



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 37 322 T2** 2007.11.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 966 302 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 39/395** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 37 322.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/00573**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 901 227.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/030241**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.01.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **16.07.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.11.2007**

(30) Unionspriorität:

34672 P **10.01.1997** **US**

40154 P **07.03.1997** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

BIOGEN IDEC MA INC., Cambridge, Mass., US

(72) Erfinder:

**KALLED, Susan L., Jamaica Plain, MA 02130, US;
THOMAS, David W., Wellesley, MA 02182, US**

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR THERAPEUTISCHEN VERABREICHUNG VON ANTI-CD40L-MITTELN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines anti-CD40L-Antikörpers für die Herstellung eines Medikamentes zum Behandeln eines Patienten mit systematischem Lupus erythematodes.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Eine der notwendigen Reaktionen bei der Erzeugung von Antikörpern ist die Wechselwirkung des CD40 auf B-Zellen mit CD40-Ligand (CD40L) auf aktivierten T-Zellen, was ein Schritt ist, der für das B-Zellwachstum und die nachfolgende Herstellung von Antikörpern erforderlich ist (Anmerkung: "gp39" und "T-Zell-B-Zell-aktivierendes Molekül" (T-BAM) werden in einigen Berichten synonym für CD40L verwendet). CD40L, gp39 und T-BAM werden als ein und dasselbe Molekül verstanden. Wie unten weiter beschrieben wird sind eine Anzahl von anti-CD40L-Verbindungen hergestellt worden und einige sind in Tieren auf ihre Effizienz der Änderung des Verlaufs von Antikörperassoziierten Krankheiten getestet worden. Beispielsweise offenbart die PCT-Veröffentlichung WO93/09812 (27. Mai 1993) einen murinen monoklonalen Antikörper, der als 5c8 bezeichnet wird, und der spezifisch an T-BAM auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen bindet und dadurch die T-Zell-Aktivierung der B-Zellen inhibiert.

[0003] Die Protokolle, die in den berichteten Experimenten bezüglich der Effekte der anti-CD40L-Verbindungen auf Tiere mit Immunkrankheiten verwendet wurden, haben Dosen der Verbindungen verwendet, die dem Tier in Intervallen von 2 Wochen oder weniger verabreicht wurden, wobei die typischen Intervalle zwischen den Behandlungen 1 bis 7 Tage waren. (Siehe z.B. Mohan et al., J. Immunol. 154:1470-1480, 1995; Early et al., J. Immunol. 157:3159-3164, 1996; Stüber et al., J. Exp. Med. 183:693-698, 1996; Chen et al., J. Immunol. 155:2833-2840, 1995; Gerritse et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 93:2499-2504, 1996; Green et al., T. Virol. 70:2569-2575, 1996; Durie et al., Science 261:1328-1330, 1993; Durie et al., J. Clin. Invest. 94:1333-1338, 1994; Larsen et al., Transplantation 61:4-9, 1996; und Griggs et al., J. Exp. Med. 183:801-810, 1996). Es war keine Information verfügbar, die nahelegte, dass eine weniger häufige Verabreichung der anti-CD40L-Verbindungen wirksam bei der Inhibierung der Herstellung der pathologischen Antikörper sein würde oder den Verlauf der Immun-bedingten Krankheiten verbessern könnte.

Zusammenfassung der Erfindung

[0004] Die Erfindung stellt die Verwendung eines anti-CD40L-Antikörpers oder eines anti-CD40L-Antikörperderivates für die Herstellung eines Medikamentes zum Behandeln eines menschlichen Patienten mit systematischem Lupus erythematodes bereit, wobei

dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge des Antikörpers oder Antikörperderivates für einen ersten therapeutischen Zeitraum in Dosen verabreicht wird, die durch Intervalle von weniger als 3 Wochen getrennt sind, und dann

dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge des Antikörpers oder Antikörperderivates für einen zweiten therapeutischen Zeitraum in Dosen verabreicht wird, die durch Intervalle von mindestens 3 Wochen getrennt sind.

[0005] Der anti-CD40L-Antikörper bindet an CD40L auf der Oberfläche von CD40L exprimierenden Zellen, wie beispielsweise aktivierten T-Zellen. In einer Ausführungsform ist der anti-CD40L-Antikörper ein monoklonaler Antikörper. Der monoklonale Antikörper kann 5c8 sein (ATCC Zugangs-Nr. HB 10916).

[0006] Der anti-CD40L-Antikörper kann in einer therapeutischen Zusammensetzung formuliert sein, die eine therapeutisch wirksame Menge des anti-CD40L-Antikörpers und einen pharmazeutisch geeigneten Träger umfasst. Die therapeutische Zusammensetzung kann ebenfalls eine zweite therapeutisch wirksame Verbindung beinhalten.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0007] **Fig. 1** ist eine Tabelle der Änderungen mit der Zeit bei mehreren gemessenen Eigenschaften von Blut und Urin aus Kontroll- und behandelten (SWR X NZB) F₁-Mäusen in Experiment II. Der anti-CD40L mAb MR1, mit 500 µg/Tier i.p., wurde einmal als die Mäuse 4 Monate alt waren, noch einmal bei einem Alter von 7 Monaten, noch einmal bei 9 Monaten und dann in monatlichen Intervallen verabreicht. Jede der oberen 5 Reihen der Tabelle, die mit AR-BN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzelnen Kontrolltier und jede der unteren

ren 6 Reihen, die mit CL-CR bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzelnen behandelten Tier. Diese Studie begann im Februar 1996, als die Tiere im Alter von 4 Monaten waren. Die vertikalen Doppellinien unterteilen 4 Gruppen von Daten, wobei jede Datengruppe die Messungen für Urin- und Blutproben, die an dem Datum genommen wurden, das über den Daten angegeben ist, bereitstellt. Proteinurie-Niveaus (PU) sind von Spuren bis Niveau 4 gezeigt. Niveau 1 korreliert mit Urinalbumin von 30 mg/dl Albumin, Niveau 2 mit 100 mg/dl, Niveau 3 mit 300 mg/dl und Niveau 4 mit mehr als 2000 mg/dl. Die Niveaus der anti-MRI-Antikörper (bereitgestellt in der Spalte, die mit anti-MR1 markiert ist), anti-ssDNA-Antikörper und anti-dsDNA-Antikörper werden in µg/ml Blut angegeben. Wo es geeignet ist, sind die Werte als Mittelwert und Standardabweichung der verschiedenen Proben in der Form Mittelwert (S.D.) angegeben. Ein Strich zeigt an, dass eine Probe nicht genommen wurde, typischerweise weil das Tier gestorben ist. ND bezieht sich auf "nicht durchgeführt".

[0008] [Fig. 2](#) ist eine Tabelle von Proteinurie-Messungen der Tiere aus dem Experiment 2 über die Zeit. Die erste Spalte zeigt die Tiernummern wie in [Fig. 1](#). Die Spalten sind mit den Daten der Probennahme überschrieben. NC heißt „Nicht genommen“.

[0009] [Fig. 3](#) ist eine Tabelle von Blut- und Urin-Eigenschaften mit der Zeit bei Kontroll- und unbehandelten Mäusen aus Experiment 5, wobei die Behandlung in einem Alter von 4,5 Monaten begann. MR1 wurde an behandelte Tiere einmal mit 500 µg/Tier i.p. verabreicht, als die Mäuse 4,5 Monate alt waren und danach als monatliche Injektionen von 500 µg, i.p. Jede der oberen 7 Reihen der Tabelle, die mit AR-BLR bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzigen Kontrolltier und jede der unteren 7 Reihen, die mit CR-CLR bezeichnet sind, enthält Daten von einem einzelnen behandelten Tier. Diese Studie begann im Mai 1996, als die Tiere im Alter von 4,5 Monaten waren. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die in [Fig. 1](#).

