

Bachelorarbeit

Das Immunsystem und mögliche Therapieansätze in der Tumorthherapie unter besonderer Berücksichtigung der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

eingereicht von
Josef Trattner

zur Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science
(BSc)

Medizinische Universität Graz
Institut für Pflegewissenschaft
Lehrveranstaltung / Interne

Unter der Anleitung von
Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Sabine Horn

Graz, 14.10.2016

Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 14.10.2016

Trattner Josef „eh“

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	IV
Zusammenfassung.....	V
Abstract.....	VI
1. Einleitung.....	1
2. Entstehung des Immunsystems	2
3. Abwehrmechanismen des Körpers.....	2
3.1. Äußere Schutzmechanismen	2
3.2. Innere Schutzmechanismen.....	3
3.2.1. Unspezifische Immunabwehr (Angeborene Immunabwehr)	4
3.2.1.1. Zelluläre Anteile der unspezifischen Immunabwehr	4
3.2.1.2. Humorale Anteile der unspezifischen Immunabwehr.....	6
3.2.2. Adaptive spezifische Immunabwehr.....	7
3.2.2.1. Zelluläre Anteile des adaptiven Immunsystems.....	7
3.2.2.2. Humorale Anteile des adaptiven Immunsystem.....	8
3.2.3. Wechselwirkung der spezifischen und angeborenen Immunabwehr ...	10
4. Lymphatische Organe	12
4.1. Zentrale lymphatische Organe und deren Aufgaben.....	12
4.2. Periphere lymphatische Organe und deren Aufgaben	13
5. Das Immunsystem in Bezug auf die Tumorbekämpfung.....	16
5.1 Wie sich der Tumor dem Immunsystem entzieht	17
5.2. Mechanismen des Organismus zur Tumorablewehr.....	18
5.3. Immunologische Tumortherapieansätze	19
5.3.1. Immunisierung	19
5.3.2. Aktive Immunisierung.....	20
5.3.3. Passive Immunisierung.....	21
5.3.4. Therapieansätze auf Basis der T-Zellen	21
5.3.5. Unterstützende Aktivierung des Immunsystems	22
5.3.6. Stammzelltransplantation.....	22
6. Antikörper.....	23
6.1. Allgemeines.....	23
6.2. Klonen von Antikörpern.....	24
6.3. Antikörper in der Krebstherapie.....	25

6.3.1. Mechanismen der Krebsbekämpfung durch Antikörper	26
7. Immun-Checkpoint-Inhibitoren, ein neuer Ansatz in der Krebstherapie	29
7.1. Welche Rolle spielt CTLA-4, PD1 / PD-L1	29
7.2. Prinzip von Checkpoint-Inhibitoren.....	29
7.3. In Bezug auf CTLA-4 und PD1 eingesetzte Substanzen.....	30
7.4. Nebenwirkungen bei Checkpoint Immun Therapien.....	31
7.4.1. Nebenwirkungen bei Ibilimumab	32
7.4.1.1. Behandlungsalgorithmen bei Ibilimumab nach Kähler & Hauschild	33
7.4.2. Nebenwirkungen bei Nivolumab und Pembrolizumab.....	35
7.5. Nebenwirkungsmanagement Fatigue.....	36
Diskussion	38
Literaturverzeichnis	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grundstruktur und Domänen von Antikörpern	10
Abbildung 2: Komponenten des Immunsystems und deren Zusammenwirken	11
Abbildung 3: Übersicht der Organe des Immunsystems	12
Abbildung 4: Ausschnitt dreier Lobuli aus dem Thymus	13
Abbildung 5: Lymphknoten	13
Abbildung 6: Leukozytenwanderung aus dem Blut durch das kubische Endothel	14
Abbildung 7: Milz	15
Abbildung 8: Mechanismen der immunologischen Tumorabwehr	19
Abbildung 9: Herstellung eines Tumorstimmungsantigens	19
Abbildung 10: Humanes Papillomvirus	20
Abbildung 11: Produktion monoklonaler Maus Antikörper	25
Abbildung 12: Humanisierung von Mausantikörpern	25
Abbildung 13: Therapeutische Ansätze mit Antikörpern gegen Krebszellen	27
Abbildung 14: Wirkmechanismus bei Checkpoint Rezeptoren	30
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf von irAE	32
Abbildung 16: Behandlungsalgorithmen a-d bei irAE	34
Abbildung 17: Gradeinteilung Fatigue gemäß CTCAE	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufbau des Immunsystems	3
Tabelle 3: Zugelassene monoklonale AK in der Krebstherapie	28

Zusammenfassung

Einleitung: Laut Statistik Austria (2016) waren in Österreich 2012 bei rund einem Viertel der Todesfälle, Krebserkrankungen der verschiedensten Tumorentitäten die Ursache. Neben den herkömmlichen Therapieformen kamen in den letzten Jahren vermehrt solche auf den Markt, welche am Immunsystem ansetzen. Dabei könnte der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren eine zentrale Rolle spielen. Dies stellt Pflegekräfte vor das Problem, ständig mit neuen Medikamenten und deren Nebenwirkungspotential konfrontiert zu werden und rechtzeitig auf Veränderungen im Verlauf der Krankheit reagieren zu müssen. Ein weiterer Fokus dieser Arbeit lag auf der Inzidenz von Nebenwirkungen beim Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren.

Methode: Die Literaturrecherche erfolgte in der Datenbank PubMed. Als Suchbegriffe wählte ich die Suchbegriffe Immuntherapie, Nebenwirkung, Krebs, Checkpoint und Pflege bzw. „immuntherapie, side effects, cancer, checkpoint und care. Die einzelnen Begriffe wurden mit den Operatoren AND, OR und NOT verbunden. Weiters wurde die Suchstrategie auf „5 Jahre“ und „Volltext“ eingegrenzt. Zudem erfolgte eine Handsuche in E-Journals und der Bibliothek der Medizinischen Universität sowie im freien Buchhandel.

Ergebnis: Es zeigte sich, dass es sich beim Immunsystem um ein in der Evolution gebildetstes, lernendes Abwehrsystem mit sehr komplexen Aufgaben handelt, welches in der Krebsabwehr eine große Rolle spielt. Dahingehend konnte die Forschung durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren vielversprechende Ansätze vorweisen. In Bezug auf die therapiebedingten Nebenwirkungen hat sich die Fatigue als häufigste Nebenwirkung herausgestellt.

Diskussion: Immunologische Therapieansätze, insbesondere der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren wecken große Hoffnungen für die Zukunft. Daraus resultiert jedoch das Erfordernis einer breiteren Wissensgrundlage des Betreuungsteams in Bezug auf mögliche Begleiterscheinungen. Eine Beschreibung des Zustandsbildes der Fatigue liefert Wissen über diese häufige Nebenwirkung. Zukünftige Pflegepersonen werden sich, um einen hohen Standard in der Versorgung aufrechterhalten zu können, zunehmend mit Nebenwirkungen befassen müssen.

Abstract

Introduction: According to Statistik Austria (2016), in 2012 approximately a quarter of all deaths could be attributed to various cancerous tumours. Alongside conventional forms of therapy, over recent years there has been an increase of therapies on the market that focus on the immune system. The use of checkpoint inhibitors could play a central role here. That presents a problem to nursing staff who are continuously confronted by new medications and their potential side effects and must react promptly to the changes in disease progression. This work also focuses on the incidence of side effects when using checkpoint inhibitors.

Method: A literature review was carried out on the PubMed database. I chose immunotherapy, side effects, cancer, checkpoint and care as my keywords. The individual terms were connected using the operators AND, OR and NOT. Furthermore, the search query was restricted to "5 years" and "full text". In addition, I undertook manual research using e-journals and the library at the Medical University as well as visited external bookstores.

Result: It became apparent that over the course of evolution the immune system has become an erudite, learning defence system with incredibly complex tasks that play a significant role in the protection against cancer. Therefore, researching the use of checkpoint inhibitors could lead to a promising approach. Regarding treatment-related side effects, fatigue has been noted as the most common one.

Discussion: Immunological therapy approaches, in particular the use of checkpoint inhibitors, raise high hopes for the future. However, the healthcare team needs a broad knowledge base concerning the possible side effects. A description of fatigue provides knowledge about this common side effect. Future healthcare workers will increasingly have to deal with these side effects to maintain a high standard of care.

1. Einleitung

Laut Statistik Austria (2016) waren in Österreich 2012 für rund ein Viertel der Todesfälle, Krebserkrankungen der verschiedensten Tumorentitäten verantwortlich. Die Behandlung dieser Erkrankungen erfolgt in der Regel durch Singletherapien oder Kombinationen im Sinne chirurgischer Verfahren, Chemotherapien, Strahlentherapie sowie Hormontherapien und sogenannte „target therapies“. Insbesondere Therapieformen, welche am Immunsystem ansetzen kamen in den letzten Jahren vermehrt auf den Markt. Dies stellt Pflegekräfte vor das Problem ständig mit neuen Medikamenten konfrontiert zu werden und entsprechend ihrer Wirkungsprinzipien die Patienten und Patientinnen betreuen, überwachen, begleiten und beobachten zu müssen, um rechtzeitig auf Veränderungen im Krankheitsverlauf reagieren zu können. Dies setzt ein vertieftes Wissen der Grundlagen voraus.

Ein wesentlicher Beweggrund mich mit dieser Thematik zu beschäftigen ist, dass Initiativen einzelner Fachorganisationen die Einführung der Cancer Nurse als zentralen Punkt ihrer Tätigkeit gewählt haben. Sie vertreten die Ansicht, dass neue Therapieformen immer spezieller und umfassender werden, ohne dass sich dies in der Grundausbildung zur diplomierten Gesundheits- und Krankenpflegeperson niederschlägt. In den nachfolgenden Kapiteln dieser Arbeit versuche ich die Antitumortherapien in Bezug auf die Immuntherapien und den daraus resultierenden Nebenwirkungen zu beleuchten, um folgende Fragestellung zu beantworten.

Wie ist das menschliche Immunsystem in seinen Grundzügen aufgebaut und welche pflegerischen Nebenwirkungen ergeben sich aus dem Therapieansatz "Checkpoint-Inhibitoren"?

Zu diesem Zweck erfolgte eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed. Als Suchbegriffe wählte ich die Suchbegriffe Immuntherapie, Nebenwirkung, Krebs, Checkpoint und Pflege bzw. „immuntherapie, side effects, cancer, checkpoint und care. Die einzelnen Begriffe wurden mit den Operatoren AND, OR und NOT verbunden. Weiterns wurde die Suchstrategie auf „5 Jahre“ und „Volltext“ eingegrenzt. Zudem erfolgte eine Handsuche in E-Journals und der Bibliothek der Medizinischen Universität sowie im freien Buchhandel.

2. Entstehung des Immunsystems

Die Entstehung des Immunsystems lässt sich sehr weit zurückverfolgen und begann vor ca. 500 bis 600 Millionen Jahren mit dem Auftreten der ersten Vielzeller. Sogenannte Defensinen (lösliche Proteine) und Fresszellen (Phagozyten) dienten diesen Lebewesen als Verteidigung gegen Viren, Bakterien, Pilzen und Toxinen. Neben diesen angeborenen Abwehrmechanismen entwickelte sich vor ca. 350 bis 400 Millionen Jahren zusätzlich das adaptive Immunsystem bei kiefertragenden Fischen. Es zeichnete sich durch die Fähigkeit aus sich Krankheitserreger zu merken und körpereigene bzw. körperfremde Strukturen zu unterscheiden (vgl. Kruse 2015: 2 f.).

3. Abwehrmechanismen des Körpers

Der Mensch ist im Laufe seines Lebens ständig mit Pathogenen wie Bakterien, Pilzen, Viren und anderen potentiell krankmachenden Noxen umgeben. Um nicht bei jedem Kontakt mit diesen Erregern eine Erkrankung zu durchlaufen hat der Mensch neben äußeren Schutzmechanismen eine Immunabwehr entwickelt.

Die Hauptaufgabe dieser Immunabwehr ist es, sich mit pathogenen Krankheitserregern (Viren, Bakterien, Pilze, Helminthen und Protozoen) und körperfremden Stoffen zu beschäftigen. Daneben spielt auch die Beseitigung toter und funktionsloser körpereigener Zellen sowie die Erkennung und Beseitigung entstehender Tumorzellen eine Rolle. Dies ist nur durch ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Immunzellen, Botenstoffen, spezifischer Antikörper sowie der Immunantwort aktivierender und unterdrückender Proteine möglich (Kruse 2015: 2 f.).

3.1. Äußere Schutzmechanismen

Erste Barrieren für Krankheitserreger stellen die Epithelien der Haut, des Urogenitaltraktes, des Magen-Darm-Traktes sowie des Respirationstraktes dar. Zudem wirken ebenso chemische oder physikalische Komponenten wie zum

Beispiel der Säuremantel der Haut, die reinigende Wirkung des Bronchialschleims, Lysozyme auf der Haut und in Schleimhäuten, die peristaltische Wirkung des Darms, der Harnflow im Sinne einer Spülwirkung oder das saure Sekret der Magenschleimhaut etc. an äußeren Schutzmechanismen mit. Somit werden bei der äußeren Abwehr die Eigenschaften „fremd“ von „selbst“ unterschieden. Alles was sich auf einer Körperoberfläche befindet wird als fremd identifiziert. Somit stellt auch die nach außen zugewandte Seite des Darms oder des Respirationstrakts, wenn auch eine schwer zu erreichende, äußere Oberfläche dar (vgl. Pries und Zakrzewicz 2013: 336 f.).

3.2. Innere Schutzmechanismen

Reichen äußere Schutzmechanismen nicht aus, werden das angeborene unspezifische als auch das erworbene spezifische Abwehrsystem aktiv. Beide besitzen sowohl eine zelluläre als auch humorale Komponente (vgl. Walzog und Fandrey 2014: 278). Werden Abwehrmechanismen durch Plasmaproteine ausgeübt, spricht man von humoralen Abwehrmechanismen. Erfolgt die Immunabwehr durch Zellen, so spricht man von zellulären Abwehrmechanismen (vgl. Pries und Zakrzewicz 2013: 336 f.).

Tabelle 1: Aufbau des Immunsystems (Kruse 2015: 7)

	Angeborene Immunität	Adaptive Immunität
Eigenschaften	Unspezifisch	Spezifisch
	Reagiert sofort	Reagiert verzögert
	Kein Gedächtnis	Gedächtnis, dadurch Immunität gegen Re-Infektion
	Reagiert bei Re-Infektion wie zuvor	Reagiert bei Re-Infektion schneller und stärker
Lösliche Komponenten	Lysozym	Antikörper
	Defensine	
	Akute-Phase-Proteine	
	Komplement	
	Interferone	
Zellen	Neutrophile Granulozyten	
	Basophile Granulozyten	T-Zellen
	Eosinophile Granulozyten	B-Zellen
	Dendritische Zellen	
	Monocyten/Makrophagen	
	Mastzellen	
	Natürliche Killerzellen	

3.2.1. Unspezifische Immunabwehr (Angeborene Immunabwehr)

Die unspezifische Immunabwehr oder auch angeborene Immunabwehr bildet sich bei Lebewesen schon sehr früh aus und ist gekennzeichnet durch ihre Fähigkeit, eindringende fremde Organismen, welche die äußeren Schutzmechanismen bereits passiert haben, als Fremdpotential zu erkennen und unmittelbar zu bekämpfen (vgl. Pries und Zakrzewicz 2013: 335 f.). Selbiges gilt, wenn Tumorzellen gesundes Gewebe verdrängen und dabei körpereigene Zellen verletzen (vgl. Kruse 2015: 5). Die Wirkung beginnt innerhalb weniger Minuten, besitzt aber keine Gedächtnisfunktion mit dem Effekt, dass jegliche „Neue Infektion“ mit demselben Erreger gleich gut oder gleich schlecht bekämpft wird (vgl. Pries und Zakrzewicz 2013: 335 f.).

