

## NK-Zellfunktionstest und NK-Zellmodulatorstest

### **In-vitro-Austestung zur Therapieoptimierung mit komplementären Immuntherapeutika**

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind eine Untergruppe der Lymphozyten. In der Immunabwehr liegt die Hauptfunktion der NK-Zellen in der Elimination viral infizierter und maligner Zellen. Im Unterschied zu den zytotoxischen T-Lymphozyten unterliegen sie nicht der MHC-Restriktion und sind damit Mediatoren des natürlichen unspezifischen Abwehrsystems. Die zytotoxische Kapazität der NK-Zellen wird durch ein komplexes System von aktivierenden und inhibierenden Rezeptoren reguliert und ist auch teilweise abhängig von einem gut funktionierenden T-Zellsystem.

Die Bedeutung von NK-Zellen bei der Prävention von Metastasen ist besonders hervorzuheben. Anzahl und Aktivität der zirkulierenden NK-Zellen sind bei Tumorerkrankungen häufig reduziert. Das Ausmaß der funktionellen Einschränkung korreliert mit der Tumorprogression, metastasenfrier Überlebenszeit und Tumorgöße. Durch notwendige belastende Behandlungen nimmt sie weiter ab.

Erniedrigte NK-Zellzahl und -aktivität sind außerdem häufig Zeichen für chronisch rezidivierende Virusinfektionen (HIV, CMV, EBV, Herpes); weiterhin treten sie auf bei chronischem Müdigkeitssyndrom oder bei starken psychischen Belastungen, Depressionen sowie aktiven Phasen von Autoimmunerkrankungen und bei Typ-1-Diabetes. Im Rahmen der Immunseneszenz kommt es meist zum kontinuierlichen Abfall der NK-Zellzahl und -aktivität. Untersuchungen haben gezeigt, dass die NK-Zellfunktion unabhängig vom Messwert der quantitativen NK-Zellzahl ist. Erhöhte NK-Zellaktivitäten werden bei akuten Virusinfektionen beobachtet.

Die **Aktivität von NK-Zellen** im Blut ist somit ein wichtiges Kriterium der zellulären Immunität. Ihre Bestimmung kann bei der Diagnose, Prognose und bei der Überwachung des Therapieverlaufs verschiedener Erkrankungen hilfreich sein. Die Bestimmung der NK-Zellzahl im zellulären Immunstatus ist nicht ausreichend.

**Indikation NK-Zellfunktionstest:** Patienten mit Einschränkung der NK-Zellfunktion, z.B. bei malignen Erkrankungen, rezidivierenden Viruserkrankungen, Autoimmunopathien und immunsupprimierten Personen. Überwachung des Krankheitsverlaufes bzw. in vivo Kontrolle während einer additiven BRM (Biological Response Modifier)-Therapie.

**Indikation NK-Zellmodulatorstest:** Optimierte Auswahl komplementärer Therapieansätze.

Die Unterstützung des NK-Zellsystems dieser Patienten kann auf der Basis einer Immuntherapie erfolgen. Die NK-Zellen der einzelnen Patienten reagieren jedoch individuell unterschiedlich auf die Behandlung mit Immunmodulatoren. Diese individuellen Immunantworten von Tumorpatienten lassen sich nicht vorhersehen. Die Wirkung einer immunmodulierenden Substanz kann sogar adverse Effekte bewirken („Überstimulation des Immunsystems“).

Eine gesicherte Aussage über die Wirksamkeit eines Immunmodulators ist daher ohne spezielle Prüfung nicht möglich. Mittels Messung der **individuellen NK-Zellaktivität** und deren Beeinflussung durch Zugabe von Immunmodulatoren kann die Akzeptanz der unterschiedlichen Therapieansätze schon vor einer Therapie in vitro ermittelt werden. Durch gezielten Einsatz von Immunmodulatoren kann eine optimale Stimulation der körpereigenen Tumorabwehr, u.U. eine Verhinderung von Metastasen und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Allerdings ist keine der bislang bekannten Substanzen in der Lage, einen Tumor zu eliminieren.

Der Einsatz eines Immunmodulators in der onkologischen Therapie muss nicht mehr dem Zufall überlassen werden. Für jeden Patienten kann das entsprechende Präparat ausgewählt werden, um damit einen **optimierten Therapieansatz** zu garantieren und wertvolle Behandlungszeit zu gewinnen.

**Methode:** Überprüfung der NK-Zellfunktion in vitro durch Bestimmung der zytotoxischen Kompetenz von NK-Zellen gegenüber einer definierten K562 Tumorzell-Linie. Der von den NK-Zellen eingeleitete Apoptoseprozess wird durchflusszytometrisch analysiert. Zusammen mit einem Interleukin 2-induzierten Parallelansatz kann die aktuelle NK-Zellfunktion und die Erfolgsaussicht einer immunstimulativen Therapie beurteilt werden. Des Weiteren wird die Aktivierung von NK-Zellen unter Einfluss von Immunmodulatoren untersucht. Die Methoden sind akkreditiert nach DIN EN ISO/IEC 17025 und DIN EN ISO 15189.

