

# Naturheilpraxis

mit Naturmedizin

# N

Fachzeitschrift für Naturheilkunde  
Erfahrungsheilkunde  
und Biologische Heilverfahren

Sonderdruck aus **05/98**

Seite 805 – 808

Pilotstudie zum Einfluß von  
NeyTumorin®-Sol auf  
Immunparameter von  
Karzinompatienten

von

*M. Reichel, L. Franke und R.M.*

*Konrad*

# Pilotstudie zum Einfluß von NeyTumorin®-Sol\*\*\* auf Immunparameter von Karzinompatienten

von M. Reichel, L. Franke\*\* und R. M. Konrad

Xenogene Gewebe fetalen und juvenilen Alters gehören zu den sogenannten Biological Response Modifiers. Darunter versteht man Substanzen, die regulierend oder modifizierend in das Immunsystem eingreifen. Erfahrungen liegen mit Faktor AF 2 (1, 2, 5, 25), Polyerga (2, 11, 22, 24), Mistel (3–6, 10, 12–14) und anderen Xenogenpräparaten (7, 15, 16–18, 19, 21) vor. Daraus ergibt sich, daß durch modulierende Immuntherapien nebenwirkungsfrei zelluläre Immunopathien korrektiv beeinflußt werden können.

Für NeyTumorin®, ein Mischlysat aus 15 differenten Organen (15 mg/Amp., MG < 10<sup>6</sup> D) von maximal halbjährigen Rindern, ist gleichartiges berichtet (18, 20). Eigene Erfahrungen mit NeyTumorin® über mehrere Jahre unterstreichen dies (18, 23). Untersuchungen mit konzeptionell immunologischer Fragestellung sind jedoch nicht verfügbar.

## Patienten

Im Rahmen der Follow-up-Pilotstudie erhielten 10 Patienten über 3 Wochen zweimal wöchentlich 3 Ampullen NeyTumorin® als Kurzinfusion. Zusätzlich erfolgte eine orthomolekulare Substitution (Ortholimmun®). Ausschlusskriterien wurden nicht angelegt. Von den 10 Patienten hatten 9 fortgeschrittene, bzw. metastasierte Carcinome. Ein Patient (H. H.) befand sich zur Nachsorge nach operiertem Bronchialcarcinom. Bei 3 Patienten mußte wegen Progression der Grundkrankheit eine extreme Ganzkörperhyperthermie mit Chemotherapie (H+C) vorgenommen werden. Tab. 1 zeigt Tumorentität, Geschlechts- und Altersverteilung und markiert die Patienten mit H+C.

## Methoden

Die Lymphozytendifferenzierung\* (Vollblut-/Lysemethode; Becton Dickinson FACS-Scan; spez. Antikörper: Becton Dickinson) erfolgte nach Bestimmung der Leukozytenzahl durchflußzytometrisch in der Routinediagnostik vor und nach der Therapie, gleiches galt für die Ermittlung relevanter Tumormarker\* bei 6 Patienten.

Die Aktivitätsbestimmung der natürlichen Killerzellen (NKZ)\*\* erfolgte mit dem <sup>51</sup>Chrom-Freisetzungs-Test.

Voruntersuchungen haben ergeben, daß die Aktivität der NKZ von der 6. bis 24. Stunde nach Blutentnahme relativ stabil bleibt (Abb. 1). Alle Proben wurden deswegen nach Entnahme für mindestens 6 Stunden bei Raumtemperatur gelagert und bis spätestens 24 Stunden nach Entnahme unter standardisierten Bedingungen ausgetestet.

