



FUTURE MEETS ONCOLOGY

LABORATORY DR. GANSAUGE | GERMANY





LANEX-DC® Immuntherapie mit dendritischen Zellen

Krebs mit dem Immunsystem bekämpfen, ein jahrhundertalter Wunschtraum der Medizin, dem man seit der Entdeckung der Immuntherapie mittels dendritischer Zellen, Ende der Neunziger Jahre, ein erhebliches Stück näher gekommen ist. Hierfür wurde der „Vater der modernen Immuntherapie“ Professor Ralph Steinmann 2011 mit dem Nobelpreis für Medizin - der höchsten Auszeichnung für einen Wissenschaftler - geehrt.

In unzähligen Forschungs- und Therapieeinrichtungen der Welt wendet man sich heute zusehends der dendritischen Zelltherapie zu, mehr als 7.000 wissenschaftliche Arbeiten wurden hierzu veröffentlicht und in einigen modernen Staaten wie z.B. den USA, ist diese Therapie bereits zugelassen.

Die 2002 gegründete Cabion Technologies GmbH wurde unter Beibehaltung des verantwortlichen Teams von LDG übernommen und kann auf über 2.500 erfolgreich durchgeführte Therapien mit LANEX-DC® zurückblicken. Im Namen unseres gesamten Teams wünsche ich Ihnen für Ihre Therapie alles Gute.

Prof. Dr. Frank Gansauge

Was ist Krebs?

Jeder Organismus besteht aus einem harmonischen Gefüge von Zellen, die jeweils eine bestimmte Funktion an einem bestimmten Ort besitzen.

Krebs entsteht, wenn sich eine Zelle im Körper der strengen Kontrolle von Wachstum, Größe und Beweglichkeit entzieht, sich ungehemmt zu vermehren beginnt und Abkömmlinge produziert, die in umliegendes Gewebe eindringen können.

Diesem Invasionsstadium kann, wenn sich die entarteten Zellen über Lymph- und Blutbahnen ausbreiten, die Metastasierung, d.h. die Bildung von Tochtergeschwülsten, folgen.

Rund einhundert verschiedene Krebsarten sind beim Menschen bekannt und alle unterscheiden sich voneinander, z.B. bezüglich des Durchschnittsalters in dem sie auftreten, der Wachstumsgeschwindigkeit und der Neigung zu Tochtergeschwülsten.

Zudem sind bis heute viele Faktoren bekannt, die bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielen, und viele weitere Faktoren stehen zumindest unter dem Verdacht, ebenfalls zur Bildung von Krebs beizutragen.

Es ist deshalb eher fraglich, ob jemals eine einzige Hauptursache für die Entstehung von Krebs gefunden werden wird, obgleich es sicher allgemeine Mechanismen gibt, die zu dieser Krankheit führen.

Die Effektivität einer dendritischen Zelltherapie

Wer kann von einer Behandlung mit dendritischen Zellen profitieren?

Bisher konnte die Effektivität einer Therapie mit dendritischen Zellen bei Haut-, Nieren-, Brust-, Bauchspeicheldrüsen- und Prostatakrebs nachgewiesen werden. Auch bei Darmkrebs und Eierstockkrebs hat sich gezeigt, dass Patienten von einer Behandlung mit dendritischen Zellen profitieren.

Da es jedoch für die meisten Krebsarten teils über Jahrzehnte entwickelte Standardtherapien gibt, empfiehlt es sich, diese Therapien in Anspruch zu nehmen und unterstützend dazu eine Immuntherapie durchzuführen, da man weiß, dass durch Chemotherapie oder Bestrahlung beschädigte Tumorzellen wesentlich besser durch Immunzellen zerstört werden können als ungeschädigte Tumorzellen.

Eine Behandlung mit dendritischen Zellen wird oft auch eingesetzt, wenn herkömmliche Therapien keinen Erfolg gebracht haben.

