



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 38 239 T2** 2009.04.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 207 904 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 38 239.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/20733**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 959 150.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/010461**

(86) PCT-Anmeldetag: **31.07.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **15.02.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **05.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 39/395** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

148288 P **11.08.1999** **US**

625856 **26.07.2000** **US**

(73) Patentinhaber:

Biogen Idec Inc., Cambridge, Mass., US

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**RASTETTER, William, Rancho Santa Fe, CA 92067,
US; WHITE, Christine, Rancho Santa Fe, CA 92067,
US**

(54) Bezeichnung: **NEUE KLINISCHE PARAMETER ZUR BESTIMMUNG EINER HÄMATOLOGISCHEN TOXIZITÄT
VOR EINER STRAHLENIMMUNOTHERAPIE**

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 vorliegende Erfindung berichtet von neuen klinischen Parameter zur Vorhersage der hämatologischen Toxizität, welche durch Verabreichen eines radiomarkierten therapeutischen anti-CD20-Antikörpers sowie anderen therapeutischen Antikörpern, welche das Potenzial zum Zielrichten auf Immunzellen aufweisen, erwartet werden kann. Die klinischen Parameter der vorliegenden Erfindung sind nützliche Alternativen zur Durchführung von Dosimetriestudien mit radiomarkierten gamma-emittierenden Antikörpern vor einer Therapie.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Das Immunsystem von Wirbeltieren (zum Beispiel Primaten, welche Menschen, Menschenaffen, Affen, usw. einschließen) besteht aus einer Anzahl von Organen und Zelltypen, welche sich entwickelt haben, um: genau und spezifisch fremde Mikroorganismen („Antigen“), welche in den Wirbeltierwirt eindringen, zu erkennen; spezifisch an solche fremden Mikroorganismen zu binden; und solche fremden Mikroorganismen zu beseitigen/zerstören. Lymphozyten sowie andere Zelltypen sind für das Immunsystem kritisch. Lymphozyten werden im Thymus, der Milz und im Knochenmark (Erwachsener) hergestellt und stellen etwa 30% der gesamten weißen Blutkörperchen dar, welche im Kreislaufsystem von Menschen (Erwachsener) vorhanden sind.

[0003] Es gibt zwei Hauptunterpopulationen von Lymphozyten: T-Zellen und B-Zellen. T-Zellen sind für Zell-vermittelte Immunität verantwortlich, während B-Zellen für Antikörperherstellung verantwortlich sind (humorale Immunität). Jedoch können T-Zellen und B-Zellen als voneinander abhängig betrachtet werden – wobei bei einer typischen Immunantwort T-Zellen aktiviert sind, wenn der T-Zellenrezeptor an Fragmente eines Antigens bindet, welche an Haupthistokompatibilitätskomplex („MHC“)-Glykoproteine auf der Oberfläche einer Antigen-präsentierenden Zelle gebunden sind; wobei eine solche Aktivierung eine Freisetzung von biologischen Mediatoren („Interleukinen“) verursacht, welche im Wesentlichen B-Zellen zur Differenzierung und Herstellung von Antikörper („Immunglobulinen“) gegen das Antigen stimulieren.

[0004] Jede B-Zelle in dem Wirt exprimiert einen unterschiedlichen Antikörper auf ihrer Oberfläche – so dass eine B-Zelle einen für das eine Antigen spezifischen Antikörper exprimieren wird, während eine andere B-Zelle einen für ein unterschiedliches Antigen spezifischen Antikörper exprimieren wird. Demgemäß sind B-Zellen ziemlich verschiedenartig und diese Verschiedenartigkeit ist für das Immunsystem kritisch. In Menschen kann jede B-Zelle eine enorme

Anzahl von Antikörpermolekülen herstellen (d. h. etwa 10^7 bis 10^8). Eine solche Antikörperherstellung endet am stärksten typisch (oder nimmt im Wesentlichen ab), wenn das fremde Antigen neutralisiert wurde. Gegebenenfalls wird die Proliferation einer besonderen B-Zelle jedoch unvermindert weitergehen; wobei eine solche Proliferation in einem Krebs, der als „B-Zellen-Lymphom“ bezeichnet wird, resultieren kann.

