Entwicklung von spezifischen Immuntherapien in der Dermato-Onkologie

S. Eichmüller

Development of Specific Immunotherapy for Skin Tumors

Zusammenfassung

Die Immuntherapie hat bereits einige Höhen und Tiefen hinter sich, doch noch nie gab es so viele unterschiedliche immunologische Ansätze in der Tumorthherapie wie heute. Zum einen befindet sich die Antikörpertherapie in einer Renaissance und verschiedene therapeutische Antikörper werden in über 350 klinischen Studien bei Tumorerkrankungen getestet. Auch Vakzinierungen mit dem Ziel eine zelluläre Immunantwort gegen den Tumor zu induzieren oder zu verstärken sind derzeit in der Entwicklung. Hierbei werden die unterschiedlichsten Wege der Applikation genutzt: Antigene werden als DNA, RNA oder Protein appliziert oder in Form kurzer Peptide auf dendritischen Zellen geladen und verabreicht. Adjuvantien sind als extrem wichtige Komponenten einer erfolgreichen Vakzinierung erkannt und werden entsprechend eingesetzt. Das maligne Melanom war und ist eine Art Modell-Tumor, der trotz oder vielleicht wegen seiner besonders hartnäckigen Therapieresistenz im Mittelpunkt neuer Therapieversuche steht. Auch das kutane T-Zell-Lymphom steht mehr und mehr im Fokus immunologischer Tumorthérapien. Die vorliegende Übersichtsarbeit setzt sich mit den verschiedenen Formen der Immuntherapie auseinander, den Voraussetzungen und der Entwicklung solcher Therapien und dem aktuellen Stand solcher Strategien in der Dermato-Onkologie.

Abstract

The story of immunotherapy obviously runs in waves, but the number of different approaches in immunological tumor therapy at present is exceptionally large. On one hand, antibody therapy has a revival leading to more than 350 clinical trials using therapeutic antibodies for malignant diseases. In addition, numerous strategies are presently developed to induce or enhance cellular immune responses against the tumor cell. A variety of applications are used for this purpose: antigens are given as DNA, RNA, or protein or are loaded as small peptides onto dendritic cells. Adjuvants are recognized as extremely important components of a successful vaccination and are used and tested as such. Malignant melanoma was and is a kind of model tumor, which is in the focus of new immunological strategies in spite or due to its known resistance to therapy. Cutaneous T cell lymphoma is increasingly targeted by immunological therapies. This review summarizes different kinds of immunotherapy, prerequisites and development of such therapies and the state of such strategies in dermato-oncology.

Institutsangaben

Klinische Kooperationseinheit für Dermato-Onkologie der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg

Korrespondenzadresse

PD Dr. Stefan Eichmüller · DKFZ, D070 · Im Neuenheimer Feld 280 · 69120 Heidelberg ·
E-mail: s.eichmueller@dkfz.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2006; 32: 78–85 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-921156 · ISSN 0340-2541

Einleitung

Gegenstand dieser Übersicht ist die Entwicklung immuntherapeutischer Therapieformen bei dermatologischen Tumorerkrankungen. Im Mittelpunkt stehen hierbei zwei sehr unterschiedliche Krebsarten, die beide ihre Primärlokalisation in der Haut haben:

1. Das maligne Melanom entwickelt sich aus entarteten Melanozyten und ist daher neuroektodermalen Ursprungs. Es handelt sich um einen äußerst aggressiven Tumor, der – haben sich erst einmal Metastasen im Körper verbreitet – häufig sehr schnell zum Tode führt. Melanomzellen erweisen sich als sehr resistent gegen verschiedene Chemotherapeutika [1]. Alternative Therapie-Optionen wie die immunologische Tumor-Abwehr werden daher seit einigen Jahren intensiv erforscht [2].
2. Das kutane T-Zell-Lymphom (CTCL) ist ein Tumor des Immunsystems selbst und gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen. Die entarteten Zellen sind meist CD4+-T-Lymphozyten, die im Unterschied zu klassischen Lymphomen jedoch primär in der Haut lokalisiert sind. Man unterscheidet eine Reihe von Subtypen, die beiden häufigsten sind die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom. Letzteres zeigt neben der Hautlokalisation eine massive Infiltration von Tumorzellen in das Blut: Über 80% Tumorzellen im peripheren Blut sind keine Seltenheit. Das CTCL ist weniger schnell progredient im Vergleich zum Melanom. Im Gegenteil gibt es Patienten, die viele Jahre in einem niedrigen Tumorstadium verharren. Im fortgeschrittenen Stadium ist auch diese Tumorerkrankung meist fatal.

Therapie-Optionen

Eine große Anzahl verschiedener Therapiemöglichkeiten wird zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt. Die chirurgische Entfernung des primären Tumors bevor es zu Metastasen gekommen ist, ist sicherlich die erfolgreichste Therapie. Ist es erst zur Ausbreitung von Tumorzellen im Körper gekommen, so sind die derzeitigen Behandlungsstrategien immer noch wenig zufrieden stellend. Auch verschiedene immunologische Therapieformen werden beim Melanom eingesetzt, wie weiter unten besprochen wird. Ein großes Problem für alle Heilungsstrategien beim Melanom ist das rasche Fortschreiten der Erkrankung und das hohe Resistenz-Potenzial der Tumorzellen. Ein guter Angriffspunkt für immunologische Therapien ist der Zeitpunkt unmittelbar nach erfolgreicher Entfernung des Tumors zur Verhinderung neuer Tumoren aus verborgenen Tumorzellen oder Mikrometastasen, die häufig mit der zur Verfügung stehenden Diagnostik nicht entdeckt werden können.