Dies hat sich beim Nierenzellkarzinom und beim schwarzen Hautkrebs gezeigt. Am vielversprechendsten ist die Vakzinierung (Impfung) mit dendritischen Zellen jedoch, wenn nur geringe Mengen an Tumorzellen

vorhanden sind. So weiß man heute, dass bei Patienten mit geringer Tumormasse das Immunsystem häufig noch wesentlich besser funktioniert als bei Patienten mit großer Tumormasse. Wie bei der Chemo- und der Strahlentherapie gilt auch bei der Therapie mit dendritischen Zellen, dass die Therapie umso erfolgreicher ist, je früher sie begonnen wird.



Krebs und das Immunsystem

Kann das Immunsystem vor Krebs schützen?

Das Immunsystem ist unser körpereigenes Abwehrsystem gegen schädigende Erreger, wie z.B. Bakterien, Pilze und Viren, aber auch gegen Zellen, die entartet sind und sich unkontrolliert teilen. Jeden Tag in unserem Leben entstehen etwa acht bösartige Zellwucherungen im Körper. Trotzdem entsteht im Schnitt auf 200 Lebensjahre nur 1 Krebs. Das zeigt, dass das menschliche Immunsystem nahezu alle Zellen erkennt und vernichtet, die Veränderungen aufweisen, aus denen sich Krebs entwickeln könnte. Dieser Frage sind Wissenschaftler nachgegangen. Bei 3625 gesunden Personen, die über 40 Jahre alt waren, überprüften sie über den langen Zeitraum von 11 Jahren die Funktion des Immunsystems. Menschen mit normal oder sogar über-

durchschnittlich gut funktionierendem Immunsystem hatten ein ca. 40%ig geringeres Risiko an Krebs zu erkranken.

Ein gut funktionierendes Immunsystem ist also wichtig, um sich vor Krebs zu schützen.

Dennoch kann es passieren, dass unser Immunsystem diese Zellen gerade aufgrund ihrer Veränderung nicht erkennt. Zudem können Tumoren ab einer gewissen Größe Botenstoffe produzieren, die zu einer Schwächung des Immunsystems führen. Deshalb ist bei einem Großteil der Patienten mit Krebserkrankungen das Immunsystem geschwächt. Aufgrund dieser Erkenntnis versuchen Ärzte, durch Medi-

kamente, Vitamine und Spurenelemente, aber auch durch komplementärmedizinische Behandlungsformen das Immunsystem von Krebspatienten zu stärken.

Durch intensive Forschung ist das Wissen um das Immunsystem, die einzelnen Faktoren und Zelltypen, die eine entscheidende Rolle in der Abwehr schädlicher Erreger oder Zellen spielen, in den letzten Jahren stark gewachsen.

Heute versteht man weitaus mehr von den Zellen des Immunsystems als noch vor 10 Jahren.

Unter anderem weiß man, dass eine ganz besondere Rolle in diesem System den dendritischen Zellen zukommt.