3.2.1.1. Zelluläre Anteile der unspezifischen Immunabwehr

Die zellulären Bestandteile der unspezifischen Immunabwehr werden im Wesentlichen durch die Granulozyten, die Mastzellen der Schleimhäute und Bindegewebe, die Monozyten, die dendritischen Zellen sowie durch die Killerzellen gebildet (vgl. Kruse 2015: 5). Die Granulozyten werden weiter in neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten sowie basophile Granulozyten unterteilt. Sämtliche Granulozyten gelten als eine Form der Leukozyten und werden aus pluripotenten Stammzellen im Knochenmark gebildet, wo sie dann auf der Reifungsstufe eines Myelozyten weiter differenzieren (vgl. Wirth 2011: 548).

Die **neutrophilen Granulozyten** nehmen mit 55 - 75% den größten Anteil der weißen Blutkörperchen ein. Ihre Lebensdauer beträgt wenige Tage (vgl. Kruse 2015: 5). Ihre Wirkung beruht auf Sauerstoffradikalen und Enzymen (z.B. Lysozym) mit denen es ihnen möglich ist, Gewebsbestandteile, Fremdkörper und sich selbst aufzulösen (Eiter). Von sämtlichen neutrophilen Granulozyten findet man ca. 50% im Blutkreislauf. Der Rest haftet an Endothelzellen (vgl. Lang F. und Lang P. 2007: 32).

Die **eosinophilen Granulozyten** haben bei der Phagozytose die Aufgabe, körperfremdes und körpereigenes Material aufzunehmen. Ihr Anteil im Blut beträgt ca. 2 – 4 % (vgl. Kruse 2015: 5). Zudem spielen sie durch Freisetzung zytotoxischer

Substanzen eine entscheidende Rolle, Organismen wie zum Beispiel Wurmlarven abzutöten (vgl. Lang F. und Lang P. 2007: 32).

Basophile Granulozyten (0 - 1% der zirkulierenden Leukozyten) speichern Heparin und Histamin und sind somit maßgeblich an allergischen Reaktionen beteiligt.

Mastzellen der Schleimhäute und Bindegewebe arbeiten sehr eng mit den eosinophilen Granulozyten zusammen und sind ebenfalls an allergischen Reaktionen beteiligt. Sie zeichnen sich durch charakteristische zytoplasmatische Granula aus, deren Enzyme und Toxine bei Aktivierung auf den Erreger ausgeschüttet werden.

Eine weitere Rolle im zellulären Anteil der unspezifischen Immunabwehr stellen **Monozyten** dar. Ihr Anteil beträgt 7 – 10% der Leukozyten. Sie sind schon sehr früh in der Evolution entstanden, unterstützen die neutrophilen Granulozyten, reifen im Gewebe zu Makrophagen und erkennen mit ihren Mustererkennungsrezeptoren Pathogene.

Dendritische Zellen gehören ebenfalls zu den Phagozyten. Ihre Funktion ist jedoch eine Vermittlerfunktion zwischen angeborenen und adaptiven Immunsystem, indem sie den T-Lymphozyten das Vorliegen, Ort, Art und Stärke einer Infektion anzeigen. Zudem entscheiden sie welche Immunantwort aufgebaut wird und produzieren gemeinsam mit den Makrophagen Cytokine, welche wiederum zur Aktivierung bzw. Einwanderung weiterer Immunzellen führen.

Intrazellulär lebende Parasiten (Viren, Protozoen und einige Bakterien) sowie Tumorzellen werden vor allem durch die **natürlichen Killerzellen (NK-Zellen)** eliminiert. Eine NK-Zelle besitzt aktivierende oder hemmende Rezeptoren. Hemmende Rezeptoren binden an MHC-I-Klasse Moleküle, welche an allen kernhaltigen Körperzellen vorkommen. Binden sich aktivierende Rezeptoren der NK-Zelle an die Kohlenhydratoberfläche der Zielzelle, wird die NK-Zelle aktiviert und die Zielzelle getötet. Bestehen jedoch mehr Bindungen der hemmenden Rezeptoren, wird der Tötungsprozeß verhindert. Einige Tumorzellen, Viren und andere intrazellulär lebende Parasiten versuchen die MHC-I-Klasse Moleküle herunter zu regulieren, um den adaptiven Immunsystem zu entkommen. Dies macht sie jedoch sehr sensibel gegenüber NK-Zellen, da sich keine hemmenden Rezeptoren binden können. Letztlich hängt es von der Summe von Bindungen

aktivierender bzw. hemmender Rezeptoren ab, ob eine NK-Zelle einen Zelltod einleitet oder nicht. (vgl. Kruse 2015: 5 f.)

3.2.1.2. Humorale Anteile der unspezifischen Immunabwehr

Die humoralen Komponenten in Bezug auf die unspezifische Immunabwehr werden durch das Komplementsystem, Akut-Phase-Proteine, Lysozyme, Defensine, und Interferone gebildet (vgl. Kruse 2015: 7).

Das **Komplementsystem** setzt sich aus einer Vielzahl von nicht aktiven Proteinen in der extrazellulären Flüssigkeit und im Blutplasma zusammen. Diese Proteine werden aktiviert, sobald mikrobielle Keime oder an Oberflächen gebundene Antikörper vor Ort sind. Daraufhin formiert sich auf der Oberfläche des Pathogens ein Membranangriffskomplex, der zur Lyse der Zelle führt, indem sich in der Zellmembrane Poren bilden. Dabei entstandene Spaltprodukte locken zudem weitere Immunzellen an. Damit es zu keiner überschießenden Gewebsschädigung kommt, wird dieses System durch Komplementregulatorproteine kontrolliert (vgl. Kruse 2015: 6).

Die **Akute-Phase-Reaktion** ist eine unspezifische Immunreaktion, die bei größeren Gewebsschädigungen vorkommt. Durch Einsatz von Mediatoren, wie z.B. IL-1, IL-6, TNF-alpha etc, welche von Endothelzellen, Fibroblasten oder Entzündungszellen freigesetzt werden, kommt es, die Anwesenheit von Cortisol vorausgesetzt, zur Stimulation der Leberzellen. Daraufhin werden in der Leber weitere ca. 30 Akute-Phase-Proteine synthetisiert und die Konzentration derer steigt um das mehrere Hundertfache des Normalwertes. Akut-Phase-Proteine haben somit Anteil an der Lokalisierung von Entzündungen und Verhinderung deren Ausbreitung. Zusätzlich unterstützen sie das Immunsystem bei der Sanierung des Entzündungsherd (vgl. wikibooks 2015a).

Interferone werden unterteilt in Interferon-alpha, Interferon-beta sowie in Interferon-gamma. Es handelt sich dabei um Proteine oder Glykoproteine, welche eine antivirale, immunstimulierende sowie antitumorale Wirkung besitzen. Virenbefallene Monozyten oder Monozyten, welche Kontakt mit bösartigen Zellen hatten, bilden das Interferon-alpha. Die Bildungsstätte von Interferon-beta sind vor allem virusinfizierte Fibroblasten. Beide haben ihr Einsatzgebiet bei Virusinfektionen da sie zur Protein Synthese beitragen, welche in den betroffenen Zellen eine

Virusproteinsynthese hemmt bzw. den Abbau viraler RNA bewirkt. Damit einhergehend kommt es zur vermehrten Bildung von MHC-Klasse-I-Molekülen was eine bessere Angreifbarkeit durch T-Lymphozyten zur Folge hat. Zusätzlich aktiviert Interferon NK-Zellen (vgl. wikibooks 2015a).

3.2.2. Adaptive spezifische Immunabwehr

Im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem zeichnet sich das adaptive Immunsystem durch die Fähigkeit aus, sich gezielt auf einen Erreger einzustellen und zielgenau Abwehrmechanismen und molekulare Antikörper zu bilden. Diese spezifischen Antikörper bleiben nach einer Infektion in den Gedächtniszellen erhalten und können bei neuerlicher Erkrankung in kürzerer Zeit wieder zur Verfügung gestellt werden (vgl. wikibooks 2015a). Zum adaptiven Immunsystem gehören auf zellulärer Basis die T- und B-Lymphozyten. Die humorale Achse wird von Immunglobulinen / Antikörpern, welche in den B-Zellen produziert werden, wahrgenommen (vgl. Kruse 2015: 7).

3.2.2.1. Zelluläre Anteile des adaptiven Immunsystems

T-Lymphozyten entstehen im Knochenmark und wandern als Vorläuferzellen durch chemische Lockstoffe in den Thymus, wo sie zur T-Zelle reifen. Sie sind dem lymphoiden Ast des hämatopoetischen Stammbaums zuzuordnen (vgl. Kruse 2015: 7). Kommen immunologisch kompetente T- Lymphozyten mit einem Antigen in Kontakt, so wird diese Zelle aktiviert (Effektorzelle) und eine Abwehrreaktion ausgelöst. Die Effektorzellen lassen sich aufgrund ihrer Funktion in T-Killerzellen, T-Helferzellen und T-Supressorzellen unterteilen.

T-Helferzellen haben die Fähigkeit das fremde Material zu erkennen und diese Information an die B-Lymphozyten weiterzugeben, die ihrerseits spezifische Antikörper bilden. Des Weiteren werden durch Botenstoffe (Lymphokine) Makrophagen und Granulozyten aktiviert. T-Killerzellen hingegen haben die Fähigkeit, fremde Zellen, Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen anzugreifen und zu vernichten. T-Supressorzellen nehmen eine wichtige Schutzfunktion ein, indem sie eine überschießende Reaktion der T-Killerzellerzellen verhindern. Dies ist

besonders dann wichtig, wenn eine Immuntoleranz angestrebt wird (z.B. bei Transplantationen. Eine weitere wichtige Funktion der T-Lymphozyten ist die Ausbildung sog. Memory- Zellen. Kommt es im Laufe der Zeit einmal zu einer Antikörperbildung gegenüber einem Schadstoff, so wird diese Information gespeichert, um bei einem neuerlichen Kontakt mit dem selben Antigen zu einem späteren Zeitpunkt, oft Jahre später, sehr schnell mit Abwehrmaßnahmen gegen diesen Schadstoff vorzugehen (vgl. Wirth. 2001: 571 f.).

3.2.2.2. Humorale Anteile des adaptiven Immunsystem

B-Lymphozyten werden im Knochenmark gebildet und zeichnen sich für die humorale Schiene des adaptiven Systems verantwortlich. B-Zellen besitzen einen spezifischen B-Zell-Rezeptor (Immunglobuline des Klasse IgM). Kann die B-Zelle keinen funktionellen Antikörper auf der Oberfläche exprimieren, geht sie durch Apoptose zugrunde. Man spricht in diesem Fall von positiver Selektion. Binden sich B-Zellen im Knochenmark an körpereigene Strukturen, gehen sie schon an dieser Stelle zugrunde (negative Selektion). Es werden nur jene B-Zellen in den Blutkreislauf entlassen, die keine Selbst-Antigene erkennen (vgl. Kruse 2015: 9). Diese naiven B-Zellen tragen jetzt Antikörper wie IgM und IgD an der Oberfläche, welche aktiviert werden, sobald ein Antigen an den Antikörper bindet. Es kommt zur Proliferation von antikörperbildenden Blasten. Des Weiteren werden B-Zellen durch den Einfluss von T-Helferzellen zu IgG produzierenden Plasmazellen (vgl. Lang F. und Lang P. 2007: 36).

Antikörper oder Immunglobuline haben eine vermittelnde Rolle im humoralen adaptiven Immunsystem. Bei den Antikörpern handelt es sich um Plasmaproteine, die etwa 20% des gesamten Bluteiweißes ausmachen. Um sie sprachlich besser von anderen Plasmaproteinen unterscheiden zu können, spricht man von Immunglobulinen. Im Grunde werden 5 Antikörperklassen (Abbildung 1) unterschieden (IgA, IgM, IgG, IgD und IgE), welche in ihrer Grundstruktur folgenden Modell entsprechen. Das Ig-Modell hat die Form eines Ypsilon und besteht aus zwei leichten (Molekularmasse 25000 Dalton) und zwei schweren (Molekularmasse 50000 bis 70000 Dalton) Ketten, wobei die leichten und schweren Ketten jeweils identisch sind. Die leichten Ketten bestehen aus ca. 220 Aminosäuren, wobei die

schweren Ketten bis 550 Aminosäuren aufweisen. Die schweren Ketten sind sowohl für die Zugehörigkeit der einzelnen IG-Klassen, als auch für die Unterschiede zwischen den einzelnen Antikörperspezifitäten zuständig. Die Ketten werden durch kovalenten Disulfidbrücken und nichtkovalenten Kräften zusammengehalten (vgl. Kaufmann 2014: 21 - 25). Bei Antikörpern wird zudem zwischen einer variablen Region, (oberer Teil des Ypsilons), und der sogenannten konstanten Region (Bein des Ypsilons) unterschieden. Die variable Region, welche von Antikörper zu Antikörper unterschiedlich ist, passt nur zu einem bestimmten Epitop des Antigens und bindet sich nach dem Schlüssel Schloss-Prinzip an dieses. Hingegen ist die konstante Region des Antikörpers nicht variabel und kann als Baustein für alle Antikörper genutzt werden (vgl. Deutsches Krebsforschungszentrum 2015 a).

Die einzelnen Eigenschaften der Immunglobuline lassen sich wie folgt beschreiben.

Immunglobuline G (Antikörper der Klasse IgG) sind mit einem Gesamtanteil von ca. 75% die wichtigsten Antikörper. Sie kommen sowohl im Serum als auch in Körperflüssigkeiten vor. Immunglobuline der IgG Klasse enthalten die typischen Antikörper der Sekundärantwort (vgl. Little 2015: 21). IgG Antikörper werden zudem in IgG 1 bis IgG 4 weiter unterschieden (vgl. Strasser-Fuchs 2007: 44).

Immunglobuline M (IgM) bestehen aus 5 identischen Untereinheiten und haben eine fünfstrahlige Symmetrie welche über Disulfidbrücken (J-Kette) miteinander verbunden sind. IgM machen ca. 10% der gesamten Immunglobuline aus, haben kein immunologisches Gedächtnis und sind in erster Linie bei der Primärantwort von Bedeutung.

Immunglobuline A (IgA) können als Monomer, Dimer oder Polymer vorkommen und machen ca. 15% der gesamten Immunglobuline aus. Ein IgA Dimer ist durch eine J-Kette miteinander verbunden. IgA kommen zwar auch im Serum vor, doch von größerer Bedeutung ist das sekretorische IgA, welches in Form eines Dimers vor allem in externen Körperflüssigkeiten wie z.B. Tracheal-, Bronchial-, Urogenitalschleim, Milch, Kolostrum enthalten ist.

Immunglobuline D (IgD) ist ein Monomer und nimmt nur einen Anteil von ca. 1% der Gesamtserumimmunglobuline ein. Seine Aufgabe ist es bei ruhenden B-Zellen als Antigenrezeptor zu fungieren.