Im Falle des CTCL werden verschiedene Strategien eingesetzt, die den Patienten gut unterstützen und auch eine längere „stable disease“ ermöglichen. Allerdings sind auch für das CTCL keine wirklich kurativen Therapieansätze bekannt. Der längere Zeitraum, in dem diese Tumorerkrankung häufig stabil bleibt, sowie die gute Beobachtungsmöglichkeit eines möglichen Therapieerfolges durch Beobachtung der Körperoberfläche lassen das CTCL als besonders geeignet für immunologische Therapien erscheinen. Allerdings muss geklärt werden, inwieweit ein Tumor von Zellen des Immunsystems selbst einer solchen Strategie zugäng-

lich ist. Zumindest für Antikörpertherapien konnte das bei klassischen Non-Hodgkin-Lymphomen bereits erfolgreich gezeigt werden.

Immuntherapien

Welche Formen von Immuntherapien stehen zur Verfügung? Heute existieren viele verschiedene Vakzinierungsstrategien, die sich grob in drei Gruppen unterteilen lassen: Bei der (1) unspezifische Stimulation der Immunantwort und der (2) zellulären Immuntherapie wird das patienteneigene Immunsystem zur Tumorabwehr aktiviert. Die (3) Antikörpertherapie kann entweder die körpereigene Immunantwort mit einbeziehen oder als Vehikel selbst ein Toxin an die Zielzelle bringen. In den folgenden Abschnitten sollen verschiedene Varianten dieser Therapieformen und die notwendigen Voraussetzungen besprochen werden.

Unspezifische Stimulation der Immunantwort

Eine Reihe von Therapien versucht durch eine unspezifische Stimulation des Immunsystems eine Tumorabwehr zu erzielen. CTLA-4 ist auf der Oberfläche von regulatorischen T-Zellen exprimiert. In verschiedenen Studien (z.B. auch beim malignen Melanom) wird derzeit versucht, durch die Applikation eines Antikörpers gegen dieses Molekül eine Verstärkung der Immunantwort zu erreichen. Dies erfolgt gleichsam durch eine Inhibition der inhibitorischen Wirkung von regulatorischen T-Zellen. Da weder bestimmte T-Zellen noch selektiv Tumorzellen betroffen sind, ist diese Applikation zu den unspezifischen Stimulationen zu rechnen. In den meisten Fällen wird mit dieser Methode versucht, die spezifische Wirkung einer anderen Therapieform zu verstärken.

Interferone (IFN) sind Zytokine, die Immunantworten verstärken und als Adjuvantien in verschiedenen Studien eingesetzt werden. IFN γ wird direkt oder in Kombination mit anderen Therapien gegeben [3].

Unspezifisch, aber lokal

Derzeit wird über zwei verschiedene Wege versucht, eine unspezifische Stimulation des Immunsystems lokal auf den Tumor und seine Umgebung zu beschränken und somit eine gewisse Spezifität zu erreichen. Zum einen werden Wirkstoffe direkt am Tumor appliziert, oder es wird ein Vehikel verwendet, das sich im Tumor anreichert.

Die Produktion von IFN α kann über die topische Gabe von Imiquimod lokal induziert werden. Die Antitumorwirkung von Imiquimod wurde bereits 1992 im Tierversuch beschrieben [4]. Imiquimod ist ein „immune response modifier“, dessen Wirkweise inzwischen sehr gut verstanden ist. Neben IFN α wird die Abgabe von etlichen proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. TNF- α , IL-1, IL-12, IL-6, IL-8 und IL-10, induziert.

Bislang wurde Imiquimod vor allem bei anti-viralen Therapien eingesetzt, aber auch beim Basalzellkarzinom [5], sowie in indi-

viduellen Fällen von Melanom und CTCL [6–8]. Derzeit wird Imiquimod in Kombination mit einer Protein-Vakzine (NY-ESO-1) und mit einer Multi-Epitop-Vakzine beim malignen Melanom getestet.

Immunstimulierende Zytokine können auch mittels Vektoren, zum Beispiel adenovirale Vektoren appliziert werden. Dummer und Mitarbeiter verwenden einen adenoviralen Vektor, der für IFN γ kodiert und applizieren diesen lokal in eine Tumorerläsion [9]. Sie induzieren damit eine Anti-Tumor-Antwort, die bei einigen Patienten einen Rückgang auch von nicht injizierten Läsionen bewirkte, was auf die Induktion einer systemischen Antwort schließen lässt.

Die gleiche Gruppe hat attenuierte Masernviren (MV) als Impfstoff für das CTCL mit beachtlichem Erfolg eingesetzt [10]. Attenuierte MV befallen bevorzugt CD46 positive Zellen. Dieses Oberflächenprotein wird auch von CTCL-Zellen exprimiert. Zudem werden MV durch IFN α -Produktion in befallenen Zellen in ihrer Vermehrung gehindert und bekämpft. Da CTCL-Zellen meist einen Defekt in der IFN α -Produktion aufweisen, vermehrt sich das Virus bevorzugt in den Tumorzellen und kann dort eine Onkolyse bewirken. Parallel wurde eine systemische Immunantwort nachgewiesen, die sich durch einen gesteigerten IL-2-Serumspiegel und die Erhöhung der Anti-Masernvirus-Antikörper im Serum der Patienten bemerkbar machte.

Auffinden geeigneter Zielstrukturen (Screening)

Um Tumorzellen gezielt bekämpfen zu können, ist es notwendig, spezifische Zielstrukturen zu kennen. Diese würden es erlauben, eine zelluläre Immunantwort im Patienten zu generieren oder therapeutische Antikörper gegen die Tumorzellen herzustellen. In beiden Fällen sind tumorspezifisch exprimierte Proteine erforderlich, die im Falle einer geplanten Antikörpertherapie auch noch auf der Zelloberfläche lokalisiert sein müssen.

