

<b>Thema</b>	Klinische randomisierte Studie zur Verhinderung von Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen (v.a. peripherer Neuropathie) durch PMA-Zeolith
<b>Studien-Titel</b>	Vitale, M.G.; Barbato, C.; Crispo, A.; Habetswallner, F.; De Martino, B.M.; Riccardi, F.; Maione, A.; Eisenwagen, S.; Vitale, G.; Cartenì, G. ZeOxaNMulti Trial: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Oral PMA-Zeolite to Prevent Chemotherapy-Induced Side Effects, in Particular, Peripheral Neuropathy. <i>Molecules</i> 2020, 25, 2297. <a href="https://doi.org/10.3390/molecules25102297">https://doi.org/10.3390/molecules25102297</a>
<b>Autor</b>	Mag.rer.nat. Sandra Eisenwagen

## I. Abstract

### HINTERGRUND:

Die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) ist eine häufige Nebenwirkung onkologischer Therapien – so auch vom Chemotherapeutikum Oxaliplatin. In der vorliegenden Studie soll der mögliche adjuvante Einsatz von PMA (Panaceo-Mikro-Aktivierung)-Zeolith untersucht werden. Seine Wirkung beruht auf den Eigenschaften im Gastrointestinaltrakt toxische Substanzen, wie Schwermetalle (Blei, Cadmium, Arsen, Chrom und Nickel) sowie Ammonium, selektiv zu adsorbieren. Insbesondere Ammonium wirkt neurotoxisch und wird von Tumoren produziert.

### MATERIAL UND METHODEN:

- **Studiendesign:** Randomisiert, Doppelblind, Placebo-kontrolliert
- **Initiator:** AORN Antonio Cardarelli, Abteilung für medizinische Onkologie, Neapel, Italien
- **Probandengruppe:** 120 Erwachsene (männlich: **66** davon 35 Placebo und 31 Verum, weiblich: **54** davon 25 Placebo und 29 Verum), histologisch gesicherte Krebsdiagnose,  $\geq 18$  Jahre (<60 Jahre: 49, 61 – 65 Jahre: 17, 66 – 70 Jahre: 29, >70 Jahre: 25)
- **Studiendauer:** 3,5 Jahre (April 2015 bis Oktober 2018)
- **Diagnose:** vorwiegend kolorektales Karzinom (112 Patienten)
- **Chemotherapeutikum:** Oxaliplatin-Derivate (hoch neurotoxisch), adjuvant, first or second line
- **Randomisierung:** Verum (Panaceo MED) oder Placebo (mikrokristalline Zellulose)
- **Einnahme und -dauer:** gesamt 7 Monate – Verum/Placebo von je 2 x 3 g / Tag während und bis 1 Monat nach Beendigung der Chemotherapie unter Berücksichtigung des zeitlichen Abstands zu anderen Medikamenten und aussetzen für zwei Tage vor und nach der Therapie
- **Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NCS):** vor Einnahmebeginn, nach 3 und 6 Monaten
- **Parameter:** CIPN, hämatologische Toxizität, Hepatoxizität während des Chemotherapiezyklus

### ERGEBNISSE (Vergleich Verum und Placebo):

- **CIPN:** signifikant niedrigere CIPN bei der Subgruppe der Männer (**p = 0,047**); bei Frauen zeigt sich weder ein Trend noch eine Signifikanz (**p = 0,43**)
- **Chemotherapiezyklen:** Verbesserung der Compliance (weniger Therapieabbrüche mit PMA-Zeolith-Behandlung (**p = 0,03**))
- **Hämatologische Toxizität:** geringere Inzidenz (Trend) schwerer Toxizität (**p = 0,09**)
- **Hepatoxizität:** keine statistische Analyse durchgeführt, da sich bei 111 Patienten keine Lebertoxizität zeigt

### SCHLUSSFOLGERUNG:

Onkologische PatientInnen profitieren von der Therapie mit dem PMA-Zeolith bei CIPN. Die niedrigere CIPN, mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der männlichen Subgruppe, ging mit einem Trend zu einer geringeren Inzidenz schwerer hämatologischer Toxizität einher. Ebenso kam es zu einer besseren Verträglichkeit der Chemotherapie (Erhöhung der Zyklen) und ermöglichten eine bessere Einhaltung des onkologischen Behandlungsprotokolls.

