



**DR. MED. DAMIR MARINCIC**

SPEZIALARZT FMH  
FÜR OTORHINOLARYNGOLOGIE  
HALS- UND GESICHTSCHIRURGIE

CH - 9000 ST. GALLEN - MARKTPLATZ 25

TEL. :+ 41 (0)71 / 223 22 85

FAX: + 41 (0)71 / 223 22 88

E-MAIL: marincic@abanet.ch

ST. GALLEN, Dezember 2009 /nb

## ZUSAMMENFASSUNG DER ACTIMARIS® ORL-STUDIE

ACTIMARIS® = hypertone (3%) basische (pH 9,8) Lösung / Gel des aktiven Singulett-Sauerstoffs

### Wirkungsmechanismen, Indikationen und therapeutische Ergebnisse:

Haut- und Schleimhauterkrankungen unterschiedlicher Aetio-Pathogenese wie entzündliche, allergische, pseudo-allergische und andere Hauterkrankungen kommen sehr häufig im ORL-Bereich vor. Wir untersuchten im Rahmen einer offenen, prospektiven, teilweise randomisierten klinischen Studie die Wirksamkeit eines neu konzipierten Medizinprodukts, ActiMaris® in Gel-Form, auf die verschiedenen Schleimhaut- und Hautprozesse /-veränderungen, vor allem bei den akuten und chronischen entzündlichen Prozessen, an 417 ORL-Patienten.

Viele „standardisierte“ Behandlungsschemata sind nicht ohne Nebenwirkungen, in der Dauer manchmal zu lang und mit ungünstigem Kosten-Nutzen-Effekt verbunden.

Behandlung der bakteriellen Infektionen mit Antibiotika zeigen häufig unerwünschte Nebenwirkungen und auf viele Antibiotika bilden die Bakterien durch verschiedene Mechanismen resistente Mutationen, was die Effizienz der Therapie zusätzlich schwächt. Andererseits haben wir gegen Viren auch heute noch in der Regel keine effizienten therapeutischen Waffen.

ActiMaris® wurde mit dem Ziel entwickelt, diese therapeutischen Lücken zu schliessen. Die Wirkungsmechanismen wurden in diesem Medizinprodukt so gewählt, konzipiert und in einem Komplex „verpackt“, dass diese von den, in der Natur ablaufenden Prozesse, nicht abweichen, und keine Zusatzhilfsstoffe, Konservierungsmittel und/oder Farbe benötigt werden, sowie dass das Produkt keine Irritation verursacht und keine Toxizität besitzt, bei multimodal funktionierendem breiten Wirkungsspektrum auf die entzündlichen Prozesse im Bereich der Schleimhaut und Haut.

Die fehlende Irritation und Toxizität von ActiMaris® auf das Gewebe der Schleimhaut und Haut wurde verschiedentlich in Laboruntersuchungen (auch an lebenden Tieren) und jetzt auch in der klinischen Studie belegt und bestätigt, genauso wie das breiteste Wirkungsspektrum / Potenzial bei der Behandlung der aetiologisch verschiedenen entzündlichen Prozesse an der Schleimhaut und Haut.



Die natürlichen Wirkungsmechanismen sind im Grunde sehr einfach, zugleich sehr effizient und verursachen, was sehr wichtig ist, weder lokal an den Applikationsstellen noch systemisch keine Nebenwirkungen. Der kostengünstige Behandlungsaspekt ist dabei nicht ausser Acht zu lassen.

### **A. Wirkungsmechanismen:**

Durch das speziell modifizierte Elektrolyseverfahren des Meerwassers wird aktiver Singulett-Sauerstoff (energiereich) an NaCl in Form von NaOCl (Natriumoxichlorid) festgebunden (verankert) und zwar sehr stabil, was bisher in diesem Ausmass nicht möglich war. Diese Stabilität ist therapeutisch sehr wichtig und wird durch die hohe Konzentration von NaCl von 3% und den hohen pH-Wert (9,8) erreicht. Die Sauerstoff-Stabilität in der nicht geöffneten Verpackung (Tube, Flasche) beträgt 2,5 Jahre, nach Öffnung der Verpackung 6 Monate.

Durch die Ionisierung des Meerwassers bilden sich viel kleinere Wasser-Clusters, was ein besseres Eindringen und die effizientere Wirkung im Gewebe ermöglicht.