[0005] T-Zellen und B-Zellen umfassen beide Zelloberflächenproteine, welche als „Marker“ für Differenzierung und Identifizierung verwendet werden können. Ein solcher humaner B-Zellen-Marker ist das humane auf B-Lymphozyten eingeschränkte Differenzierungsantigen Bp35, welches als „CD20“ bezeichnet wird. CD20 ist ein auf B-Lymphozyten eingeschränktes Differenzierungsantigen, welches während der frühen Prä-B-Zellen-Entwicklung exprimiert wird und bis zur Plasmazelldifferenzierung verbleibt. Einige nehmen an, dass das CD20-Molekül einen Schritt im B-Zellen-Aktivierungsprozess, der für Zellzyklusinitiierung und Differenzierung erforderlich ist, regulieren kann. Darüber hinaus wird CD20 normalerweise in sehr hohen Levels an neoplastischen („Tumor“) B-Zellen exprimiert. Das CD20-Antigen ist für zielgerichtete Therapie attraktiv, da es nicht abbaut, moduliert oder internalisiert. Folglich ist das CD20-Oberflächenantigen eine attraktive Testverbindung zum „Zielrichten“ auf B-Zellen-Lymphome.

[0006] Im Wesentlichen kann ein solches Zielrichten wie folgt verallgemeinert werden: Antikörper, welche spezifisch für das CD20-Oberflächenantigen von B-Zellen sind, werden z. B. in einen Patienten injiziert. Diese anti-CD20-Antikörper binden spezifisch an das CD20-Zelloberflächenantigen von (angeblich) sowohl normalen als auch malignen B-Zellen; wobei der anti-CD20-Antikörper, der an das CD20-Oberflächenantigen gebunden ist, zur Zerstörung und Depletion von neoplastischen B-Zellen führen kann. Zusätzlich können chemische Mittel oder radioaktive Markierungen mit dem Potenzial zur Zerstörung des Tumors an den anti-CD20-Antikörper konjugiert werden, so dass das Mittel spezifisch bei z. B. den neoplastischen B-Zellen „bereitgestellt“ wird. Ungeachtet der Vorgehensweise ist ein primäres Ziel die Zerstörung des Tumors: die spezielle Vorgehensweise kann durch den besonderen anti-CD20-Antikörper, der verwendet wird, bestimmt werden und folglich können die verfügbaren Vorgehensweisen zum Zielrichten auf das CD20-Antigen beträchtlich variieren.

[0007] Zum Beispiel wurde von Versuchen eines solchen Zielrichtens auf das CD20-Oberflächenantigen berichtet. Muriner (Maus) monoklonaler Antikörper 1F5 (ein anti-CD20-Antikörper) wurde angeblich durch kontinuierliche intravenöse Infusion an B-Zellen-Lymphom-Patienten verabreicht. Äußerst hohe Levels (> 2 Gramm) von 1F5 waren angeblich zur De-

pletion von im Kreislauf befindlichen Tumorzellen erforderlich und die Ergebnisse wurden als „transient“ beschrieben. Press et al., „Monoclonal Antibody 1F5 (Anti-CD20) Serotherapy of Human B-Cell Lymphomas“, *Blood* 69/2: 584–591 (1987).

[0008] Ein potentielles Problem bei dieser Vorgehensweise ist, dass nicht-humane monoklonale Antikörper (z. B. murine monoklonale Antikörper) typischerweise keine humane Effektorfunktion aufweisen, d. h. sie sind unter anderem nicht in der Lage, Komplementabhängige Lyse zu vermitteln oder humane Zielzellen durch Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität oder Fc-Rezeptor-vermittelte Phagozytose zu lysieren. Darüber hinaus können nicht-humane monoklonale Antikörper durch den humanen Wirt als fremde Proteine erkannt werden; weshalb wiederholte Injektionen von solchen fremden Antikörpern zur Induktion von Immunantworten, die zu gefährlichen Hyperempfindlichkeitsreaktionen führen, führen können. Für monoklonale Antikörper auf muriner Basis wird dies oft als eine humane anti-Maus-Antikörper-Antwort oder „HAMA“-Antwort bezeichnet. Zusätzlich können diese „fremden“ Antikörper durch das Immunsystem des Wirts angegriffen werden, so dass sie in Wirklichkeit neutralisiert werden, bevor sie ihre Zielstelle erreichen.

