85,3%), vagyis az Avemar-kezelés 85,3%-kal csökkentette a progressziós események kockázatát.

Abszolút kockázat csökkenése (absolute risk reduction, ARR) = Incidencia (kontroll) – Incidencia (Avemar) =  $ARR = 0,591 - 0,0569 = 0,534$ .

Egy esemény kivédéséhez szükséges kezeltek száma

$$(\text{number needed to treat, NNT}) = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{0,534} = 2,0$$

azaz 2 beteg 1 évi Avemar-kezelése szükséges ahhoz, hogy 1 betegnél kivédhető legyenek a progressziós események.

Öt éves utánkövetéssel megvizsgálták a betegek ösztülélését. Öt év múlva az Avemar-csoportból 17 beteg (74%), a kontroll-csoportból 10 beteg (45,5%) volt életben. A különbség szignifikáns (z- és  $\chi^2$ -próba:  $p < 0,05$ ).

A vizsgálók megállapították, hogy a szájüreg rosszindulatú daganatos megbetegedéseiben a kiegészítő Avemar tápszer tartós alkalmazásával szignifikánsan csökkenthető a lokális recidívák aránya és az öt éves túlélési arány szignifikánsan megnövelhető. A vizsgálók javasolták, hogy a szájüreg rosszindulatú daganatos megbetegedéseiben alkalmazott komplex terápiás protokollokat egészítsék ki szupportív Avemar-kezeléssel.

#### *Multicentrikus olaszországi vizsgálat*

Nyílt, kontrollált, multicentrikus vizsgálat keretében 5 olaszországi központban (Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova, Ospedale Evangelico, Torino, Ospedale di Lecco, Lecco, ASLI, Car-

rara, Ospedale di Montecchio Maggiore, Montecchio Maggiore, Vicenza) vizsgálták 60 napon keresztül adagolt kiegészítő Avemar tápszer hatását előrehaladott stádiumú (III–IV.) fej-nyaki tumoros betegek életminőségére és oxidatív stresszére. A vizsgálatban 55 megműtött beteg (Avemar: 22, kontroll: 33) vett részt. A nemek és az életkor szerinti megoszlásban, valamint a radio-kemoterápiás és az enterális táplálásos kezelések gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között, kivéve a megelőző sugárkezelést, amelyben a kontroll-csoport betegei nagyobb arányban részesültek.

A vizsgálat végén az Avemar-csoport betegeinek testtömegindexe (BMI) nem változott, míg a kontroll-csoport betegeié szignifikánsan csökkent.

Az Avemar alkalmazásával kapcsolatosan mellékhatást nem tapasztaltak.

A betegek oxidatív stressz terhelését (a keringésben lévő hidroperoxidok szintjét) az Avemar alkalmazása szignifikánsan csökkentette.

Kiinduláskor a két csoport betegei életminőségében (Spitzer QOL-index) nem volt különbség, míg a 60 napos vizsgálat végén a kiegészítő Avemar-kezelésben részesült betegek életminősége szignifikánsan jobb volt, mint a kontroll betegeké (Mann-Whitney-féle U-teszt,  $p = 0,0444$ ).

A vizsgálók megállapították, hogy a támogató Avemar-kezelés egyrészt biztonságos, másrészt döntő fontosságú („pivotál”) az előrehaladott, ill. terminális stádiumú fej-nyaki tumoros betegek komplex kezelésében.

Megjegyzés: Az Állásfoglalást a Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság 2005. október 20-i vezetőszéki ülésén egyhangúan elfogadták.

*Budapest, 2005. december 6.*

*Dr. Barabás József*  
egyetemi tanár  
A Magyar Arc-, Állcsont  
és Szájsebészeti Társaság  
elnöke

*Dr. Németh Zsolt*  
egyetemi adjunktus  
A Magyar Arc-, Állcsont  
és Szájsebészeti Társaság  
titkára

**Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok**

**szakmai programjait, valamint  
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatokat,  
ösztöndíjak felhívásait**

**15 sor terjedelmig  
térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.**

**A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesen, 10 sor terjedelmig.**