

## WAS KANN DAS IMMUNSYSTEM GEGEN KREBS AUSRICHTEN?

### Immunmodulatorische Ansätze auf der Basis eines Immunprofils

Auch wenn die Fallzahlen der so genannten Spontanremissionen bei Tumorkranken niedrig sind, waren es gerade diese Einzelfälle, die die ersten gewichtigen Hinweise gaben, daß es sich bei diesen Selbstheilungen um eine erfolgreiche Schutzreaktion des Immunsystems handeln könnte. Vermutet hat man schon lange, daß das Immunsystem eine mitentscheidende Rolle bei der Tumorentstehung spielt. So haben Patienten, die wegen einer Organtransplantation mit Immunsuppressiva behandelt werden müssen, ein deutlich höheres Risiko für eine Reihe von Krebsarten als andere. Umgekehrt zeigt ein Fall, der sich 1972 in den USA zutrug, kann: Die Frau war an einem Ovarialkarzinom erkrankt, mußte dann jedoch wegen eines Magengeschwürs operiert werden und erhielt eine Bluttransfusion. Da das Geschwür nicht abheilte, mußte sie sich einer weiteren Operation unterziehen, wobei sie wieder Spenderblut erhielt. Daraufhin entwickelte die Frau Symptome, die an eine Unverträglichkeitsreaktion denken ließen, was sich auch bestätigte, wenngleich sich nur Antikörper gegen ein Gangliosid nachweisen ließen, die normalerweise keine wesentlichen Komplikationen mit sich bringen. Überrascht stellten jedoch die Ärzte wenige Wochen später fest, daß sich der Tumor des Eierstocks zurückgebildet hatte, ohne daß zwischenzeitlich eine operative oder zytostatische Behandlung erfolgte. Weitere Nachforschungen an einer schon vorher entnommenen Gewebeprobe ergaben, daß das Tumorgewebe mit den Gangliosidantikörpern reagierte, nicht jedoch die Erythrozyten der Frau. Sie hatte also auf die inkompatiblen Spendererythrozyten reagiert, damit jedoch auch Antikörper gegen ein Antigen entwickelt, das auch von ihren Tumorzellen exprimiert wurde.

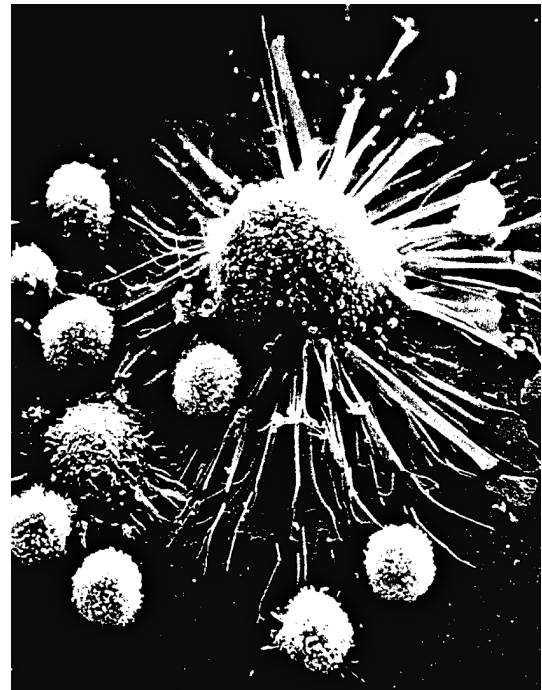


Abbildung 1. Leukozyten, die eine Krebszelle (Bildmitte) attackieren in 5000-facher Vergrößerung.

### Immunogenität von Tumoren und Immunüberwachung

Daß das Immunsystem andererseits das Entstehen von bösartigen Tumoren nicht verhindern kann, ist offensichtlich. Mit dieser Tatsache argumentieren auch viele Kliniker und sprechen – noch bestenfalls – vom Versagen des Immunsystems. Andere argumentieren, daß die Tumorzelle ja ein körpereigenes Produkt sei, die Aufgabe des Immunsystems jedoch nur in der Bekämpfung von Fremdstoffen läge, so daß dieses Immunsystem im Zusammenhang mit Krebs von vornherein keine Bedeutung habe. Auch zeigen tatsächlich nur wenige Patienten, bei denen man zufällig oder nach Manifestation eines bestimmten verdachtserregenden Symptoms einen Tumor diagnostiziert, Fieber oder andere entzündliche Symptome, die sie vielleicht frühzeitig auf ihre Krankheit aufmerksam hätten machen können. Dennoch ist, wie man heute weiß, die Sachlage eine andere. Transformiert eine Zelle zur Tumorzelle, liegt diesem Vorgang eine Veränderung des genkontrollierten Differenzierungs-, Überlebens- und Proliferationsverhaltens zugrunde. Immunologisch relevant ist dabei, daß sich bei diesen biochemischen Vorgängen auch die molekulare Struktur der Zelloberfläche verändert. Besteht diese Verän-

derung in einem Verlust von MHC-I-kodierten Histokompatibilitätsantigenen, so löst dieses eine Reaktion von natürlichen Killer-Zellen aus, die dann solche Zellen, die sich nicht als zum „Selbst“ gehörend ausweisen können, lysieren. Geht die Entartung dagegen mit einer Neoexpression oder Überexpression von Antigenen einher, ruft dieses das spezifische Immunsystem auf den Plan, was in eine noch stärkere und effizientere Gegenreaktion mündet. Tatsächlich wurden in den letzten Jahren zahlreiche tumorassoziierte Antigene nachgewiesen, mit denen tumor-infiltrierende Lymphozyten reagieren. Da die Forschung in diesem Bereich sehr intensiv ist und dabei nicht nur immer mehr dieser Antigene entdeckt werden, sondern darüber hinaus auch immer ausgefeiltere Techniken der ex-vivo Expansion und Manipulation von Immunzellen entwickelt werden, kann man hoffen, daß eines Tages für viele Patienten spezifische Immuntherapien wie z. B. auch Tumorstoffimpfungen bereitstehen, die eventuell dem bisherigen Behandlungskonzept, insbesondere der unspezifischen zytoreduktiven Chemo- und Strahlentherapie, überlegen sind.