Immunglobuline E (IgE) sind ebenfalls Monomere und machen im Serum nur einen verschwindend kleinen Teil aus. Das Fc-Stück des Antikörpers bindet sich sehr gut an basophile und eosinophile Granulozyten sowie an Mastzellen und funktioniert

dort als Antigenrezeptor. Somit liegt das IgE meist zellgebunden vor. Vor allem bei anaphylaktischen Reaktionen und der Infektionsabwehr von pathogenen Würmern spielt das IgE eine wichtige Rolle (vgl. Kaufmann 2014: 21 - 25). Die Halbwertszeiten der einzelnen Immunglobuline im Blut ist sehr unterschiedlich. IgG haben eine Halbwertszeit von 20-25 Tagen, IgD von 2-8 Tagen, IgA von 6 Tagen, gefolgt von IgM mit 5 Tagen und IgE mit 1 bis 5 Tagen (vgl. Little 2015: 21).

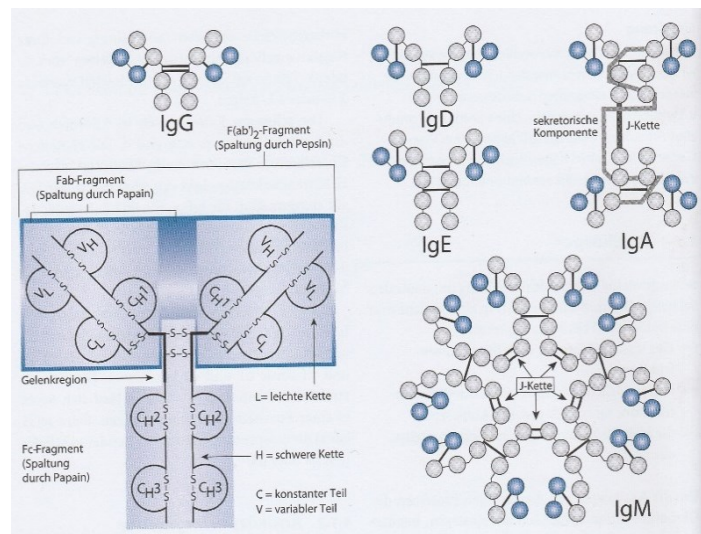


Abbildung 1: Grundstruktur und Domänen von Antikörpern (Kaufmann 2014: 22)

3.2.3. Wechselwirkung der spezifischen und angeborenen Immunabwehr

Eine gezielte Abwehr von Krankheitserregern ist nur möglich, wenn die angeborene Immunabwehr von der adaptiven Immunabwehr unterstützt wird. Wechselwirkend wird die erworbene Immunität von der angeborenen Immunabwehr gesteuert (Abbildung 2) indem sie durch Einordnung des Erregertyps das adaptive System entsprechend instruiert. Erregerzellen werden durch die angeborene Immunität nach speziellen Mustern von Erregerbausteinen abgetastet und an das adaptive Immunsystem weitergeleitet, welches so eine geeignete Immunreaktion aufbauen kann. So können zum Beispiel sehr zielgerichtet zytologische T-Lymphozyten zur Abwehr von Virusinfektionen oder Helfer-T-Lymphozyten, welche wiederum B-Lymphozyten aktivieren, bei bakteriellen Erregern aktiv werden. Weiters beeinflussen Helfer-T-Lymphozyten durch die Aktivierung und Anlockung von neutrophilen Granulozyten die Abwehr von Eitererregern. Helfer-T-Lymphozyten die Makrophagen aktivieren, tragen zur Abwehr von Tuberkuloseerregern bei. Die Aktivierung von Immunmechanismen geht aber nicht isoliert von statten, vielmehr wird ein ganzes Abwehrarsenal in Gang gesetzt, welches von einem Immunmechanismus dominiert und von den anderen unterstützt wird. So greift auch

das adaptive Immunsystem auf das angeborene Immunsystem zurück, wenn es darum geht, z.B. durch Antikörper das Komplementsystem oder eosinophile bzw. basophile Granulozyten zu stimulieren (vgl. Kaufmann 2014: 4).

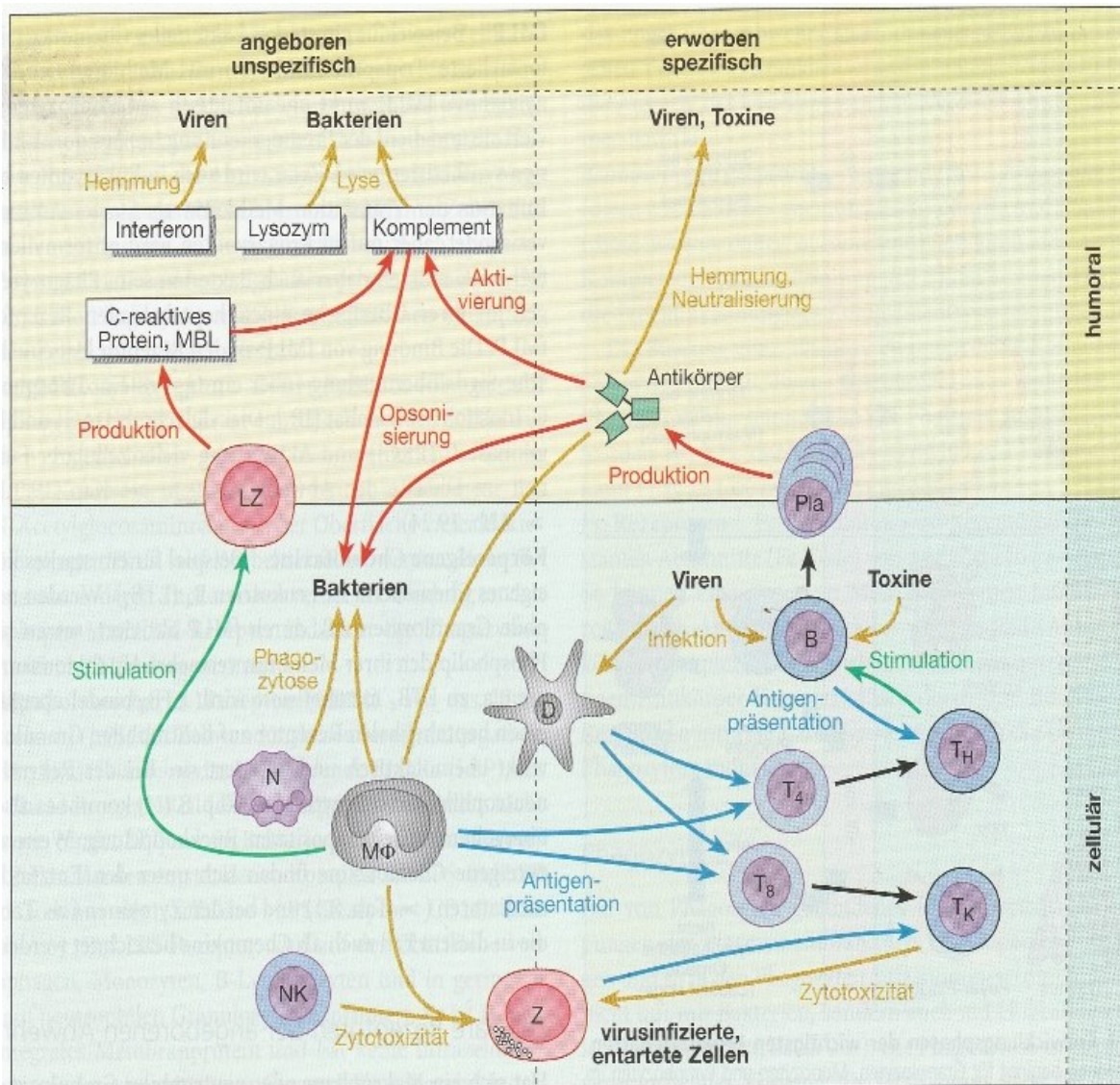


Abbildung 2: Komponenten des Immunsystems und deren Zusammenwirken. LZ = Leberzelle, N = neutrophiler Granulozyt, Mφ = Makrophage, NK = natürliche Killerzelle, Z = infizierte oder entartete Körperzelle, D = dendritische Zelle T₄ und T₈ = reife / naive T-Lymphozyten die das Antigen CD 4 bzw. CD8 auf ihrer Oberfläche exprimieren, T_H = T-Helferzelle, T_K = zytotoxische Killerzelle, B = B-Lymphozyt, Pla = Plasmazelle, MBL = mannannbindendes Lektin. (Pries und Zakrzewicz 2013: 337)

4. Lymphatische Organe

Wie in den vorangegangenen Kapiteln ersichtlich, spielen die Leukozyten bei der Immunabwehr eine große Rolle. Leukozyten machen den Körper immun, indem sie im Blut zirkulieren oder als Wachposten ins Gewebe einwandern, Wunden reparieren und beim Eindringlingen von Pathogenen Alarm schlagen und abwehren. Um all diesen Aufgaben gerecht zu werden, müssen Leukozyten auf ihre Aufgabe vorbereitet und organisiert werden. Dies vollzieht sich vor allem in den zentralen (primäre) lymphatischen Organen und den sekundären (peripheren) lymphatischen Geweben (Abbildung 3). Zu den primären lymphatischen Organen zählen beim Menschen das Knochenmark, der Thymus sowie die

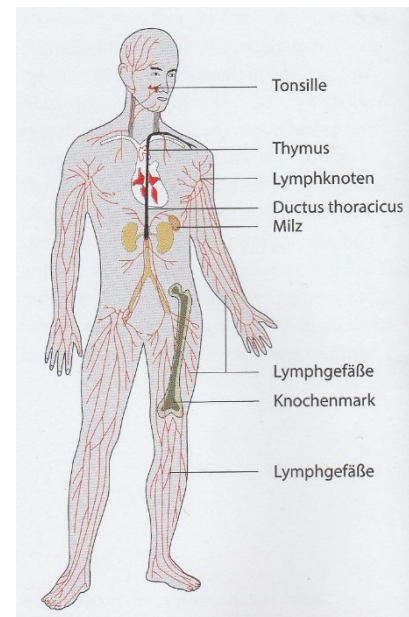


Abbildung 3: Übersicht der Organe des Immunsystems (Kaufmann 2014: 14)

Leber beim Fetus. Die Milz, die Lymphknoten, die lymphatischen Gewebe der Schleimhäute, die Tonsillen des Rachens, die Peyer-Plaques und der Blinddarm werden hingegen zu den peripheren lymphatischen Geweben gezählt (vgl. Kruse 2015: 16).

4.1. Zentrale lymphatische Organe und deren Aufgaben

Das **Knochenmark** gilt als Bildungsstätte aller Immunzellen und des Blutes. Sie alle entstehen aus den pluripotenten Stammzellen, wobei ausgenommen der T-Lymphozyten, alle ihre Entwicklung an diesem Ort vollenden (vgl. Kruse 2015: 16). Im **Thymus** werden die T-Lymphozyten zu immunkompetenten Zellen erzogen. (Abbildung 4) Der Thymus ist ein mit einer Bindegewebskapsel umgebenes Organ, welches sich in seinem Inneren in Lobuli und Folikel gliedert. In den Lobuli kann man Kortex und Medulla unterscheiden. Sämtliche T-Lymphozyten, von den T-Vorläuferzellen bis hin zur reifen T-Zelle, welche sich im Thymus befinden, werden auch Thymozyten genannt. Die T-Vorläuferzellen begeben sich vom Knochenmark über Blut in die kortikalen Anteile des Thymus, wo sie sich

vermehren, bevor sie in der Medulla weiter ausdifferenzieren. Nur ca. 10% verlassen den Thymus wieder als immunkompetente T-Lymphozyten mit der Fähigkeit, Antikörper zu erkennen. Der Rest stirbt ab. Der entscheidende Schritt bei der Ausformung des T-Zell-Erkennungsrepertoires vollzieht sich durch die Einbettung der Thymozyten in einem dichten Netz aus Epithelzellen, dem dendritische Zellen aufliegen. Diese exprimieren Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes.

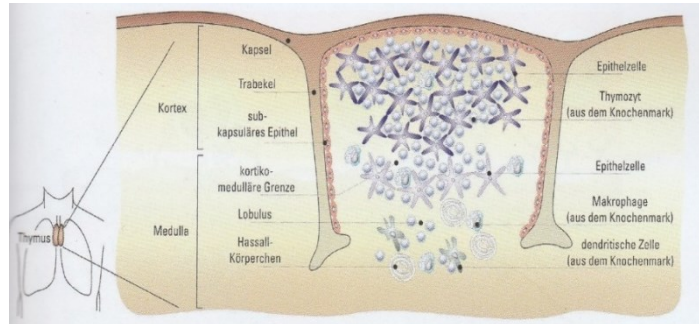


Abbildung 4: Ausschnitt dreier Lobuli aus dem Thymus (Kaufmann 2014: 15)

Diese exprimieren Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes.

Die **Bursa Fabricii** zählt ebenfalls zu den zentral lymphatischen Organen und dient der B-Zell-Differenzierung bei Vögeln. Der Terminus B-Lymphozyten leitet sich von diesem Organ ab, wobei es bei Menschen nicht vorhanden ist. Anstelle der Bursa Fabricii tritt beim Menschen das Bursaäquivalent, zu dem beim Fetus die Leber, sowie das Knochenmark beim Erwachsenen zählen. Es ist neben der Hämatopoese für die B-Zell-Differenzierung verantwortlich (vgl. Kaufmann 2014: 14 f.).

4.2. Periphere lymphatische Organe und deren Aufgaben

Lymphknoten findet man in Gruppen angeordnet an den verschiedensten Stellen des menschlichen Körpers. Sie entsprechen in Form und Größe einer Bohne und haben für den entsprechenden Körperteil in dem sie vorkommen, eine Drainageaufgabe. Sie sind ebenso für die Auslösung der spezifischen Immunantwort jener Antigene zuständig, die im entsprechenden Versorgungsbereich eingedrungen sind. Nach außen sind die Lymphknoten durch eine Kapsel begrenzt

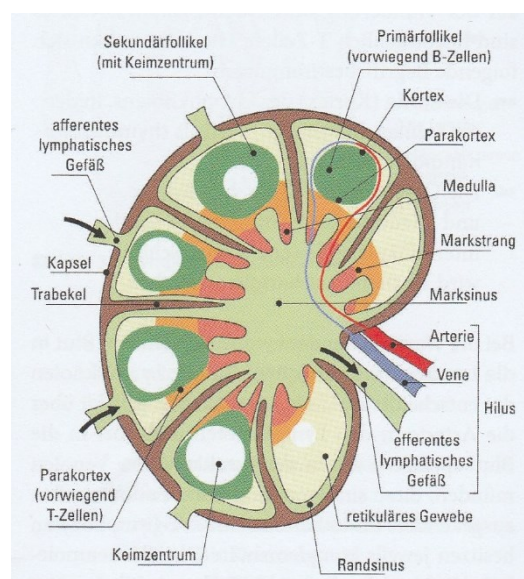


Abbildung 5: Lymphknoten (Kaufmann 2014: 15)

von der, ähnlich wie beim Thymus, Trabekel radiär ins Innere reichen. Antigene, die meist von dendritische Zellen im Gewebe aufgenommen werden, werden aktiv via eine große Zahl afferenter Lymphgefäße in die Lymphknoten transportiert. Im Hilusbereich des Lymphknotens befindet sich das efferente Lymphgefäß sowie die versorgenden Blutgefäße. Das Innere der Lymphknoten besteht aus einem Netz von Retikulumzellen und dient der Einbettung zahlreicher Lymphozyten. In den kortikalen Primärfollikeln findet man B-Lymphozyten, die sich nach einem Antigenreiz zu Sekundärfollikel ausbilden. Das sich im Sekundärfollikel ausbildende Keimzentrum kann dabei bis über den Parakortex hinaus zur Medulla reichen wo antigenstimulierende B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen differenzieren. Die Lymphknoten spielen auch bei der Wanderung der Lymphozyten eine entscheidende Rolle. Die postkapillären Venolen der Lymphknoten sind mit kubischen Endothelzellen ausgekleidet, welche mit den Lymphozyten komplementäre Oberflächen-moleküle besitzen. Durch die Interaktion dieser Zelltypen durchwandern die Lymphozyten das Endothel und gelangen in die Lymphe (Abbildung 6)

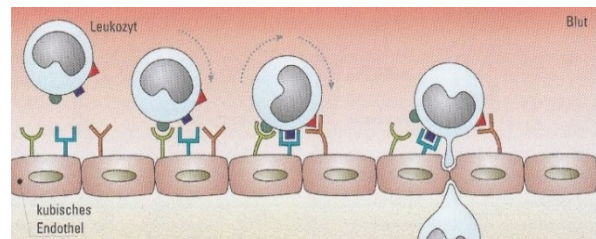


Abbildung 6: Leukozytenwanderung aus dem Blut durch das kubische Endothel (Kaufmann 2014: 16)

Die Leukozyten hingegen gelangen aus dem Gewebe über die efferenten lymphatischen Gefäße direkt in die Lymphknoten. Gelangt ein Antigen in den Lymphknoten, wird es in der tiefen Rinde von dendritischen Zellen abgefangen, verdaut und aufbereitet und in geeigneter Form den Lymphozyten präsentiert, wobei die Aufnahme des Antigens durch dendritische Zellen meist schon am Ort der Einlagerung im Körper von statten geht. In der Folge entstehen antigenspezifische T-Zellen und Antikörper. Die gerichtete Wanderung zwischen Gewebe und Lymphknoten der dendritischen Zellen und Lymphozyten wird dabei durch Botenstoffe, sogenannte Chemokine gesteuert (vgl. Kaufmann 2014:15 f.).