### PUBLIKATION

**Molecules**, Open Access Journal by MDPI, in der Spezialausgabe **Translational Approach to Antitumor Drugs**, gelistet in **PubMed**, **Cite-Score:** 3.28 (Scopus), **Impact Faktor:** 3,060.

## II. Einleitung und Hypothese

Polyneuropathie kann Schmerzen oder Taubheitsgefühl verursachen, die durch die Schädigung peripherer Nerven ausgelöst werden. Auch wenn neuropathische Schmerzen durch mannigfaltige Umstände verursacht werden können, ist die Unwissenheit über die Krankheit immer noch sehr groß. Als Ursachen sind unter anderem Diabetes und Alkohol, aber auch Medikamente (z. B. Chemotherapie) als Auslöser bekannt.

Die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) ist eine häufige Nebenwirkung onkologischer Therapien – so auch vom Chemotherapeutikum Oxaliplatin. Die Entwicklung einer CIPN während einer Therapie ist eine der häufigsten Ursachen für den Abbruch oder die Modifikation der Krebsbehandlung. Die Toxizität ergibt sich dabei aus der Unfähigkeit der Chemotherapeutika zwischen gesunden und malignen Zellen zu unterscheiden, was zu einer erheblichen Morbidität der Patienten führt.

Die CIPN ist nach wie vor eine dosisbegrenzende Nebenwirkung der Tumortherapie, die durch Chemotherapeutika (externe Toxine) verursacht werden. Nach den ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Richtlinien gibt es keine Behandlung mit nachgewiesener Wirksamkeit für die CIPN-Prävention. Der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) "Duloxetine" ist das einzige Medikament, dessen Wirksamkeit erwiesen ist.<sup>1</sup>

Ein Ansatz zur Steigerung der drastisch verminderten Lebensqualität von Chemotherapie-Patienten könnte die orale Anwendung des zertifizierten Medizinproduktes PMA-Zeolith sein.

Sein Nutzen beruht auf seiner Fähigkeit selektiv Ionen und Moleküle in seinen Mikrokanälchen einzufangen und im Gegenzug Kationen (z. B. K, Na, Mg, Ca) abzugeben. So können toxische Verursacher der Neuropathie – verschiedene Toxine wie Schwermetalle oder Ammonium (Ionen, die von Tumoren oder während einer Chemotherapie produziert werden) – reduziert werden. Darüber hinaus hat der PMA-Zeolith eine positive Wirkung auf antioxidative Stressmechanismen, einen stärkenden Effekt auf die Darmwand-Barriere (Zonulin  $p > 0,05$ ), sowie einen immunmodulatorischen Einfluss durch die Wirkung im Gastrointestinaltrakt. Diese Effekte beinhalten einen positiven Einfluss auf die mikrobielle Darmpopulationen. Diese lokalen Effekte können das gesamte Immunsystem stärken.<sup>2</sup> Ebenfalls kann es auf IL-10, und folglich auf die Induktion entzündungshemmender Prozesse im intestinalen lymphatischen Gewebe, einen positiven Einfluss haben.<sup>3</sup> Ebenfalls zeigt Alpha-1-Antitrypsin, ein Akute-Phase-Protein, welches das Körpergewebe vor an Entzündungsprozessen beteiligten Enzymen schützt, bei Patienten mit Reizdarm-Symptomen und/oder damit assoziierten Beschwerden eine starke Verbesserung.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Hershman, D. L.; Lacchetti, C.; Loprinzi, C. Prävention und Behandlung der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie bei Überlebenden von Krebserkrankungen bei Erwachsenen: Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie zur klinischen Praxis-. J Klinische Onkol. 2014, 32(18), 1941–1967

<sup>2</sup> Kraljević Pavelić, S.; Simović Medica, J.; Gumbarević, D.; Filošević, A.; Pržulj, N.; Pavelić, K. Kritischer Bericht über die Sicherheit von klinoptilolitischem Zeolith und medizinische Anwendungen in vivo. Front Pharmacol. 2018, 9, 1350.