Es gibt heute verschiedene Methoden, Proteine zu identifizieren, die als Antigene für immunologische Therapien dienen können (Abb. 1). Das wichtigste Ausgangsmaterial ist sicher eine Probe aus Tumormaterial oder eine daraus gewonnene Zelllinie. Selbst virtuelle Untersuchungen mit Hilfe von Computeralgorithmen benötigen Datenbanken, in denen alle gefundenen Sequenzen aus verschiedenen Tumoren und Kontrollgeweben gespeichert sind. Die Häufigkeit der Beschreibung von Sequenzen aus einem bestimmten Gen in einer definierten Gewebe- oder Tumorart lassen dann Rückschlüsse auf die Expressionsstärke dieses Gens im entsprechenden Gewebe zu. So wird gewissermaßen eine Expressionsuntersuchung im Computer durchgeführt. Allerdings lässt diese Methode keine Unterscheidung von Spleißvarianten zu. Ebenso wenig kann sie Aussagen über die Immunogenität der identifizierten, differenziell exprimierten Proteine zu.

Letzteres kann auch die Chip-Analyse nicht (Abb. 1). Hier werden RNA-Isolate aus Tumorgewebe und normalen Kontrollen auf die Expressionsstärke bekannter Gene hin untersucht. Chip-Experimente lassen allerdings die parallele Analyse von bis zu 47000 Genen gleichzeitig zu und sind daher äußerst effektiv. So können durch den Vergleich mehrerer Tumor- und Kontrollpro-

Abb. 1 Identifikation von tumorspezifischen Proteinen. Ausgangsmaterial sind Tumorproben, aus denen auch stabile Tumorzelllinien gewonnen werden können, Vollblut und Serum des Patienten. Mit Hilfe verschiedener Techniken (T-Zell-Assays, Chip-Experimente, SEREX, oder mit Computeralgorithmen) werden Expressionsprofile und Immunogenität verschiedener möglicher Zielproteine erstellt. Die Verwendung geeigneter Antigene für zelluläre oder Antikörper-Therapie hängt letztlich von den Eigenschaften der Antigene ab.

Abb. 2 Generierung von tumorspezifischen T-Zell-Klonen. Eine stabile Tumorzelllinie wird aus dem Tumor des Patienten etabliert. Aus peripherem Blut des Patienten werden Lymphozyten isoliert, die dann mit inaktivierten Tumorzellen wöchentlich restimuliert werden, so dass reaktive T-Zellen anfangen zu proliferieren. Durch Verdünnung und weitere Restimulierung werden T-Zell-Klone hergestellt.

ben solche Gene identifiziert werden, die im Tumor überexprimiert werden.

Die Methode, die zuerst zur Identifikation von tumorspezifischen Antigenen verwendet wurde ist die Generierung von tumorspezifischen T-Zellen [11]. Hierfür werden Tumorzellen und Lymphozyten eines Patienten benötigt. Mit Hilfe der bestrahlten Tumorzellen werden tumorspezifische T-Zellen zur Proliferation angeregt und durch Verdünnung kloniert (Abb. 2). Ein solcher T-Zell-Klon erkennt ein einzelnes Peptid, das über ein HLA-Molekül präsentiert wird. Dieses Peptid muss nun ebenfalls identifiziert werden. Hierfür stehen verschiedene Wege offen. So können z. B. alle Peptide von der Oberfläche der Tumorzelllinie abge-

schen und aufkonzentriert werden, anschließend biochemisch aufgetrennt und in Assays mit der oben erwähnten T-Zelllinie isoliert werden. Mittels Massenspektroskopie muss das Epitop dann identifiziert werden. Dieses Epitop kann in der zellulären Immuntherapie eingesetzt werden. Die Identität des zugehörigen Antigens ist jedoch auf der Basis einer ca. 9 Aminosäuren langen Sequenz nicht immer eindeutig.

Die SEREX-Methode macht sich die im Patienten häufig zu findende humorale Immunantwort gegen den eigenen Tumor zu Nutze [12]. Dabei wird das Patientenserum verwendet, um mit der Hilfe der darin befindlichen tumorspezifischen Antikörper in einer Expressionsbank nach den erkannten Proteinen zu suchen. Auch bei dieser Methode ist das Tumormaterial notwendig: es wird gebraucht, um eine Phagen-Expressionsbank herzustellen. Sämtliche im Tumor vorliegenden mRNAs werden dabei als cDNA in ein Vektorsystem kloniert, so dass die kodierten Proteine rekombinant exprimiert und auf eine Membran übertragen werden. Erkennen Antikörper aus dem Patientenserum ein solches Protein, so wird der zugehörige Phagenklon isoliert und die enthaltene cDNA sequenziert. Diese Methode erlaubt also die Sequenzierung der mRNA bzw. cDNA des identifizierten Antigens und zeigt gleichzeitig, dass das Immunsystem bereits eine B-Zell-Antwort – die Produktion von Antikörpern – gegen dieses Antigen erzeugt hat. Dass Tumoren tatsächlich eine Antikörper-Antwort im Patienten auslösen, konnten wir kürzlich bei Patienten nachweisen, die mit ihren eigenen, Gen-modifizierten und bestrahlten Tumorzellen vakziniert wurden [13]. SEREX-Untersuchungen wurden bereits für das Melanom [14,15] und das CTCL [16,17] durchgeführt.

Unabhängig von der gewählten Methode zur Identifikation eines tumorspezifischen Antigens muss sich eine Bestätigung der Spezifität durch RT-PCR-Untersuchungen oder noch besser auf Proteinebene anschließen. Letzteres erfordert jedoch die Generierung von spezifischen Antikörpern. Erst Antigene, die eine möglichst spezifische Expression aufweisen, sind als Zielstrukturen für eine Immuntherapie geeignet.

Zelluläre Immuntherapie

In der zellulären Immuntherapie wird versucht, tumorspezifische T-Zell-Antworten mit Hilfe von bekannten Tumorantigenen zu erzeugen. Wie erkennt die T-Zelle den Tumor und wie kann eine solche T-Zelle erzeugt werden?