Laborinformation/ Immunologie 06  
November 2014

**Vor Durchführung des Modulatortests sollte darauf geachtet werden, dass die Patienten eine Therapiepause (mind. 2 Wochen) der zur Austestung ausgewählten Immunmodulatoren einhalten.**

Eine Kontrollbestimmung (NK-Zellfunktionstest) nach einer drei- bis sechsmonatiger Immuntherapie ist ratsam. Die Verlaufsbeurteilung der Therapie sollte vor bzw. im Therapieintervall erfolgen.

#### Zusammenfassung

##### NK-Zellfunktion

- ist assoziiert mit antitumorale Immunabwehr
- niedrige NK-Zellaktivität ist ein Risikofaktor und ist umgekehrt proportional zur Tumoraktivität
- je höher die Aktivität, desto länger die metastasenfreie Überlebenszeit
- fortgeschrittene Metastasierung korreliert mit einer verminderten NK-Zellaktivität
- niedrige NK-Zellaktivität geht oftmals einer Metastasierung voraus
- Absinken unter den Ausgangswert während einer adjuvanten Therapie deutet auf eine Progression hin

Die NK-Zellfunktionstestung bietet

- einen prognostisch relevanten Funktionstest
- individuelle Diagnostik und Therapieplanung
- individuelle Therapieverlaufskontrolle
- rasche, zuverlässige Durchführung und Flexibilität (max. zwei Tage)
- ausführlich dargestellte individuelle Befundinterpretation

Weitere umfassende Immun- bzw. Tumordiagnostik kann in unserem Labor angefordert werden.

#### Anforderungen:

##### NK-Zellfunktionstest („Tumorzell- Killing-Test“), NCYT:

Analyse der zytotoxischen Effizienz von NK-Zellen,  
Therapeutische Verlaufskontrollen (in vivo Kontrolle)

**Untersuchungsdauer:** zwei Tage

**Material:** 1x 10 ml NH-Blut

(ggf. per Postexpress)

##### **Abrechnung:**

GOÄ 1,15 (Privat): 103,21€  
(3693,4003,A3693)

GOÄ geänderter Satz (IGeL): 66,50 €  
(3693,4003,A3693)

EBM: Keine Leistung nach EBM

##### NK-Zellmodulatortest, NCYTIM:

Analyse der zytotoxischen Effizienz von NK-Zellen, Selektion des wirksamsten Präparates, individuelle effektive Therapieeinstellung, Ausschluss einer Kontraindikation

**Untersuchungsdauer:** zwei bis drei Tage

**Material:** mind. 1x 10 ml NH-Blut  
(max. 24 h stabil; ggf. per Postexpress)

##### **Abrechnung mit 3 Modulatoren:**

GOÄ 1,15 (Privat): 256,01 €\*  
(3x3696,4003,3xA3693)

GOÄ geänderter Satz (IGeL): 129,57 €  
(3x3696,3xA3693)

EBM: Keine Leistung nach EBM

\* zzgl. einmalige Auslagen nach § 10 der GOÄ

**Ansprechpartner:**

Frau Dr. hum. biol. M. Penz

Telefon: 089 54308-0

Laborinformation/ Immunologie 06  
November 2014

**Literatur:**

- Hersey P., Edwards A., McCarthy W., Milton G., 1982 Tumor related changes and prognostic significance of natural killer cell activity in melanoma patients. In: "NK cells and other natural effector cells (R.B. Herberman, ed)p. 1167 Academic Press, New York
- Kadish A.S., Doyle A.T. Steinhauer E.H., Ghossein N.A., 1981 Natural cytotoxicity and interferon production in human cancer: Deficient natural killer activity and normal interferon production in patients with advanced disease. J. Immunol. 127: 1817
- Reynolds C.W., Ortaldo J.R., 1987 Natural killer activity: The definition of a function rather than a cell type . Immunol- Today 8:172
- Kishi A., Ohmori M., Tomita S., Niman M., Uno K., Tanigawa M., Setoguchi J., Nitta H., Ikeda T., Kishida T., Fujita S., 1999 Phenotypic and functional analyses of natural killer cells: Impaired NK activity partly due to the CD56+ cell function in cancer patients Int. J. Immunotherapy XV 1-12
- Hatam L. Schuval S. Bonagura V.R. 1994 Flow cytometric analysis of natural killer cell function as a clinical assay Cytometry May 1 16:1 59-68
- Ono K., 1998 Clinical significance of natural killing activity in patients with advanced lymphoma J. of Clin. Immunology Vol.19 No.2.132-140
- DuChateau B.K. Aslakson C.J. Gilman-Saxhs A., Beaman K.D. 1997 The correlation between different NK cell subpopulations and cytolytic activity Clin. Immunol Newsletter Vol 17, No6 92
- Kane K.L., Ashoton F.A., Schmitz J.L. Folds J. D., 1996 Determination of natural killer cell function by flow cytometry Clin. And Diag. Lab. Immunol. May. 295-300
- Pross H.F., Lotzova E. (1993): Role of Natural Killer Cells in Cancer. Nat. Immun.12, 279
- Whiteside T., Herbermann R.B. (1955): The Role of Natural Killer Cells in Immune Surveillance of Cancer. Current Opinion in Immunology 1995,7,704-710