Dennoch bleibt die Frage, was der Grund dafür ist, daß Patienten mit einem Tumor im Anfangsstadium selten entzündliche Warnsymptome aufweisen. Wahrscheinlich ist, daß das Immunsystem die Existenz von bösartigen Zellen zwar erkennt, aber nur eine unterschwellige oder gar keine Gegenreaktion aufbauen kann.

### Das Zeichen der antitumoralen Immunreaktion: Aktivierung

Trifft ein vagabundierender T-Lymphozyt auf eine Tumorzelle, die ein anderes für die Immunzelle befremdliches Antigen trägt, bindet sich dessen Rezeptor an das Antigen, wodurch in der T-Zelle durch ionale Ströme und Enzyme eine Signalkaskade in Gang gesetzt wird, die wiederum zur Anschaltung verschiedener Gene führt, deren Produkte einerseits solche Proteine sind, die andere Zellen modulieren (Zytokine) und zum anderen solche, die eine Proliferation der Zelle (Wachstumsfaktoren) hervorrufen. Hierdurch kommt es zu einer Vervielfachung und Ausbreitung des initialen Stimulus, da die Zytokine sezerniert werden und auf andere Immunzellen wirken. Unter der Vielzahl von Zytokinen, die man kennt, spielt das Interleukin 2 (IL-2) eine zentrale Rolle. So hat es erhebliche Fernwirkungen und kann von Effektorzellen, die einen IL-2-Rezeptor haben, gebunden werden, woraufhin diese quasi geweckt und scharf gemacht werden, dieses „Nicht-Selbst“ zu zerstören. Die Art, mit der Effektorzellen das Ziel zerstören, ist sehr unterschiedlich und wird von unterschiedlichen Zelltypen vollzogen: zum einen von solchen, die man als B-Lymphozyten bezeichnet und in der Lage sind, Antikörper zu generieren und zum anderen auch von solchen wie den zytotoxischen T-Lymphozyten, die, wenn sie im aktivierten Zustand auf die entartete Zelle treffen, diese mittels bestimmter Enzyme (Perforine) durchlöchern oder alleine durch den Kontakt mit bestimmten Molekülen und mit Hilfe von Proteasen und Interferon bei dieser den programmierten Zelltod (Apoptose) induzieren. Ähnlich fungieren die natürlichen Killer-Zellen, die ebenso von der T-zellulären Aktivierung profitieren und unter dem Einfluß von IL-2 zu so genannten Lymphokin-aktivierten Killer-Zellen werden. Zytokine sind es auch, die die Immunzellen zur Zellteilung veranlassen und somit das gesamte zelluläre Angriffspotential erhöhen.

Veränderung im zellulären Immunprofil	Neoplasie	Bewertung
Hohes Helfer-Suppressor-Verhältnis	Mammakarzinom	Adaptive Hochregulation von supportiven Zellen
Erhöhte aktivierte T-Lymphozyten	Leberzellkarzinom, Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom	Sensibilisierung und längerfristige Aktivierung antigen-spezifischer T-Lymphozyten
Vermehrte MHC-unrestringierte zytotoxische T-Zellen (CTL)	Leberzellkarzinom, Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom	Chronische und post-reaktive Vermehrung antitumoraler Effektorzellen
Oft erhöhter Anteil von NK-Zellen	Prostatakarzinom	Interleukin-2-abhängige NK-Zell-Hochregulation
Granulozytose	Lungenkarzinom	Toxische Entzündungsreaktion

Tabelle 1: Merkmale der Immunreaktion im zellulären Immunprofil bei verschiedenen Tumorerkrankungen

Auf der anderen Seite gibt es Anhaltspunkte, daß eine Entzündung, insbesondere eine langanhaltende, einer Entartung des entzündeten Gewebes förderlich sein kann. So haben Patienten mit über Jahre bestehenden chronisch entzündlichen Krankheiten wie etwa dem Morbus Crohn ein erhöhtes Krebsrisiko. Es sind jedoch nicht ausschließlich solche Krankheiten, die von vornherein immunpathologisch sind, die das Erkrankungsrisiko an Krebs erhöhen: zunehmend gerät auch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* in den Verdacht, ein MALT-Lymphom oder gar Magenkrebs auslösen zu können. Die Erklärung für die krebsfördernde Wirkung von sterilen und infektierten Entzündungen dürfte einerseits darin zu finden sein, daß die von Leukozyten (insbesondere Granulozyten) freigesetzten Sauerstoffradikale die DNS der Gewebszellen schädigen und damit u.U. auch mutagen sind, und zum anderen darin, daß die im chronischen Entzündungsvorgang mit involvierten Lymphozyten Zytokine freisetzen, die teilweise die Proliferation der benachbarten Zellen steigern und so auch den bereits transformierten Zellen zu einer verbesserten Überlebenschance verhelfen.