Jede Zelle des Körpers produziert nach der in der DNA vorliegenden Information und auf Basis von Regulationsprozessen bestimmte körpereigene Proteine. Ein Teil dieser Proteine wird von bestimmten Enzymen, vor allem vom so genannten Proteasom, wieder in kurze, 8 bis 10 Aminosäuren lange Peptide verdaut (Abb. 3). Diese Peptide werden auf HLA-Klasse-I-Moleküle geladen und an der Zelloberfläche präsentiert. Jeder Mensch besitzt 6 verschiedene HLA-Typen (je 2 A, B und C), die jeweils nur bestimmte Peptide binden. Findet sich nun eine CD8 positive T-Zelle, deren T-Zellrezeptor komplementär zu diesem Komplex aus HLA-Molekül und Peptid ist, so kann diese T-Zelle die Zielzelle erkennen und abtöten.

Abb. 3 Schema der antgenspezifischen Tumorabwehr mittels zytotoxischer T-Zellen. (1) Proteine werden in der Zelle synthetisiert und zum Teil durch (2) das Proteasom gespalten. Die entstandenen 8 bis 10 Aminosäuren langen Peptide werden (3) auf MHC-Moleküle geladen und an der Zelloberfläche präsentiert. Existieren zytotoxische T-Zellen, die diesen Komplex aus MHC-Molekül und Peptid erkennen (4), so können diese die Tumorzelle gezielt abtöten (5).

T-Zellen, die körpereigene Peptide (Selbst) erkennen, sind während der T-Zell-Entwicklung durch Negativ-Selektion eliminiert worden. Gegen virale Proteine lassen sich starke T-Zell-Antworten induzieren, da diese „fremd“ sind und keiner Negativ-Selektion unterliegen. Andererseits gibt es offensichtlich Proteine, die nur während früher Phasen der Entwicklung oder nur in immunprivilegierten Geweben exprimiert werden. Gegen Peptide aus solchen Proteinen lassen sich spezifische T-Zellen generieren; sie unterliegen wahrscheinlich keiner negativen Selektion.

Die Generierung und Vermehrung von spezifischen T-Zellen wird nicht vom Tumor induziert. Hierfür sind so genannte Antigen-präsentierende Zellen notwendig, wie z.B. dendritische Zellen. Diese besitzen co-stimulatorische Moleküle um T-Zellen, die die von ihnen über das HLA-Molekül präsentierte Peptid erkennen, zur Proliferation anzuregen.

Für eine zelluläre Immuntherapie sind also folgende Probleme zu lösen:

1. Identifikation eines geeigneten, tumorspezifischen Antigens,
2. Identifikation von HLA-abhängigen Epitopen aus diesem Antigen,
3. Bestimmung des HLA-Typs des Patienten,
4. Induktion einer T-Zell Antwort im Patienten.

Die Punkte 1 und 2 können durch die oben beschriebenen Methoden gelöst werden. Der HLA-Typ des Patienten kann durch Genotypisierung oder mit Hilfe von Antikörpern bestimmt werden. Für den Punkt 4 werden derzeit eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen und klinischen Studien durchgeführt, um die optimalen Bedingungen zur Induktion einer starken T-Zell-Antwort zu finden. Häufig werden dendritische Zellen als professionelle Antigen-präsentierende Zellen direkt verwendet. Einer der ersten klinischen Versuche zur zellulären Immuntherapie wurde an Melanompatienten durchgeführt [18]. Die patienteneigenen, dendritischen Zellen wurden aus Monozyten des

peripheren Blutes gewonnen, gereift, mit Peptiden beladen und intranodal injiziert.

Inzwischen werden zur Reifung der dendritischen Zellen verschiedene Protokolle verwendet, da der Status dieser Zellen einen großen Einfluss auf die Effektivität der Vakzinierung hat [19]. Auch sind eine Reihe von Mechanismen und Zelltypen bekannt, die eine T-Zell vermittelte Immunantwort regulieren, wie z.B. regulatorische T-Zellen oder bestimmte Zytokine (die auch vom Tumor ausgeschüttet werden können).

Eine Übersicht zu derzeit laufenden klinischen Studien erhält man in der öffentlichen Datenbank des U.S. National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov/>). In dieser Datenbank sind 13 klinische Studien zur Immuntherapie auf Basis von dendritischen Zellen beim malignen Melanom aufgelistet. Innerhalb dieser Studien werden dendritische Zellen beladen mit Tumorlysat (3 Studien), Peptiden (6), oder Antigen (1) verwendet oder sie werden mit einem Antigen kodierenden Vektor transfiziert (1). In 2 Studien werden parallel Tumor-Lysat und Peptid/Antigen eingesetzt.

Antikörpertherapie

Antikörpertherapien haben im Vergleich zu zellulären Therapien den Vorteil, dass sie nicht wegen der verschiedenen HLA-Typen Patienten-spezifisch durchgeführt werden müssen und dass sich Antikörper in großen Mengen industriell herstellen lassen. Andererseits muss das verwendete Antigen nicht nur tumorspezifisch sein (Nebenwirkungen), sondern auch noch auf der Zelloberfläche lokalisiert sein, damit der therapeutische Antikörper Zugang zu seiner Zielstruktur hat.

Das erste Experiment zur Generierung von Antikörpern wurde von Behring und Kitasato im Jahre 1890 durchgeführt [20]: Sie haben Versuchstiere mit sterilisierten Kulturen von Diphtherie- und Tetanus-Bakterien geimpft und so genannte „Anti-Toxine“ induziert. Diese waren zudem über das Serum übertragbar. Paul Ehrlich hat diese Anti-Toxine im gleichen Jahr „Magic Bullets“ getauft. Der Durchbruch für Antikörper kam jedoch erst 85 Jahre später, als Köhler und Milstein die Hybridom-Technik zur Generierung monoklonaler Antikörper entwickelten [21].

Antikörper werden heute auf verschiedenste Weise modifiziert [22]. So werden häufig nicht mehr vollständige IgG-Moleküle, sondern Fab₂- oder Fab-Fragmente, denen bestimmte Teile der konstanten Ketten fehlen, verwendet (Abb. 4). Das kleinste Antikörpermolekül ist der so genannte Diabody.