Das **diffuse lymphatische Gewebe** zählt ebenso zu den peripheren lymphatischen Organen und kommt überall dort vor, wo der Organismus den Mikroorganismen besonders ausgesetzt ist. Es handelt sich dabei um eine Anhäufung eines geringgradig organisierten Lymphgewebes welches vor allem im den Tonsillen, des Blinddarms und den Peyer-Plaques im Dünndarm vorkommt. Im diffusen

lymphatischen Gewebe werden vor allem Antikörper der Klasse IgA produziert (vgl. Kaufmann 2014: 16).

Die **Milz** (Abbildung 7) ist ein weiteres peripheres lymphatisches Organ mit der Aufgabe, Antigene im Blutkreislauf abzufangen. Sie ist durch eine Kapsel nach außen begrenzt, von der Trabekel nach medial ziehen und gliedert sich in eine rote und weiße Pulpa sowie in periarterielle Lymphozytenscheiden (PALS). In der roten Pulpa dominieren die namensgebenden Erythrozyten.

Die weiße Pulpa nimmt etwa zwanzig Prozent des Milzgewebes ein und ist vorwiegend rund um die Arteriolen lokalisiert. In ihr dominieren die Leukozyten. Zusätzlich zu den Lymphozyten findet man hier auch Makrophagen und dendritische Zellen, welche für die Antigenverarbeitung und Antigenpräsentation verantwortlich sind. Die PALS stellen eine Ansammlung von T-Lymphozyten um verzweigte Arteriolen dar, wogegen B-Lymphozyten vorwiegend in den an den PALS angrenzenden Follikel zu finden sind. Die in den Follikel vorkommenden B-Lymphozyten lassen sich je nach Stimulationsstand wiederum in unstimulierte Primärfollikel, ohne Keimzentrum und antigenstimulierende Sekundärfollikel mit Keimzentrum unterscheiden. Sowohl die PALS als auch die Follikel sind durch eine Marginalzone umgeben (Kaufmann 2014: 17).

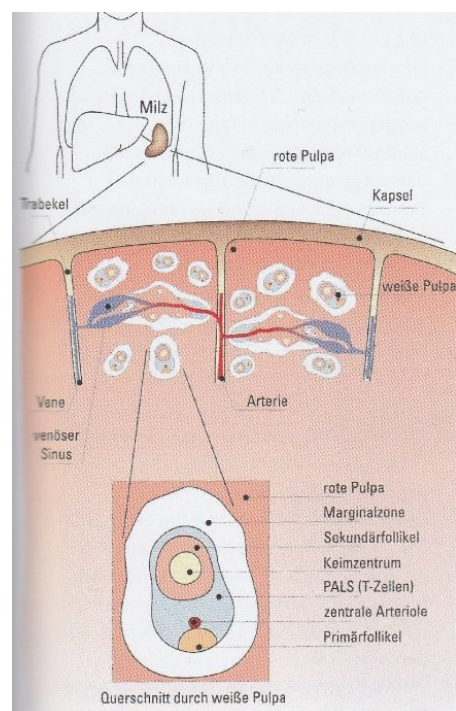


Abbildung 7: Milz (Kaufmann 2014: 17)

5. Das Immunsystem in Bezug auf die Tumorbekämpfung

Der Körper besitzt einige Mechanismen, um eine Krebsentstehung durch Verhinderung von Mutationen oder der Reparatur von geschädigter DNA, abzuwenden. Zusätzlich überwacht das Immunsystem eine etwaige Tumorentstehung. In jenen Fällen, in denen es Krebszellen gelingt, sich all diesen Mechanismen zu entziehen kann sich ein Krebs manifestieren und muss aktiv durch verschiedene Ansätze behandelt werden (vgl. Haase 2015:168).

Die häufigsten Methoden gegen Krebs vorzugehen sind derzeit die Chemotherapie, die Bestrahlung sowie die chirurgische Entfernung des Tumors. Diese Therapieansätze werden auch häufig miteinander kombiniert. Haben sich Tumore bereits weit ausgebreitet oder metastasiert bzw. sind sie chirurgisch nicht entfernbar, ist oft die Chemotherapie das Mittel der Wahl. Bei ihr handelt es sich um eine Mischung verschiedener Chemikalien mit dem Ziel, möglichst viele Krebszellen in der Teilungsphase abzutöten. Da diese Therapieform leider nicht nur auf Krebszellen toxisch wirkt, sondern auf alle schnell wachsenden Zellen im Organismus, ist eine Chemotherapie meist von einer hohen Nebenwirkungsrate begleitet. Zudem wird auch die Blutbildung stark beeinträchtigt, was wiederum negative Nachwirkungen in Bezug auf die Immunlage der Patienten und Patientinnen nach sich zieht. Somit versucht die Krebsforschung Medikamente zu entwickeln, die die Krebszelle als Solche erkennen und gezielt auf deren Merkmale wirken, ohne dabei den Rest des Organismus zu sehr zu schaden. Ein Beispiel in diesem Zusammenhang ist die Entdeckung des Philadelphia Chromosoms, welches bei über neunzig Prozent der Patienten und Patientinnen mit chronisch myeloischer Leukämie zu finden ist. Es ist für die unkontrollierte Aktivität der Tyrosinkinase ABL und somit für die übermäßigen Vermehrung der weißen Blutkörperchen verantwortlich. Durch die Entdeckung des Wirkstoffes Imatinib wurde es möglich, die ABL-Tyrosinkinase zu hemmen und CML-Patienten zu heilen. Ein weiterer Ansatz ist die Herstellung von Antikörpern, die spezifischen Merkmale auf einer Krebszelle erkennen und direkt gegen sie wirken (vgl. Little 2015: 70 f.). Bei einigen Subgruppen von Tumorerkrankungen hat sich der Einsatz von Hormontherapien, die z.B. als Antihormone am Hormonrezeptor der Krebszellen eingesetzt werden, als wirksam erwiesen (vgl. Leischner 2014: 97). Darüber hinaus gibt es die Erkenntnis, dass Patienten mit einer immunsupprimierenden Erkrankung

wie z.B. HIV oder Patienten nach einer Organtransplantation, eine erhöhte Krebsrate aufweisen. Daraus ergibt sich der Schluss, dass ein nicht beeinträchtigt Immunsystem, die Entstehung und Verbreitung mehrerer Krebsarten verhindern kann (vgl. Little 2015: 10).

5.1 Wie sich der Tumor dem Immunsystem entzieht

Eine Krebszelle stellt zwar eine Mutation einer Körperzelle dar, ist aber der Ursprungszelle insbesondere ihrer Antigenpräsentation so ähnlich, dass sie vom Immunsystem nicht als „Fremd“ sondern als „Eigen“ angesehen wird (vgl. Haase 2015: 168). Des Weiteren sind Krebszellen genetisch instabil und können sich jederzeit ändern, was zur Folge hat, dass Veränderungen wieder verschwinden und andere dazukommen können. Dies kann bis zum Verlust der Signalfähigkeit an das Immunsystem, die Zelle zu vernichten, führen. Alle diese Veränderungen finden auch nicht nach einem bestimmten Programm, sondern nach dem Zufälligkeitsprinzip statt, wobei man diese Entwicklung in drei Phasen unterteilen kann. In der ersten Phase der sogenannten **Eliminierungsphase** wird die Krebszelle durch eine mögliche auffällige Antigenpräsentation vom Immunsystem erkannt und zerstört. In der zweiten Phase, dem **Immun Editing** gehen immer mehr „Fremdeigenschaften“ der Krebszelle verloren und das Immunsystem ist nicht mehr in der Lage alle Krebszellen zu beseitigen. Die „Überlebenden Krebszellen“ teilen sich weiter und vermehren sich, ohne durch das Immunsystem entdeckt zu werden. Irgendwann haben sich die Krebszellen so verändert und sich der Aufmerksamkeit des Immunsystems entzogen, dass der Tumor ungehindert wachsen kann. Man spricht von der Entkommens-Phase oder „**Immun Escape**“. Diese Phase kann sich in vielfältiger Weise präsentieren. So tragen Krebszellen keine tumortypischen Erkennungszeichen mehr oder weisen durch die zufällige Veränderung an ihrer Oberfläche Merkmale von z.B. Leukozyten auf. Somit können sie getarnt als „Weiße Blutkörperchen“ existieren und sich weiter teilen. Auch die Manipulation oder Schwächung des Immunsystems ist eine Möglichkeit, dem Immunsystem zu entkommen. Krebszellen können zum Beispiel die Aktivität von T-Zellen abschwächen, die Reifung dendritischer Zellen verhindern, die Mobilisierung regulatorischer T-Zellen veranlassen. Oder bei der Vermehrung von unreifen

Knochenmarkszellen mitwirken. Diese Suppressorzellen können wiederum die Aktivität von T-Zellen herabsetzen. Unter diesen Gesichtspunkten ist Krebs nicht auf einen Immundefekt zurückzuführen, wenn auch ein solcher für die Krebsentstehung förderlich ist (vgl. Deutsches Krebsforschungszentrum, 2015a).

5.2. Mechanismen des Organismus zur Tumorabwehr

Bei sämtlichen immunologischen Therapieansätzen ist es wesentlich, dass ein Organismus die sogenannte Selbst-Toleranz überwindet und eine entartete Zelle als körperfremd assoziiert. Dies basiert darauf, dass Tumorzellen auf ihrer Oberfläche Antigene präsentieren welche vom Immunsystem wahrgenommen werden und so die Abwehrreaktion auslösen. Unter diesem Blickwinkel werden grundsätzlich zwei Arten von Antigenen unterschieden. Zum einen sind dies die **tumorassoziierten Antigene (TAA)** die in ihrer Struktur auch auf gesunden Zellen vorkommen, jedoch in einer höheren Zahl auf Tumorzellen exprimiert werden. Dennoch sind dies „Selbst Antigene“ und unterliegen somit oft der Selbst-Toleranz. Bei der zweiten Gruppe, den **tumorspezifischen Antigenen (TSA)** handelt es sich um Antigene, die entweder aus onkogenen Viren oder mutierten Selbst-Antigenen bestehen und somit nicht der Selbst-Toleranz unterliegen. Wird nun eine Zelle als körperfremd identifiziert, kommen folgende Mechanismen in Gang.

Cytotoxische T-Lymphozyten (CTL) erkennen und vernichten die Tumorzelle, wenn sie auf der Zelloberfläche einen Komplex erkennen der aus **MHC-I-Molekülen** und dem entsprechenden Tumorantigen besteht. Es kommt zur Degranulation und Apoptose der Tumorzelle. Ebenso, wenn auch in einem geringeren Maße, wirken T-Helferzellen und die Antikörperproduktion von B-Zellen bei der Tumorbekämpfung mit. NK-Zellen und Makrophagen erkennen über den Rezeptor **CD 16**, die an die Oberfläche von Tumorzellen gebundene Antikörper, was zu einem Angriff auf die entsprechende Zelle führt. Man spricht von ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Es kommt zu einer komplementvermittelnden Lyse der Tumorzelle. NK-Zellen spielen vor allem auch deshalb eine wichtige Rolle, da Tumorzellen die Antigenpräsentation auf ihrer Oberfläche herunterregulieren, um den CTL's zu entgehen. Diese verminderte Expression

(missing self) der MHC-Moleküle der Klasse I. wird aber von den NK-Zellen erkannt, die sodann zum Angriff auf diese Zellen aktiviert werden.

Die malignen Transformationen von Tumorzellen haben zur Folge, dass zudem **MICA** (major histocompatibility complex class I chain related A) auf der Zelloberfläche hochreguliert wird. MICA stellt einen Liganden für NKG2D, einen aktivierenden Rezeptor für NK-Zellen dar (vgl. Haase 2015: 168 f.).