<sup>3</sup> Lamprecht, M.; Bogner, S.; Steinbauer, K.; Schütz, B.; Geilberger, J. F.; Leber, B.; Wagner, B.; Zinser, E.; Petek, T.; Wallner-Liebmann, S.; Oberwinkler, T.; Bachl, N.; Schippinger, G. Auswirkungen einer Zeolith-Supplementierung auf Parameter der intestinalen Barriere-Integrität, Entzündung, Redoxbiologie und Leistung bei aerob trainierten Probanden. J. Int. Soz. Sportnutr. 2015, 12, 40-51.

<sup>4</sup> Böhm H, Masterarbeit zum Thema: Die Korrelation von ellipsoiden Erythrozyten im Dunkelfeldmikroskop mit Leaky gut Parametern im Stuhl, 2020.

Gegenwärtig deuten Studien auf eine Korrelation zwischen einem gesunden Zustand des Darms und der Diversität der Darmbakterien hin. Insbesondere gibt es dabei Hinweise auf ein korrektes Ansprechen auf die Krebstherapie – speziell im Fall einer Immuntherapie.<sup>5</sup>

In der vorliegenden Studie soll die Rolle des PMA-Zeoliths bei der Verringerung der Inzidenz von CIPN, sowie der hämatologischen Toxizität und Hepatoxizität untersucht werden.

### III. Material und Methoden

- **Studiendesign:** Randomisiert, Doppelblind, Placebo-Kontrolliert
- **Initiator:** Abteilung für medizinische Onkologie, AORN Antonio Cardarelli, Neapel, Italien
- **Probandengruppe:** 120 Erwachsene, histologisch gesicherter Krebsdiagnose, ≥ 18 Jahre
- **Studiendauer:** 3,5 Jahre (April 2015 bis Oktober 2018)
- **Diagnose:** vorwiegend kolorektales Karzinom
- **Chemotherapeutikum:** Oxaliplatin-Derivate (hoch neurotoxisch), adjuvant, first or second line
- **Randomisierung:** Verum (Panaceo MED) oder Placebo (mikrokristalline Zellulose)
- **Einnahmedauer:** 6 Monate
- **Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NCS):** zu Beginn der Studie, nach drei und sechs Monaten der Chemotherapie um die CIPN zu untersuchen
- **Parameter:** CIPN (Einstufung des CIPN-Niveaus als normal, mild, mäßig und schwer) sowie hämatologische Toxizität und Hepatoxizität (Einstufung nach Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, Version 4.03 in vier Stufen: G1, G2, G3 und G4); während jedem Chemo-Therapiezyklus

### IV. Wesentliche Ergebnisse im Detail

#### 1) Neurotoxizität

Die Nervenleitfähigkeit (NCS) wurde vor Beginn der Oxaliplatin-Chemotherapie (Neurographie 1), nach drei Monaten (Neurographie 2) und sechs Monaten (Neurographie 3) zur Bewertung der Neurotoxizität durchgeführt.

Die mit dem PMA-Zeolith behandelte Gruppe zeigte eine niedrigere CIPN (obwohl innerhalb der gesamten Probandengruppe statistisch nicht signifikant) im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten. 70,6 % bzw. 64,3 % der Patienten entwickelten eine CIPN in der Placebo- bzw. der PMA-Zeolith-Gruppe.

---

<sup>5</sup> Shui, L.; Yang, X.; Li, J.; Yi, C.; Sun, Q.; Zhu, H. Darmmikrobiom als potenzieller Faktor für die Modulation der Resistenz gegen die Krebsimmuntherapie", Front Immunol. 2020, 10, 2989.

Wenn die Analyse nach Geschlecht stratifiziert wird, zeigt sich sogar ein statistisch signifikantes Ergebnis in der PMA-Zeolith-Gruppe der Männer. Es ergibt sich eine Inzidenz von 68,2 % gegenüber 94,1 % in der unbehandelten Gruppe (Placebo-Gruppe).