Therapeutische Antikörper können Maus-monoklonale Antikörper sein, die aber häufig die Bildung von Anti-Maus-Antikörpern hervorrufen. Dies mindert nicht nur den therapeutischen Effekt, sondern kann ernste Nebenwirkungen bis zu anaphylaktischen Reaktionen hervorrufen. Daher hat man begonnen, chimäre Antikörper herzustellen, also Teile des murinen Antikörpers gegen humane Sequenzen auszutauschen. Inzwischen werden auch vollständig humane Antikörper produziert [23].

Abb. 4 Als therapeutische Antikörper werden heute IgGs (Maus, human oder humanisiert; ungebunden oder gekoppelt mit Toxinen) eingesetzt, sowie verschiedene Fragmente oder Kombinationen von Fragmenten aus einem IgG.

Abb. 5 Therapeutische Antikörper können (1) ungekoppelt eingesetzt werden (hier wirken sie meist über CDC oder ADCC; siehe Text), gekoppelt werden mit (2) Radionukliden oder (3) Toxinen, oder (4) als bispezifische Antikörper eine Effektorzelle (z. B. zytotoxische T-Zelle) zur Lyse der Tumorzelle anregen.

Therapeutische Antikörper können ungekoppelt verwendet werden (Abb. 5). Der therapeutische Effekt wird dabei über ADCC (antibody-dependent cytotoxicity) oder CDC (complement-dependent cytotoxicity) erreicht. CDC involviert auf noch nicht völlig verstandene Art und Weise das Komplementsystem in die Tumorumwehr. Es werden auch Toxin-gekoppelte Antikörper eingesetzt, bei denen nach Bindung an die Zielzelle und Internalisierung des Antikörperperfusionsproduktes das Toxin direkt zur Abtötung der Zelle führt [22]. Neben Toxinen werden auch Radionuklide an Antikörper gebunden [24]. Radionuklide haben den Vorteil, dass das Immunsystem des Patienten keine Anti-Toxin-Antikörper bilden kann, dass der Antikörper auch ohne Internalisierung wirkt und zudem Bystander-Effekte ausgelöst werden, also auch benachbarte (Tumor-)Zellen ohne Antigen abgetötet werden können (Abb. 5).

Bispezifische Antikörper binden wiederum die zelluläre Immunantwort in die Tumorumwehr ein [25]. Bispezifische Antikörper haben zwei verschiedene Bindungsspezifitäten (Abb. 5), von denen eine gegen die Tumorzelle gerichtet ist und die zweite ein Oberflächenmolekül eines T-Lymphozyten bindet (z.B. CD3). Hierdurch werden Effektor-T-Zelle und Tumorzelle in engen Kontakt gebracht und allein dadurch die zytotoxische Wirkung der Effektorzelle induziert. Eine Reihe von bispezifischen Anti-

Tab. 1 Klinische Studien zu Antikörper-Therapien¹

Erkrankung	Antikörper und Zielstruktur	Zahl der Studien
alle Erkrankungen	verschiedene Antikörper	1 154
Tumorerkrankungen	verschiedene Antikörper	352
Melanom ²	verschiedene Antikörper	14
	$\alpha 5\beta 1$ -Integrin (Voximab)	1
	$\alpha 5\beta 3$ -Integrin (Vitraxin)	1
	CTLA4 (verschiedene Antikörper)	9
	melanoma-associated proteoglycan: bispezifischer Antikörper (rM28), 2. Arm gegen CD28	1
	VEGF (Bevacizumab; hemmt Angiogenese)	2
CTCL ³	verschiedene Antikörper	18
	CD2 (MEDI507)	1
	CD20 (Rituximab oder Yttrium 90 gekoppelter Rituximab oder in Kombination mit anderen Therapien)	7
	CD25, Yttrium 90-gekoppelt oder ungekoppelt	3
	CD30 (SGN-30 oder HeFi-1)	3
	CD4 (Zanolimumab)	1
	CD52 (Alemtuzumab)	2
	VEGF (Bevacizumab; hemmt Angiogenese)	1

¹ Quelle: <http://www.clinicaltrials.gov> (Stand: 25. 10. 2005); ² Melanom-Studien insgesamt: 154 Studien; ³ CTCL-Studien insgesamt: 220 Studien.

körpern sind derzeit in klinischen Prüfungen, so z. B. ein Antikörper gegen CD20 und CD3 für Non-Hodgkin-Lymphome [26].

In der öffentlichen Datenbank des U.S. National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov/>) werden zur Zeit (Stand 25. 10. 2005) 1154 Antikörpertherapien gelistet, davon 352 im Rahmen von Studien zu Tumorerkrankungen. Auch dermatologische Tumorerkrankungen befinden sich unter diesen Studien (Tab. 1). Für das maligne Melanom gibt es 14 laufende Studien, innerhalb derer Antikörper in der Therapie eingesetzt werden. Als Zielstrukturen dienen Integrine oder ein Melanom-assoziiertes Proteoglykan [27]. Der Antikörper gegen das Proteoglykan ist bispezifisch und erkennt mit seiner zweiten Bindungsdomäne CD28. Die meisten Melanom-Studien verwenden Antikörper für indirekte Effekte: Bevacizumab hemmt die Neoangiogenese und stört damit die Blutversorgung des Tumors. Antikörper gegen CTLA-4 werden derzeit in 9 Studien eingesetzt. Sie sollen eine Verstärkung der Immunantwort induzieren, wie im Kapitel „unspezifische Stimulation“ beschrieben.

Zielstrukturen bei dermatologischen Tumorerkrankungen

Das maligne Melanom ist eine der am häufigsten auf Antigene untersuchten Tumorerkrankungen. Für das Melanom sind etliche Differenzierungsantigene und viele so genannte Cancer Testis Antigene bekannt [28, 29]. Da die meisten dieser Antigene intrazellulär lokalisiert sind, können sie nur in der zellulären Immuntherapie eingesetzt werden.