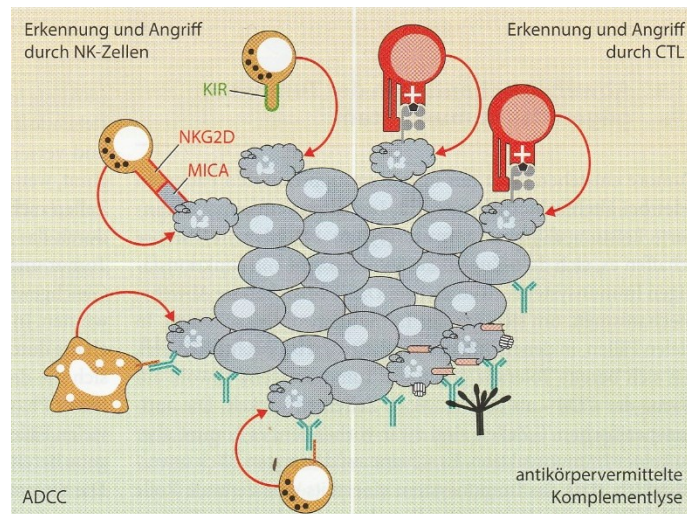


Abbildung 8: Mechanismen der immunologischen Tumorumgebung (Haase 2015: 169)

5.3. Immunologische Tumorthera­pieansätze

5.3.1. Immunisierung

Bei der Immunisierung gegen Tumore besteht die Schwierigkeit, dass bereits eine bestehende Toleranz gegen Antigene vorliegt die gebrochen werden muss. Tumorassoziierte Antigene werden dabei als Protein- oder DNA-Vakzine verabreicht. Zudem können virale Vektoren in ein Tumorantigen eingebaut werden. Diese infizieren Epithelzellen, und gehen teilweise zu Grunde. Diese Überreste werden gemeinsam mit den PAMP's (Pathogen-associated- molecular-patterns) von den APC (Antigen-presenting cell), (meist dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Lymphozyten) aufgenommen und präsentiert. Diese Infektion bedingt eine Immunantwort bei der auch Lymphozyten aktiviert werden, die sich gegen Tumorantigene richten. Es besteht auch die Möglichkeit, das Antigen innerhalb von APC zu verabreichen, indem man aus

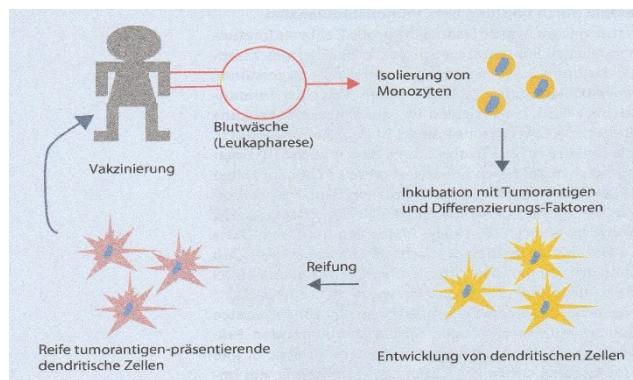


Abbildung 9: Herstellung eines Tumorumvaksims mit beladenen dendritischen Zellen (Little 2015: 14)

Monozyten des Patienten dendritische Zellen reifen lässt, mit dem Antigen beladet und als autologes Transplantat zurückgibt. Zudem werden in weiterer Folge die APC durch eine Behandlung mit inflammatorischen Cytokinen behandelt, um eine effektive Immunisierung zu erreichen. Insgesamt werden diese Therapiemöglichkeiten eher wenig angewendet, da sie einerseits sehr teuer in der Herstellung und andererseits hinter den Erfolgserwartungen zurückgeblieben sind (vgl. Haase 2015: 172). Eine Ausnahme stellt in diesem Zusammenhang die Vakzinierung gegen das fortgeschrittene Prostatakarzinom durch den Impfstoff Sipuleucel-T (Provenge®) dar (vgl. Little 2015: 13).

5.3.2. Aktive Immunisierung

Nach Expertenmeinungen sind ca. zehn bis zwanzig Prozent aller Krebsarten durch virale Infektionen mitverursacht. Schon im 19. Jahrhundert gab es die Beobachtung, dass Prostituierte häufig an Gebärmutterhalskrebs erkrankten wobei dies bei Nonnen nicht der Fall war. Für die Entstehung dieses Krebses wird eine Infektion mit humanen Papillomviren, die häufig durch sexuelle Kontakte übertragen werden, mitverantwortlich gemacht. Das legt die Vermutung nahe, dass eine Impfung gegen humane Papillomviren (Abbildung 10), die Entstehung oder Verbreitung von Krebs verhindern könnte, indem man das Immunsystem auf eine mögliche Infektion vorbereitet und stärkt, um Erkrankungen in späterer Folge gar nicht erst zuzulassen.

Das beste Beispiel liefert in diesem Zusammenhang der Mediziner Professor Harald zur Hausen, dem es gelungen ist, einen Zusammenhang einer Infektion mit Papillomviren und dem Auftreten eines Zervixkarzinoms nachzuweisen, indem er die HBV-Typen 16 und 18 aus Gewebe des Gebärmutterhalskrebses isolieren konnte. Inzwischen weiß man, dass auch noch

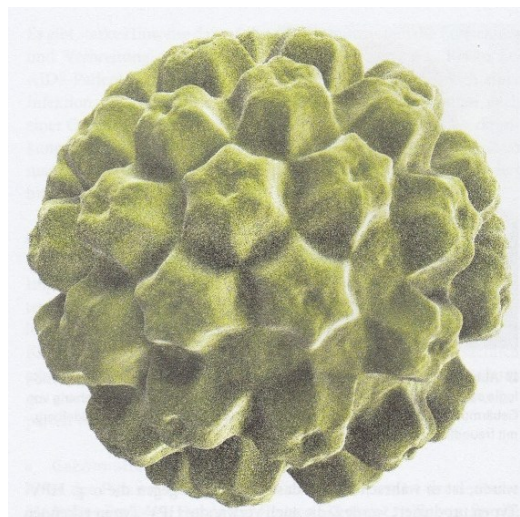


Abbildung 10: Humanes Papillomvirus
(Little 2015: 12)

andere HBV-Typen auch an Kopf-Hals-Karzinomen, Anal- Rektumkarzinomen oder Peniskarzinomen mitverantwortlich sind. Ein weiteres Beispiel zur aktiven

Immunisierung als Prävention vor Krebs ist die Impfung gegen Hepatitis B, welche zu ca.30% an der Entstehung des Leberkrebses mitverantwortlich ist (vgl. Little 2015: 12).

5.3.3. Passive Immunisierung

Ein weiterer Therapieansatz bei der Bekämpfung maligner Erkrankungen ist die passive Immunisierung unter Einsatz von monoklonalen Antikörpern. Sie wirken in Zusammenhang mit Antigenen, die auf der Zelloberfläche vorkommen und für den Tumor zumindest vorwiegend spezifisch sind. Sie haben den Vorteil, auch gegen Selbst-proteine eingesetzt werden zu können, gegen die das Immunsystem eine Selbsttoleranz aufgebaut hat. Die Wirkungsmechanismen sind dabei sehr vielfältig und reichen von einer Blockierung oder Neutralisierung von Antigenen am B-Zell Marker CD20 beim Non-Hodkin Lymphom oder CLL, oder am Rezeptor HER2 (human epidermal growth factor), der eine wichtige Rolle als Wachstumsvermittlung bei Brustkrebs spielt, bis hin zur Blockade von CTLA-4 und seines inhibierenden Effekts. Zudem tragen die Antikörper zur Opsonierung und einer damit einhergehenden verbesserten Aufnahme der Tumorantigene von APC bei, die wiederum an T-Zellen präsentiert werden. Man kann Antikörper auch zur gezielten Bindung von radioaktiven Stoffen oder zytostatischen Verbindungen an den Tumor nutzen (vgl. Haase 2015: 173). Weitere Beschreibungen von Antikörpern und deren Funktion finden sich im Kapitel 6.

5.3.4. Therapieansätze auf Basis der T-Zellen

Bei diesem Therapieansatz ist man versucht, tumorspezifische T-Zellen zu gewinnen und durch IL-2 außerhalb des Organismus zu vermehren, um sie danach wieder zu reinfundieren. Man spricht in diesem Fall von sogenannten LAK (lymphokine-aktivatet killer cells). Um die Ausbeute von Zellen mit Tumorantigenen zu verbessern, versucht man bei neueren Ansätzen direkt aus dem Tumor gewonnene Lymphozyten, sogenannte TIL (tumor infiltrating Lymphozytes) zu gewinnen. In vielen Tumoren findet man T-Zellen die nicht reaktiv sind und somit

nicht an der Tumorbekämpfung teilnehmen. Um eine Immunantwort auszulösen, muss bei diesen Zellen die Toleranz gegen die Antigene gebrochen werden. Dies kann durch eine Verminderung der T_{reg} erreicht werden, indem monoklonale Antikörper gegen den Marker von T_{reg} , zum Beispiel CD25, welche die Inaktivierung beziehungsweise den Abbau der T_{reg} zur Folge haben, verabreicht werden. Dieser Therapieansatz ist jedoch oft von erheblichen Nebenwirkungen begleitet da T_{reg} von entscheidender Bedeutung bei der Verhinderung von Autoimmunerkrankungen ist (vgl. Haase 2015: 173).

5.3.5. Unterstützende Aktivierung des Immunsystems

Damit die Immunisierung gegen Tumorantigene erfolgreich ist, ist es notwendig ein zweites starkes Signal zur Aktivierung der T-Zellen zu erzeugen. Zu diesem Zweck werden bei einigen Therapieansätzen lokal Substanzen verabreicht. So wird beispielsweise bei der Behandlung von Hautkrebs oder Warzen Imiquimod, ein Ligand für den TLR-7, zur Aktivierung des TLR (toll-like receptor) eingesetzt. Ein ähnlicher Ansatz ist die absichtliche Injektion mit BCG (bacille calmette-guerin) nach der operativen Versorgung von Blasenkrebs. Die dadurch entstehende örtlich begrenzte, entzündliche Reaktion in der Blasenwand bedingt eine Aktivierung von Zellen, gegen im Körper verbliebene Tumorantigene und einer Risikominderung in Bezug auf eine Remission.

Auch Botenstoffe des Immunsystems wie Cytokine können als Therapieunterstützung eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang wäre $IFN-\alpha$, welches für eine verbesserte Präsentation von MHC-I-Molekülen verantwortlich zeichnet, zu nennen oder IL-2 dass die T-Zell Proliferation auslöst (vgl. Haase 2015: 173 f.).

5.3.6. Stammzelltransplantation

In einige Fällen der Leukämie Therapie ist die Stammzelltransplantation das Mittel der Wahl. Es kommt zur Transplantation von Knochenmark eines gesunden Spenders, nachdem die hämatopoetischen Zellen des Empfängers abgetötet

wurden. Dennoch kann es bei unvollständiger Vernichtung der Leukämiezellen zu Rückfällen kommen wobei dieses Risiko bei autologer Transplantation höher ist. Wird allogene transplantiert kann es vorkommen das auf Grund einer Graft-versus-Leukämie-Reaktion die transplantierten Zellen des Spenders die verbliebenen "kranken" Zellen des Empfängers eliminieren (vgl. Haase 2015: 174).

6. Antikörper

6.1. Allgemeines

Der Grundlegende Aufbau der Antikörper wurde im Kapitel 3, Punkt 3.2.2.2. bereits behandelt.

Der erste Antikörper der therapeutisch eingesetzt wurde war das Serum eines gegen Diphtherie immunisierten Pferdes. Dadurch gelang es, das Diphtherie Antigen mit dem Antikörper aus dem Pferdeserum zu binden, damit der Erreger nicht mehr aktiv werden konnte. Grundsätzlich wird ein ähnliches Prinzip auch bei der Antikörpertherapie gegen Krebs eingesetzt. Die Hauptaufgabe der verabreichten Antikörper besteht darin, Fremdkörper für die Immunabwehr zu markieren. Damit dies funktioniert, befinden sich in den konstanten Regionen der Antikörper für folgende Zielbereiche (fett geschrieben) des Immunsystems Bindungsstellen.

Antikörper binden sich an **Fresszellen** (Makrophagen und neutrophile Granulozyten). Sie dienen der Umhüllung und der Zerstörung von Mikroorganismen durch Phagozytose. Das **CLq** (erstes Protein in der Komplementkaskade) stellt eine weitere Bindungsstelle für Antikörper dar. Durch die Bildung eines aus Komplementproteinen bestehenden MAC Komplexes (membrane attack complex) kommt es zur Opsonierung und Phagozytose, sprich zur Auflösung der Zelle. Man bezeichnet diesen Vorgang auch als CDC (complement-dependent cytotoxicity). Ein weiterer Prozess, der als ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) bezeichnet wird, beschreibt den Vorgang, wenn **Natürliche Killerzellen** pathogene oder entartete Zellen angreifen. Durch die Freisetzung von Granzym B wird eine Kaskade von anderen Enzymen (Caspasen) ausgelöst, welches zur Apoptose der Zelle führt. **Mastzellen** gehören ebenfalls zu Bindungsstellen für Antikörper. In

diesem Fall kommt es durch Freisetzung von Histamin zu einer Entzündung die wiederum andere Immunzellen anlockt. Folge dessen kommt es zu einer Erweiterung der Blutgefäße was wiederum eine wichtige Voraussetzung für die Bekämpfung von Eindringlingen ist.

Bei der Antikörpertherapie kommt es immer auf die gleichzeitige Bindung der konstanten Domäne des Antikörpers, am Rezeptor an der Oberfläche, der Immunzelle und der Bindung der Variablen Domäne mit dem Antigen, an (vgl. Little 2015:18).

6.2. Klonen von Antikörpern

Bei der Behandlung von Diphtherie wurden von Emil von Behring und seinen Kollegen Pferde mit dem Diphtherie -Toxin geimpft, um somit eine ausreichend hohe Anzahl von Antikörpern zu generieren. Das so gewonnene Pferdeserum bestand aus einer Mischung von polyklonaler Antikörper, die jedoch gegen verschiedenste Teile des Toxins wirksam waren. Diese heterogene Mischung ist nicht zuletzt wegen der Tatsache, dass das menschliche Immunsystem gegen die Pferdeproteine reagiert, für die Produktion von zielgerichteten Medikamenten nicht brauchbar.

1975 gelang es, eine Methode (Monoklonales Prinzip der Antikörper) zu entwickeln, bei der alle gewonnen Antikörper gleich waren (monoklonale Antikörper) und somit homogene diagnostisch und therapeutisch einsetzbare Antikörper herzustellen. Das Monoklonale Prinzip der Antikörper beschreibt, dass ein B-Lymphozyt nur Antikörper einer zufälligen spezifischen Spezifität produziert. Das heißt, wenn eine Zelle auf ein passendes Antigen trifft, kommt es zu einer Signalübertragung ins Zellinnere und zu einer Proliferation des B-Lymphozyten. Viele Zellen tragen dann zu einer Produktion identischer Antikörper mit gleicher Spezifität wie die der Ursprungszelle bei (klonale Selektion). Da die Produktion von monoklonalen Antikörpern im Labor von einer einzigen B-Zelle unwirtschaftlich und ungeeignet erschien, behalf man sich, indem man eine Tumorzelle mit einer B-Zelle aus der Milz einer immunisierten Maus fusionierte. Es entstand eine unsterbliche, sich gut vermehrende Hybridomzelle, die sich leicht in einer Zellkultur züchten ließ. So wurde es möglich einzigartige geklonte Antikörper zu produzieren (Abbildung 11). Auch wenn 1986 Muronomab-CD3, als erster zugelassener Antikörper auf den Markt kam, gab es bei anderen Krankheitsbildern durchaus weniger Erfolg. Dies

war zum einen darauf zurückzuführen, dass die fremdartigen Maus-AK zu einer Immunreaktion im menschlichen Körper führten und zum anderen war

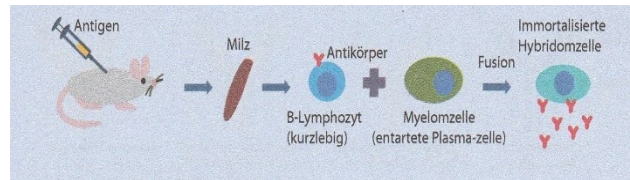


Abbildung 11: Produktion monoklonaler Maus Antikörper (Little 2015: 25)

die Bindung mit humanen Immunzellen nicht optimal. Erst die Herstellung chimärischer Antikörper bei denen die konstanten Domänen mit korrespondierenden humanen Domänen ersetzt wurden, brachte einen weiteren Fortschritt. Starke Immunreaktionen waren dennoch möglich und so wurden in einem weiteren Schritt die nicht an der Bindung beteiligten Sequenzen der variablen Domäne durch humane Sequenzen ersetzt. Nur die Maus CDR's (complementarity determining regions) blieben übrig (Abbildung 12). Um reine humane Antikörper zu gewinnen war es schließlich

notwendig, nach und nach die

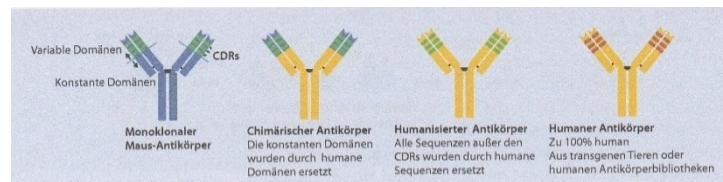


Abbildung 12: Humanisierung von Mausantikörpern (Little 2015: 25)

Mausantikörpergene durch menschliche Gene zu ersetzen. Dieser jahrelange Prozess endete mit der Kreierung der transgenen Maus, die humane Antikörper mit guten Bindungseigenschaften produzierte. Des Weiteren wurden Wege gefunden, Antikörper ohne Immunisierung von Tieren nachzuahmen. Die für das kodieren notwendigen Gene wurden aus einer großen Zahl von B-Lymphozyten gewonnen. Alternativ dazu war die Einführung randomisierter Aminosäuresequenzen in die CDR-Region. Beide Methoden führen zur Bildung von riesigen Genbibliotheken und somit zur Kodierung von mehr als einer Milliarde Antikörper (vgl. Little 2015: 24 - 27).