[0009] Eine Vorgehensweise zur Kompensierung des Mangels an Effektorfunktion von murinen Antikörpern ist, solche Antikörper an ein Toxin oder eine Radiomarkierung zu konjugieren. Lymphozyten und Lymphomzellen sind inhärent für Radiotherapie empfindlich. Deshalb sind B-Zellen-Malignome attraktive Ziele für Radioimmuntherapie (RIT) wegen mehrerer Gründe: die lokale Emission von ionisierender Strahlung von radiomarkierten Antikörpern kann Zellen mit oder ohne dem Zielantigen (z. B. CD20) in enger Nähe zum Antikörper, welcher an das Antigen gebunden ist, abtöten; penetrierende Strahlung, d. h. beta-Strahler, kann das Problem des eingeschränkten Zugangs zum Antikörper in voluminösen oder poly-vaskularisierten Tumoren umgehen; und die Gesamtmenge des Antikörpers, welche erforderlich ist, kann verringert werden, wobei die Schwere der potentiellen HAMA-Antwort gelindert wird. Das Radionuklid emittiert radioaktive Teilchen, welche die zelluläre DNA an dem Punkt schädigen können, wo die zellulären Reparaturmechanismen nicht in der Lage sind, der Zelle zu ermöglichen, weiter zu leben; deshalb, wenn die Zielzellen Tumore sind, tötet die radioaktive Markierung die Tumorzellen vorteilhafterweise ab. Radiomarkierte Antikörper schließen per Definition die Verwendung einer radioaktiven Substanz, welche die Notwendigkeit für Vorsichtsmaßnahmen für sowohl den Patienten (d. h. mögliche Knochenmarkstransplantation) als auch den Gesundheitsleistungserbringer (d. h. die Notwendigkeit, ein hohes Ausmaß an Vorsicht walten zu lassen, wenn mit Radioaktivität gearbeitet wird) erfordern kann, ein.

[0010] Eine Anzahl von speziellen Antikörpern wurde nun offenbart, wobei eine radioaktive Markierung oder ein Toxin an den Antikörper konjugiert wurden, so dass die Markierung oder das Toxin an der Tumorstelle lokalisiert wird. Zum Beispiel wurde der IF5-Antikörper, auf den vorstehend Bezug genommen wurde, mit Iod-131 (^{131}I) „markiert“ und wurde angeblich bezüglich der Biodistribution in zwei Patienten bewertet. Siehe Eary, J. F. et al., „Imaging and Treatment of B-Cell Lymphoma“ *J. Nuc. Med.* 31/8: 1257–1268 (1990); siehe auch Press, O. W. et al., „Treatment of Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma with Radiolabeled MB-1 (Anti-CD37) Antibody“ *J. Clin. Onc.* 7/18: 1027–1038 (1989) (Anzeichen, dass ein Patient, der mit ^{131}I -markiertem IF5 behandelt worden war, eine „Teilantwort“ erreichte); Goldenberg, D. M. et al., „Targeting, Dosimetry and Radioimmunotherapy of B-Cell Lymphomas with Iodine-131-Labeled LL2 Monoclonal Antibody“ *J. Clin. Onc.* 9/4: 548–564 (1991) (drei von acht Patienten erhielten multiple Injektionen, wobei berichtet wurde, dass sich eine HAMA-Antwort entwickelte); Appelbaum, F. R., „Radiolabeled Monoclonal Antibodies in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma“ *Hem./Onc. Clinics of N. A.* 5/5: 1013–1025 (1991) (Übersichtsartikel); Press, O. W. et al., „Radiolabeled-Antibody Therapy of B-Cell Lymphoma with Autologous Bone Marrow Support“ *New England Journal of Medicine* 329/17: 1219–12223 (1993) (Iod-131-markierter anti-CD20-Antikörper IF5 und B1); und Kaminski, M. G. et al. „Radioimmunotherapy of B-Cell Lymphoma with ^{131}I Anti-B1 (Anti-CD20) Antibody“ *NEJM* 329/7 (1993) (Iod-131-markierter anti-CD20-Antikörper B1; siehe auch U.S. Patent Nr. 5,843,398 von Kaminski). Toxine (d. h. Chemotherapeutika wie Doxorubicin oder Mitomycin C) wurden auch an Antikörper konjugiert. Siehe zum Beispiel veröffentlichte PCT-Anmeldung WO 92/07466 (veröffentlicht am 14. Mai 1992).