Antikörper sind bei der Therapie des Melanoms eher als Adjuvantien im Einsatz. Einige wenige Proteine wurden auch beim Melanom als Zielstrukturen für Antikörpertherapien eingesetzt. So wurde ein monoklonaler Antikörper gegen das Gangliosid GD2 zur Immunisierung von Melanompatienten bereits 1987 verwendet [30], allerdings mit nur mäßigem Erfolg [31].

In der so genannten Anti-Idiotyp-Immunisierung wird zuerst ein Antikörper gegen ein tumorspezifisches Antigen generiert. Anschließend wird ein zweiter Antikörper (Ab2) gegen den Idiotyp des ersten (Ab1) generiert, der dann zur Vakzinierung verwendet wird. Dieser Ab2 soll immunologisch das ursprüngliche Antigen nachbilden und nun bei einer Vakzinierung einen Ab3 induzieren, der letztlich die gleiche Spezifität wie Ab1 haben sollte. So wurde eine Anti-Idiotyp-Strategie verfolgt, in der der Antikörper (Ab2) ein Mimick für bestimmte Ganglioside sein soll (Neu-glycolyl containing ganglioside) [32]. In Mäusen gelang Letzteres nicht, allerdings wurde in einer kleinen Studie bei vakzinieren Patienten eine Induktion von Gangliosid-spezifischen Ab3-Antikörpern beobachtet. Eine Reihe weiterer Anti-Idiotyp-Immunisierungen wurden beim Melanoma angewendet, die als ursprüngliches Antigen für die Erzeugung von Ab1 das HMWMAA (high molecular weight melanoma antigen), GD2 oder GD3 (Ganglioside) verwendeten [33].

Bei B-Zell-Lymphomen kann der Idiotyp des malignen Klon direkt zur Vakzinierung eingesetzt werden [34, 35]. Diese Strategie wäre auch für kutane B-Zell-Lymphome geeignet. Allerdings sind solche Patienten-spezifischen Therapien äußerst aufwändig. Bevorzugtes Ziel ist es daher, Antigene zu finden, die bei vielen Patienten als therapeutische Zielstruktur dienen können.

Für das CTCL sind erst wenige Antigene bekannt. In unseren eigenen Arbeiten konnten wir eine Antigenfamilie entdecken, die zumindest zwei viel versprechende Antigene, cTAGE1 [16] und cTAGE5 [36] beinhalten. Diese Antigene finden sich in gesunden Normalgeweben nur in der Testis, die als immunprivilegiertes Gewebe gilt. Ob diese Antigene auch in der Plasmamembran lokalisiert sind, ist noch nicht endgültig entschieden.

Zukunft der Immuntherapien in der Dermato-Onkologie

Der Erfolg von Immuntherapien bei Tumoren der Haut hängt von zwei Dingen ab: (1) Es werden hoch-spezifische Antigene für jede Art von Immuntherapien benötigt. In der aktiven Immuntherapie, in der Immunantworten im Patienten induziert werden sollen, ist die Spezifität der verwendeten Zielstrukturen entscheidend für die Induzierbarkeit einer Immunantwort. Hohe Toleranzbarrieren bei „Selbstantigenen“ werden entweder eine solche Antwort verhindern, oder starke Nebenwirkungen hervorrufen. Letzteres gilt natürlich ebenso für passive Immuntherapien, wie die Antikörpertherapie. Zielstrukturen für therapeutische Antikörper müssen zudem in der Plasmamembran lokalisiert und so für den Antikörper zugänglich sein. (2) Eine Reihe von technischen Problemen sind zu lösen, wie die Erfahrungen insbesondere in der aktiven Immuntherapie der letzten Jahre gezeigt haben. Dies beinhaltet Fragestellungen, die nicht nur das Melanom oder das CTCL betreffen, sondern grundsätzlich alle aktiven Immuntherapien für Tumorerkrankungen: Was ist der op-

timale Weg, ein Antigen dem Immunsystem zu präsentieren? Hier bieten sich z.B. Vakzinierungen mit Protein, DNA, Peptid, beladenen dendritischen Zellen und andere Wege an [29]. Insbesondere Antigen-kodierende Plasmide [37] und RNA [38] sind viel versprechende neue Strategien zur Induktion einer Tumorabwehr. Für alle aktiven Immuntherapien stellt sich die Frage, wie man inhibitorische Effekte oder die Induktion von Toleranz während der Immunisierung verhindert. Neben der Bedeutung des Reifungszustandes der dendritischen Zellen bei zellulären Vakzinen ist in jüngerer Zeit der Effekt von regulatorischen T-Zellen untersucht worden. Solche neuen Informationen können erst jetzt in Therapieplanungen einbezogen werden. Der Effekt von Adjuvantien ist ein wichtiger Faktor in der Optimierung von Vakzinationsstrategien [39,40] und ist auch bei neueren DNA-Vakzinen entscheidend [38,41].

Die Zukunft von Antikörpertherapien in der Dermato-Onkologie hängt von Fortschritten in der Optimierung dieser Therapieform [42,43] und von gut geeigneten Zielstrukturen ab. Die bereits bekannten Zielstrukturen müssen auf ihre Eignung hin überprüft werden, neue können mit aktuellen Techniken gesucht werden [44].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich spezifische Immuntherapien in der Dermato-Onkologie in einer spannenden Phase der Entwicklung befinden. Das maligne Melanom und zunehmend auch das CTCL finden sich häufig im wissenschaftlichen und klinischen Fokus von neuen Vakzinierungsstrategien. Daher ist zu hoffen, dass Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, Fortschritte in der Entwicklung solcher Therapien schnell zur Verfügung stehen werden.