### Die tumorassoziierte Aktivierung im zellulären Immunprofil – ein zweiseitiges Schwert?

Entscheidende Größen, die das Abwehrsystem beschreiben, sind einerseits die Gesamtleukozytenzahl und das weiße Blutbild, das die proportionale Aufteilung der Leukozyten in die drei Hauptklassen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten angibt. Andererseits ist es die Zusammensetzung der Lymphozyten, die aus verschiedenen Zelltypen bestehen, die auch unterschiedliche Fähigkeiten im Gefüge der Immunabwehr haben. Heutzutage unterscheidet man drei Hauptgruppen: T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen. Die wichtigsten T-Zell-Untergruppen sind die T-Helfer-Zellen und die Suppressor/zytotoxischen T-Zellen. Die Koexpression von HLA-DR auf T-Lymphozyten definiert aktivierte (langzeitaktivierte) TZellen. Darüber hinaus gibt es T-Lymphozyten, die unabhängig von der MHC-Expression sensibilisiert und aktiviert werden können und ihr Ziel direkt oder antikörpervermittelt zytotoxisch angreifen, die MHC-unrestringierten zytotoxischen T-Lymphozyten, die man heute auch NK-TZellen nennt. Die prozentuale und in Absolutzahlen ausgedrückte Zusammensetzung der Abwehrzellen nennt man kurz ein „zelluläres Immunprofil“. Es kann um weitere Parameter ergänzt werden, sinnvoll ist z. B. eine Subtypisierung von THelfer-Zellen, die anzeigt, wieviele Helfer-Zellen kurzzeitaktiviert (CD25-positiv) und langzeitaktiviert (HLA-DR-positiv) und wie sehr sie von naiven (CD45RA-positiv) oder von Memory-Zellen (CD45RO-positiv) dominiert sind.

Untersucht man bei Patienten, die an einem Tumor erkrankt sind, das zelluläre Immunprofil, ergibt sich ein sehr heterogenes Gesamtbild. Diese Uneinheitlichkeit dürfte nicht nur auf interindividuelle Unterschiede der zellulären Immunität zurückzuführen sein, sondern auch von der Art und dem Sitz des Tumors sowie auch vom erreichten Tumorstadium abhängig sein. Wir sind dennoch der Frage nachgegangen, ob man bei einzelnen Tumoren u. U. Reaktivitätszeichen feststellen kann. Untersucht wurden 321 Fälle mit Mammakarzinom, 57 mit Bronchialkarzinom, 130 mit Colonkarzinom, 146 mit Ovarialkarzinom, 56 mit Pankreaskarzinom, 35 mit Leberzellkarzinom, 46 mit Melanom und 101 mit Prostatakarzinom.

Hinsichtlich der Mittelwerte einzelner Immunparameter ergaben sich beim Bronchial-Ca., dem Prostata-Ca., dem Leberzell-Ca. und dem Mamma-Ca. signifikante Unterschiede zu einem Kollektiv gesunder Probanden. So war bei Patienten mit Bronchial-Ca. eine höhere Gesamtleukozyten- und Granulozytenzahl festzustellen, während die Patienten mit Leberzell-Ca., Prostata-Ca. und Ovarial-Ca. höhere aktivierte T-Lymphozyten und höhere MHC-unrestringierte zytotoxische T-Zellen hatten. Bei Prostata-Ca.-Patienten war außerdem auffällig, daß bei ihnen im Vergleich zu Nicht-Tumor-Patienten gehäuft überhöhte prozentuale Anteile von NKZellen anzutreffen waren (Präferenzfaktor: 3,6). Mamma-Ca.-Patientinnen zeigten oft eine Umverteilung der T-Lymphozyten zugunsten von T-Helfer-Zellen, so dass das Helfer : Suppressor-Verhältnis im Durchschnitt höher war als bei Gesunden.

Derzeit prüfen wir, ob man aus einer Helfer-Zell-Subtypisierung noch mehr und insbesondere direktere Hinweise auf eine Immunaktivierung findet, was sich tatsächlich bestätigen dürfte, da die meisten Tumorpatienten, welcher Tumor auch immer vorliegt, erhöhte IL-2 Rezeptor-positiv T-Helfer-Zellen zeigen.

Mediatoren des Immun-Escape	Wirkungsweise
Vom Tumor frei gesetzter Transforming growth factor-beta (TGF-β)	Aktivierungs- und Proliferationshemmung (alle Leukozyten)
Induktion von Suppressor-T-Lymphozyten	Toleranzinduktion, Abschaltung der T-Helfer-Immunreaktion
Entzündungsmediatoren: Prostaglandin E Histamin	Suppression der Signaltransduktion Aktivierung Suppressorzellen
Manipulation des Zytokinsekretionsmusters: Verstärkte Bildung von IL-10 und IL-4	Aktivierungs- und Proliferationshemmung
Verstärkte Expression des Fas-Liganden, der an den Fas-Rezeptor der Lymphozyten bindet	Apoptose von Immunzellen
Zirkulierende Immunkomplexe	Blockade angreifender Effektorzellen

Tabelle 2: Immun-Escape

## Weshalb entkommen Tumoren dem Immunsystem dennoch?

Obgleich sich in vielen Fällen schon im frühen Tumorstadium Merkmale einer Immunaktivierung zeigen und sich darin abbildet, daß das Immunsystem schon frühzeitig eine entartete Zelle erkennt, kommt es, wie es unübersehbar ist, oft zu einem Tumorwachstum mit dem für den Betroffenen lebensbedrohlichen Folgen. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungen, die im Einzelfall einzeln oder zusammen die anti-tumorale Immunantwort begrenzen oder sogar ausschalten. So kann alleine die Dosis von tumor-assoziiertem Antigen zu niedrig oder ein notwendiges kostimulierendes Signal zu schwach sein, um eine effektive Immunantwort auszulösen. Noch wesentlich ist jedoch, daß die Tumoren selber Mechanismen entwickelt haben, dem Immunangriff zu entkommen. Einerseits tendieren sie dazu, ihr Antigen-Muster zu verändern oder verstecken sich dadurch, daß sie nicht mehr MHC-I und/oder MHC-II-Genprodukte exprimieren, das sie dann für die Mehrzahl angreifender T-Zellen quasi uninteressant macht.

Andererseits haben sie solche Escape-Mechanismen entwickelt, die über die direkte oder indirekte Beeinflussung des Immunsystems selber greifen, also das Immunsystem quasi lähmen (Tabelle 2).