Nach Trennung der mononukleären Zellen über einen Dichtegradienten (Ficoll-Paue) durch Zentrifugation wurden diese nach zweimaligem Waschen in Zellkulturmedium (RPMI 1640 mit 2 mmol L-Glutamin und 10% FKS) auf eine Konzentration von 2×10<sup>6</sup> Zellen/ml eingestellt. 0,5 ml dieser Zellsuspension wurde mit 0,5 ml Zellkulturmedium, welches rein oder mit NeyTumorin® auf die Endkonzentration 5, 15, 50 und 100 µg/ml eingestellt war, für 24 h bei 37°C inkubiert. Danach wurde der klassische NK-Zell-Funktionstest mit Effektor: Target-rationes von 1:1, 5:1 und 10:1 unter Verwendung der mit <sup>51</sup>Chrom markierten humanen Erythroleukämiezelllinie K 562 als Target durchgeführt.

Die Inkubation erfolgte über Nacht bei 37°C. Die Chromfreisetzung wurde im zellfreien Überstand bestimmt (Microbeta 1450, Wallac Oy, Finnland).

Die spezifische Chromfreisetzung entspricht der spezifischen Tumortoxizität und errechnet sich wie folgt: spezifische Chromfreisetzung (%) = Chromfreisetzung in der Probe – spontane Chromfreisetzung geteilt durch maximale Chromfreisetzung – spontane Chromfreisetzung mal 100.

## Ergebnisse

Bei 9 Patienten mit fortgeschrittenen, z. T. metastasierten Carcinomen und einem Patient nach Lungenresektion wegen Bronchialkarzinom wurde vor und nach 3wöchiger Therapie mit NeyTumorin® die NKZ-Aktivität bestimmt.

Vor Therapie lag bei 3 Patienten die NKZ-Aktivität normwertig. Nach Therapie zeigte ein Patient eine deutliche Aktivitätszunahme, die beiden anderen lagen ge-

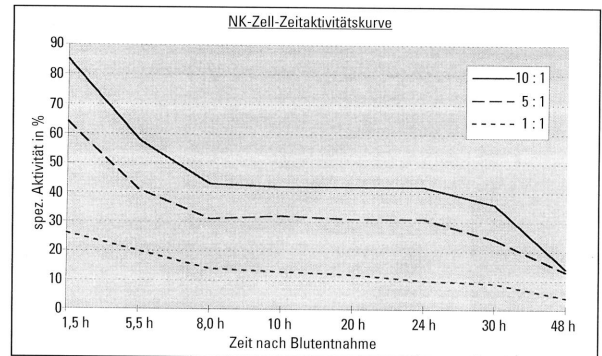


Abb. 1: Abhängigkeit der NK-Zellaktivität vom Zeitpunkt der Testdurchführung nach Blutentnahme

ring unter den Ausgangswerten, aber weiterhin im Normbereich (Tab. 2), im Fall B. I. auf Progression zurückzuführen.

Reduziert fand sich die NKZ-Aktivität vor Therapie bei 7 Patienten, davon wiesen 3 deutlich verminderte Aktivitätswerte auf. Alle 4 Patienten der Gruppe „Vor Therapie reduziert“ zeigten nach Therapie verbesserte NKZ-Aktivitäten, zwei erreichten Normalniveau, zwei verfehlten lediglich bei der E:T-ratio 10:1 knapp die Normwertigkeit (Tab. 2).

In der Gruppe „Vor Therapie deutl. reduziert“ konnte nach Therapie ein leichter Aktivitätsanstieg und ein deutlicher Anstieg bis knapp an den Normalbereich registriert werden. In einem Fall fand sich ein Abfall der NKZ-Aktivität (Tab. 2), was klinisch mit Krankheitsprogression korrelierte.

Insgesamt wurde nach Therapie mit NeyTumorin® bei 6 von 7 Patienten (85,7%) mit initial reduzierter NKZ-Aktivität eine Anhebung oder Normalisierung des Aktivitätsniveaus erzielt, dreimal mit Erreichen des Normalbereiches, zweimal wurde dieser sehr knapp verfehlt. Einer (Sch. B.) wies einen Abfall bei Progression auf. Insgesamt entwickelten von 10 Patienten 7 (70%) einen Anstieg der NKZ-Aktivität.