Literatur

- ¹ Röckmann H, Schadendorf D. Drug resistance in human melanoma: mechanisms and therapeutic opportunities. *Onkologie* 2003; 26: 581–587
- ² Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4: 748–759
- ³ Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, Marsden J, Schadendorf D, Eggermont AM. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN- α 2b versus rIFN- γ versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 390–402
- ⁴ Sidky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res* 1992; 52: 3528–3533
- ⁵ Navi D, Huntley A. Imiquimod 5 percent cream and the treatment of cutaneous malignancy. *Dermatol Online J* 2004; 10: 4
- ⁶ Ugurel S, Wagner A, Pfohler C, Tilgen W, Reinhold U. Topical imiquimod eradicates skin metastases of malignant melanoma but fails to prevent rapid lymphogenous metastatic spread. *Br J Dermatol* 2002; 147: 621–624
- ⁷ Dummer R, Urosevic M, Kempf W, Kazakov D, Burg G. Imiquimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides. *Dermatology* 2003; 207: 116–118
- ⁸ Urosevic M, Dummer R, Conrad C, Beyeler M, Laine E, Burg G, Gilliet M. Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid predendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1143–1153
- ⁹ Dummer R, Hassel JC, Maier T, Slos P, Fellenberg F, Eichmüller S, Acres B, Bataille V, Squiban P, Burg G, Urosevic M. Adenovirus-mediated in-

- tralesional interferon- γ gene transfer induces tumor regressions in cutaneous lymphomas. *Blood* 2004; 104: 1631–1638
- ¹⁰ Heinzerling L, Kunzi V, Oberholzer PA, Kundig T, Naim H, Dummer R. Oncolytic measles virus in cutaneous T-cell lymphomas mount anti-tumor immune responses in vivo and target interferon resistant tumor cells. *Blood* 2005; 106: 2287–2294
- ¹¹ van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, van den Eynde B, Knuth A, Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643–1647
- ¹² Sahin U, Türeci Ö, Pfreundschuh M. Serological identification of human tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 709–716
- ¹³ Ehlken H, Schadendorf D, Eichmüller S. Humoral immune response against melanoma antigens induced by vaccination with cytokine gene-modified autologous tumor cells. *Int J Cancer* 2004; 108: 307–313
- ¹⁴ Sahin U, Türeci Ö, Chen Y, Seitz G, Villena-Heinsen C, Old L, Pfreundschuh M. Expression of multiple cancer/testis (CT) antigens in breast cancer and melanoma: basis for polyvalent CT vaccine strategies. *Int J Cancer* 1998; 78: 387–389
- ¹⁵ Hartmann TB, Bazhin AV, Schadendorf D, Eichmüller SB. SEREX identification of new tumor antigens linked to melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 2005; 114: 88–93
- ¹⁶ Eichmüller S, Usener D, Dummer R, Stein A, Thiel D, Schadendorf D. Serological detection of cutaneous T-cell lymphoma-associated antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 629–634
- ¹⁷ Hartmann TB, Thiel D, Dummer R, Schadendorf D, Eichmüller S. SEREX identification of new tumour-associated antigens in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 252–258
- ¹⁸ Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, Burg G, Schadendorf D. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998; 4: 328–332
- ¹⁹ Banchemereau J, Palucka AK. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 296–306
- ²⁰ Behring E, Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Deutsche Medizinische Wochenschau* 1890; 49: 1113–1114
- ²¹ Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497
- ²² Holliger P, Hudson PJ. Engineered antibody fragments and the rise of single domains. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1126–1136
- ²³ Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1117–1125
- ²⁴ Wu AM, Senter PD. Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1137–1146
- ²⁵ van Spriell AB, van Ojik HH, van De Winkel JG. Immunotherapeutic perspective for bispecific antibodies. *Immunol Today* 2000; 21: 391–397
- ²⁶ Gall JM, Davol PA, Grabert RC, Deaver M, Lum LG. T cells armed with anti-CD3 $\times$ anti-CD20 bispecific antibody enhance killing of CD20+ malignant B cells and bypass complement-mediated rituximab resistance in vitro. *Exp Hematol* 2005; 33: 452–459
- ²⁷ Grosse-Hovest I, Hartlapp I, Marwan W, Brem G, Rammensee HG, Jung G. A recombinant bispecific single-chain antibody induces targeted, supra-agonistic CD28-stimulation and tumor cell killing. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1334–1340
- ²⁸ Eichmüller S, Usener D, Jochim A, Schadendorf D. mRNA expression of tumor-associated antigens in melanoma tissues and cell lines. *Exp Dermatol* 2002; 11: 292–301
- ²⁹ Paschen A, Eichmüller S, Schadendorf D. Identification of tumor antigens and T-cell epitopes, and its clinical application. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 2004; 53: 196–203
- ³⁰ Cheung N, Lazarus H, Miraldi F, Abramowsky C, Kallik S, Saarinen U, Spitzer T, Strandjord S, Coccia P, Berger N. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: A phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1430–1440
- ³¹ Cheung NV, Lazarus H, Miraldi FD, Berger NA, Abramowsky CR, Saarinen UM, Spitzer T, Strandjord SE, Coccia PF. Reassessment of patient response to monoclonal antibody 3F8. *J Clin Oncol* 1992; 10: 671–672
- ³² Alfonso M, Diaz A, Hernandez AM, Perez A, Rodriguez E, Bitton R, Perez R, Vazquez AM. An anti-idiotypic vaccine elicits a specific response to N-glycolyl sialic acid residues of glycoconjugates in melanoma patients. *J Immunol* 2002; 168: 2523–2529
- ³³ Lutzky J, Gonzalez-Angulo AM, Orzano JA. Antibody-based vaccines for the treatment of melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 462–470