In Kontakt mit dem Gewebe der Schleimhaut und Haut befreit sich der aktive, energiereiche Singulett-Sauerstoff nicht explosionsartig, sondern langsam und kann seine volle Wirkung entfalten. Es gibt, zeitlich gesehen, zwei Wirkungsarten des aktiven Singulett-Sauerstoffs, eine oberflächliche, welche innerhalb von Sekunden und Minuten auftritt und eine tiefe, submuköse / subkutane, welche innerhalb von 10-15 Minuten auftritt.

Durch das Eindringen des aktiven Singulett-Sauerstoffs ins Gewebe (begünstigt durch kleinere Clusters des Meerwassers) erhöht sich der partielle Sauerstoffdruck im Gewebe, was den therapeutischen Effekt gegenüber Infektionen zusätzlich erhöht. Man hat festgestellt, dass die Erhöhung des partiellen Sauerstoffdrucks im Gewebe von 40% bis auf 80% eine 50%-ig höhere Infektreduzierung mit sich bringt. Zugleich wird der aktive Singulett-Sauerstoff in den gesunden Zellen aufgenommen und für die Prozesse der oxidativen Phosphorylierung bzw. Synthese von ATP in den Mitochondrien verwendet, was zusätzlich die Regenerationsprozesse unterstützt.

Der aktive Singulett-Sauerstoff gehört auch zu der Gruppe der freien Radikalen, in der vorhandenen Konzentration (wie im ActiMaris®) führt er jedoch nicht zum sog. oxidativen Stress, sondern wirkt auf die Nervenfasern positiv stimulierend, erweitert die peripheren Gefässe und verbessert die lokale Zirkulation, was sich auch positiv auf die entzündlichen Prozesse auswirkt.





Zugleich wirkt die basische Reaktion des ActiMaris® (pH 9,8) gegen eine erhöhte Konzentration von freien Radikalen, genauso wie die Cytochrom-P450-Enzymkette. Im entzündlich infizierten Gewebe herrscht ein saures Milieu und dem wirkt die basische hypertone Reaktion von ActiMaris® positiv entgegen. Die hypertone / hyperosmolare Konzentration von Meerwasser mit 3% NaCl wirkt zusätzlich im entzündlichen Gewebe abschwellend.

Da Bakterien und Viren keine Abwehrmechanismen gegen aktiven Singulett-Sauerstoff besitzen, werden ihre Membranen (Murein) und Zellstrukturen zerstört und die resistenten Mutationen können nicht, wie gegen Antibiotika, gebildet werden. Auch die anderen Abwehrmechanismen der Prokaryoten-Zellen wie „quorum sensing“ und Biofilme sind gegen aktiven, energiereichen Singulett-Sauerstoff ineffizient.

Alle diese positiven Wirkungsmechanismen, die durch verschiedene Laboruntersuchungen zu belegen sind, haben sich auch im Rahmen der durchgeführten klinischen ORL-Studie bestätigen lassen.

### **B. Getestete Indikationen für die Behandlung (Monotherapie) mit ActiMaris®**

- akute und chronische Rhinitis und Rhinosinusitis
- postoperative lokale Therapie nach Nasen- / NNH-Operationen
- Petechiale Nasenblutungen
- Otitis externa diffusa et myringitis
- Mucositis cavum oris, Gingivitis und Glossitis
- Cheilitis, Angulus infectiosus oris, Herpes simplex labialis
- Prellungen, Hämatome; Schürf- und Rissquetschwunden
- Dermatitis, Akne, Erysipel

### **C. Behandlungsergebnisse:**

In jeder der 5 Behandlungsgruppen nach ORL-Regionen wurden die Therapie-Ergebnisse, diagnosebezogen (16) und nach Untersuchungsvariablen bzw. Evaluationsparametern, zwischen den zwei Therapie-Schemata der lokalen Behandlung, verglichen und Unterschiede qualitativ-quantitativ, gewichtet und statistisch ausgewertet. Dabei wurde der „Standard“ der Behandlung aus der historischen Kontrollgruppe mit der Lokalbehandlung mit ActiMaris®-Gel verglichen.





Um die Aussagekraft des therapeutischen Vergleiches zu erhöhen, wurde bei 61 „Probanden“ (14,5%) ein zeitechter Vergleich der zwei Behandlungsschemata durch die Randomisierung rechts/links vorgenommen. Die ActiMaris®-Seite zeigte im Vergleich mit der Standard-Therapie bessere, schnellere und dauerhafte Abschwellung der Schleimhaut in der „Rhino“-Gruppe (auch rhinometrisch), schnelleres Abklingen der Entzündungszeichen und schnelleres Abklingen der Symptomatik. Bei der postoperativen „Rhino“-Gruppe bildeten sich weichere Krusten, welche auch für kürzere Zeit persistierten, eine schnellere Epithelisation der Schleimhaut im Bereich der unteren Nasenmuscheln, sowie weniger blutige Sekretion zeigten.