Auch eine dauerhafte antigene Aktivierung oder die Überschwemmung der Immunzellen mit Tumorantigenen scheint sie funktionell und quantitativ zu kompromittieren, so daß große Tumoren oft sogar einen Abfall der Lymphozytenzahl nach sich ziehen.

## Immundepression bei Tumoren im fortgeschrittenen Stadium

Mehr als 50 % der Patienten mit Tumoren im fortgeschrittenen Stadium haben verminderte Lymphozytenzahlen, nicht selten sogar eine markante Lymphozytopenie. Letzteres insbesondere dann, wenn sie mit Chemo- und/oder Strahlentherapie behandelt wurden. Andere zeigen verminderte Reaktionen bei einer Hauttestung mit Recall-Antigenen, was man a priori ebenfalls als Hinweis für ein gestörtes Immunsystem auffassen muß. Offen bleibt jedoch die Frage, wie stark die Immunkompromittierung ist und ob sie gerade solche Zellen des Abwehrsystems betrifft, die in der Tumorabwehr eine wichtige Rolle spielen. Solche Alterationen lassen sich mittels eines zellulären Immunprofils, also einer Bestandsaufnahme der verschiedenen Lymphozytentypen quantitativ erfassen.

Das in *Abbildung 2* aufgeführte Beispiel eines Analyseergebnisses sagt aus, daß der Patient eine erhebliche Lymphozytopenie hat, und dafür im besonderen ein Mangel von T-Helfer-Zellen verantwortlich ist. Die Suppressor/zytotoxischen T-Lymphozyten sind besser erhalten geblieben, womit sich die Helfer:Suppressor-Ratio invertiert. Vermindert, wenn-

gleich auch nicht so gravierend, sind auch die NK-Zellen. Die prozentual hohen MCHunrestringierten zytotoxischen T-Zellen (CTL) verweisen zumindest bedingt auf eine zurückliegende adaptive antitumorale Immunreaktion. Die in Relation zu den Gesamt-T-Lymphozyten exzessiv hohen aktivierten T-Zellen führen zunächst zu der Frage, ob sich darin eine dauerhafte, chronische Immunaktivierung abbildet oder bereits eine Überstimulation. Daß es sich um eine Überstimulation bzw. eine induzierte Suppression handelt, machen zwei Punkte wahrscheinlich. So sind die T-Helfer-Zellen zwar auch verstärkt langzeitaktiviert, zeigen jedoch einen verminderten Anteil von solchen Zellen, die den IL-2 Rezeptor tragen. Zweitens hätte eine tatsächlich adaptive Aktivierung zu einer Proliferation, d.h. zu einer Vermehrung von T-Lymphozyten führen müssen. Dieses ist jedoch nicht der Fall. Im Gegenteil sind die T-Lymphozyten stark vermindert, was dafür spricht, daß die Aktivierung unproduktiv ist.

<b>ZELLULÄRES IMMUNPROFIL PANEL 2</b>				
Anal.Nr.	: 619334			17.08.2001
Einsender	: XXXXXXXXX			
Patient	: - weiblich -			
Geb.-Datum	: - 44 Jahre alt -			
Diagnose	: Ovarial-Ca., multiple Metastasen in Leber und Bauchraum, Peritonealkarzinose, Z.n. Chemotherapie. CT:Progredienz			
	Prozent	Normalbereich	Zellen/ $\mu$ l	
Thrombozyten			200000 - 300000	<b>239000</b>
<b><u>Weißes Blutbild</u></b>				
	% der Leukozyten			
Leukozyten			4000 - 10000	<b>5200</b>
Lymphozyten	<b>8 (-)</b>	20-35	1000 - 3600	<b>420 (-)</b>
Monozyten	<b>9</b>	4 - 9	80 - 690	<b>470</b>
Granulozyten	<b>83 (+)</b>	58-72	2300 - 6900	<b>4320</b>
<b><u>Typisierung Lymphozyten</u></b>				
	% der Lymphozyten			
T-Lymphozyten	<b>77 (+)</b>	60 - 75	700 - 2200	<b>320 (-)</b>
B-Lymphozyten	<b>14</b>	7 - 15	80 - 450	<b>60 (-)</b>
Aktivierte T-Zellen	<b>43 (+)</b>	5 - 10	50 - 270	<b>180</b>
T-Helfer-Zellen	<b>27 (-)</b>	40 - 50	400 - 1500	<b>110 (-)</b>
T-Suppressor-Zellen	<b>52 (+)</b>	27 - 37	290 - 1100	<b>220 (-)</b>
Nat. Killer (NK)-Zellen	<b>6 (-)</b>	9 - 21	100 - 640	<b>30 (-)</b>
Zytotoxische T-Zellen	<b>8</b>	2 - 8	20 - 180	<b>30</b>
Verhältnis Helfer / Suppressor:	<b>0,5 (-)</b>	(1,1 - 1,7)		
<b><u>Subtypisierung Helferzellen</u></b>				
	% der Lymphozyten		% der Helfer (CD4+)-Zellen	
Akt. (HLA-DR+) Helfer	<b>10 (+)</b>	3 - 6		
Akt. (IL-2R +) Helfer	<b>1 (-)</b>	2 - 5		
Memory (CD4+/CD45RO+)	<b>19</b>		38 - 61	<b>70 (+)</b>
Naive (CD4+/CD45RA+)	<b>6</b>		37 - 56	<b>22 (-)</b>
Verhältnis Memory / Naive			0,7 - 1,6	<b>3,17 (+)</b>

Abbildung 2. Beispiel eines zellulären Immunprofils beim Tumorpatienten: massive Immunkompromittierung.