[0010] [Fig. 4](#) ist eine Tabelle von Proteinurie-Messungen der Tiere aus Experiment V über die Zeit. Die Tiernummern sind wie in [Fig. 3](#) beschrieben. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die der [Fig. 2](#).

[0011] [Fig. 5](#) ist die Abbildung einer Tabelle von Blut- und Urineigenschaften mit der Zeit in Kontroll- und unbehandelten Mäusen aus Experiment VII, wobei die Behandlung im Alter von 5,5 Monaten begann. MR1 wurde an die behandelten Mäuse einmal wöchentlich mit 500 µg/Tier i.p. für 6 Wochen verabreicht, gefolgt von monatlichen Injektionen von 500 µg, i.p. Jede der oberen 3 Reihen der Tabelle, die mit AN-BL bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzelnen Kontrolltier (wie in [Fig. 6](#) angemerkt, sind einige Kontrolltiere gestorben, bevor die Daten für [Fig. 5](#) genommen wurden) und jede der unteren 7 Reihen, die mit CR-DN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzelnen behandelten Tier. Diese Studie begann im Juni 1996, als die Tiere im Alter von 5,5 Monaten waren. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die in [Fig. 1](#).

[0012] [Fig. 6](#) ist eine Tabelle von Proteinurie-Messungen der Tiere aus Experiment VII über die Zeit. Jede der oberen 7 Reihen der Tabelle, die mit AR-BN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzigen Kontrolltier und jede der unteren 7 Reihen, die mit CR-DN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzigen behandelten Tier. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die in [Fig. 2](#).

[0013] [Fig. 7](#) ist eine Tabelle von Blut- und Urineigenschaften mit der Zeit in Kontroll- und unbehandelten Mäusen aus Experiment X, wobei die Behandlung im Alter von 5,5 Monaten begann. MR1 wurde an behandelte Mäuse einmal wöchentlich mit 500 µg/Tier i.p. für 4 Wochen verabreicht, gefolgt von monatlichen Injektionen von 200 µg, i.p. Jede der oberen 8 Reihen der Tabelle, die mit AR-BLR bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzigen Kontrolltier und jede der unteren 8 Reihen, die mit CR-DLR bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzelnen behandelten Tier. Diese Studie begann im Oktober 1996, als die Tiere im Alter von 5,5 Monaten waren. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die in [Fig. 1](#).

[0014] [Fig. 8](#) ist eine Tabelle der Proteinurie-Messungen der Tiere aus Experiment X über die Zeit. Die erste Spalte zeigt die Tiernummern wie in [Fig. 7](#). Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie in der [Fig. 2](#).

[0015] [Fig. 9](#) ist eine Tabelle von Blut- und Urineigenschaften mit der Zeit in Kontroll- und unbehandelten Mäusen aus Experiment VI, wobei die Behandlung im Alter von 7 Monaten begann.

[0016] MR1 wurde an 4 behandelte Tiere einmal wöchentlich mit 500 µg/Tier i.p. für 6 Wochen verabreicht, gefolgt von monatlichen Injektionen von 500 µg, i.p. Jede der unteren 4 Reihen, die mit DN-EN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzelnen behandelten Tier. Zum Zeitpunkt der ersten Datensammlung für diese Tabelle sind alle Kontrolltiere gestorben, wie in [Fig. 10](#) vermerkt ist. Diese Studie begann im Juni 1996, als die

Tiere im Alter von 7 Monaten waren. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die in der [Fig. 1](#).

[0017] [Fig. 10](#) ist eine Tabelle von Proteinurie-Messungen der Tiere aus Experiment VI über die Zeit. Jede der oberen 4 Reihen der Tabelle, die mit AR-CN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzigen Kontrolltier und jede der unteren 4 Reihen, die mit DN-EN bezeichnet sind, enthält Daten aus einem einzigen behandelten Tier. Die anderen Beschreibungen der Figur sind dieselben wie die in [Fig. 2](#).

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0018] Das Verfahren, das hier beschrieben wird, umfasst das Behandeln, Vorsorgen, Rückgängigmachen oder Stabilisieren eines Patienten mit systematischem Lupus erythematoses durch ein Behandeln des Patienten mit anti-CD40L-Antikörper in therapeutischen Zeiträumen wie oben dargestellt. Der Antikörper blockiert die Wechselwirkung des CD40L auf T-Zellen mit CD40 auf B-Zellen, wovon man annimmt, dass dadurch die Herstellung der pathologischen Antikörper, die für viele der pathologischen Effekte der Krankheit verantwortlich sind, verhindert wird.

Verbindungen

[0019] Therapeutische Verbindungen, die für die Verfahren, die hier beschrieben sind, nützlich sind, schließen jeden anti-CD40L-Antikörper ein, der die Wechselwirkung von CD40 auf B-Zellen mit CD40L, das auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen exprimiert wird, blockiert. Anti-CD40L-Verbindungen, die besonders betrachtet werden, umfassen polyklonale Antikörper und monoklonale Antikörper (mAbs), genauso wie Antikörperderivate, wie beispielsweise chimäre Moleküle, humanisierte Moleküle, Moleküle mit reduzierten Effektorfunktionen, bispezifische Moleküle und Konjugate von Antikörpern. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Antikörper 5c8, wie in US-Patent 5,474,771 beschrieben. Andere bekannte Antikörper gegen das 5c8-Antigen umfassen die Antikörper ImxM90, ImxM91 und ImxM92 (erhalten von Immunex), einen anti-CD40L-mAb, der kommerziell von Ancell erhältlich ist (Klon 24-31, Katalog #353-020, Bayport, MN) und einen anti-CD40L-mAb, der von Genzyme kommerziell erhältlich ist (Cambridge, MA, Katalog #80-3703-01). Ebenfalls kommerziell erhältlich ist ein anti-CD40L-mAb von PharMingen (San Diego, Katalog #33580D). Zahlreiche zusätzliche anti-CD40L-Antikörper sind hergestellt und charakterisiert worden (siehe z.B. WO 96/23071 von Bristol-Myers Squibb).

[0020] Die Erfindung umfasst ebenfalls die Verwendung von anti-CD40L-Molekülen anderer Typen, wie beispielsweise vollständige Fab-Fragmente, F(ab')₂-Verbindungen, V_H-Regionen, F_v-Regionen oder Einzelketten-Antikörper (siehe z.B. WO 96/23071).

[0021] Verschiedene Formen von Antikörpern können ebenfalls unter Verwendung von Standard-rekombinanten DNA-Techniken hergestellt werden (Winter und Milstein, Nature 349:293-99, 1991). Beispielsweise können "chimäre" Antikörper konstruiert werden, bei denen die Antigen-bindende Domäne aus einem Tier-Antikörper mit einer humanen konstanten Domäne verknüpft ist (ein Antikörper, der ursprünglich von einem nicht-humanen Säugetier erhalten wurde, in dem rekombinante DNA-Technologie verwendet wurde, um die gesamte oder einen Teil der Hinge und konstanten Regionen der schweren Kette und/oder der konstanten Region der leichten Ketten mit entsprechenden Regionen aus einer humanen Immunoglobulin leichten Kette oder schweren Kette zu ersetzen) (siehe z.B. Cabilly et al., US-Patent 4,816,567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 81:6851-55, 1984). Chimäre Antikörper reduzieren die immunogenen Antworten, die von Tier-Antikörpern hervorgerufen werden, wenn sie in menschlichen klinischen Behandlungen eingesetzt werden.