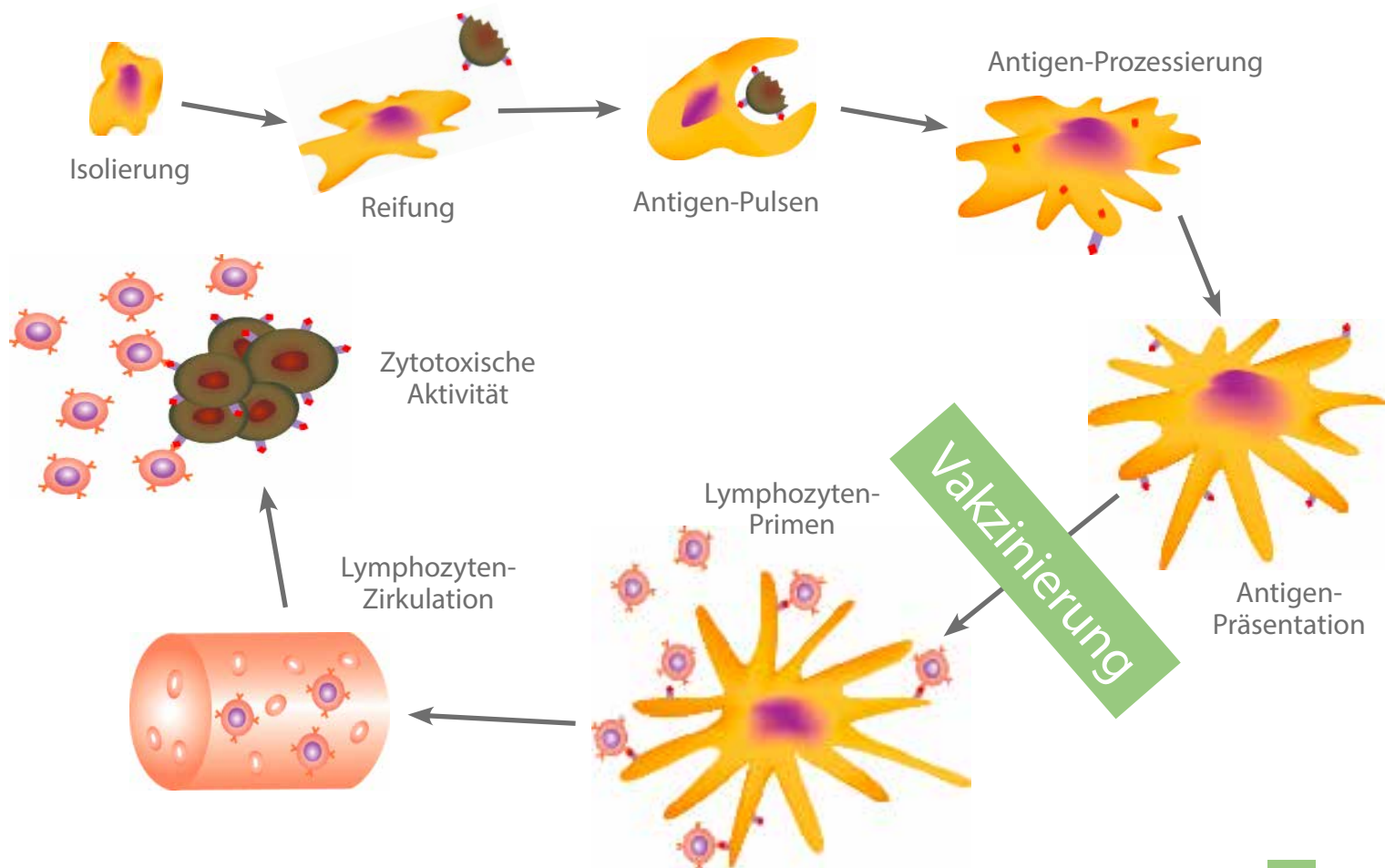
Dendritische Zellen:

Das Prinzip der Therapie

- Durch ein spezielles Verfahren können Vorläuferzellen aus dem Blut isoliert werden, die das Potenzial haben, zu dendritischen Zellen zu werden. Mittels bestimmter Botenstoffe, denen die Zellen im Reagenzglas ausgesetzt werden, wird diese Fähigkeit gefördert.
- Während sich die Vorläuferzellen in der Ausreifungsphase befinden, sind sie fähig Proteine (z.B. Tumorantigene aus dem patienteneigenen Plasma) in ihr Inneres aufzunehmen.
- Die noch nicht vollkommen ausgereiften Vorläuferzellen können diese Proteine auch unter hochreinen Laborbedingungen außerhalb des Körpers aufnehmen.
- Haben die Zellen Tumorantigene aufgenommen, bauen sie diese um und präsentieren sie an ihrer Oberfläche. Somit sind die charakteristischen Merkmale dieser Antigene später für andere Immunzellen besser erkennbar.