6.3. Antikörper in der Krebstherapie

Durch die genetische Herstellung von maßgeschneiderten Therapien mit monoklonalen Antikörpern (targeted therapies) wurde eine vielseitige Bekämpfung von Tumoren ermöglicht. Dies geschieht nicht zuletzt deshalb, weil nicht nur die Bindungsstelle am Zielmolekül, sondern auch jene die an den Komponenten des Immunsystems binden, optimiert wurden. Da nicht nur Tumorzellen, als solche,

unerwünscht sind hat man auch Antikörper entwickelt, welche gegen Zellen oder Faktoren die den Tumor unterstützen, wirken (vgl. Little 2015: 30).

6.3.1. Mechanismen der Krebsbekämpfung durch Antikörper

Todessignale: Bindet sich ein Antikörper an ein Antigen auf der Oberfläche der Krebszelle kann dies Signale für einen programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen. Die stärksten Signale zur Apoptose entstehen, wenn die Bindung des Antikörpers an ein Mitglied aus der Familie der TNF-Rezeptorfamilie erfolgt. Todesrezeptoren haben in ihrem zytoplasmatische Teil eine sogenannte Todesdomäne (DD, dead domain) welche eine Reihe von zellauflösenden Ereignissen in Gang setzt. Ein anderer Mechanismus zur Bekämpfung der Krebszelle wird **ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)** genannt. Dabei binden die Antikörper an Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen (z.B. natürliche Killerzellen). Durch die dabei erfolgte Aktivierung kommt es zu einen Signal, dass einen toxischen Angriff der NK-Zellen oder anderen Immunzellen auslöst.

Die **CDC (complement-dependent cytotoxicity)** oder komplementabhängige Zytotoxizität beschreibt einen weiteren Ansatzpunkt der antikörperinduzierten Krebsbekämpfung. Durch die Bildung eines aus Komplementproteinen bestehenden MAC Komplexes (membrane attack complex), das durch die Bindung von IgG und IgM Antikörpern an das Komplementprotein C1q entsteht, kommt es zur Perforation der Zellmembrane und „ausbluten“ der Zelle.

Die **Hemmung des Wachstums** der Tumorzelle zählt ebenfalls zu den Bekämpfungsmechanismen. Damit die Zelle wachsen, kann werden ihre Wachstumsrezeptoren durch die Bindung von löslichen Wachstumsfaktoren (Liganden) aktiviert. Blockieren Antikörper diese Liganden oder Rezeptoren, bleibt das Wachstumssignal aus und die Krebszelle stirbt. Nicht nur das Wachstum, sondern auch die **Hemmung der Blutversorgung** kann zur Bekämpfung von Krebszellen beitragen. Krebszellen können ohne eigene Blutversorgung nur bis zu einer bestimmten Ausdehnung wachsen. Um weiter zu gedeihen, kommt es zur Einsprossung von Blutgefäßen. Damit dies geschieht, schütten Krebszellen spezielle Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothel growth factor) aus.

VEGF bedingt ein Ausknospen von Kapillarsprossen in Richtung des Tumors, da es an Rezeptoren des Endothels bindet und somit die Angiogenese fördert. Bindet man VEGF oder deren Rezeptoren mit Antikörpern kommt keine „eigene Blutversorgung zustande und der Krebs wird am Wachsen gehindert (vgl Little 2015: 30 f.).

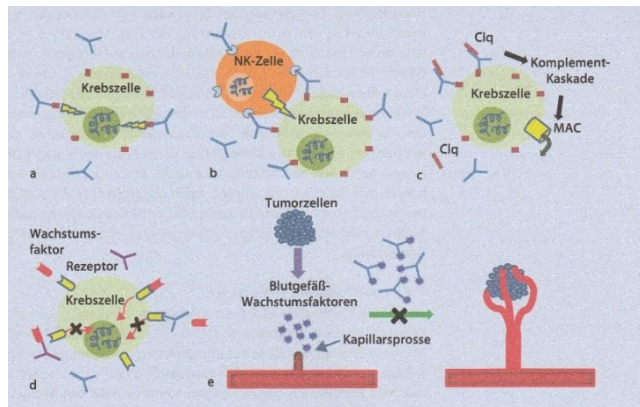


Abbildung 13: Therapeutische Ansätze mit Antikörpern gegen Krebszellen **a** = Todessignale, **b** = ADCC, **c** = CDC, **d** = Wachstumshemmung, **e** = Hemmung der Blutversorgung (Little 2015: 31)

6.4. Zugelassene monoklonale Antikörper in der Krebstherapie

Mittlerweile gibt es eine Reihe von monoklonalen Antikörpern in der Krebstherapie. Deren Beschreibung und das Einsatzgebiet der einzelnen Substanzen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, ist jedoch in der nebenstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 2: Zugelassene monoklonale AK in der Krebstherapie (vgl. Little 2015: 33)

Handelsname	Internationaler markenfreier Name	Typ	Target	Erstzulassung EU/US	Erste zugelassene Indikation
Panorex (aH)	Edrecolomab	Murin, IgG1	EpCAM	1995 ^{a, b} /-	Kolorektales Karzinom
MabThera	Rituximab	Chimärisch, IgG1	CD20	1998/1997	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
Herceptin	Trastuzumab	Humanisiert, IgG1	HER2	2000/1998	Brustkrebs
Mylotarg	Gemtuzumab Ozogamicin	Humanisiert, IgG4	CD33	nz/2001 ^b	Akute myeloische Leukämie (AML)
MabCampath	Alemtuzumab	Humanisiert, IgG1	CD52	2001/2001	Chronische myeloische Leukämie (CML)
Bexxar (¹³¹ I)	Tositumonab- ¹³¹ I	Murin, IgG2a	CD20	nz/2003 ^b	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
Erbix	Cetuximab	Chimärisch, IgG1	EGFR	2004/2004	Darmkrebs
Zevalin (⁹⁰ Y)	Ibritumomab	Murin, IgG1	CD20	2004/2002	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
Avastin	Bevacizumab	Humanisiert, IgG1	VEGF	2005/2004	Darmkrebs
Vectibix	Panitumumab	Human, IgG2	EGFR	2007/2006	Darmkrebs
Removab	Catumaxomab	Murin, bispezifisch	EpCAM	2009/nz	Maligne Aszites (bösartige Bauchwassersucht)
Arzerra	Ofatimumab	Human, IgG1	CD20	2010/2009	Chronische myeloische Leukämie (CML)
Yervoy	Ipilimumab	Human, IgG1	CTLA-4	2011/2011	Malignes Melanom
Adcetris	Brentuximab vedotin	Chimärisch, IgG1	CD30	2012/2011	Hodgkin-Lymphom
Perjeta	Pertuzumab	Humanisiert, IgG1	HER2	2013/2012	Brustkrebs
Kadcyla	Ado-Trastuzumab Emtansin	Humanisiert, IgG1	HER2	2013/2013	Brustkrebs
Gazyva (glyko)	Obinutuzumab	Humanisiert, IgG1	CD20	-/2013	Chronische myeloische Leukämie (CML)
Cyramza	Ramucirumab	Human, IgG1	VEGFR2	-/2014	Magenkrebs, Adenokarzinom am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen
Keytruda	Pembrolizumab	Humanisiert, IgG4	PD1	-/2014	Malignes Melanom
Opdivo ^c	Nivolumab	Human, IgG4	PD1	-/-	Malignes Melanom
Unituxin ^c	Dinutuximab	Chimärisch, IgG1	GD2	-/-	Neuroblastom

7. Immun-Checkpoint-Inhibitoren, ein neuer Ansatz in der Krebstherapie

Der neueste Ansatz in der Krebstherapie ist der Einsatz von Immun-Checkpoint Inhibitoren in der Weise, dass man Antikörper verwendet, die genau jene Mechanismen unterdrücken, die der Tumor einsetzt, um die Funktion des Immunsystems zu unterdrücken. Dies unterstreicht auch Prof. Christoph Zielinski (2016), Leiter der Universitätsklinik für Innere Medizin I am AKH Wien und Leiter des Comprehensive Cancer Center in Wien mit den Worten:

„Wir stehen vor einer Revolution im Bereich der Therapie. Das neue Konzept ist verblüffend logisch, da es darauf abzielt, das Immunsystem durch die Ausschaltung unterdrückender [sic] Mechanismen gegen den Tumor zu aktivieren.“

(vgl. Comprehensive Cancer Center Vienna 2016).

7.1. Welche Rolle spielt CTLA-4, PD1 / PD-L1

CTLA-4 ist ein Protein, welches auf T-Zellen exprimiert wird. Dieser Vorgang geschieht in der sogenannten „Priming Phase“ der T-Zell Aktivierung, indem CTLA-4 hochreguliert wird. T-Zellen von Antigen-präsentierenden Zellen werden aktiviert, was wiederum eine abgeschwächte Immunantwort zur Folge hat.

PD1 stellt ebenfalls einen Rezeptor an der Oberfläche der T-Zelle dar. Er unterdrückt die Immunantwort, indem er in verschiedene Regelmechanismen der Immunantwort eingreift. Zudem können Fibroblasten aus dem Tumorstroma sowie auch die Tumorzelle selbst **PD-L1 und PD-L2** sezernieren und in die Immunantwort auf den Tumor eingreifen (vgl. Reinmuth et al. 2015).

7.2. Prinzip von Checkpoint-Inhibitoren

Checkpoint-Inhibitoren zählen nicht nur zu den sogenannten „targeted therapies“, sondern auch zu den direkten immuntherapeutischen Verfahren, da sie sich nicht direkt gegen Krebszellen richten, sondern vielmehr an den Immun-Checkpoints in

die Steuerung der Immunantwort eingreifen. Immun-Checkpoints sind Schaltstellen im Immunsystem, die die Aufgabe haben, laufende Immunreaktionen wieder abzubremsen, um eine Autoimmunreaktion zu verhindern, bei der sich T-Lymphozyten gegen das eigene Gewebe richten würden. Tumore haben die Fähigkeit das Immunsystem zu überlisten (Escape Mechanismen), indem sie immunregulative Moleküle wie beispielsweise CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4) oder PD-1 (programmed cell death 1) und deren Liganden PD-L1/PD-L2, instrumentalisieren. Um den entgegenzuwirken werden Antikörper, welche PD1, PD-L1 oder CTLA-4 blocken verabreicht. Man nennt diese Antikörper Checkpoint Inhibitoren (vgl. Bergmann et al. 2015; Deutsches Krebsforschungszentrum 2015; Comprehensive Cancer Center Vienna 2016).

Das heißt, sind die Checkpoint Rezeptoren CTL-4 und PD1 geblockt, werden T-Zellen aktiv und beginnen mit der Zerstörung des Tumors. Werden Checkpoint Immun-Rezeptoren durch Bindung an PD-L1 (für Rezeptor PD1) oder B7-1 / B7-2 (für Rezeptor CTLA-4) gebunden und somit deaktiviert, stellen T-Zellen ihre Arbeit wieder ein (vgl. National Cancer Institute o. J.).

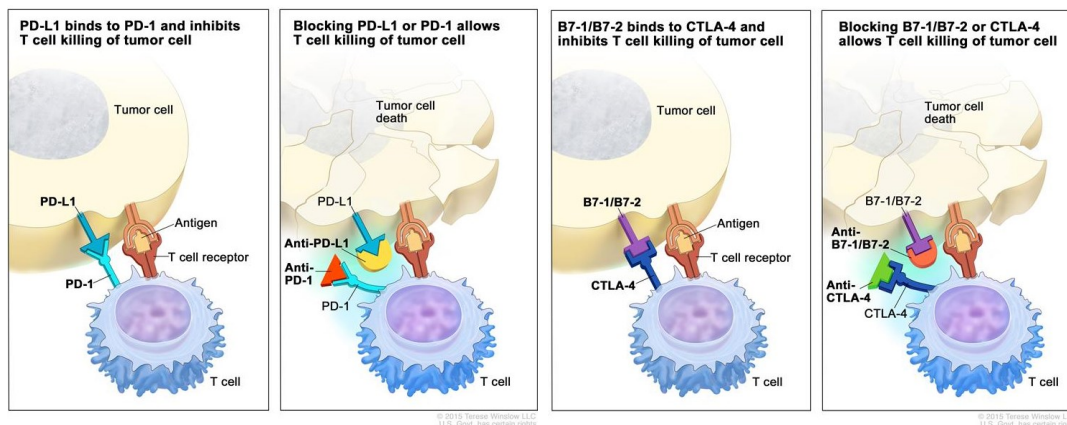


Abbildung 14: Wirkmechanismus bei Checkpoint Rezeptoren (National Cancer Institut o. J.)

7.3. In Bezug auf CTLA-4 und PD1 eingesetzte Substanzen

In der europäischen Union dürfen Checkpoint-Inhibitoren derzeit nur bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen eingesetzt werden. Der erste dabei verwendete Monoklonale Antikörper war **Ipilimumab (Yervoy®)**, der als CTL-4-Hemmer seit 2011 eingesetzt wird und vor allem in der Behandlung beim fortgeschrittenen Melanom eine Rolle spielt. Ipilimumab und Tremelimumab werden

als Anti-CTLA-4-Antikörper gegen das Blasenkarzinom eingesetzt, wobei es in Österreich derzeit keine Zulassung für dieses Einsatzgebiet gibt.

Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) sind seit 2015 in Österreich zugelassen. Schon bei einer Phase I Studie (CA209-003; CheckMate 003) konnte bei Patienten mit diagnostizierten malignen Melanom, beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) oder dem Nierenzellkarzinom (RCC) Tumorremissionen beobachtet werden. 2015 lieferten 3 randomisierte Phase III Studien eine verbesserte Wirksamkeit und eine geringere Toxizität im Vergleich zu einer Second-Line Chemotherapie mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC. Die Verbesserung zeigte sich insbesondere in der Gesamtüberlebenszeit. Der Wirkstoff bindet sich an die Bindungsstellen der Liganden PD-L1 und PD-L2, welche von Tumorzellen verwendet werden können, um T-Zellen durch den programmierten Zelltod auszuschalten. Seit 2015 ist Nivolumab auch für die Therapie des NSCLC zugelassen, vorausgesetzt die Patienten wurden vorab mit einer Chemotherapie behandelt, welche nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat und das NSCLC weist einen Plattenepithelanteil auf. Keytruda ist ebenfalls seit 2015 beim Melanom auch als First Line Therapie zugelassen. Für das fortgeschrittene Blasenkarzinom gibt es ebenfalls Daten über die Wirksamkeit jedoch noch keine Zulassung in Österreich (vgl. Ärzteblatt 2015; Beckermann und Horn 2015; Bergmann et al 2015; Deutsches Krebsforschungszentrum 2015b; Loidl 2016).