- ³⁴ Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, Liles TM, Czerwinski D, Taidi B, Engleman EG, Levy R. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1996; 2: 52–58
- ³⁵ Armstrong AC, Dermime S, Allinson CG, Bhattacharyya T, Mulryan K, Gonzalez KR, Stern PL, Hawkins RE. Immunization with a recombinant adenovirus encoding a lymphoma idiotype: induction of tumor-protective immunity and identification of an idiotype-specific T cell epitope. *J Immunol* 2002; 168: 3983–3991
- ³⁶ Usener D, Schadendorf D, Koch J, Dübel S, Eichmüller S. cTAGE: a cutaneous T-cell lymphoma associated antigen family with tumor-specific splicing. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 198–206
- ³⁷ Stevenson FK, Ottensmeier CH, Johnson P, Zhu D, Buchan SL, McCann KJ, Roddick JS, King AT, McNicholl F, Savelyeva N, Rice J. DNA vaccines to attack cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14646–14652
- ³⁸ Schaft N, Dorrie J, Thumann P, Beck VE, Müller I, Schultz ES, Kampgen E, Dieckmann D, Schuler G. Generation of an optimized polyvalent monocyte-derived dendritic cell vaccine by transfecting defined RNAs after rather than before maturation. *J Immunol* 2005; 174: 3087–3097
- ³⁹ Scheibenbogen C, Schadendorf D, Bechrakis NE, Nagorsen D, Hofmann U, Servetopoulou F, Letsch A, Philipp A, Foerster MH, Schmitt A et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and foreign helper protein as immunologic adjuvants on the T-cell response to vaccination with tyrosinase peptides. *Int J Cancer* 2003; 104: 188–194
- ⁴⁰ Dieckmann D, Schultz ES, Ring B, Chames P, Held G, Hoogenboom HR, Schuler G. Optimizing the exogenous antigen loading of monocyte-derived dendritic cells. *Int Immunol* 2005; 17: 621–635
- ⁴¹ Buchan S, Gronevik E, Mathiesen I, King CA, Stevenson FK, Rice J. Electroporation as a „prime/boost“ strategy for naked DNA vaccination against a tumor antigen. *J Immunol* 2005; 174: 6292–6298
- ⁴² Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1147–1157
- ⁴³ Reichert JM, Rosensweig CJ, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1073–1078
- ⁴⁴ Hoogenboom HR. Selecting and screening recombinant antibody libraries. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1105–1116

Buchbesprechung

Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen

H. C. Korting et al. (Hrsg.)

Berlin: ABW, 2005, 811 S., 13 Abb., Kart. 39,95 €, ISBN 3-936072-37-X

In einer umfassenden Anstrengung hat unter der Regie von Prof. C. Korting und der Herausgeberschaft von R. Callies, M. Reusch, M. Schläger und W. Sterry die Deutsche Dermatologische Gesellschaft in Kooperation mit dem Berufsverband den aktuellen Wissensstand des Fachgebietes für Klinik und Niedergelassene in Leitlinien dargestellt.

Das vorliegende Werk ist im Vergleich zu seinem Vorläufer wiederum gewachsen. Nun ist ein derartiges Buch immer ein Politikum, was insbesondere dann deutlich wird, wenn man einem Gesundheitspolitiker die jüngste Fassung überreicht und dieser in Anbetracht des Umfangs anerkennend nickt. Merke: aus dem Umfang eines Buches schließt der Unwissende auf die Potenz und Vitalität des Faches! Dass wir Dermatologen gut, gesamtökonomisch sinnvoll und unentbehrlich sind, sollte sich doch endlich herumgesprochen haben.

Solange der persönliche Freiraum bleibt, um die eigenen Erfahrungen und die regionalen Umstände am Patienten als mündiger und selbstverantwortlicher Arzt anzuwenden, ist gegen diese Arbeit nichts zu sagen. Arg wird es, wenn die aufgestellten Normen plötzlich über alle Ebenen der Versorgung hinweg binden. Problematisch wird es auch dann, wenn durch Sparmaßnahmen, Budgetbeschlüsse und Prüfmaßnahmen Vorgaben geschaffen werden, die das Beschriebene zur Pflicht machen. **Diagnostische und therapeutische Freiheit ist auch in der Medizin ein wertvolles Gut.** Als Freiberufler sind wir aber darüber hinaus auch auf Einnahmen aus unserer Praxis angewiesen.

Soll das System greifen, muss also auf eine verbesserte und gesicherte, im Buch beschriebene Qualität eine gesteigerte Honorierung der Leistung folgen (vgl. SGB V Zuschlag für qualitätsgesicherte Leistungen). Wird aber z. B. wie in Hessen das ambulante Operieren unter einem Punktwert von 5,11 Cent pro Punkt (mit Ausnahme der BKK-Patienten) bezahlt, von einem Zuschlag für qualitätsgesicherte Leistungen ganz zu schweigen, haben wir ein Problem.

Wir müssen uns fragen, was Dritte mit dem dargestellten Wissen erreichen wollen. Prof. Lauterbach mittlerweile für die SPD im Bundestag – plädiert für Auslese über vermeintlich darstellbare Qualität. Seine Kriterien von Diagnose-gewichteten Fallpauschalen könnten für die Dermatologie zu einem Massengrab werden. Slogan: Vorfahrt für den Herzinfarkt!?

In der Tat hat die große Koalition den Zuschuss aus der Tabaksteuer für die GKV gestrichen. Man sieht, was für einen Stellenwert der Gesundheit hier zugeordnet wird. Dieser Mangel wird zu radikaler Auslese führen. Engagierter Protest aller Ärzte ist angesagt.

Schließlich könnte es ja sogar sein, dass die mit der Organisation der Qualitätssicherung verbrauchte Zeit an den Unikliniken besser in Forschung und Lehre, in den Praxen in der Patientenversorgung investiert worden wäre; zumindest hat die damit verbundene Bürokratie bis heute noch niemanden geheilt. Und im Zeitalter der Globalisierung ist Wissen Gold. „Entre nous“ lautet also die künftige Devise! Fachwissen gehört ins Fach und nicht mehr in Einzelheiten unbedingt auf den Server der AWMF.

Das Werk ist natürlich ein Muss für jeden aktiven Dermatologen. Ansonsten wäre der Titel „Update 2005 für die Deutsche Dermatologie“ eine gute Bezeichnung.

M. Herbst, Heidelberg