[0022] Zusätzlich können rekombinante "humanisierte" Antikörper synthetisiert werden. Humanisierte Antikörper sind Antikörper, die ursprünglich von einem nicht-humanen Säugetier abgeleitet wurden, wobei rekombinante DNA-Technologie verwendet wurde, um einige oder alle der Aminosäuren, die für die Antigenbindung nicht erforderlich sind, mit Aminosäuren aus entsprechenden Regionen einer humanen Immunoglobulin leichten oder schweren Kette zu ersetzen (Chimäre, die hauptsächlich humane IgG-Sequenzen umfassen, in die die Regionen, die für die spezifische Antigenbindung verantwortlich sind, eingefügt wurden) (siehe z.B. PCT-Patentanmeldung WO 94/04679). Die Tiere werden mit dem gewünschten Antigen immunisiert, die entsprechenden Antikörper werden isoliert und der Teil der variablen Regionsequenzen, die für die spezifische Antigenbindung verantwortlich sind, wird entfernt. Die vom Tier abgeleiteten Antigenbinderegionen werden dann in die geeignete Position der humanen Antikörpergene, in denen die Antigenbinderegionen entfernt wurden, kloniert. Humanisierte Antikörper minimieren die Verwendung von heterologen (zwischenspezies) Sequenzen in humanen Antikörpern und es ist weniger wahrscheinlich, dass sie Immunantworten in dem behan-

delten Subjekt hervorrufen.

[0023] Primaten oder „primatisierte“ Antikörper sind ebenfalls für die Verfahren und Zusammensetzungen, die hier beschrieben werden, nützlich.

[0024] Antikörperfragmente und univalente Antikörper können ebenfalls in den Verfahren und Zusammensetzungen, die hier beschrieben werden, verwendet werden. Univalente Antikörper umfassen eine schwere Kette/leichte Kette Dimer, das an die Fc(oder Stamm) Region einer zweiten schweren Kette gebunden ist. "Fab-Region" bezieht sich auf die Teile der Ketten, die annähernd äquivalent oder analog sind zu den Sequenzen, welche die Y-verzweigten Teile der schweren Kette umfassen und zu der leichten Kette in ihrer Gesamtheit, und von denen in ihrer Gesamtheit (in Aggregaten) gezeigt wurde, dass sie Antikörperaktivität aufweisen. Ein Fab-Protein schließt Aggregate aus einer schweren und einer leichten Kette ein (allgemein bekannt als Fab') genauso wie Tetramere, die den zwei verzweigten Segmenten eines Y-Antikörpers entsprechen (allgemein bekannt als F(ab)₂), egal ob irgendwelche der oben genannten kovalent oder nicht-kovalent aggregiert sind, solange die Aggregation fähig ist, selektiv mit einem bestimmten Antigen oder einer bestimmten Antigenfamilie zu reagieren.

[0025] Zusätzlich können Standard-rekombinante DNA-Techniken verwendet werden, um die Bindungsaffinitäten der rekombinanten Antikörper mit ihren Antigenen zu ändern, und zwar durch Änderung der Aminosäurereste in der Nähe der Antigenbindungsstellen. Die Antigenbindungsaffinität eines humanisierten Antikörpers kann durch Mutagenese basierend auf molekularer Modellierung gesteigert werden (Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 86:10029-33, 1989; PCT-Patentanmeldung WO 94/04679). Es kann wünschenswert sein, die Affinität der Antikörper für CD40L zu steigern oder zu vermindern, abhängig von dem als Ziel ausgewählten Gewebetyp oder dem bestimmten Behandlungsplan, der vorgesehen ist. Dies kann durch Verwendung von Phagen-Display-Technologie erreicht werden (siehe z.B. Winter et al./Ann. Rev. Immunol. 12:433-455, 1994; und Schier et al., J. Mol. Biol. 255:28-43, 1996). Beispielsweise kann es vorteilhaft sein, einen Patienten mit konstanten Niveaus der Antikörper mit einer reduzierten Affinität für CD40L für halbprophylaktische Behandlungen zu behandeln. Ebenso können Antikörper mit gesteigerter Affinität für CD40L für Kurzzeitbehandlungen vorteilhaft sein.

Subjekte

[0026] Der Ausdruck "Patient" ist so zu verstehen, dass er jeden Patienten meint, an den anti-CD40L-Verbindungen verabreicht werden können. Patienten, die speziell für die Behandlung mit dem hier beschriebenen Verfahren vorgesehen sind, umfassen Menschen. Die Subjekte, für die die hier beschriebenen Verfahren gedacht sind, haben systematischen Lupus erythematodes.

Wege der Verabreichung

[0027] Die anti-CD40L-Antikörper, die in der Erfindung eingesetzt werden, können auf jede Art verabreicht werden, die medizinisch geeignet ist. Dies kann Injektionen auf parenteralen Wegen wie beispielsweise intravenös, intravaskulär, intraarteriell, subkutan, intramuskulär, intratumor, intraperitoneal, intraventrikulär, intrathekal oder andere genauso wie oral, nasal, ophthalmisch, rektal oder topisch umfassen. Die Verabreichung über eine anhaltende Abgabe ist durch Mittel wie beispielsweise Depotinjektionen ebenfalls speziell von der Erfindung umfasst. Einige Formen der anti-CD40L-Antikörper können für die orale Verabreichung geeignet sein und können als Suspensionen oder Pillen formuliert sein.

Dosen und Häufigkeit der Behandlung

[0028] Die Menge der Dosierung jeder speziellen Verbindung, die an einen Patienten bei einer gegebenen Immunkomplexkrankheit verabreicht werden soll, unterliegt einer Beurteilung, die von dem Arzt des Patienten basierend auf einer Anzahl von Faktoren getroffen werden muss. Die allgemeine Dosis wird durch vorklinische und klinische Versuche bestimmt, welche umfangreiche Experimente umfassen, um die positiven und schädlichen Effekte auf den Patienten für verschiedene Dosierungen der Verbindung zu bestimmen. Selbst nachdem solche Empfehlungen gemacht wurden, wird der Arzt häufig diese Dosierungen für verschiedene Patienten basierend auf einer Vielzahl von Überlegungen wie beispielsweise dem Alter des Patienten, dem medizinischen Zustand, dem Gewicht, dem Geschlecht und der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Pharmazeutika variieren. Die Bestimmung der optimalen Dosis für jede anti-CD40L-Verbindung, die verwendet wird, um Lupus nephritis zu behandeln, ist eine Routinehandlung für Fachleute auf dem pharmazeutischen und medizinischen Gebiet.

[0029] Verschiedene Heilprogramme können für die Behandlung von Lupus- oder anderen Immunkomplexerkrankungen gemäß dieser Erfindung verwendet werden. Im Allgemeinen wird die Häufigkeit der Dosierung von dem behandelnden Arzt bestimmt werden, und kann Zeiträume größerer Dosierungshäufigkeit einschließen, wie beispielsweise tägliche oder wöchentliche Intervalle, die sich mit Zeiträumen einer weniger häufigen Dosierung, wie beispielsweise monatliche oder längere Intervalle, abwechseln.