**Der Unterschied (Placebo und Verum) der Neurotoxizität bei Männern ist statistisch signifikant ( $p = 0,047$ ).**

**Bei Frauen zeigt sich weder ein Trend noch eine statistische Signifikanz ( $p = 0,43$ ).**

## 2) Chemotherapie-Zyklen

Patienten, die mit PMA-Zeolith behandelt wurden, konnten mehr Zyklen der Chemotherapie durchführen. Das bedeutet eine signifikante Verbesserung der Toleranz gegenüber der Therapie durch bessere Verträglichkeit. 71,7 % der behandelten Patienten erhielten mehr als acht Zyklen Chemotherapie im Vergleich zu 56,7 % der Placebogruppe ( $p = 0,03$ ) und 56,7 % der behandelten Gruppe hatten keine Komorbidität (v. a. Diabetes und Bluthochdruck) im Vergleich zu 35 % der Placebogruppe ( $p = 0,017$ ). Nur 5 % der Patienten brachen die laufende Chemotherapie ab, während 50 % die Oxaliplatin-Dosis reduzierten.

**Die bessere Toleranz der Chemotherapie-Zyklen ist statistisch signifikant in der gesamten Gruppe ( $p = 0,03$ ).**

## 3) Hämatologische Toxizität:

Der Zusammenhang mit der hämatologischen Toxizität (rote Blutkörperchen, Hämoglobin, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen) ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,09$ ), aber es besteht ein **Trend** zu einer schwereren Toxizität (G2-3) in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur PMA-Zeolith-Gruppe (12,1 % vs. 3,4 %).

**Ein Trend von  $p = 0,09$  wurde in der PMA-Zeolith- Gruppe dokumentiert.**

## 4) Hepatologische Toxizität:

Der Zusammenhang mit der hepatologischen Toxizität (AST, ALT, gesamtes und fraktioniertes Bilirubin, Gamma-GT) wurde statistisch nicht ausgewertet, da sich in 111 Patienten keine Lebertoxizität zeigt.

**111 von 120 Patienten zeigen keine Lebertoxizität – keine statistische Auswertung.**

## V. Schlussfolgerung

Es ist allgemein bekannt, dass eine onkologische Behandlung regelmäßig signifikante negative Auswirkungen auf das Magen-Darm-System hat. Diese kann bis viele Jahre nach der Behandlung andauern und die Lebensqualität stark einschränken.<sup>6 7</sup>

Die negativen Wirkungen können zu einem ungewünschten vorzeitigen Abbruch der onkologischen Behandlung führen, wenn der Patient zu stark unter diesen Auswirkungen leidet. Infolgedessen ist die Behandlung des Patienten unwirksam und die Heilungswahrscheinlichkeit sinkt. Eine Chemotherapie auf Oxaliplatin-Basis verschlechtert sowohl den neurologischen Zustand, als auch die Lebensqualität erheblich.

Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der **PMA-Zeolith die onkologische Behandlung unterstützt**, ohne negativ in diese einzugreifen. Dabei ist der PMA-Zeolith keineswegs eine Alternative zur konventionellen Behandlung – ganz im Gegenteil, der **PMA-Zeolith unterstützt die onkologische Behandlung**.

Die Ergebnisse zeigen eindeutig:

- Es werden signifikant mehr Zyklen durchlaufen (**p = 0,03**). Diese erhöhte Anzahl der Zyklen bedeutet eine bessere Verträglichkeit gegenüber Chemotherapie.
- Darüber hinaus wurde in der getesteten Kohorte ein niedrigeres **CIPN-Niveau** im Allgemeinen, und insbesondere in der männlichen Subgruppe, dokumentiert. Dabei wurden in der männlichen Subgruppe statistisch signifikante Ergebnisse erzielt (**p = 0,047**). Bei Frauen zeigt sich weder ein Trend noch eine Signifikanz (**p = 0,43**).
- Es wurde jedenfalls der Trend einer geringeren Inzidenz bei schwerer **hämatologischer Toxizität** erreicht (**p = 0,09**).
- Keine statistische Analyse wurde für die **Hepatoxizität** durchgeführt, denn bei 111 Patienten zeigte sich keine Toxizität.

**Im vorliegenden Fall zeigt sich somit, dass Patienten von einer adjuvanten Therapie mit PMA-Zeolith profitieren.**

---

6 Viswanathan, C. et al. (2012) `Imaging of complications of oncological therapy in the gastrointestinal system`, Cancer Imaging. 2012; 12(1): 163–172. Published online 2012 May 7. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0014

7 Escalante, J. et al. (2017) `Impact of chemotherapy on gastrointestinal functions and the enteric nervous system.` Maturitas. 2017 Nov; 105:23-29. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.021. Epub 2017 May 10