- Während dieses Vorganges reifen die Vorläuferzellen zu voll ausgebildeten dendritischen Zellen heran, die die charakteristischen Merkmale schädlicher Strukturen von Tumorzellen im Zusammenhang mit einem speziellen Signalzeichen an ihrer Oberfläche tragen. Die Immunzellen können dieses Signal wahrnehmen und als schädlich erkennen.
- Werden nun die mittlerweile voll ausgebildeten dendritischen Zellen unter die Haut gespritzt, wandern sie von dort in die Lymphknoten und aktivieren verschiedene Arten von Vollstreckerzellen (sogenannte zytotoxische T-Lymphozyten), die in der Lage sind, entartete Zellen abzutöten.
- Die so aktivierten Vollstreckerzellen „merken“ sich die fremden Strukturmerkmale. Sie gelangen in das Blutgefäß-System, verteilen sich über den ganzen Körper und suchen in den verschiedenen Geweben nach Zellen, die genau diese Merkmale tragen.
- Treffen die Vollstreckerzellen bei ihrer Suche auf entsprechende Zellen (im konkreten Fall die Tumorzellen), versuchen sie sie zu zerstören und senden Botenstoffe aus, die andere Abwehrzellen alarmieren.



Seit jeher ein Traum der Menschheit

Dendritische Zellen lassen sich auch außerhalb des Körpers anzüchten

Krebs mit Hilfe des eigenen Immunsystems zu bekämpfen, ist ein alter Traum der Menschheit. Diesem Traum ist man in den 90er Jahren durch die Möglichkeit, dendritische Zellen zu züchten, etwas näher gekommen.

Dendritische Zellen sind Zellen, die im Körpergewebe patrouillieren und fremde Strukturen aufspüren. Diese Strukturen werden von den Zellen aufgenommen und in kleinere Bestandteile zerlegt, die an der Zelloberfläche zur Schau gestellt werden.

Mit dieser „Auslage“ wandern dendritische Zellen dann vom Gewebe in die Lymphknoten. Dort werden die fremden Strukturen speziellen Vollstreckerzellen

(zytotoxische T-Lymphozyten) angeboten, die daraufhin aktiv werden und losziehen, um Zellen mit eben diesen Strukturmerkmalen zu zerstören.

Des Weiteren können die dendritischen Zellen auch andere Zellen, sogenannte T-Helferzellen, aktivieren, die dann ebenfalls über den Blutstrom vor Ort gelangen und Substanzen produzieren, welche unterstützend auf die zytotoxischen T-Zellen einwirken.

Durch das Zusammenspiel der dendritischen Zellen mit den T-Helferzellen werden auch Antikörper produzierende Zellen, wie B-Zellen, zum Wachstum und zur Produktion von entsprechenden Antikörpern angeregt.



Wie werden dendritische Zellen hergestellt?

Zur Isolierung von dendritischen Vorläuferzellen werden dem Patienten 200 ml Blut abgenommen, unter stabilen Temperaturbedingungen transportiert und sofort in einem nach EU-GMP-Richtlinien zertifizierten Reinraum weiterverarbeitet. Nach Zentrifugation wird das Blut in verschiedene Fraktionen getrennt, um die weißen Blutzellen von den roten Blutkörperchen und den unspezifischen Abwehrzellen, den Granulozyten, zu trennen. Die Fraktion mit den roten Blutkörperchen sowie den Granulozyten wird verworfen.

In der Fraktion der Lymphozyten befinden sich die Zellen, aus denen sich dendritische Zellen entwickeln. Nach mehreren Reinigungsschritten werden die isolierten Zellen in Nährlösung gegeben. Diese Zellen, dar-

unter auch die Vorläuferzellen der dendritischen Zellen, setzen sich ab. Die optimale Ausreifung im Zellbrutschrank wird durch eine Nährlösung und spezielle Wachstumsfaktoren gefördert und schon zu Beginn des Ausreifungsprozesses werden den Vorläuferzellen autologe (körpereigene) Tumorantigene aus dem patienteneigenen Plasma zugesetzt.