[0030] Um Überlegungen bezüglich der Dosierung eines anti-CD40L-Antikörpers beispielhaft darzustellen, werden die folgenden Beispiele von Verabreichungsstrategien für einen anti-CD40L-mAb gegeben. Die Dosierungsmengen können leicht für andere Arten von anti-CD40L-Antikörpern angepasst werden. Allgemein werden Einzeldosierungen von ungefähr 0,05 bis ungefähr 50 mg/kg Körpergewicht des Patienten betrachtet, wobei die Dosierungen am häufigsten im Bereich von 1 bis 20 mg/kg liegen. Für eine akute Behandlung reicht die effektive Dosis der Antikörper von ungefähr 1 mg/kg Körpergewicht bis ungefähr 20 mg/kg, die täglich für einen Zeitraum von ungefähr 1 bis 5 Tagen verabreicht wird, vorzugsweise durch eine intravenöse Bolus-Verabreichung. Dieselbe Dosierung und derselbe Dosierungsplan können in der Zuführungsphase („load phase“) eines Zuführungs/Erhaltungsbehandlungsplans verwendet werden, wobei die Erhaltungsphase die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung der Antikörper im Bereich von ungefähr 0,1 mg/kg Körpergewicht bis ungefähr 20 mg/kg Körpergewicht umfasst, und zwar für einen Behandlungszeitraum irgendwo zwischen wöchentlichen bis 3 Monatsintervallen. Eine chronische Behandlung kann ebenfalls durch einen Erhaltungsbehandlungsplan durchgeführt werden, bei dem Antikörper auf intravenösem oder intramuskulärem Wege in einem Bereich von ungefähr 0,1 mg/kg Körpergewicht bis ungefähr 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden, wobei die Zwischendosisintervalle irgendwo zwischen 1 Woche und ungefähr 3 Monaten liegen können. Zusätzlich kann die chronische Behandlung durch einen intermittierenden intravenösen Bolusbehandlungsplan beeinflusst werden, bei dem zwischen ungefähr 1 mg/kg Körpergewicht und 100 mg/kg Körpergewicht der Antikörper verabreicht werden, wobei das Intervall zwischen den aufeinanderfolgenden Behandlungen von 1 bis 6 Monaten reicht. Mit Ausnahme des intermittierenden Bolusbehandlungsplans kann die Verabreichung auch auf oralen, pulmonalen, nasalen oder subkutanen Wegen erfolgen.

[0031] Im Allgemeinen wird die Therapie mit geringen Dosen der Antikörper begonnen. Beispielsweise wird dem Patienten eine anfängliche Dosis der Antikörper verabreicht, zum Beispiel durch Injektion oder Infusion. Diese anfängliche Dosis sollte zwischen ungefähr 1,0 mg und 30 mg der Antikörper pro Tag für einen 70 kg-Patienten enthalten. Für wiederholte Verabreichungen über mehrere Tage können die Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 bis 6 Tage, einmal wöchentlich, jede zweite bis vierte Woche oder einmal im Monat verabreicht werden, bis eine gewünschte Unterdrückung der Krankheitssymptome beobachtet wird. Andere Dosierungspläne sind jedoch ebenfalls nützlich.

[0032] Wenn sich die Symptome auf das gewünschte Niveau abgeschwächt haben, kann die Behandlung eingestellt werden. Die Patienten können jedoch einer intermittierenden Behandlung über einen langen Zeitraum aufgrund des Wiederauftretens der Krankheitssymptome bedürfen.

[0033] Gemäß einer anderen Ausführungsform dieser Erfindung für die Behandlung von Lupus kann die Effektivität der Antikörper durch eine Verabreichung gesteigert werden, die aufeinanderfolgend oder in Kombination mit herkömmlichen anti-Lupus therapeutischen Agenzien oder Wirkstoffen wie beispielsweise Salicylaten, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva durchgeführt wird. Alternativ können die Antikörper mit einem herkömmlichen Agens verknüpft werden. Dies erlaubt vorteilhafterweise die Verabreichung des herkömmlichen Agens in einer Menge, die sehr viel geringer ist als die herkömmliche Dosis, beispielsweise weniger als ungefähr 50 % der herkömmlichen Dosis, wenn das Agens in Form einer Monotherapie verabreicht wird. Demgemäß kann das Auftreten vieler Nebenwirkungen, die mit diesem Agens verbunden sind, vermieden werden.

[0034] Kombinationstherapien gemäß dieser Erfindung für die Behandlung von Lupus umfassen die Verwendung von anti-CD40L-Antikörpern zusammen mit Agenzien, die auf B-Zellen gerichtet sind, wie beispielsweise anti-CD19-, anti-CD28- oder anti-CD20-Antikörper (unverknüpft oder radiomarkiert), IL-14-Antagonisten, LJP394 (LaJolla Pharmaceuticals Rezeptor-Blocker), IR-1116 (Takeda kleines Molekül) und anti-Ig-Idiotyp monoklonale Antikörper. Alternativ können die Kombinationen T-Zell/B-Zell-gerichtete Agenzien umfassen, wie beispielsweise CTLA4Ig, IL-2-Antagonisten, IL-4-Antagonisten, IL-6-Antagonisten, Rezeptorantagonisten, anti-B7 monoklonale Antikörper, TNF, LFA1/CAM-Antagonisten, VLA4/VCAM-Antagonisten, Brequinar und IL-2-Toxin konjugate (z.B. DAB), Prednison, Cyclophosphamid, und andere Immunsuppressiva. Kombinationen können ebenfalls T-Zell-gerichtete Agenzien wie beispielsweise CD4-Antagonisten, CD2-Antagonisten und IL-12 umfassen.

[0035] Sobald eine Verbesserung des Zustandes des Patienten eingetreten ist, wird eine Erhaltungsdosis der

anti-CD40L-Antikörper entweder allein oder in Kombination mit einem herkömmlichen anti-Lupus-Agens verabreicht, falls dies nötig ist. Anschließend wird die Dosierung oder Häufigkeit der Verabreichung oder beides als eine Funktion der Symptome auf ein Niveau verringert, auf dem der verbesserte Zustand erhalten bleibt. Wenn die Symptome auf das gewünschte Niveau vermindert wurden, kann die Behandlung eingestellt werden. Unter anderen Umständen kann eine gelegentliche Behandlung verabreicht werden, was von dem Arzt des Patienten bestimmt wird, beispielsweise in Intervallen von 4 Wochen oder mehr. Die Patienten können jedoch einer intermittierenden Behandlung über einen langen Zeitraum aufgrund des erneuten Auftretens von Krankheitssymptomen bedürfen.

Formulierung

[0036] Eine anti-CD40L-Verbindung, die in den Verfahren der Erfindung verwendet wird, wird in einer pharmazeutisch effektiven Menge verabreicht, welches eine Menge ist, die einen medizinisch positiven Effekt in einem Patienten mit einer Antikörperabhängigen Krankheit, einer Immun-assoziierten Krankheit oder einem Patienten mit einem Transplantat oder einem Transgen, für das die Unterdrückung der Abstoßung wünschenswert ist, erzeugt.

[0037] Medizinisch günstige Effekte würden die Verhinderung der Verschlechterung oder die Verursachung einer Verbesserung des medizinischen Zustandes des Patienten umfassen. Beispielsweise ist die Niere ein Organ, das häufig durch pathologische Antikörper bei SLE-Patienten geschädigt wird. Bei diesen Patienten, die mit den Verfahren der Erfindung behandelt wurden, kann die Nierenfunktion und die Gesundheit durch einen oder mehrere Labortests überwacht werden, welche die Konzentrationen relevanter Substanzen im Blut oder Urin, andere Urineigenschaften oder die Rate der Clearance verschiedener Substanzen vom Blut in den Urin messen. Die Parameter, die von diesen Tests entweder individuell oder in Kombination gemessen werden, können von einem Arzt verwendet werden, um die Nierenfunktion oder Schädigung zu beurteilen. Beispiele solcher Parameter umfassen die Blutkonzentration des Harns, Kreatinin oder Protein; die Urinkonzentration des Proteins oder von verschiedenen Blutzellen wie beispielsweise Erythrozyten oder Leukozyten; Urin-spezifische Schwere, Menge des Urins, die Clearanceraten von Inulin, Kreatinin, Harnstoff oder p-Aminohippursäure; und das Vorhandensein von Bluthochdruck oder eines Ödems. Medizinisch günstige Effekte würden ebenfalls die Verminderung von Autoantikörpern wie beispielsweise anti-dsDNA-Antikörper im Serum von Lupus-Patienten umfassen.