Die Inkubation der mononukleären Zellen mit differenten Endkonzentrationen von NeyTumorin® vor Therapie wirkte bei 100 µg/ml hemmend auf die NKZ-Aktivität in vitro, teilweise war dieser Effekt bereits bei 50 µg/ml und unabhängig von der jeweiligen E:T-ratio beobachtbar.

Andererseits konnten durch vorherige Inkubation mit NeyTumorin® der Endkonzentrationen 5 und 15 µg/ml auch diskrete

bis deutliche Aktivitätszunahmen erzielt werden. In Abb. 2 sind für die Pat. Sch.-L. E. exemplarisch die Testergebnisse vor Therapie und in Abb. 3 die entsprechenden NKZ-Grundaktivitäten nach Therapie dargestellt.

Klare Hinweise für einen Zusammenhang von prätherapeutischer Aktivitätssteigerung in vitro und ermittelter NKZ-Aktivität nach Therapie konnten bei dieser Klientel nicht erbracht werden.

Bei 9 der 10 Patienten wurde vor und nach Therapie eine in die Beurteilung einbeziehbare Lymphozytendifferenzierung durchgeführt.

Ausgeprägte zelluläre Defektimmunopathien bestanden initial nicht, leicht- bis mittelgradige hingegen bei 7 der 9 Patienten. Die Absolutzellzahlen der Gesamtleukozyten, der T-Zellen (CD3+), der Suppressor-/zytotoxischen T-Zellen (CD8+) und der NK-Zellen (CD16+/CD56+) lagen gehäuft im unteren Grenzbereich der Norm oder knapp darunter, in 3 Fällen traf dies auch für die T-Helferzellen (CD4+) und die zytotoxischen T-Zellen (CD16+/CD56/CD3+) zu. Die B-Zellfraktion (CD19+) rangierte in der oberen Hälfte des Normbereiches, die aktivierten T-Zellen (CD3+/HLA-DR+) in der unteren.

Nach der Therapie zeigte sich tendenziell ein zur Norm hin harmonisiertes Verteilungsraster der lymphozytären Subpopulationen mit leichtem bis markantem Anstieg der Absolutzellzahlen und einer Down-Regulation des B-Zellsystems.

Tab. 3 zeigt die prozentuale Entwicklung der Zellfraktionen mit markantem Anstieg der NK-Zellen, der aktivierten und zytotoxischen T-Zellen. Die Steigerung der Gesamtleukozyten war klinisch nicht infektionsbedingt.

Tumormarkerbestimmungen vor und nach Therapie bei 6 von 10 Patienten deuten zusätzlich auf Therapieeffekte hin. Drei Patienten zeigten nach Therapie ein unverändert hohes Tumormarkerniveau, in drei Fällen konnte ein zum Teil erheblicher Rückgang der Tumormarker verzeichnet werden. Tab. 4 zeigt dies im einzelnen.

Initialen	Alter	Geschlecht	Diagnose	Vermerk
W. E.	72	w	inoperables Pankreaskopf-Karzinom	
P. H.	59	w	metastasiertes Melanom (Leber, Lunge)	H+C
Sch.-L. E.	57	w	metastasiertes Mamma-Karzinom (Haut, Lymphknoten)	H+C
Sch. B.	55	w	metastasiertes Bronchialkarzinom (Gehirn, Lunge)	
B. H.	69	w	rezidivierendes Urothel-Karzinom der Blase	
B. I.	58	w	metastasiertes Bronchialkarzinom (Gehirn)	
J. G.	75	m	inoperables großzelliges Bronchialkarzinom	
M. D.	66	m	inoperables Bronchialkarzinom	
K. H.	65	m	inoperables Magenkarzinom (Leber- u. Pankreasinfiltration)	H+C
H. H.	57	m	Bronchialkarzinom (Z.n. Resektion, z.Zt. tumorfrei)	

Tab. 1: Diagnose, Altersverteilung, Geschlecht und Markierung zusätzlicher Therapiemaßnahmen bei 10 Patienten (9 Pat. mit Karzinom; 1 Pat. z. Z. tumorfrei bei Z.n. Lungensektion)