7.4. Nebenwirkungen bei Checkpoint Immun Therapien

So wie jede Therapieform sind auch Checkpoint-Immun Therapien mit Nebenwirkungen behaftet, jedoch hält sich laut Zielinski (2016) das Risiko in Grenzen:

„Das Management der Nebenwirkungen im Bereich der Immuntherapie, die sich durch den Einsatz von Antikörpern gegen PD-1 bereits ankündigen, ist sicher ein Feld, für das bessere Lösungen gefunden werden müssen. Im Vergleich zum häufig tödlichen Verlauf der Krebserkrankung sind die Nebenwirkungen jedoch meist kontrollierbar.“

(vgl. Comprehensive Cancer Center Vienna 2016).

7.4.1. Nebenwirkungen bei Ibilimumab

Obwohl sich bei Checkpoint-Inhibitoren wesentlich geringere Nebenwirkungsraten im Vergleich zu Chemotherapien zeigen, weist der Anti-CTLA4-Antikörper Ibilimumab im Gegensatz zu Nivolumab und Pembrolizumab ein deutlich höheres Nebenwirkungspotential auf. Dies lässt sich aus einem Review von über 2600 Publikationen ableiten. Bei den substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen (irAE) (Abbildung 15) handelt es sich sowohl um autoimmune als auch um entzündliche Störungen. Die Nebenwirkungen treten vor allem am Beginn der Therapie auf jedoch sind diese auch noch nach Monaten nach der letzten Dosis möglich. Nebenwirkungen (Grad 1/2) wie Fatigue, Diarrhoe, Pruritus, Colitis und Hautausschlag zählen unter dieser Therapie zu den häufigsten. Die Grade 3/4 sind dosisabhängig und finden sich vorwiegend beim Gastrointestinaltrakt, Leber, Endokrinum und Haut. Für die Behandlung von Nebenwirkungen wurden von (Kähler und Hauschild: 2011) Behandlungsalgorithmen (Abbildung 16) publiziert (vgl. Bristol-Meyer Squipp 2014; Handschien 2015; Richtig 2016).

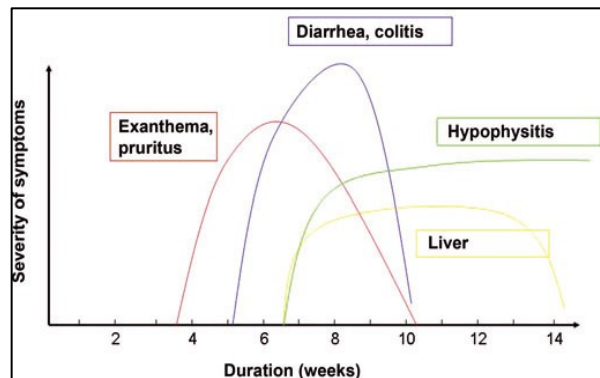
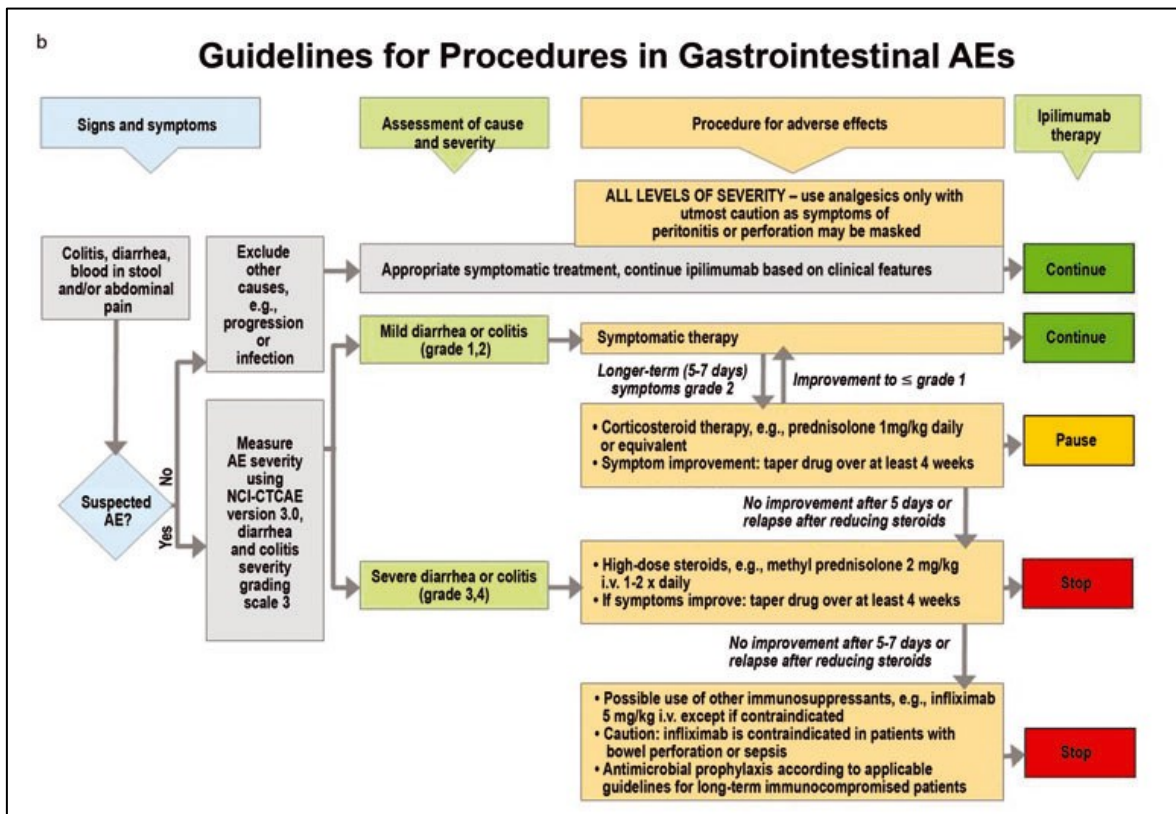
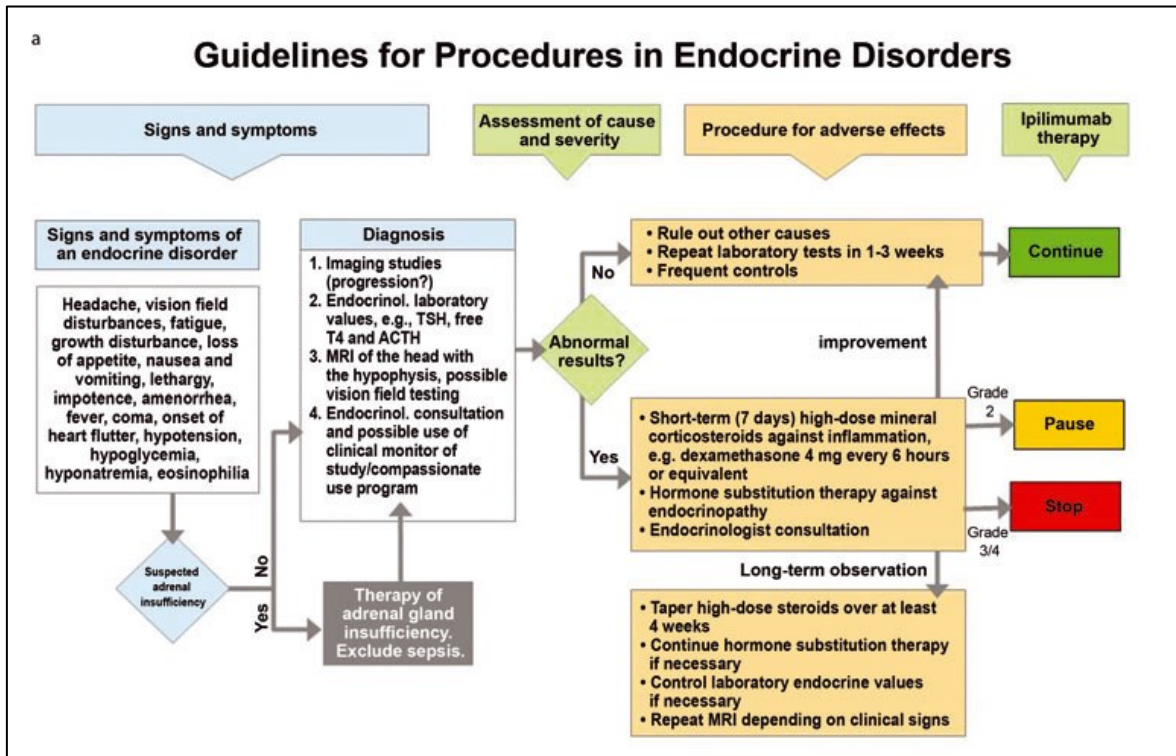


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf von irAE; (Kähler, Hauschild: 2011)

7.4.1.1. Behandlungsalgorithmen bei Ibilimumab nach Kähler & Hauschild



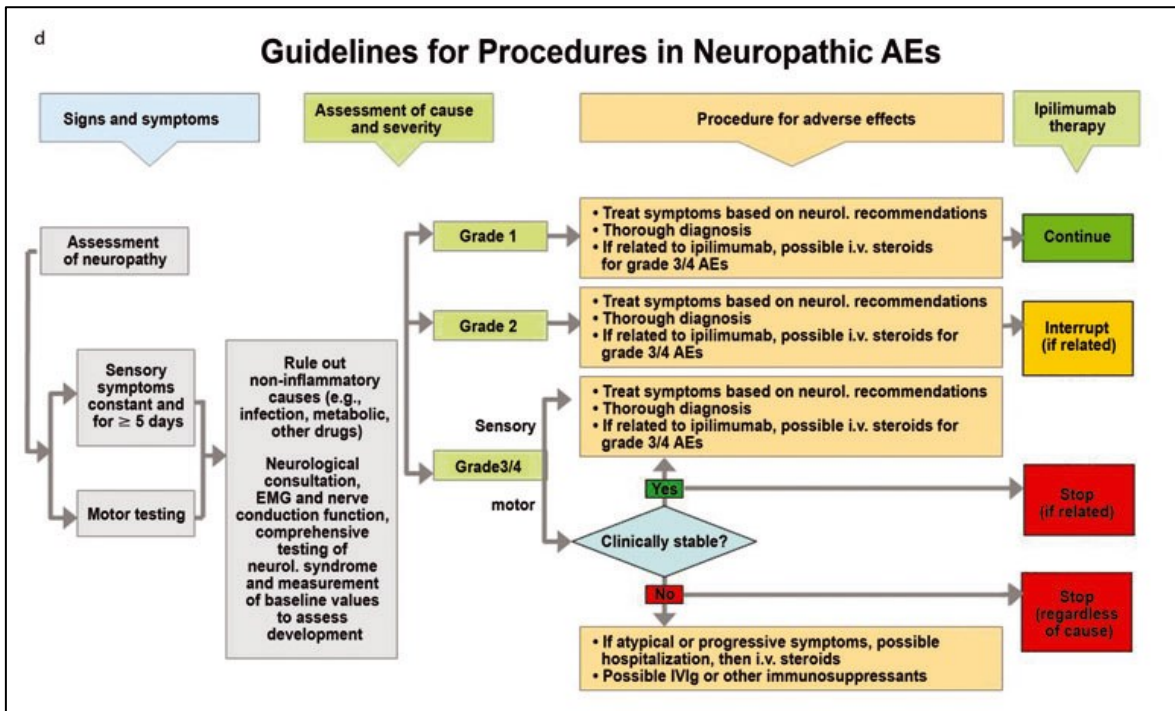
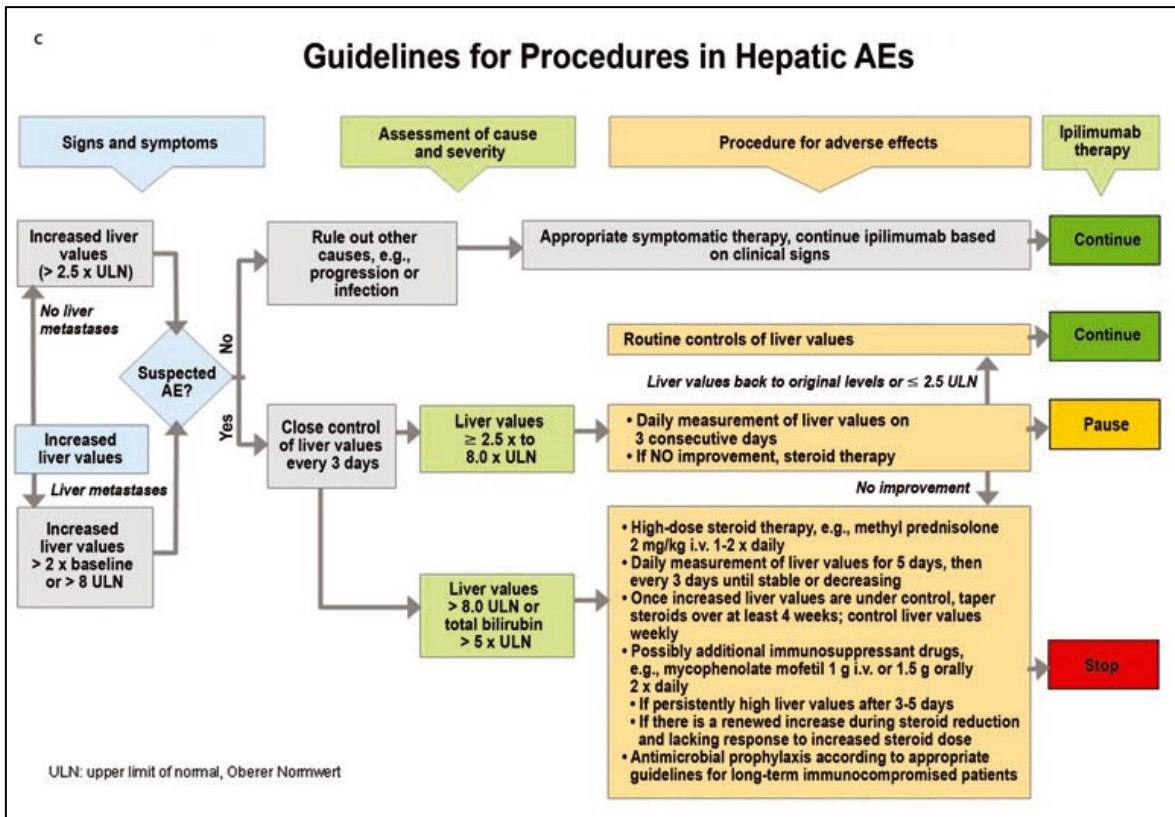


Abbildung 16: Behandlungsalgorithmen a-d bei irAE (Kähler und Hauschild: 2011)

7.4.2. Nebenwirkungen bei Nivolumab und Pembrolizumab

Grundsätzlich ist bei der Therapie mit Nivolumab mit einer wesentlich geringeren Toxizität, als bei der Standard Chemotherapie zu rechnen (7% vs 55%) Immunassoziierte Nebenwirkungen (immune related adverse events – irAE) sind dennoch von Bedeutung, da bei sämtlichen aufgetretenen Nebenwirkungen in Richtung einer „Autoimmunen Nebenwirkung“ zu denken ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Fatigue (24%), Colitis (11%), Appetitlosigkeit (8%), Nausea (8%), Pneumonitis (3%), Vitiligo (3%), Thyreoiditis (3%), schwere Hautausschläge sowie Muskel und Gelenkschmerzen. Die Ausprägungsgrade 1 und 2 nach den Kriterien des National Cancer Institute können analog zu den für Ipilimumab entwickelten Algorithmen behandelt werden. Höhergradige Nebenwirkungen können oft bis hin zu einem Therapieabbruch führen. Wie schon bei Ipilimumab können die Nebenwirkungen in jeder Therapiephase sowie auch lange Zeit nach der Therapie auftreten. Vor allem bei verspäteten Auftreten ist immer an eine irAE zu denken, um sie nicht mit Symptomen anderer Erkrankungen zu verwechseln (vgl Bristol-Meyer Squipp 2015; Reinmuth et. al. 2015; Richtig 2016).