## Das alterierte zelluläre Immunprofil im Einzelfall – charakteristische Konstellationen und ihre Bewertung

So typisch die Veränderungen des zellulären Immunsystems auch für das Tumorstadium sein können, so wenig sind sie geeignet, einen Tumor zu diagnostizieren oder ein Tumorstadium festzulegen. Zu stark ähneln die sich im Zusammenhang mit einer antitumoralen Immunaktivierung entwickelnden Anstiege und Abfälle von Zellzahlen jenen, die man auch bei Virusinfektionen beobachtet. In der Praxis ist es jedoch schon von vornherein so, daß der Therapeut von seinem Tumorpatienten nur deshalb ein zelluläres Immunprofil anfertigen läßt, um über seinen immunologischen Zustand unterrichtet zu sein, um dann gegebenenfalls mit immunbiologischen Therapien das Immunsystem korrigieren zu können. Manchmal wird der Therapeut jedoch auch die Frage im Hinterkopf haben, ob die Analyse bei seinem vor Monaten operativ behandelten Patienten auch ein Verdachtszeichen für ein Tumorrezidiv hervorbringen könnte.

Solche Verdachtszeichen gibt es nur bedingt und nur im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen. So kann z. B. ein stetiges Ansteigen von aktivierten T-Lymphozyten, insbesondere in Kombination mit zunehmenden Killerzellen, ein solches Verdachtszeichen sein, vorausgesetzt der Patient setzt sich nicht mit einem Virusinfekt auseinander oder leidet an einer anderweitigen (zusätzlichen) chronisch-entzündlichen Krankheit. In der Regel kann man jedoch weder das eine noch das andere ausschließen, so daß wir davon abraten, ein zelluläres Immunprofil zum Zweck einer Tumor- bzw. Rezidiv-Diagnose anzufordern.

Besonders gilt dieses für Einzelbefunde, bei denen z. B. beträchtlich erhöhte aktivierte T-Lymphozyten ins Auge fallen. Selbst wenn dafür aus klinischer Sicht nur – oder besser wahrscheinlich nur – die Tumorbelastung verantwortlich sein kann, gilt es zu bedenken, daß aktivierte T-Lymphozyten langlebig sind. Ein Patient, bei dem vor Wochen ein Tumor operativ entfernt wurde, wird – wenn der Tumor immunogen war – erwartungsgemäß über dem Normbereich liegende aktivierte T-Lymphozyten aufweisen. Immer wieder beobachtet man auch insbesondere beim Prostatakarzinom einen postoperativen Anstieg von NK-Zellen, wobei weder die klinische Nachsorgeuntersuchung noch der Tumormarker PSA einen Verdacht auf Rezidiv ergibt. Dieses läßt vermuten, daß es sich bei diesen Alterationen nur um eine immunologische Narbe handelt, also um das Abbild von Vorgängen, die unter der Tumorlast in Gang gesetzt wurden, jetzt aber nicht mehr induziert werden.

Befund WBB	Befund T-Zellen	Befund T-Helfer-Zellen/T-Suppressor-Zellen	Befund aktivierte T-Lymphozyten	Befund NK-Zellen	Befund CTL	Bewertung
rel. Lymphozytopenie; rel. Monozytose	leichtgradig vermindert oder grenzwertig	leicht verminderte Ratio	erhöht bis 18 %, meist Koaktivierung von TH und TS	überproportional um 20 bis 24 %	normal oder grenzwertig hoch	Initialreaktion, nicht ungünstig
abs. Lymphozytopenie, oft abs. Monozytose	vermindert	vermindert, Ratio meist subnormal	erhöht über 35 %	niedrig	variabel	prolongierte Tumor-Interaktion mit sekundärer Hypoergie, tw. noch umkehrbare immunlog. Verlustsituation
Leukozytose, ausgeprägte abs. Lymphozytopenie, aber Granulozytose und Monozytose	im Relativanteil unauffällig, abs. vermindert	Ratio variabel, TH abs. z.T. auch Ts vermindert	von hohem Niveau absinkend	niedrig	variabel	fulminanter Prozess, oft bei Lungen- und Lebermetastasierung, prognostisch ungünstig
sich nivellierende Lymphozytopenie, leicht erhöhte Monozyten	vermindert, im Verlauf jedoch ansteigend	variabel, aber höhere Absolutzahl der TH	dezent erhöht, aber absinkend	hoch	leicht erhöht	immunolog. Entlastung, oft postoperativ: Monozyten = Residualzeichen, NK-Zell-Anstieg: Reboundphänomen
unauffällig oder Lymphozytose	erhöht	normal oder erhöht	steiler Anstieg auf mehr als 30 %	fallend	erhöht, ansteigend	Rezidivprüfung angezeigt, Ausschluß einer interkurrenten Virusinfektion
dauerhafte Lymphozytopenie	Selektivdefizit	oft unfällige Ratio	niedrig	normal	hoch	Immuninsuffizienz, nicht-immunogene, metastasierende Tumoren

Tabelle 3: Bevorzugte Veränderungen im zellulären Immunprofil bei unterschiedlichem Tumorstatus

## Immuntherapien – welche Strategien lassen sich aus einem Immunprofil ableiten?

Weder die schon etablierten oder die in klinischen Studien erprobten spezifischen Immuntherapien noch die adjuvante unspezifische Immuntherapie kommen ohne die diagnostische Ermittlung des Ad-hoc-Zustandes aus. So wäre es z. B. unsinnig, das Herceptin, einen monoklonalen Antikörper gegen das HER-2/neu-Epitop, das in der adjuvanten Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Eingang gefunden hat, dann anzuwenden, wenn der Tumor solche Antigene überhaupt nicht exprimiert. Gleichermäßen würde es wenig Sinn machen oder sogar u.U. gefährlich sein, einen Patienten, dessen Immunsystem schon beträchtlich aktiviert ist und in Teilbereichen zelluläre Expansionen zeigt, mit unspezifischen Immunstimulanzien zu behandeln. Gefährlich deshalb, weil die iatrogene Immunstimulation auch zur Freisetzung solcher Zytokine führen kann, die das Wachstum eines residuellen Tumors fördern.