Name	Vermerk	E:T-ratio:	Vor Therapie			Nach Therapie			Beurteilung
			1:1	5:1	10:1	1:1	5:1	10:1	
M. D.			2	3	4	3	12	28	deutl. Anstieg; fast normalisiert
Sch. B.			4	5	6	0	3	2	leichter Abfall; klinisch Progression
K. H.	H+C		1	6	1	4	7	11	deutl. Anstieg; noch reduziert
B. H.			2	11	19	7	20	33	deutl. Anstieg; normalisiert
Sch.-L. E.	H+C		3	10	13	3	15	33	deutl. Anstieg; normalisiert
W. E.			4	17	18	11	26	29	deutl. Anstieg; normalisiert
P. H.	H+C		5	14	13	8	18	26	deutl. Anstieg; fast normalisiert
B. I.			4	26	38	4	22	26	leichter Abfall; klinisch Progression
J. G.			14	28	37	30	69	81	deutl. Anstieg; normal
H. H.			9	31	37	1	18	32	leichter Abfall; noch normal

Tab. 2: NK-Zellaktivität bei Karzinompatienten vor und nach 3wöchiger Therapie mit NeyTumorin®. Die Normalwerte der NKZ-Aktivität liegen für die E:T-ratio 1:1 zwischen 4–10%, für 5:1 zwischen 15–30%; für 10:1 zwischen 30–60% (siehe auch unter Abschnitt Methoden)

Differenzierung	Δ in % nach Therapie
Leukozyten ges.	+ 55,8
Lymphozyten ges.	+ 4,3
T-Zellen abs.	+ 4,7
B-Zellen abs.	- 15,9
NK-Zellen abs.	+ 37,2
T4-Zellen abs.	+ 1,1
T8-Zellen abs.	+ 17,2
akt. T-Zellen abs.	+ 43
zyt. T-Zellen abs.	+ 30,1

Tab. 3: Veränderung der Absolutzellzahlen (%) nach 3wöchiger NeyTumorin®-Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten bei 9 Karzinompatienten

Drei Patienten erhielten aufgrund des Schweregrades ihrer Carcinomerkrankung 2 Tage nach Ermittlung der Ausgangsparameter und Einleitung der NeyTumo-

rin®-Therapie eine extreme Ganzkörperhyperthermie mit Chemotherapie (Tab. 1) Die erwartungsgemäße Myelo- bzw. Immunsuppression 2 1/2 bis 3 Wochen nach Chemotherapie (Epirubicin) blieb aus.

Zwei Patienten mit zusätzlicher H+C (Sch.-L., E.; K. H.) gehörten darüber hinaus zur Gruppe mit deutlichem Tumormarker-Abfall, der dritte Patient zur Tumormarkergruppe no-change (Tab. 4.).

Die NKZ-Aktivität der drei H+C-Patienten lag vor Therapie reduziert und stieg unter NeyTumorin®-Therapie unterschiedlich stark an, in 2 Fällen nach Therapie auf normalen Level (Tab. 2).

### Diskussion

Eigene Zellkulturexperimente an humanen Tumorzelllinien haben für NeyTumorin® (23), einem Organopräparat, gezeigt,

Name	Tumormarker	vor Therapie	Vermerk	nach Therapie	Normbereich	Beurteilung
B. H.	TPA	332		249	bis 95 U/l	noch erhöht
K. H.	TPA	889	H+C	454	bis 95 U/l	noch erhöht
	CEA	12,6		4,9	bis 5 ng/ml	normalisiert
Sch.-L. E.	CEA	36,8	H+C	2,7	bis 5 ng/ml	normalisiert
	CA 19-9	476		112	bis 37 U/ml	noch erhöht
	CA 15-3	40,3		26,1	bis 30 U/ml	normalisiert

3 weitere Patienten mit erhöhten Markern vor Therapie zeigten nach Therapie unveränderte, z.T. gering erhöhte Werte für TPA, NSE und CA 19-9.  
H+C = Hyperthermie + Chemotherapie