[0038] Ein anti-CD40L-Antikörper wird an einen Patienten in einer pharmazeutisch geeigneten Zusammensetzung verabreicht, die einen pharmazeutisch geeigneten Träger umfassen kann. Solch ein Träger ist relativ nicht-toxisch und harmlos für einen Patienten bei Konzentrationen, die mit einer effektiven Aktivität des anti-CD40L-Antikörpers oder anderer aktiver Inhaltsstoffe vereinbar ist, so dass jegliche Nebenwirkungen, die dem Träger zugeschrieben werden können, die günstigen Effekte der aktiven Inhaltsstoffe der Zusammensetzung nicht beeinträchtigen. Die Zusammensetzung kann andere verträgliche Substanzen umfassen; verträglich, wie hier verwendet, meint, dass die Komponenten der pharmazeutischen Zusammensetzung geeignet sind, mit dem anti-CD40L-Antikörper und miteinander zusammen gemischt zu werden, und zwar in einer Art und Weise, so dass es keine Wechselwirkungen gibt, die die therapeutische Wirksamkeit des Pharmazeutikums wesentlich reduzieren würde. Nasensprayformulierungen umfassen aufgereinigte wässrige Lösungen der aktiven Verbindung mit Konservierungsmitteln und isotonischen Agenzien. Solche Formulierungen werden vorzugsweise auf einen pH- und isotonischen Zustand eingestellt, der mit den Schleimhäuten der Nase vereinbar ist. Formulierungen der vorliegenden Erfindung, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als separate Einheiten wie beispielsweise Kapseln, Kapseln aus Stärkemasse, Tabletten, Pillen oder Pastillen ausgestaltet sein, wobei jedes eine vorbestimmte Menge des wirksamen anti-CD40L-Antikörpers als ein Pulver oder Granulat enthält; als Liposomen; oder als Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit oder nicht-wässrigen Flüssigkeit wie beispielsweise einem Sirup, einem Elixier, einer Emulsion oder einem Trunk.

Verwendung von anti-CD40L-Verbindungen, die in großen Intervallen verabreicht werden, um Lupus nephritis in nicht-menschlichen Subjekten zu behandeln

[0039] Um die Effizienz der Verabreichung von anti-CD40L-Verbindungen zu demonstrieren, haben wir ein Tiermodell von Lupus nephritis ausgewählt. Systematischer Lupus erythematodes (SLE) ist eine lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, die durch die Produktion von Autoantikörpern gegen verschiedene Gewebe und häufig gegen DNA charakterisiert ist. SLE betrifft ungefähr 140 000 Menschen in den USA und 105 000 in Westeuropa, vornehmlich Frauen im gebärfähigen Alter. Bei den meisten Patienten werden Lupus-assoziierte Immunglobuline und Immunkomplexe in den renalen Glomeruli abgelagert, was eine Verminderung der Nierenfunktion verursacht. Wenn weit auseinander liegende Dosen der anti-CD40L-Verbindungen effektiv bei der

selektiven Unterdrückung der Antikörperproduktion sind, würde solch ein Dosierungsplan günstige Effekte auf die Nephritis ausüben. Dies könnte in behandelten Tieren durch geringere Progression der Nephritis, reduzierte Schwere der Nephritis, gesteigerte Überlebensrate oder selbst durch eine Verbesserung der Nierenfunktion in einigen Tieren bewiesen werden.

[0040] Wir testeten die Effekte des Hamster-anti-muCD40L mAb MR1 auf den Verlauf der Nephritis in der weiblichen (SWR X NZB)F₁-Maus in den verschiedenen Studien, die unten beschrieben werden. Kontrolltieren wurde entweder Syrischer Hamsterpolyklonaler Ig oder Ha4/8, ein Armenischer Hamster-mAb, der gegen KLH gerichtet ist, injiziert. Proteinurie-Niveaus sind von Spuren bis Niveau 4 gezeigt. Niveau 1 korreliert mit Urinalbumin von 30 mg/dl Albumin, Niveau 2 mit 100 mg/dl, Niveau 3 mit 300 mg/dl und Niveau 4 mit über 2000 mg/dl. Von einem Niveau von 2 wurde angenommen, dass es eine gemäßigte Nephritis anzeigt und mit 2,5 und höher wurde eine schwere Nephritis angezeigt.

[0041] Die Mäuse starben normalerweise im Alter von 12 Monaten, wenn sie unbehandelt waren oder wenn sie mit den nichtspezifischen Hamsterimmunglobulinen, die den Kontrolltieren verabreicht wurden, behandelt wurden. Während der Beginn der Proteinurie in unbehandelten Tieren variabel ist, haben die meisten eine milde bis gemäßigte Proteinurie im Alter von 3 Monaten; die Proteinurie neigt dazu, mit dem Alter anzusteigen. In einem Alter von ungefähr 5 Monaten haben alle Kontrolltiere typischerweise nachweisbare anti-dsDNA-Antikörper und die meisten haben nachweisbare anti-ssDNA-Antikörper; dies steht im Gegensatz zu dem vollständigen Fehlen nachweisbarer Niveaus dieser Antikörper in normalen Mäusen, wie beispielsweise den weiblichen SWR-Eltern der (SWR X NZB)F₁-Mäuse.

Experiment II: Behandlung wurde bei 4 Monaten begonnen ([Fig. 1](#) und [Fig. 2](#))

[0042] Die MR1-Behandlung wurde begonnen, als die Mäuse im Alter von 4 Monaten waren. MR1 wurde den behandelten Tieren einmal mit 500 µg/Tier i.p. verabreicht, als die Mäuse 4 Monate alt waren, einmal im Alter von 7 Monaten, und einmal bei 9 Monaten gefolgt von Injektionen einmal im Monat. Nach 4 Monaten der Behandlung sind 4 der 5 Kontrolltiere gestorben, aber 4 der 6 behandelten Tiere waren noch am Leben. Drei dieser vier zuvor überlebenden behandelten Mäuse starben, eine nach 12, eine nach 13 und eine nach 13,5 Monaten. Eine hat überlebt und ist nun 15 Monate alt, was eine außergewöhnlich lange Lebensdauer für Mäuse dieser Kreuzung ist. Von besonders großem Interesse ist, dass das überlebende Tier (Maus II:DN in [Fig. 2](#)) eine gemäßigte Nephritis (2+ Proteinurie) im Alter von 8 bis 13 Monaten aufwies, welche in den letzten 2 Monaten auf nur noch Spurenniveaus der Proteinurie absank. Dies ist die erste Demonstration einer funktionalen Umkehrung einer Nephritis in einer Maus dieses Stamms.