[0011] Die U.S.-Anmeldungen 08/475,813, 08/475,815 und 08/478,967 offenbaren radiomarkierte therapeutische Antikörper zum Zielrichten auf und Zerstören von B-Zellen-Lymphomen und Tumorzellen. Insbesondere wird der Y2B8-Antikörper offenbart, der ein muriner monoklonaler anti-Mensch-CD20-Antikörper, 2B8, gebunden an Yttrium-[90] (^{90}Y) über den bifunktionellen Chelatbildner, MX-DTPA, ist. Dieses Radionuklid wurde wegen mehrerer Gründe zur Therapie ausgewählt. Die 64 Stunden-Halbwertszeit von ^{90}Y ist lange genug, um eine Antikörperakkumulation durch den Tumor zu ermöglichen, und im Gegensatz zu z. B. ^{131}I ist es ein reiner beta-Strahler mit hoher Energie ohne begleitende gamma-Strahlung bei seinem Zerfall, mit einem Bereich von 100 bis 1000 Zelldurchmessern. Der minimale Umfang an penetrierender Strahlung ermöglicht eine ambulante Verabreichung von ^{90}Y -markierten Antikörpern. Darüber hinaus ist eine Internalisierung von markierten Antikörpern zum Zel-

lenabtöten nicht erforderlich und die lokale Emission der ionisierenden Strahlung sollte für benachbarte Tumorzellen ohne das Zielantigen tödlich sein.

[0012] Patente, welche Chelatbildner und Chelatbildnerkonjugate betreffen, sind auf dem Fachgebiet bekannt. Zum Beispiel betrifft U.S. Patent Nr. 4,831,175 von Gansow polysubstituierte Diethyltriaminpentaessigsäurechelate und Proteinkonjugate, welche dieselben enthalten, und Verfahren für ihre Herstellung. U.S. Patent Nr. 5,099,069, 5,246,692, 5,286,850 und 5,124,471 von Gansow betreffen auch polysubstituierte DTPA-Chelate.

[0013] Der spezielle bifunktionelle Chelatbildner, der zur Ermöglichung der Chelatbildung in den Anmeldungen 08/475,813, 08/475,815 und 08/478,967 verwendet wurde, wurde ausgewählt, da er hohe Affinität für dreiwertige Metalle aufweist und erhöhte Tumor-zu-Nichttumor-Verhältnisse, erniedrigte Knochenaufnahme und höhere in vivo-Retention des Radionuklids an Zielstellen, d. h. B-Zellen-Lymphomtumorstellen, bereitstellt. Jedoch sind auch andere bifunktionelle Chelatbildner auf dem Fachgebiet bekannt und können auch in Tumorthherapie vorteilhaft sein.

[0014] Wie auch in den auch anhängigen Anmeldungen 08/475,813, 08/475,815 und 08/478,967 berichtet, resultierte eine Verabreichung des radiomarkierten Y2B8-Konjugats sowie des nicht-markierten chimären anti-CD20-Antikörpers in einer signifikanten Tumorreduktion bei Mäusen, welche einen lymphoblastischen B-Zellen-Tumor trugen. Darüber hinaus zeigten darin aufgeführte klinische Studien am Menschen eine signifikante B-Zellen-Depletion bei Lymphompatienten, welche eine Infusion mit chimärem anti-CD20-Antikörper erhielten. Tatsächlich wurde der chimäre 2B8 kürzlich als der erste von der FDA zugelassene monoklonale anti-Krebs-Antikörper der Nation unter dem Namen Rituximab (Rituxan® in den U.S. und Mabthera® im U.K.) angekündigt.

[0015] Zusätzlich offenbart U.S.-Anmeldung Serienar. 08/475,813 aufeinanderfolgende Verabreichung von Rituxan® mit Yttrium-markiertem murinem monoklonalem Y2B8-Antikörper. Obwohl der radiomarkierte Antikörper, der in dieser kombinierten Therapie verwendet wird, ein muriner Antikörper ist, depletiert eine anfängliche Behandlung mit chimärem anti-CD20 die B-Zellen-Population ausreichend, so dass die HAMA-Antwort verringert ist, wodurch ein kombiniertes therapeutisches und diagnostisches Schema ermöglicht wird. Darüber hinaus wurde in U.S.-Anmeldung 08/475,813 gezeigt, dass eine therapeutisch wirksame Dosierung des Yttrium-markierten anti-CD20-Antikörpers nach Verabreichung von Rituxan® ausreichend ist, um (a) jedwede verbleibenden peripheren Blut-B-Zellen zu beseitigen, welche

durch den chimären anti-CD20-Antikörper nicht beseitigt wurden; (b) B-Zellen-Depletion von Lymphknoten zu beginnen; oder (c) B-Zellen-Depletion von anderen Geweben zu beginnen.