Bei der „randomisierten“ Otitis-Gruppe zeigte sich eine schnellere Schmerzreduktion, schnellere Abschwellung der Haut im Gehörgang sowie schnelleres Abklingen der Entzündungszeichen. Bei der ActiMaris®-Gruppe verkürzte sich die Dauer der Therapie um 3 Tage. Die systemische Therapie hatte bei 8 von 18 Patienten dieser Gruppe keinen nennenswerten Effekt auf die beiden lokalen therapeutischen Modalitäten. Die Behandlungsstandards (historische Kontrollen) sind regions- und diagnosebezogen in Leitlinien der ORL-Gesellschaften festgelegt.

Um die Irrtums-Wahrscheinlichkeit des Vergleiches bei der statistischen Auswertung zwischen zwei Studiengruppen niedrig, um ca. 0,05 zu halten (Wahrscheinlichkeit 95%), wurden die Auswertungsparameter (Variablen) bis auf zwei bis drei reduziert, um auch die Patientenzahl innerhalb von jeder Gruppe nicht erhöhen zu müssen. Als erster Auswertungsparameter galten die Entzündungszeichen (Calor, Rubor, Dolor, Tumor), als zweiter Parameter die Zeit in Tagen des abschwellenden Effektes und als dritter Parameter die Zeit des Abklingens der Symptomatik. Lediglich das Atemvolumen (Atemfläche) vor, nach 15 Min. und 30 Min., nach der ActiMaris®-Gel-Applikation endonasal, konnte genau quantitativ bestimmt und mit dem Abschwellungseffekt vom Meersalz-Spray (0,9%) und mit Kortison-Spray verglichen werden. Hier zeigte sich ein signifikant besserer Abschwellungseffekt durch das ActiMaris®-Gel nach 30 Minuten im Vergleich mit Meersalz und Kortison-Spray (siehe Tabelle).

#### **D. Zusammenfassung:**

Es wurde der einfache statistische F-Test im Sinne des „Likelihood-Quotienten“-Tests für die Überprüfung der Null-Hypothese angewendet.





Durch das positive Testergebnis des F-Tests konnte die Null-Hypothese verworfen bzw. widerlegt und eigentlich die interessierende Annahme im Sinne von „Alternativ-Hypothese“ bestätigt, sowie im Rahmen des Studienziels aufgeworfene Fragen, wie folgt beantwortet werden:

- ActiMaris® ist bei der Behandlung der entzündlichen Prozesse/Erkrankungen der Schleimhaut und Haut im HNO-Bereich der standardisierten lokalen medikamentösen Therapie überlegen.
  - Durch lokale Therapie mit ActiMaris® kann eine relevante Reduzierung der klinischen Inflammationszeichen nach relativ kurzer Zeit erreicht und klinische Beschwerden (wie Schmerzen) schnell reduziert werden.
  - Durch die lokale ActiMaris®-Gel-Therapie ist ein schnellerer und relevanterer Abschwellungseffekt im Bereich der Schleimhaut und Haut zu erreichen.
  - Auch durch alleinige lokale Therapie mit ActiMaris®-Gel kann die Behandlungsdauer im Vergleich mit der lokalen Standard-Therapie verkürzt werden.
  - Die Granulations- und Epithelisationsprozesse im Bereich der Schleimhaut und Haut verlaufen schneller als von herkömmlichen Präparaten bekannt.
  - Auch nach längerer lokaler Therapie mit ActiMaris®-Gel wurden keine Nebenwirkungen und/oder Schleimhaut- und Hautirritationen beobachtet. Lediglich bei akuten Rhinitiden kann manchmal ein leicht brennendes Gefühl mit Niesen auftreten, welches jedoch die Fortsetzung der Therapie nicht gefährdet und sich im Verlauf beruhigt.
  - ActiMaris® in Gelform hat eine genauso gute Akzeptanz von Seiten der Patienten wie übliche lokale Sprays oder Salben.
  - Der Kosten-Nutzen-Effekt der lokalen Therapie mit ActiMaris®-Gel ist den standardisierten therapeutischen Schemata überlegen.
- ⇒ Bei 98% der 417 behandelten Patienten reichte eine Monotherapie mit ACTIMARIS® aus, um die entzündlichen Prozesse wieder zu normalisieren und klinische Symptome (Beschwerden) zu beruhigen, ohne eine adjuvante und/oder systemische Therapie einsetzen zu müssen.