Tab. 4: Tumormarker-Werte bei 6 Patienten vor und nach NeyTumorin®-Therapie



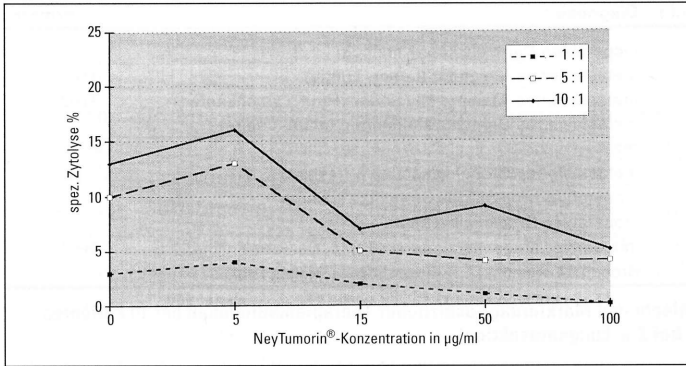


Abb. 2: NK-Zell-Grundaktivität und deren Änderung durch verschiedene Konzentrationen von NeyTumorin® in vitro vor Therapie (Pat.: Sch.-L. E.)

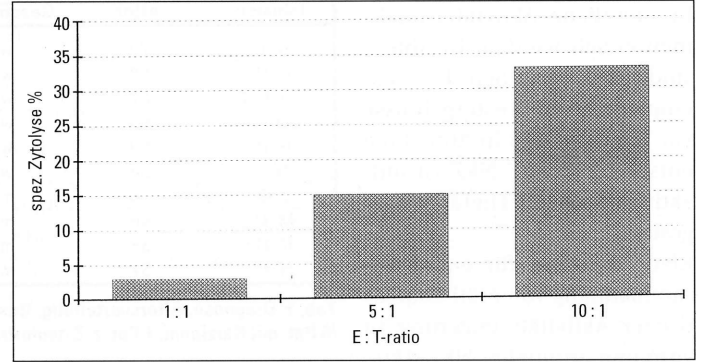


Abb. 3: NK-Zell-Grundaktivität nach 3wöchiger NeyTumorin®-Therapie in Beziehung zur Effektor/Target-ratio (Pat.: Sch.-L. E.)

daß Konzentrationen > 100 µg/ml in vitro starke, dosisabhängige Wachstumshemmungen bewirken (Abb. 4).

In dieser Studie wurden vor Therapie die mononukleären Zellen mit NeyTumorin® inkubiert (s. Methoden). Die reduzierten NKZ-Aktivitäten bei Koinkubation mit 100 µg NeyTumorin®/ml deuten an, daß der Stoffwechseleffekt, welcher für die Wachstumshemmung bei Tumorzellen verantwortlich ist, auch bei immun-kompetenten Zellen in vitro konzentrationsabhängig wirksam werden kann (Abb. 2).

Im Niedrigdosisbereich (5–15 µg/ml) kam es unter NeyTumorin® zur Steigerung der NKZ-Aktivitäten in vitro.

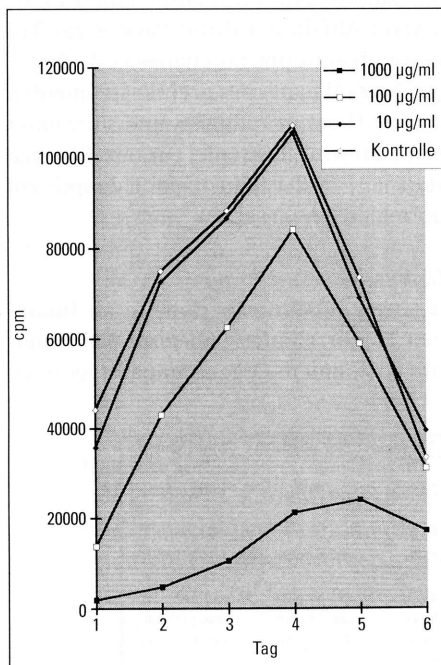


Abb. 4.: Wachstumshemmung eines humanen Ovarialkarzinoms (EFO-21) durch NeyTumorin® in Abhängigkeit von der Konzentration (H3-Thymidin-Inkorporation)