[0016] Folglich stellt die Konjugation von Radiomarkierungen an therapeutische Krebsantikörper ein wertvolles klinisches Werkzeug bereit, welches zur Steigerung oder Ergänzung des Tumorabtötungspotenzials des chimären Antikörpers verwendet werden kann. Durch die nachgewiesene Wirksamkeit eines anti-CD20-Antikörpers bei der Behandlung von non-Hodgkin-Lymphom und die bekannte Empfindlichkeit von Lymphozyten für Radioaktivität wäre es stark vorteilhaft für solche therapeutische Antikörper, dass sie in Kitform kommerziell erhältlich werden, wobei sie einfach mit einer Radiomarkierung modifiziert und direkt an den Patienten in der klinischen Situation verabreicht werden können.

[0017] Für diesen Zweck offenbart U.S.-Anmeldung Nr. 09/259,337 Verfahren, Reagenzien und Kits zum Erreichen von Radiomarkierung von Antikörpern. Solche Kits sind praktische Vehikel zum Bereitstellen dieser Reagenzien in der klinischen Situation, in einer Weise, dass sie einfach hergestellt und an den Patienten verabreicht werden können, bevor ein wesentlicher Zerfall der Radiomarkierung oder eine wesentliche Zerstörung des Antikörpers aufgrund der Radiomarkierung stattfinden. Die Kits, welche in Anmeldeungsnummer 09/259,337 offenbart werden, überwinden viele Defizite des Standes der Technik, welche die Einführung von solchen praktischen Mitteln zur Kommerzialisierung dieser wertvollen Technologie behindern.

[0018] Die langsame Einführung von Radiomarkierungskits in den Markt kann aufgrund der schlechten Einbringungswirkungsgrade, welche von einigen bekannten Markierungsprotokollen gezeigt werden, und der anschließenden Notwendigkeit zur Säulenreinigung des Reagenzes nach dem Radiomarkierungsverfahren sein. Die Verzögerung bei der Entwicklung solcher Kits könnte auch teilweise aufgrund des früheren Mangels bei der Zugänglichkeit zu reinen kommerziellen Radioisotopen, welche zur Erzeugung von wirksam markierten Produkten ohne anschließende Reinigung verwendet werden können, sein. Vielleicht ist alternativ der Grund, warum solche Kits im Allgemeinen nicht erhältlich sind, der momentane Mangel an Antikörpern, welche in der Lage sind, entweder die Zulassung oder die Wirksamkeit zu erreichen, die Rituxan® für die Behandlung von Lymphom in menschlichen Patienten erreicht hat.

[0019] Beispielsweise wurde in der Wissenschaftsgemeinde im Allgemeinen angenommen, wie in U.S. Patent 4,636,380 erörtert, dass ein Radiopharmazeutikum ein langwieriges und mühsames Trennungs- und Reinigungsverfahren überstehen muss,

um klinische Verwendung zu finden. In der Tat wäre ein Injizieren von nicht-gebundener Radiomarkierung in den Patienten nicht wünschenswert. Die Notwendigkeit für zusätzliche Reinigungsschritte macht das Verfahren zur Radiomarkierung von Antikörpern in der klinischen Situation unmöglich, besonders für Ärzte, welche weder die Ausrüstung noch die Zeit zur Reinigung ihrer eigenen Therapeutika haben.

[0020] Darüber hinaus können radiomarkierte Proteine inhärent instabil sein, besonders jene, welche mit radiolytischen Isotopen wie ^{90}Y markiert sind, welche die Neigung zur Verursachung von Schaden an dem Antikörper, je länger sie an ihn in enger Nähe gebunden sind, aufweisen. Eine solche Radiolyse verursacht ihrerseits eine unzuverlässige Wirksamkeit des Therapeutikums aufgrund eines Verlusts der Radiomarkierung und/oder einer verringerten Bindung an das Zielantigen und kann zu unerwünschten Immunantworten, welche auf denaturiertes Protein gerichtet sind, führen. Noch ohne die Einrichtungen zum Markieren und Reinigen der Antikörper vor Ort hatten die Kliniker keine Wahl, als die therapeutischen Antikörper bereits markiert zu bestellen oder sie außer Haus an einer zugehörigen Einrichtung zu markieren und nach dem Markieren zur Verabreichung zu dem Patienten zu transportieren. Alle solche Manipulationen fügen zur Zeitdauer zwischen dem Markieren und der Verabreichung wertvolle Zeit hinzu, was zur Instabilität des Therapeutikums beiträgt, während in Wirklichkeit die Verwendbarkeit von Radiomarkierungskits in der klinischen Situation verringert wird.