<b>ZELLULÄRES IMMUNPROFIL</b>				
				Datum: 11.09.2001
Analysen-Nr. :	623598			
Einsender :	XXXXXXXXXXXXXX			
Patient :	- männlich -			
Geb.-Datum :	- 64 Jahre alt -			
Diagnose :	Colonkarzinom, histol. tubuläres Adeno-Ca. pT3, pN1, Mo, Ro. Zustand nach Colektomie und Ileorektostomie. Z.n. adjuvanter Zytostase (Majo-Schema); Z.n. TUR bei Prostata-Adenom			
Präparationsmethode: VOLLBLUT				
	<b>Prozent</b>		<b>Normalbereiche</b>	<b>Absolutzahlen</b>
	% der Leukozyten	%	Zellen/ $\mu$ l	Zellen/ $\mu$ l
Thrombozyten	→		200000 - 300000	<b>258000</b>
Leukozyten	→		4000 - 10000	<b>6700</b>
Lymphozyten	<b>54 (+)</b>	20 - 35	1000 - 3600	<b>3620 (+)</b>
Monozyten	<b>5</b>	4 - 9	80 - 690	<b>340</b>
Granulozyten	<b>41 (-)</b>	58 - 72	2300 - 6900	<b>2750</b>
-----				
	% der Lymphozyten	%	Zellen/ $\mu$ l	Zellen/ $\mu$ l
T-Lymphozyten	<b>79 (+)</b>	60 - 75	700 - 2200	<b>2860 (+)</b>
B-Lymphozyten	<b>3 (-)</b>	7 - 15	80 - 450	<b>110</b>
Aktivierte T-Zellen	<b>30 (+)</b>	5 - 10	50 - 270	<b>1090 (+)</b>
T-Helfer-Zellen	<b>24 (-)</b>	40 - 50	400 - 1500	<b>870</b>
T-Suppressor-Zellen	<b>51 (+)</b>	27 - 37	290 - 1100	<b>1850 (+)</b>
Nat. Killer (NK)-Zellen	<b>15</b>	9 - 21	100 - 640	<b>540</b>
Zytotoxische T-Zellen	<b>18 (+)</b>	2 - 8	20 - 180	<b>650 (+)</b>
-----				
<b>Helfer / Suppressor-Verhältnis:</b>	<b>0,5 (-)</b>	(1,1 - 1,7)		

Abbildung 3: Beispiel eines zellulären Immunprofils. Invertierte CD4/CD8-Ratio wegen hoher CD8-Lymphozyten.

Warnen sollte man auch davor, den Blick auf das Analysenblatt alleine auf das Helfer: Suppressor-Verhältnis zu richten, da eine Verminderung der Verhältniszahl mehrdeutig ist: zum einen kann sie sich alleine oder vorwiegend in niedrigen CD4+ T-Helfer-Zellen begründen, zum anderen jedoch auch – u. U. ausschließlich – in erhöhten CD8+ Suppressor/zytotoxischen T-Zellen. Wenn, wie das Beispiel der *Abbildung 3* zeigt, gleichzeitig noch hohe Werte für NK-Zellen oder MHC-unrestringierte zytotoxische T-Zellen vorliegen, wird diese Konstellation keine Immunsuppression ausdrücken, sondern eine produktive Aktivierung und antitumorale Anpassungsreaktion, die zunächst aus immunbiologischer Sicht wünschenswert ist, aber keinesfalls einer immunmodulatorischen Einflußnahme bedarf. Es treten jedoch auch oft Konstellationen auf, welche eine immunstimulierende oder modulierende Therapie als erforderlich erscheinen lassen. Immer sind dabei auch die klinischen Verhältnisse mit zu berücksichtigen.

*Tabelle 4* gibt einige Beispiele für adjuvante Immuntherapien, die nach den Ergebnissen im zellulären Immunprofil als sinnvoll gewertet werden. Keine dieser Therapieformen (*Tabelle 5*) sollte jedoch den Anspruch erheben, Krebs heilen zu können.

Zelluläres Immunprofil	Klinische Situation	Denkbare Intervention	Zweck
Reduzierte H/S Ratio wegen niedriger oder verminderter T-Helfer-Zellen, verminderte CD25-Koexpression von T-Helfer-Zellen, niedrige B-Lymphozyten, normale oder geringgradig erhöhte aktivierte (HLA-DR+) T-Lymphozyten	Tumor im postoperativen Zustand oder Z.n. Chemotherapie und/oder Radiatio	Thymuspeptide (z. B. Prothymosin-alpha)	Immunmodulation, Restitution von T-Helfer-Zellen
Lymphopenie, verminderte T-Lymphozyten und niedriger T-Zell-Aktivierungsgrad, keine Expansion von NK-Zellen oder zytotoxischen T-Zellen	Metastasiertes oder inoperables Karzinom	Interleukin-2 und Interferon alpha bei Nierenzell-Ca., Melanom und Kaposi-Sarkom.  Milzpeptide, Lipopeptide (Bakterienlysate), GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor)	Immunstimulation und Vermehrung von T-Lymphozyten, Verstärkung der Antigenizität von Tumoren (IFN alpha)  Basale unspezifische Immunaktivierung Vermehrung bzw. Restitution dendritischer Zellen (GM-CSF)
Invertierte H/S-Ratio bei normaler oder tendenziell niedriger T-Helfer-Zellzahl, hohe und sehr hohe aktivierte T-Lymphozyten, erhöhte CD8+ T-Lymphozyten bei niedrigen NK-Zellen und niedrigen oder normalen zytotoxischen T-Zellen	Z.n. Op. eines Karzinoms, Rezidiv-Prophylaxe, Verhinderung einer Progression	Indomethacin oder Acetylsalizylsäure als Prostaglandin-Inhibitoren oder Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) zur Prostaglandin-Modulation  Cimetidin als Histamin-H2-Antagonist (z. B. bei Colonkarzinom), Vitamin C und andere Antioxidanzien, Acetylcystein	Abbau einer tumorassoziierten Immunsuppression/Hypoergie
Verminderte NK-Zellen und/oder verminderte aktivierte Killer-Zellen, normale, niedrige oder geringgradig erhöhte aktivierte T-Zellen, normale oder niedrige H/S-Ratio		Mistellektine MGN-3 (Extrakt aus Reiskleie) Selen-Supplementierung	Erhöhung der NK-Zell-vermittelten Protektion