Die dendritischen Zellen werden 7 Tage im Brutschrank gezüchtet und mikroskopisch überwacht. Diese in ihrer Gestalt sehr auffälligen Zellen unterscheiden sich von anderen Zellen durch dünne, haarähnliche Ausläufer. Bevor die Zellen am 7. Tag geerntet werden, erfolgt die Spezifizierung der Oberflächenmerkmale, der Anzahl der Zellen und ihrer



Vitalität im Durchflusszytometer. Danach werden die Zellen geerntet, mehrfach gereinigt und in zwei kleine Spritzen aufgenommen. Die Immunisierung mit dendritischen Zellen wird vom behandelnden Arzt in der Leistenregion des Patienten subcutan vorgenommen. Der Patient bekommt danach hochdosierte Vitamininfusionen und kann anschließend die Praxis wieder verlassen.

Die Therapie mit dendritischen Zellen ist eine sanfte Therapie

Die Impfung mit dendritischen Zellen ist vielmehr als eine ergänzende Therapie neben den bisherigen Standardtherapien zu sehen.

Im Gegensatz zu anderen Therapieformen, wie z.B. der Chemotherapie oder der Bestrahlung, bei denen körperfremde Substanzen oder schädigende Strahlen eingesetzt werden um den Tumor zu bekämpfen, wird bei der Behandlung mit dendritischen Zellen das körpereigene Immunsystem für die Bekämpfung der Krebserkrankung genutzt.

Im Vergleich zu anderen Therapieformen treten nach der Impfung mit dendritischen Zellen nur sehr selten Nebenwirkungen auf. Wenn überhaupt, sind sie sehr gering, klingen nach kurzer Dauer schnell ab und beeinträchtigen den Patienten kaum oder gar nicht. Deshalb ist für die Behandlung auch kein Klinikaufenthalt notwendig, sondern die Therapie kann ambulant durchgeführt werden.

Aus diesen Gründen kann die Impfung mit dendritischen Zellen auch ergänzend zu anderen Therapien durchgeführt werden. Dabei sollte jedoch darauf geachtet werden, dass die verschiedenen Behandlungen zeitlich abgestimmt werden.

Obwohl die Zahl der Studien zum therapeutischen Nutzen von dendritischen Zellen in der Tumorbehandlung ständig wächst, sollte auf keinen Fall auf die Standardtherapien verzichtet werden.

Diese Therapieformen haben in umfangreichen Studien bereits größtenteils ihre Wirksamkeit erwiesen und stellen die Basistherapie einer ganzen Reihe von Erkrankungen dar.



Welche Nebenwirkungen können im Rahmen der Behandlung auftreten?

Obwohl die Therapie mit körpereigenen Zellen durchgeführt wird, können Nebenwirkungen auftreten. Diese Nebenwirkungen können dadurch entstehen, dass im Rahmen einer Immunantwort des Körpers wie

bei einem Infekt Entzündungsbotenstoffe freigesetzt werden, die leichtes Fieber und Mattigkeit hervorrufen. Eine Reaktion auf die Impfung kann sich auch durch anschwellende Lymphknoten bemerkbar machen.

Gelegentlich kann es zu Rötungen an der Einstichstelle kommen.

All diese Symptome sind aber ungefährlich.



Wer trägt die entstehenden Kosten?

Die Behandlung mit dendritischen Zellen ist eine relativ junge Therapieform. Wie bei vielen anderen neuen Therapieformen haben die Kostenträger diese Behandlung noch nicht endgültig bewertet und entscheiden derzeit im Einzelfall über die Kostenübernahme. Da die Zahl wissenschaftlicher Abhand-

lungen über die Behandlung mit dendritischen Zellen jedoch ständig wächst, sind die Krankenkassen zunehmend bereit, die Behandlungskosten zu übernehmen. Auf jeden Fall sollte jedoch vorher bei der Krankenkasse angefragt werden, ob eine Kostenübernahme erfolgt.

Gerne senden wir Ihnen für Ihre Krankenkasse eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen zu, die den dortigen Entscheidungsträgern helfen kann, die Therapie zu bewerten. Den Antrag auf Kostenübernahme sollten Sie immer schriftlich stellen.



LABOR DR GANSAUGE

Sedanstr. 14

89077 Ulm | Germany

info@labor-gansauge.de

Tel.: +49 (0) 731 | 98588328

www.labor-gansauge.de

LDG



LABORATORY DR. GANSAUGE