[0021] Andere haben behauptet, Radiomarkierungsprotokolle entwickelt zu haben, welche für ein Kitformat zugänglich sind, da ein separater Reinigungsschritt nicht erforderlich sein würde (Richardson et al. (1987) Optimization and batch production of DTPA-labeled antibody kits for routine use in ^{111}In immunoscintigraphy. Nuc. Med. Commun. 8: 347–356; Chinol und Hnatowich (1987) Generator-produced yttrium-[90] for radioimmunotherapy. J. Nucl. Med. 28(9): 1465–1470). Jedoch waren solche Protokolle nicht in der Lage, den Einbringungslevel zu erreichen, den die Erfinder der vorliegenden Erfindung unter Verwendung der hier offenbarten Protokolle, welche in Einbringungswirkungsgraden von mindestens 95% resultierten, erreicht haben. Ein solcher Einbringungslevel stellt den hinzugefügten Vorteil von erhöhter Sicherheit bereit, da praktisch keine nicht-gebundene Markierung in den Patienten als ein Ergebnis von niedriger Radioeinbringung injiziert wird.

[0022] Die Protokolle, welche in den Kits der Erfindung eingeschlossen sind, die in U.S.-Anmeldung Nr. 09/259,337 offenbart werden, ermöglichen ein schnelles Markieren, welches in ungefähr einer halben Stunde oder nur fünf Minuten abhängig von der

Markierung durchgeführt werden kann. Darüber hinaus weisen die in dieser Anmeldung offenbarten Kitprotokolle, wie vorstehend erörtert, einen Markierungswirkungsgrad von über 95% auf, wodurch die Notwendigkeit für eine weitere Reinigung umgangen wird. Durch Umgehen der Notwendigkeit für eine weitere Reinigung werden die Halbwertszeit der Radiomarkierung und die Integrität des Antikörpers für den therapeutischen Zweck, für welchen er markiert wird, erhalten.

[0023] Jedoch bleiben noch einige Hindernisse für eine praktische klinische Verwendung von Immuntherapeutika, welche mit beta-emittierenden Radioisotopen wie ^{90}Y radiomarkiert sind. Im Gegensatz zu ^{111}In kann ^{90}Y nicht für Bildgebungszwecke aufgrund des Mangels an gamma-Strahlung, welche damit in Zusammenhang steht, verwendet werden. So wird ein diagnostisches „bildgebendes“ Radionuklid, wie ^{111}In , normalerweise zur Bestimmung des Ortes und der relativen Größe eines Tumors vor und/oder nach der Verabreichung des therapeutischen chimären oder ^{90}Y -markierten Antikörpers verwendet. Zusätzlich ermöglicht ein Indium-markierter Antikörper, dass eine Dosimetrieabschätzung durchgeführt wird, wobei man im Allgemeinen annimmt, dass dies notwendig ist, bevor ^{90}Y -markierte Antikörper verwendet werden, aufgrund ihrer relativ hohen Wirksamkeit und Neigung, in den Knochen absorbiert zu werden.

[0024] Beispielsweise offenbart U.S. Patent Nr. 5,843,398 von Kaminski et al. ein Verfahren zur Verabreichung von ^{90}Y -markierten Antikörpern an einen Patienten mit Lymphom, behält aber bei, dass Dosimetrie für ^{90}Y erforderlich ist. Zur Durchführung der Dosimetrie verwendet Kaminski einen ^{111}In -markierten Antikörper vor der Verabreichung des ^{90}Y -markierten Antikörpers, obwohl anerkannt wird, dass eine gewisse Ungenauigkeit aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Charakteristika der Radioisotope damit einhergeht. Zusätzlich schlägt das Kaminski-Patent vor, dass eine Dosissteigerung der ^{90}Y -markierten Antikörper auch in einer vorsichtigen Progression durchgeführt werden kann, um die Möglichkeiten von irreversiblen Toxizitäten zu minimieren.