*Tabelle 4: Konstellationen im zellulären Immunprofil und ihre therapeutischen Implikationen*



Adjuvante Immuntherapeutika	Zweck	Immunol. Indikatoren	Ziel
Rekombinante Zytokine Interleukin-2 Interferon-alpha	Immunaktivierung	Fehlende Aktivierungsmerkmale	Anstieg aktivierter Zellen
GM-CSF (z.B. Neupogen)	Verkürzung einer zytostasebedingten Myelosuppression; Regeneration von dendritischen Zellen	Granulozytopenie abnehmende Immunaktivierung	Myelopoese-Restoration Vermehrung von dendritischen Zellen
BCG	BCG-Instillation der Blase bei superfiziellm Blasen-Ca.		Unterstützung der lokalen Immunantwort
OK 432, Lipopeptide, Bakterienlysate	Triggerung einer T- und B-Zell-Antwort; Präaktivierung von Monozyten und von T- und B-Zellen	B-Zell-Defizite niedrige Aktivierung	Anstieg und Aktivierung der B-Lymphozyten. Anstieg T-Lymphozyten
Mistellektine	Direkte und immunologisch vermittelte Tumolyse	Vermind. T- und T-Helferzellen, niedrige NK-Zellen (ohne Hinweise auf Überaktivierung)	Anstieg NK-Zellen, Anstieg T-Zellen, transitor. Anstieg IL-2R, Abnahme der Relation CD3+DR+ zu CD3+ total
MGN-3	Erhöhung der NK-Zell-Aktivität, Anhebung von T- und B-Lymphozyten	Zu niedrige NK-Zell-Aktivität oder ausgeprägter NK-Zell-Mangel	Zunahme aktivierter Killer-Zellen
Antioxidative Vitamine: Vitamin C, E, A und β-Carotin	Zellschutz Entgiftung	Erhöhte T-Zell- und CD8+ Zell-Langzeitaktivierung, Monozytopenie Vit. A: Aktivierungsverlust	Abnahme langzeitakt. T-Zellen Normalisierung einer niedrigen Ratio
Faktor AF2	Zytostaseschutz	Leukopenie, T-Zellmangel (CTL)	Anstieg Leukozyten Anstieg CTL
Thymuspeptide	Immunmodulation	Invertierte Ratio, niedrige oder defiziente T-Zellen, insbes. zytostasebedingte T-Helfer-Zell-Defizite	Normalisierung, Restitution, Anstieg naiver Zellen (Immunlog. Reserve)
Mineralstoffe: Zink, Selen, Eisen	Regeneration, Modulation Zellschutz, Modulation Aktivierungsreserve	CD3+ und CD8+ Mangel NK-Zell-Mangel vermind. Aktivierung	Anhebung der CD8+ T NK-Anstieg akt. T-Anstieg
Proteolytische Enzyme	Antiinflammatorisch Deblockierung	Hohe Ratio + hohe B-+NK-Zell-Mangel	Deblockierung und NK-Zell-Wiederanstieg
Histamin-H2-Antagonisten (Cimetidin)	Aufhebung der suppressorischen Wirkung von Histamin	Hohe Suppressor-Zellen	Desinhibition
Acetylsalicylsäure (Aspirin)	Antiinflammatorisch, Hemmung von Prostaglandin E gegen sekundäre Hypoergien	markant erhöhte aktivierte T-Zellen + invertierte Ratio	Desinhibition, Abschwächung der sekundären Vermehrung von T-Suppressor-Zellen

Tabelle 5: Synopsis adjuvanter unspezifischer Immuntherapeutika

## THERAPIE-HINWEIS 1

### Weihrauch (*Boswellia*): Nachgewiesene Wirksamkeit bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen

Das Gummiharz des indischen Weihrauchbaums *Boswellia serrata* ist ein traditionelles Arzneimittel in der ayurvedischen Medizin, das in Indien seit 3000 Jahren für eine Reihe entzündlicher Krankheiten, wie zum Beispiel die rheumatoide Arthritis, angewandt wird. Die Wirkbestandteile dieses Harzes sind Boswelliasäuren. Diese Boswelliasäuren besitzen entzündungshemmende Eigenschaften, in dem sie die bei einer Vielzahl von chronischen entzündlichen Erkrankungen gesteigerte Leukotrienproduktion vermindern. Diese Verminderung wird über eine spezifische, konzentrationsabhängige und kompetitive Hemmung der 5-Lipoxygenase erreicht, einem Enzym, das in der Arachidonsäurekaskade das Schlüsselenzym für die Leukotrienbiosynthese (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) ist. Da eine gesteigerte Leukotrienproduktion bei Erkrankungen wie der Colitis ulcerosa, dem Morbus Crohn, dem Asthma bronchiale, der Schuppenflechte und den rheumatischen Erkrankungen als mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung der Entzündung angesehen wird, wurden schon viele Anstrengungen unternommen, eine Substanz mit selektiven 5-Lipoxygenase-Hemmeigenschaften zu entwickeln, was bisher nicht gelang, aber offenbar schon von der Natur bereitgehalten wurde.