Experiment V: Behandlung wurde bei 4,5 Monaten begonnen ([Fig. 3](#) und [Fig. 4](#))

[0043] Die MR1-Behandlung wurde begonnen, als die Mäuse im Alter von 4,5 Monaten waren. MR1 wurde den behandelten Tieren einmal mit 500 µg/Tier i.p. verabreicht, als die Mäuse 4,5 Monate alt waren und dann als monatliche Injektionen von 500 µg i.p. Nach 4,5 Monaten sind 6 der 7 Kontrolltiere gestorben, aber 6 der 7 behandelten Tiere überlebten. Nach 8 Monaten der Behandlung waren alle Kontrolltiere tot aber nur 3 der 7 behandelten Mäuse sind gestorben. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, haben 4 der 7 MR1-behandelten Tiere ihre Nephritis verringert, was durch die anhaltend niedrigen Proteinurie-Niveaus gezeigt wird. Diese 4 Tiere leben im Alter von 12,5 Monaten immer noch.

Experiment VII: Behandlung wurde bei 5,5 Monaten begonnen ([Fig. 5](#) und [Fig. 6](#))

[0044] Die MR1-Behandlung wurde begonnen, als die Mäuse im Alter von 5,5 Monaten waren. MR1 mit 500 µg/Tier i.p. wurde an die behandelten Mäuse einmal wöchentlich für 6 Wochen verabreicht, gefolgt von monatlichen Injektionen. Nach 5 Monaten der Behandlung, in einem Alter von 10,5 Monaten, waren 6 der 7 Kontrolltiere gestorben; alle sieben der behandelten Tiere leben noch in einem Alter von 12 Monaten. Die folgenden Werte wurden in den Tieren gemessen, die nach 8,5 Monaten immer noch lebten, 3,5 Monate nach der Behandlung:

	Anti-ss-DNA	Anti-ds-DNA	PU
Kontrolle	2,4 8,8 6,3	0 6,3 10,1	4 4 4
Mittelwert (Standard-abweichung)	5,8 (2,6)	5,4 (4,1)	4 (0)
MR1	2,7 2,0 2,0 0 2,7 0 3,5	0 0 1,5 0 0 0 0	1 1,5 3 2 1 2 1,5
Mittelwert (Standard-abweichung)	1,8 (1,2)	0,2 (0,5)	1,7 ()

Experiment X: Weniger intensive Behandlung, begonnen bei 5,5 Monaten ([Fig. 7](#) und [Fig. 8](#))

[0045] Die MR1-Behandlung wurde begonnen, als die Mäuse im Alter von 5,5 Monaten waren. MR1 wurde an die behandelten Tiere einmal wöchentlich mit 500 µg/Tier i.p. für 4 Wochen verabreicht, gefolgt von monatlichen Injektionen von 200 µg, i.p. Von den 16 Mäusen in der Studie (jeweils acht in Kontroll- und behandelten Gruppen), die jetzt im Alter von 8,5 Monaten sind, ist nur eine Maus gestorben, ein Kontrolltier im Alter von 7,5 Monaten. Wie in [Fig. 8](#) gezeigt hatten 7 der 8 Kontrolltiere Proteinurie, die stetig auf hohe Niveaus anstieg, im Durchschnitt +3,4 für die 7 überlebenden Kontrollmäuse. Alle bis auf eine der acht MR1 behandelten Mäuse behielten eine niedrige Proteinurie, welche derzeit bei durchschnittlich +2 für die 8 behandelten Mäuse liegt. Wie in [Fig. 7](#) gezeigt haben sechs der behandelten Tiere, aber nur eins der Kontrollen keine nachweisbaren anti-dsDNA-Antikörper.

Experiment VI: Behandlung wurde bei 7 Monaten begonnen ([Fig. 9](#) und [Fig. 10](#))

[0046] Die MR1-Behandlung wurde begonnen, als die Mäuse im Alter von 7 Monaten waren. MR1 wurde an 4 behandelte Mäuse einmal wöchentlich mit 500 µg/Tier i.p. für 6 Wochen verabreicht, gefolgt von monatlichen Injektionen von 500 µg, i.p. Im Alter von 10 Monaten waren alle 4 Kontrolltiere gestorben. Während 2 der behandelten Mäuse im Alter von 11 Monaten und eine dritte im Alter von 13 Monaten starben, ist eine der behandelten Mäuse derzeit im Alter von 14 Monaten noch am Leben, nach 7 Monaten Behandlung. Das überlebende behandelte Tier (Nummer VI: ER) hat derzeit Niveau 1 Proteinurie und nachweisbare anti-dsDNA und anti-ssDNA Antikörper.

[0047] Diese Experimente zeigen, dass die Behandlung von (SWR X NZB)_{F1}-Mäusen mit anti-CD40L-mAb, der mindestens einen Zeitraum in Intervallen von über 3 Wochen verabreicht wurde, merklich und konsistent das Überleben im Vergleich zu Kontrolltieren verlängert und die Entwicklung der Nephritis verlangsamt, wie durch die Proteinurie-Niveaus gezeigt wird. In einigen Tieren hat die Behandlung die Nephritis sogar umgekehrt, wie durch eine Reduktion der Proteinurie-Niveaus gezeigt. Von 32 behandelten Tieren hatten 11 Urin Proteinniveaus, die mit der anti-CD40L-mAb-Therapie abnahmen; keines der Kontrolltiere wies eine ähnliche Verringerung auf. Von 24 behandelten Tieren, in denen Serumblutharnstoffstickstoff (BUN) gemessen wurde, wiesen 3 eine Verringerung in BUN-Niveaus nach der Behandlung auf, was in keinem der Kontrolltiere beobachtet wurde. Zusätzlich führte die MR1-Behandlung häufig zu einer reduzierten Serumkonzentration von anti-DS- und anti-SSDNA-Autoantikörpern, die normalerweise in unbehandelten Tieren dieses Typs produziert werden.

[0048] Die Krankheits-verringenden oder verhindernden Ergebnisse dieser Experimente zeigen, dass anti-CD40L-Verbindungen erfolgreich eingesetzt werden können, um Antikörper-assoziierte Zustände zu behan-

deln, wenn sie in Intervallen von drei oder mehr Wochen verabreicht werden. Dies ist eine überraschende und nicht vorherzusehende Erkenntnis, die deutliche Vorteile gegenüber zuvor betrachteten Dosisbehandlungsplänen bietet. Insbesondere für Patienten, die wegen einer chronischen Erkrankung behandelt werden, führt die reduzierte Häufigkeit der Behandlungen zu verringerten Kosten, Unannehmlichkeiten und Beschwerden insbesondere für injizierbare und intravenöse Behandlungen. Zusätzlich wird angenommen, dass jegliche Nebenwirkungen der Behandlung mit geringeren und weiter auseinanderliegenden Dosierungen reduziert werden.

[0049] Obwohl die vorgenannte Erfindung in einigem Detail durch Illustration und Beispiele für die Zwecke der Klarheit des Verstehens beschrieben wurde, ist es für den Fachmann offensichtlich, dass bestimmte Änderungen und Modifikationen innerhalb des Bereichs der Erfindung durchgeführt werden können, der nur durch den Bereich der anhängigen Ansprüche begrenzt wird.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Anti-CD40L-Antikörpers oder eines Anti-CD40L-Antikörperderivats für die Herstellung eines Medikaments zum Behandeln eines menschlichen Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, wobei dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge des Antikörpers oder Antikörperderivates für einen ersten therapeutischen Zeitraum in Dosen verabreicht wird, die durch Intervalle von weniger als drei Wochen getrennt sind, und dann dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge des Antikörpers oder Antikörperderivats für einen zweiten therapeutischen Zeitraum in Dosen verabreicht wird, die durch Intervalle von mindestens drei Wochen getrennt sind.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Anti-CD40L-Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Anti-CD40L-Antikörper ein humanisierter Anti-CD40L-Antikörper ist.

4. Verwendungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Anti-CD40L-Antikörper ein Antikörper gegen das Antigen 5c8 ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Anti-CD40L-Antikörper der monoklonale Antikörper 5c8 ist, der aus dem hinterlegten Hybridom mit der ATCC-Zugangsnummer HB10916 erhältlich ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Anti-CD40L-Antikörperderivat ausgewählt ist aus Fab-Fragmenten, F(ab')₂-Fragmenten, V_H-Regionen und Einzelkettenantikörpern.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei während des ersten therapeutischen Zeitraums

- a) die Dosen durch wöchentliche Intervalle getrennt sind, oder
- b) die Dosen durch Intervalle von zwei bis sechs Tagen getrennt sind, oder
- c) die Dosen durch tägliche Intervalle getrennt sind.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei während des zweiten therapeutischen Zeitraums die Dosen durch Intervalle von mindestens vier Wochen getrennt sind.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die therapeutisch wirksame Menge des Anti-CD40L-Antikörpers oder des Anti-CD40L-Antikörperderivates eine Menge ist, die ausreicht, um

- a) eine Verschlechterung des medizinischen Zustandes des Patienten zu verhindern, oder
- b) eine Verbesserung des medizinischen Zustandes des Patienten zu verursachen.

10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die therapeutisch wirksame Menge des Anti-CD40L-Antikörpers oder des Anti-CD40L-Antikörperderivates dem Patienten für den ersten therapeutischen Zeitraum in mindestens vier Dosen verabreicht wird, die durch wöchentliche Intervalle getrennt sind, und dann eine therapeutisch wirksame Menge des Anti-CD40L-Antikörpers oder des Anti-CD40L-Antikörperderivates dem Patienten für den zweiten therapeutischen Zeitraum in Dosen verabreicht wird, die durch monatliche Intervalle getrennt sind.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei während des ersten therapeutischen Zeitraums der An-

DE 698 37 322 T2 2007.11.22

ti-CD40L-Antikörper oder das Anti-CD40L-Antikörperderivat dem Patienten in sechs Dosen verabreicht wird.

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

11	PU	4-11-96		5-10-96		11-15-96	
		MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml
AR	2.5	ND	ND	4.6 (0.26)	0	3	ND
AL	4	ND	ND	1.2 (0.05)	0	4	ND
AN	4	ND	ND	2.8 (0.08)	1.24 (0.06)	"	"
BR	4	ND	ND	0	0	"	"
BN	3	ND	ND	8.8 (0.04)	0.47 (0.05)	4+	ND
CL	2	0	6.5 (0.3)	5.9 (0.36)	6.5 (0.84)	2	0
CLR	2	15.9 (2.1)	0	0	0	3	0.9 (0.1)
DR	1.5	25.7 (2.5)	0	18.1 (0.7)	9.5 (0.9)	2	4.9 (1)
DN	1	36.1 (1.6)	0	0	0	2	1.8 (0.2)
CN	2	0	0.8 (0.04)	0	0	"	"
CR	3	0	1.4 (0.13)	0	0	"	"

11	PU	10-2-96		11-15-96	
		MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml
4	ND	ND	ND	6.2 (0.8)	3.2 (0.2)
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
4	0	28.5 (3.9)	21.1 (2.7)	13.5 (1.5)	1 (.02)
3	0	20.6 (1.9)	11.2 (3.6)	1.6 (0.2)	1.7 (0.1)
4	0	0.49 (0.03)	12.1 (0.9)	5.6 (0.1)	0.2 (.01)
2	59 (4.1)	0	3.2 (0.5)	0.0	1.2 (.06)
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"

Figur 1

Markierung #	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	2-21	2-21-96	3-15	3-20	4-3	4-10	4-17	4-23	5-8	5-16	6-10	7-10	8-14
Studie II:A Hlg R		1.5	2	3	2.5	2.5	3				4+	4	4
	L	1.6	1	2	3	4	4				4+	tot /G+19	
	N		2.5	4	4	4	4				tot 6/4		
Studie II:B Hlg R	1		0.5	2	4	4					tot 6/10	verschunden	
	N		1	3	2.5	3					4+	verschunden	
Studie II:C MR1 R	1	2	3	3	3	3		tot 4/29					
	L	1.5	1 Spuren	2	2	2	2		NC	NC	2	4	4
	N	1	2	2	2	NC	tot						
	LR	1	1	2	NC	2	2		2	3	NC	3	3
Studie II:D MR1 R	1	0.5	1	NC	1.6	11/2	1.5	2	NC	2	2	2	2
	N	1	1	1	1	1	NC	2	2	2		2	2

N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
6-28	9-11	10-9	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
	4	tot 10-2										
4	4	4	NC	4	4	tot /11-18						
3	3	NC/ tot 10-2										
2	4	NC	4	4	4	NC	4	tot 11-30				
2	NC	2	2 Spuren	2	2 Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren

Figur 2

		PRE-5-2-96			10-4-96	9/18 5 INJ					11-15-96	10/15 6INJ
V	PU	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	PU	MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	PU	MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml	
AR	tr	13.4(1.3)	4.3(0.5)	"	"	"	"	"	"	"	"	
AL	tr	0	0	"	"	"	"	"	"	"	"	
AN	tr	5.4(0.6)	1.3(0.3)	"	"	"	"	"	"	"	"	
BR	2	2.9(0.1)	0	"	"	"	"	"	"	"	"	
BL	2	0.8(0.03)	0	"	"	"	"	"	"	"	"	
BN	2	0	0	4+	ND	ND	13.2 (1.1)	3.3 (0.3)	4+	ND	ND	
BLR	2	0	0	"	"	"	"		"	"	"	
CR	2	1.2(0.1)	2.3(0.3)	4	30 (4.6)	ND	0	0	"	"	"	
CL	1	0.9(0.1)	0	1	0	926(51)	2.6 (0.3)	0	1	0	0.2(0.00)	
CN	1	0	0	1	68 (3.5)	ND	0	0	1	39 (6.4)	0	
OR	1	0	0	2	143 (27)	ND	0	0	1	77.5(8.4)	0	
DL	2	2.9(0.2)	0	1.5	36.6 (6.7)	ND	0	0	1.5	30.4 (6.8)	0.5 (0.00)	
DN	tr	1.9(0.1)	0	"	"	"	"	"	"	"	"	
DLR	1	0	0	"	"	"	"	"	"	"	"	

Figur 3

	6-8-96	6-17	4-10	4-10	4-26	7-3	7-10	7-17	7-25	7-31	8-14	8-21	8-28	9-4
Studie V:A Hlg R	Spuren 2													
	L NC	Spuren 3	tot 6-21		4	4	4	4					tot 8-24	
	N Spuren	Spuren 3			4	4	4	NC						
Studie V:B Hlg R	2				NC	2								
	L NC	2			NC	4	4	NC	4+		tot 8-13			
	N 2/krank	NC	2		NC	2	2	2	2	2	3	3	3	3
LR Spuren	tot 5-12													
Studie V:C MR1 R	2				NC		3	3	4				4	4
	L 1	1	2		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	N 1	1	1		1	1	1	1	NC	1	1	1	1	1
Studie V:D MR1 R	NC		1		NC	1	2	2	2	2	2	2	2	2
	L 2	2	2		NC	2	2	1.5	1.5	1.5	1.5	NC 1.5	1.5	1.5
	N Spuren	Spuren	NC		NC	1	1	1	1	NC 1	2	2	2	2
LR NC	1	2	2		NC	NC	3	NC	2	3	tot 8-14			