In der klinischen Anwendung sahen wir in der Mehrzahl einen Anstieg der NKZ-Aktivität (Tab. 2) und der NK-Zellzahl, (Tab. 3) so daß offensichtlich mit der ausgetesteten NeyTumorin®-Dosierung stimulativerksame Blut- bzw. Gewebsspiegel erreicht wurden. Aus diesen und anderen Ergebnissen (20, 23) kann gefolgert werden, daß NeyTumorin® immunstimulierende und zytostatische Wirkpotenzen besitzt und diese dosisabhängig freisetzt. Eine direkte Übertragung auf die klinische Anwendung ist nur bedingt möglich, da wenig zur Pharmakokinetik des NeyTumorin® bekannt ist. Dennoch sollte dies zukünftig bei NeyTumorin®-Hochdosistherapien mit 150 mg i. v./Tag berücksichtigt werden, denn bei einem theoretischen Blutvolumen von 6 l errechnet sich nach i. v.-Gabe einer Amp. NeyTumorin® (15 mg) eine Blutkonzentration von 2,5 µg/ml. Anhand der vorgestellten Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei einem großen Anteil von Tumorpatienten zelluläre Immundefizite mit verminderten NKZ-Aktivitäten bestehen. Nach 3wöchiger NeyTumorin®-Therapie zeigte die zelluläre Immunsituation bei der Mehrzahl der Patienten eine harmonisierte und proportionierte Zusammensetzung mit deutlich verbesserter Funktion der natürlichen Killerzellen.

Der Ansatz, durch prätherapeutische In-vitro-Austestung die klinische Wirksamkeit einer NeyTumorin®-Therapie individuell vorherzusagen, führte zu keinen aussagefähigen Ergebnissen.

Die Erkenntnisse dieser Pilotstudie, die keine statistische Aussage zuläßt, geben Anlaß zu weiteren Studien, die konzeptionell geeignet sind, organo-therapeutische Effekte auf das Immunorgan zu verifizieren und die Bedeutung optimierter Im-

munfunktionen für den individuellen Krankheitsverlauf aufzudecken.

### Zusammenfassung

NeyTumorin®-Sol als Xenogenlysat wirkt in vitro und in vivo tumorhemmend. Experimentelle und klinische Daten deuten daraufhin, daß neben zytostatischen Effekten eine immunologische Wirkkomponente existiert.

Bei 10 Patienten mit Karzinomstadium III und IV wurden als Ausgangswerte die Aktivität der natürlichen Killerzellen mit und ohne Zusatz von NeyTumorin®, eine Lymphozytendifferenzierung und teilweise tumorassoziierte Marker untersucht.

Nach 3wöchiger Therapie mit 3 Amp. (45 mg) NeyTumorin® i. v. 2× wöchentlich erfolgten Kontrollbestimmungen.

Eine Verbesserung der NKZ-Aktivität bei 70% der Patienten und ein Anstieg der Zahl immunkompetenter Zellen geben Anlaß zu weiteren Untersuchungen mit längerer Beobachtungszeit.

\* Dres. Stolle, Nemes, Schauseil, Gehrt. Laboratoriumsmedizin  
Düsseldorf

\*\* Dres. Lemprid, Lembke, Laser.  
Laboratoriumsmedizin, Köln

\*\*\* Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH,  
Postfach 4240, 73745 Ostfildern

Literatur beim Verfasser

Anschrift der Verfasser:

M. Reichel, L. Franke\*\*

und R. M. Konrad

Parkklinik, Kurhaus am Park

Med. Wiss. Leiter

Prof. Dr. med. R. M. Konrad

Kurhausstr. 27

53773 Hennef