In einigen klinischen Untersuchungen wurden nun Extrakte aus *Boswellia serrata* bei einer limitierten Anzahl von Patienten mit chronischer Polyarthritis eingesetzt. Die Ergebnisse sind vielversprechend, da 60–70 % der Fälle einen Rückgang der Schmerzen, der Schwellung und der Gelenksteifigkeit zeigten. Ähnliches scheint für die Behandlung der Colitis ulcerosa zu gelten, bei der in einer offenen Studie in Indien an 34 Patienten in 80 % der Fälle eine Remission auftrat. Außerdem wird berichtet, daß Extrakte aus *Boswellia serrata*-Harz bei Patienten mit Hirntumoren das peritumorale Hirnödem drastisch reduzieren kann.

Die Toxizität von Boswelliaharz ist gering. Nebenwirkungen (gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktion) wurden bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nur in geringem Umfang beschrieben.

Die therapeutischen Erwartungen an den Wirkstoff sind wohl gerade deshalb so hoch, weil man von fehlenden oder geringen unerwünschten Nebenwirkungen ausgehen kann und man ihn zusätzlich zur laufenden Therapie einsetzen kann. Mit der Besserung der Beschwerden wäre es denkbar, daß man z. B. Basistherapeutika wie Corticosteroide, aber auch Schmerzmittel mit ihren zum Teil erheblichen Nebenwirkungen, in der Dosis reduzieren kann. Allerdings sollte man nie andere Medikamente abrupt zugunsten von *Boswellia serrata* absetzen oder annehmen, daß die Einnahme von *Boswellia serrata* die Betreuung durch den Therapeuten ersetzt.

Im Rahmen von Einzelfallbeobachtungen konnte man mit einer Dosierung von 1200 mg (3 Tabletten) pro Tag bei Patienten mit chronischen entzündlichen Krankheiten deutliche Besserungen des Beschwerdebildes sehen. In der Therapiestudie an Patienten mit malignen Gliomen wurde die ausgeprägteste Reduktion des perifokalen Ödems unter einer Dosierung von dreimal täglich 1200 mg beobachtet, wobei auch nur diese (höchste) Dosierung mit einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik verknüpft war.

Über die Hemmwirkung auf die Leukotrienbiosynthese hinaus wurde in der Zwischenzeit beschrieben, daß Boswelliasäuren, allerdings in wesentlich höheren Konzentrationen, in vitro die Proliferation von Tumorzellen wie HL60, Glioblastomzellen und Melanomzellen hemmen.

#### Zusammensetzung und Verfügbarkeit

1 Tablette des Präparates Sallaki oder des identischen in einem Kanton der Schweiz zugelassenen Präparates mit dem Handelsnamen H15 enthält 400 mg Trockenextrakt *Boswellia serrata*. Beide Präparate sind in Deutschland bislang nicht zugelassen. Deshalb muß H15 über eine Apotheke entsprechend § 73 AMG aus dem Ausland bezogen werden. Es ist verschreibungspflichtig. Einzelverordnungen können über Internationale Apotheken, z. B. Internationale Apotheke Stuttgart, Kronprinzstraße 16/1, 70173 Stuttgart (Telefon: 0711-2247820) vorgenommen werden.

## THERAPIE-HINWEIS 2

### Cimetidin: Ein Immunmodulator in der adjuvanten Krebstherapie

Cimetidin ist ein selektiver Histamin-2 Rezeptor Antagonist, der zunehmend für die Behandlung immunsuppressiver Zustände interessant wird, nachdem entdeckt wurde, daß Suppressor-T-Lymphozyten Histamin (H2)-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche haben und gezeigt werden konnte, daß mit diesem Antagonisten die Wirkung von Suppressor-Zellen sowohl auf zellvermittelte als auch auf humoralvermittelte Immunreaktionen vermindert werden kann. Die Desinhibition führt zudem zum Anstieg von T-Helfer-Zellen und erhöht die NK-Zellaktivität. Untersuchungen wurden inzwischen bei verschiedenen Probanden und Patientengruppen durchgeführt, bei denen man eine suppressive immunologische Ausgangslage vermutete. So konnte gezeigt werden, daß Cimetidin z. B. den durch einen operativen Eingriff verursachten Defekt der mitogen-stimulierten Lymphoproliferation aufhob. Erste vorläufige Ergebnisse liegen auch zur Wirksamkeit von Cimetidin in der Therapie von Patienten mit Varizella zoster und mit Herpes simplex Infektionen vor, ebenso vielversprechend sind auch die bisherigen Daten zur Behandlung von Patienten mit mukokutaner Candidiasis und mit Hypogammaglobulinämie auf der Grundlage eines common variable immunodeficiency syndrome (CVID). Da nicht nur diese klinischen Zustände an eine Dysregulation des Immunsystems denken lassen, sondern sich solche von Suppressor-Zellen abhängigen Hypoergien auch bei Krebspatienten entwickeln, wurde nun eine randomisierte plazebo-kontrollierte Studie an Patienten mit kolorektalen Karzinomen vorgenommen, um zu prüfen, ob Patienten, die Cimetidin erhalten, eine höhere Überlebenszeit haben und ob sie mehr Lymphozyten im Tumorgebiet aufweisen. Die Einnahme von Cimetidin in einer Dosierung von 2 mal täglich 800 mg scheint tatsächlich einen Überlebensvorteil mit sich zu bringen, wenngleich für die ganze Gruppe nur ein Trend auszumachen war. Einen signifikanten Vorteil hatten jedoch jene Patienten, deren Tumor nicht mit einer Replikationsanomalie behaftet war. Wahrscheinlich ist, daß verschiedene Wirkungsmechanismen für den Überlebensvorteil sorgen. So gibt es erste Studien, die zeigen, daß Cimetidin auch in der Lage ist, die Adhäsion von Krebszellen an Gefäßendothelien zu verhindern, indem es die Expression von E-Selektin herunterreguliert, was im Endeffekt einer antimetastasierenden Wirkung entspricht.