9-11	9-25	9-25	10-9	10-23	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
4	tot 9-23													
4+	4+		4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+krank	tot 12-31
4			tot 10-9											
1	1		1	NC	1	1	1	1	1	1	1	1	Spuren	Spuren
1	1	NC	1	1	1	1	1	1	NC	1	1	1	NC	Spuren
2	NC	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NC 1:5	1:5	1:5	1:5	NC	1:5	1:5	1:5	1:5	Spuren	NC	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren
NC 2	tot 9-30													

Figur 4

VII	PU	9-30-96 MR1 ug/ml	9/3-7 INJ ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	Gesamt Ig mg/ml	PU	11-1-96 MR1 ug/ml	10/1-6 inj. ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	Gesamt Ig mg/ml
AN	4	ND	ND	2.4(0.3)	0	0.14(0.03)	"	"	"	"	"	"
BR	4	ND	ND	8.8(0.7)	8.3(0.1)	1.6(0.1)	4	ND	ND			1.2 (0.1)
BL	4	ND	ND	8.3(0.1)	10.1(1.1)	0.6(0.1)	4	ND	ND			0.7 (0.06)
CR	1	35.7 (1.5)	ND	2.7(0.6)	0	0.6(0.1)	1	22.5 (5)	0	1.5 (0)	1.7 (0.2)	1.4 (0.4)
CL	1.5	32(3)	ND	2.0(0.2)	0	0.6(0.1)	1.5	24 (5)	0	0	0.4 (0.07)	0.7 (0.06)
CN	3	24(0.6)	0	2.0(0.1)	1.5(0.1)	0.6(0.06)	3	0	5.3 (0.6)	3.5 (0)	3.7 (0.2)	1.4 (0.4)
CLR	2	36.1(2.8)	0	0	0	0.8(0.06)	1	6.4 (0.6)	0.05(0.002)	1.8 (0)	1 (0.1)	1.4 (0.4)
DR	1	27.6(3.9)	0	2.7(0.6)	0	1.0(0.01)	1	5.9 (0.9)	0.05(0.003)	2.5 (0.9)	2.9 (0.2)	1.3 (0.3)
DL	2	51.3(5.4)	ND	0	0	0.6(0.1)	2	23.6(4)	0	0	0	0.6 (0.1)
DN	1.5	20(4)	0	3.6(1.38)	0	1.1(0.1)	1.5	4.8(0.9)	0	0	0	

	11-20-96 PU	10/1-6 inj. ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml
"	"	"	"	"
"	"	"	"	"
4	ND	ND	0	0
1	38.5 (5.7)	0	0	0
tr	47.3 (2.5)	0	98.2 (1.8)	0
(3)	313.6 (52)	0	49.5 (0.2)	0
1	16.2 (0.9)	0	0	0
1	40.6 (7.3)	0 Rev BUN 11/1	0	0
1	71 (6.6)	0	0	0
1.5	85.5 (7.7)	0	0	0

Figur 5

		PRE 10-14-96	ANTI-DSDNA ug/ml	PU	11/25/96	ANTI-DSDNA ug/ml	Gesamt Ig mg/ml
X	PU	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	PU	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	Gesamt Ig mg/ml
AR	1	4.2(1.2)	0	2	64.8 (3.3)	24.8 (1)	1.7 (0.08)
AL	1	2.5(0.3)	0.2(0.0)	2	107.6 (4.2)	11.3 (1)	1.8 (0.1)
AN	1	5.1(0.7)	4.2(0.5)	4	0	0	0.2 (0.01)
ALR	tr	0.3(0.1)	0	1	40.9 (1.5)	23 (1.5)	1.8 (0.04)
BR	2	49.0(3.5)	3.3(0.1)	3	10.8 (1.6)	3.9 (0.4)	5.1 (0.1)
BL	1	3.8(1.0)	0	3	4.7 (0.2)	3.1 (0.1)	2.1 (0.03)
BN	tr	5.1(0.02)	0	1	26.8 (3.8)	15.9 (2.6)	7.4 (0.8)
BLR	1	3.0(0.3)	0	1	22.1 (3.2)	23.1 (0.4)	5.9 (0.6)
CR	1	17.8(2.8)	6.7(0.8)	1	124 (0)	0	2.7 (0.04)
CL	1	0	18.9(2.2)	1	140 (23)	68.7 (5.6)	2.8 (0.1)
CN	1	1.03(0.3)	0.6(0.10)	1	0	0	1.3 (0.1)
CLR	tr	22.6(2.08)	7.7(1.06)	0.5	18.6 (1.6)	6.1 (0.3)	1.5 (0.1)
DR	3	0	0	4	70.3 (7.5)	0	0.9 (0.03)
DL	1	4.3(0.6)	3.6(0.6)	1	8.4 (0.1)	0	2.2 (0.2)
DN	tr	5.1(1.1)	8.6(0.1)	0.5	42.5 (4.6)	0	
DLR	tr	0	0	0.5	0	0	

Figur 7

	9-16	9-25	10-2	10-9	10-14	10-23	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
Studie X:A Ha4/8 R					1	2	2	2	2	2	NC	2	3	3	3	4
L					1	1	1	1	1	1	2	NC	2	3	3	3
N					1	2.5	2.5	3	4+	4+	4+	4+	4+	tot 12-18		
LR					Spuren	Spuren	1	1	1	1	1	4	NC	4	4	4
Studie X:A Ha4/8 R					2	2	NC	3	NC	3	NC	3	NC	3	3	4
L					1	1	1	2	NC	2	3	3	3	4	4	4
N					Spuren	1	1	1	1	1	1	2	1	3	4	NC
LR					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Studie X:C MR1 R					1	1	1	1	1	1	1	1	1	NC	4	NC
L					1	1	1	1	NC	1	1	NC	1	1	2	2
N					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LR					Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	1
Studie X:D MR1 R					3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	1	4
L					1	1	NC	1	1	1	1	NC	1	2	1	3
N					Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	1	1	1	1	NC
LR					Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	NC	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	NC	NC

Figur 8

		10-2-96	10/1 -8 INJ			11-1-96	10/1 -8 INJ		
VI	PU	MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml	MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml	ANTI-SSDNA ug/ml	ANTI-DSDNA ug/ml
DN	4	8.1 (1.4)	0.64 (0.8)	17.9(1.1)	12.9(0.4)	"	"	"	"
ER	1	153 (7.8)	ND	0	0	1	27 (6)	0	0
EL	3	46.7 (4.6)	0.35 (0.09)	10.8(0.9)	7.4(0.3)	3	4.9(0.2)	0	1.3 (0.08)
EN	3	25 (3.5)	0	5.6(0.6)	3.1(0.6)	"	"	"	1.7 (0.2)

	11-20-96	11/5 -9 INJ
PU	MR1 ug/ml	ANTI-MR1 ug/ml
"	"	"
1	90 (9.8)	0
3	151.7 (4.6)	0.5 (.04) REV BUN 11/1
"	"	"

Figur 9

	6-24	7-10	7-17	7-25	7-31	8-14	8-21	8-28	9-4	9-11	9-25	10-2
Studie VI:A Hlg R	3.5	3	3	4		tot 8-10						
N		3	NC	3	4	4				4	tot 9-15	
Studie VI:B Hlg N	4	4	4			4				4+	4+	tot 9-30
Studie VI:C Hlg N	1.5	3	3	4+		4				tot 9-11		
Studie VI:D MR1 N	4	4	4			4		4		4	4	4
Studie VI:E MR1 R	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	Spuren	NC	1
L	2.5	2.5	2.5	2.5	NC	3	3	3	3	3	3	NC
N	2.5	2.5	NC	2.5	3	3	2.5	3	3	3	NC	3

[illegible]

Figur 10