Selbiges gilt für Pembrolizumab. Laut Fachinformation des Medikamentes Keytruda® sind folgende Nebenwirkungen als „Sehr Häufig“ d.H. $\geq 1/10$ ausgewiesen: Diarrhoe und Übelkeit, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie und Müdigkeit und Erschöpfung. Unter der Merkmalsausprägung „Häufig“ ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) sind unter anderem Anämie, Infusionsbedingte Reaktionen, Hypo/Hyperthyreose, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz und Schwindelgefühl, trockene Augen, Pneumonitis, Kolitis, Erbrechen, Hauterscheinungen, Myositis sowie grippeähnliche Symptome zu finden (vgl. MSD 2016).

7.5. Nebenwirkungsmanagement Fatigue

Aus den vorangegangenen Kapiteln kann abgeleitet werden, dass die meisten Nebenwirkungen in Bezug auf Checkpoint-Inhibitoren mit den Behandlungsalgorithmen gut behandelbar sind. Insbesondere ist der Behandlungsansatz meist eine therapeutische Entscheidung im Sinne ärztlicher Verantwortung und weniger im Feld der Pflege zu suchen. Der Pflegeschwerpunkt liegt meist in der Beobachtung und im Weiterleiten der Daten an Ärzte und Ärztinnen sowie im entsprechend richtigen Durchführen angeordneter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Es zeigt sich, dass bei allen drei bereits angesprochenen Wirkstoffen in Bezug auf Checkpoint-Inhibitoren, die Fatigue bzw. Müdigkeit und Erschöpfung häufig als Nebenwirkung beschrieben wird, bei der die Pflegeinterventionen eine wichtige Rolle in der Behandlung spielen.

Die krebsassoziierte Fatigue stellt ein komplexes Beschwerdebild bei Krebspatienten dar und zeichnet sich durch eine krankhafte Müdigkeit, Leistungsabfall, Schwäche, Antriebslosigkeit, erhöhtem Ruhebedürfnis, Ängsten, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und depressiver Verstimmung aus. Betroffene Patienten und Patientinnen finden Fatigue nicht zuletzt deshalb so belastend, da sich bei ihnen, im Gegensatz zu gesunden Menschen, trotz Erholungsphasen wie zum Beispiel Schlaf, die Symptomatik nicht verbessert. Grundsätzlich kann zwischen akuter und chronischer Fatigue unterschieden werden. Die **akute Fatigue** findet ihre Ursache direkt im Krebsgeschehen oder der daraus resultierenden Tumorthherapie und bildet sich in den meisten Fällen innerhalb von drei Monaten nach Therapieende wieder zurück. Die **chronische Fatigue** kann hingegen Monate bis Jahre anhalten. Eine groß angelegte Befragung von über 1500 Krebspatienten und Patientinnen, die an verschiedenen Tumorarten erkrankt waren ergab, dass ca. 80% von Fatigue betroffen waren. Ätiologisch sind keine Einzelursachen bekannt, vielmehr scheint es sich um ein Zusammenspiel von physiologischen und psychosozialen Ursachen zu handeln. Als Auslöser werden jedoch endokrine, neurologische, immunologische, hämatologische als auch Ernährungsfaktoren diskutiert. Ebenso weisen psychologische Faktoren wie zum Beispiel Depression und Angst, aber auch der Einfluss von Schmerzen, Schlaf und körperlicher Inaktivität einen engen Zusammenhang zur Fatigue auf.

Gemäß den Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) vom US-Amerikanischen National Cancer Institute unterscheidet man drei Grade der Fatigue. Das Assessment beruht auf einfache VAS (Visual Analog Scales), NRS (Numeric Rating Scales) und speziellen Fragebögen. In Bezug auf die Interventionen gibt die Leitlinie vom

Grad	Beschreibung
Grad I	Fatigue, die durch Ausruhen gelindert werden kann.
Grad II	Fatigue, die durch Ausruhen nicht gelindert werden kann; instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) beeinträchtigt.
Grad III	Fatigue, die durch Ausruhen nicht gelindert werden kann; Selbstpflegeaktivitäten des täglichen Lebens (ADL) beeinträchtigt.
Die CTCAE-Grade IV und V kommen bei Fatigue nicht vor.	

Abbildung 17: Gradeinteilung Fatigue gemäß CTCAE (Scheucher et al. 2015: 141)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Aufschluss darüber, wenn auch die darin beschriebenen Maßnahmen nur kleine Erfolge zeigten. Die dabei am besten wissenschaftlich untersuchte Maßnahme ist die **Steigerung der körperlichen Aktivität**. Moderater Ausdauersport oder Krafttraining zeigte bei allen Tumorentitäten und Krankheitsstadien die beste Wirkung. Dabei ist das individuelle tagesaktuelle Leistungsniveau maßgeblich für Intensität und Dauer. Jedoch sollte mit dieser Intervention schon früh in der Krebsbehandlung begonnen werden. Auch **therapeutische medikamentöse Maßnahmen** sind erforderlich. Blutbildungsunterstützende Medikamente, Antidepressiva, Steroide und Psychopharmaka sind dabei die am häufigsten eingesetzten Medikamente. Die Pflege hat vor allem die eigenverantwortliche Aufgabe, mögliche Fatigue Patienten und Patientinnen schon sehr früh und regelmäßig in der Betreuungsphase einem Fatigue -Screening zu unterziehen. Ergibt sich aus den Screening keine (0) oder leichte (1-3) nach der VAS / NRS Fatigue ist es ausreichend, die Patienten und Patientinnen über die Fatigue und deren möglich Verlauf zu informieren. Ergibt das Screening einen Schweregrad von (4 – 10), sind weitere anamnestische Schritte notwendig, welche über die möglichen Auslöser oder verstärkenden Faktoren bis hin zum Einfluss der Fatigue auf das Alltagsleben und den entsprechenden zur Verfügung stehenden Ressourcen Auskunft geben. Insbesondere eine Anleitung zu bewegungsfördernden Maßnahmen unter Berücksichtigung therapeutischer Kontraindikationen sollten den Fokus der Beratung bilden. Wichtig dabei ist es, die Patienten und Patientinnen in den Maßnahmen nicht zu überfordern (vgl. Menche 2014: 888 f.; Schleucher et al. 2015: 140 – 145).

Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt das Immunsystem in seiner Entstehung, die Funktion der einzelnen Komponenten sowie die Funktionen und Wirkungsweisen der damit zusammenhängenden Organe. Des Weiteren wurde die spezielle Aufgabe des Immunsystems in Bezug auf die Tumorbekämpfung beleuchtet, da Krebserkrankungen zu den zweithäufigsten Todesursachen in Österreich zählen. Einen zentralen Punkt bildet das zu Nutze machen des Immunsystems durch die Medizin und die Betrachtung neuer Therapieansätze, die unterstützend bei der Tumorbekämpfung wirken können. Zum Schluss wurde der Fokus auf Nebenwirkungen und Probleme, insbesondere auf die Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren gerichtet, um die Pflegekräfte besser für die Betreuung der Patienten und Patientinnen zu rüsten.

Es zeigte sich, dass es sich beim Immunsystem um ein in der Evolution gebildetes Abwehrsystem mit sehr komplexen Aufgaben handelt. Es beschäftigt sich nicht ausschließlich mit von außen eingedrungenen Krankheitserregern, sondern auch mit inneren Mechanismen der Abwehr pathophysiologischer Ereignisse. Zudem ist es ein lernendes System, welches sich durch ein komplexes Zusammenspiel der einzelnen Komponenten gezielt auf zukünftige Ereignisse vorbereiten kann. In jenen Fällen, in denen das körpereigene Immunsystem in Bezug auf die Krebsbehandlung an seine Grenzen stößt, haben sich in den letzten Jahren mehr als zwanzig verschiedene Therapien entwickelt, welche auf immunologischer Basis ansetzen. Dies scheint jedoch erst der Anfang zu sein. Insbesondere der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei denen die Forschung vielversprechende Ansätze nachweisen konnte, weckt große Hoffnungen für die Zukunft. Zudem wurde auch versucht das Nebenwirkungspotential dieser neuen Therapien zu erörtern. Da es sich bei der Antitumortherapie oft um Kombinationstherapien handelt, war es leider nicht immer möglich Zahlen in den einzelnen Artikeln zu finden, die die Häufigkeiten von Nebenwirkungen in Bezug auf ein spezielles Medikament beschreiben

Um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen, wurde der Einfluss von Chemotherapeutikern, Hormontherapien und der Radiotherapie nicht explizit behandelt. Dennoch zeigt sich, dass die Fatigue eine sehr häufige Nebenwirkung darstellt. Eine nähere Beschreibung dieser erfolgte, um Pflegenden Wissen über diese häufige Nebenwirkung zu Verfügung zu stellen. Dies vor allem deshalb, weil

einige Behandlungsansätze der Fatigue in das Feld der pflegerischen Kernkompetenz fällt.

Die Bearbeitung dieses Themas zeigte auch, dass in der Antitumorthherapie in den nächsten mit Jahren mit neuen Therapien, insbesondere im Bereich der Checkpoint-Inhibitoren, zu rechnen ist.

Literaturverzeichnis

Beckermann, K. und L. Horn (2016): Immune Checkpoint Inhibition in Lung Cancer. The Good, the Bad, and the Ugly, [online]
<http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/immune-checkpoint-inhibition-lung-cancer-good-bad-and-ugly> [17.09.2016].

Bergmann, L., W. Brugger, W. Herr, A. Mackensen und G. Multhoff (2015): Welche Chancen bietet die Immunonkologie für ein indikationsübergreifendes Langzeitüberleben? [online]
<https://www.karger.com/Article/Pdf/381363> [17.09.2016].

Bristol-Myers Squibb (2014): Ihr Wegweiser zur Therapie mit YERVOY®, [online]
http://www.kbv.de/media/sp/lpilimumab_Patienteninfo.pdf [28.08.2016].

Bristol-Myers Squibb (2015): Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation, [online]
<http://www.fachinfo.de/pdf/020736> [28.08.2016].

Comprehensive Cancer Center Vienna (2016): Immuntherapie. Den Tumor „ausbremsen“, [online]
<https://www.ccc.ac.at/news/singleview/immuntherapie-den-tumor-ausbremsen/f1556a6a9cc1448913c8a636e5780aa3/> [28.08.2016].

Deutsches Ärzteblatt (2015): Checkpoint-Inhibitor Nivolumab verdoppelt Überlebenszeit bei Lungenkrebs, [online]
<http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/62994> [28.08.2016].

Deutsches Krebsforschungszentrum (2015a): Das Immunsystem, [online]
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/immunsystem.php> [17.08.2016].

Deutsches Krebsforschungszentrum (2015b): Checkpoint-Inhibitoren. Wenn das Immunsystem Krebs bekämpft, [online]
<https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2015/fk7-pd1-hemmer-bei-krebspatienten.php>, [17.08.2016].

Haase, H. (2015): Tumorimmunologie, in: L. Rink, A. Kruse und H. Haase, *Immunologie für Einsteiger*, 2. Aufl., Berlin, Springer Verlag, S. 167 - 174.

Handschen, T. (2015): Gezieltes Management immunvermittelter Nebenwirkungen am Beispiel Ipilimumab, [online]
http://www.tellmed.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=15123 [17.09.2016].

Kaufman, S.H.E. (2014): *Basiswissen Immunologie*, Berlin, Springer Verlag.

- Kähler, K.C, und A. Hausschild (2011): Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma, [online]
<http://onlinelibrary-wiley-com13193920.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x/epdf> [05.09.2016].
- Kruse, A. (2015): Das Immunsystem. Eine Übersicht, in: L. Rink, A. Kruse und H. Haase, *Immunologie für Einsteiger*, 2. Aufl., Berlin, Springer Verlag, S. 2 - 14.
- Kruse, A. (2015): Die lymphatischen Organe. Blutbildung und Konferenzzentren, in: L. Rink, A. Kruse und H. Haase, *Immunologie für Einsteiger*, 2. Aufl., Berlin- Heidelberg, Springer Verlag, S. 15 - 31.
- Lang, F. und P. Lang (2007): *Basiswissen Physiologie*, 2. Aufl., Berlin, Springer Verlag.
- Leischner, H. (2014): *Basics Onkologie*, 3. Aufl., München, Urban & Fischer Verlag.
- Little, M. (2015): *Antikörper in der Krebsbekämpfung*, Berlin, Springer Verlag.
- Loidl, W. (2016): Mit Checkpoint-Inhibitoren raus aus der Therapie-Sackgasse, in: *Spectrum Onkologie*, Jg. 3 / 2016, S. 40 - 43.
- Menche, N. (2014): Pflege von Menschen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, in: M. Lauster, A. Drescher, D. Wiederhold und N. Menche, *Pflege Heute*, 6. Aufl., München, Urban & Fischer Verlag, S. 883 - 912.
- MSD (2015): KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation, [online]
<http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda.pdf> [28.08.2016].
- National Cancer Institute (o.J): NCI Dictionary of Cancer Terms, [online]
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606> [15.08.2016].
- Pries, A.R. und A. Zakrzewicz (2013): Abwehr und Immunität, in: E.-J. Speckmann, J. Hescheler und R. Köhling, *Physiologie*, 6. Aufl., München, Urban & Fischer Verlag, S. 335 - 376.
- Reinmuth, N., D.F. Heigner und M. Reck (2015): Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom. Neues aus der Immuntherapie, [online]
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0041-100763.pdf> [17.09.2016].

Richtig, E. (2016): Management der Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren, in: *Spectrum Onkologie*, Jg. 3 / 2016, S. 26 - 29.

Schleucher, N. (2015): Nebenwirkungen / Organtoxizitäten und pflegerische Maßnahmen, in: N. Schleucher, (Hrsg.), A. Krammerer, M. Laux, U. Ritterbusch, D. Wecht, R. Bäumer, S. Gärtner, A. Maiwald und R. Bodenmüller-Kroll, *Vademecum für die Onkologie, Von der Therapie bis zur Pflege*, 3. Aufl., München, W. Zuckschwerdt Verlag, S. 140 - 203.

Statistik Austria (2015): Krebs im Überblick, [online]
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html [15.08.2016].

Strasser-Fuchs, S. (2007): *Immuntherapie der Multiplen Sklerose*, Bremen, UNI-MED Verlag.

Wikibooks (2016): Medizinische Mikrobiologie. Immunologie, [online]
https://de.wikibooks.org/wiki/Medizinische_Mikrobiologie:_Immunologie#Einleitung [27.07.2016].

Wirth, W. (2011): Blutkrankheiten, in: U. Gerlach, H. Wagner und W. Wirt, *Innere Medizin für Gesundheits- und Krankenpflege*, 7. Aufl., Stuttgart, Thieme Verlag, S. 539 - 569.

Wirth, W. (2011): Immunologie, in: U. Gerlach, H. Wagner und W. Wirt, *Innere Medizin für Gesundheits- und Krankenpflege*, 7. Aufl., Stuttgart, Thieme Verlag, S. 570 - 575.