[0025] Diese Anforderung für dosimetrische Bewertung vor der Verabreichung eines therapeutischen Antikörpers beeinträchtigt die Praktikabilität der Verwendung einer Immuntherapie zur Behandlung von Patienten in der klinischen Situation, verschwendet wertvolle Zeit, während welcher der Patient eine Behandlung durchlaufen könnte, die wirklich hilft, die Erkrankung zu lindern, und erhöht die Einwirkung von Radioaktivität auf sowohl den Patienten als auch den Arzt. Darüber hinaus muss unter Verwendung von diagnostischen Antikörpern, welche auf das gleiche Zelloberflächenmolekül wie der therapeutische Antikörper zielgerichtet sind, mehr Zeit für die diagnosti-

schen Antikörper vorgesehen werden, um sie aus dem System zu beseitigen, damit die therapeutischen Antikörper einen klaren Weg zu ihrem Ziel auf der Oberfläche von malignen B-Zellen haben. Es wäre auf dem Gebiet von Immuntherapeutika hilfreich und würde ferner die Verwendung von solchen Therapeutika in der klinischen Situation ermöglichen, wenn Verfahren zur Vorhersage der Toxizität von radiomarkierten Antikörpern für jeden besonderen Patienten entwickelt werden würden, die dem Kliniker ermöglichen würden, die Notwendigkeit für Dosimetrie mit diagnostischen radiomarkierten Antikörpern zu überwinden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0026] Die vorliegende Erfindung stellt neue klinische Parameter zur Abschätzung der hämatologischen Toxizität von radiomarkierten Antikörpern für einen besonderen Patienten vor der Verabreichung bereit. Solche klinischen Parameter sind besonders zur Vorhersage der Toxizität von ^{90}Y -markierten Antikörpern und insbesondere von jenen, welche auf Moleküle auf der Oberfläche von kanzerösen Zellen, insbesondere B-Zellen, zielgerichtet sind und welche zur Behandlung von Lymphom oder Leukämie verwendet werden, wie anti-CD20-, anti-CD19-Antikörper oder anti-CD22-Antikörper, praktisch. Die offenbarten Parameter haben überraschenderweise eine genauere Vorhersage für das Risiko von Knochenmarkablation als Standarddosimetrie bereitgestellt und können zur Messung der Notwendigkeit von Knochenmarkgewinnung und -transplantation vor einer Immuntherapie verwendet werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0027] Die vorliegende Erfindung umfasst Verfahren zum Vorhersagen der Schwere von hämatologischer Toxizität, welche aus der Verabreichung eines radiomarkierten Antikörpers an einen Krebspatienten, insbesondere Patienten mit B-Zellen-Lymphom, resultieren würde, und die Verwendung einer solchen Vorhersage zur Verhinderung oder Erniedrigung einer solchen hämatologischen Toxizität vor dem Verabreichen des radiomarkierten Antikörpers. Zum Beispiel wurde gefunden, dass zwei klinische Parameter, die zugrundeliegende Plättchenanzahl und das Ausmaß des Knochenmarkbefalls, insbesondere bessere Vorhersageparameter für hämatologische Toxizität in non-Hodgkin-B-Zellen-Lymphompatienten waren als Dosimetrieparameter dies waren.

[0028] Die Verfahren zur Vorhersage, dann Verhinderung, der Toxizität von Radioimmuntherapeutika, welche hier offenbart werden, können eine Vielzahl von Schritten umfassen, einschließlich: (a) Messen des Ausmaßes des Knochenmarkbefalls in einer zugrundeliegenden Biopsie oder der zugrundeliegenden Plättchenanzahl; und (b) Verabreichen einer the-

rapeutisch wirksamen Menge eines nicht-markierten chimären oder humanen Antikörpers, wenn der zugrundeliegende Knochenmarkbefall höher als 5% ist, so dass der Knochenmarkbefall auf unter 5% erniedrigt wird. Rufen Sie sich in Erinnerung, dass U.S.-Anmeldung Seriennr. 08/475,813 aufeinanderfolgende Verabreichung von Rituxan® (chimärer anti-CD20-Antikörper) mit Yttrium-markiertem murinem monoklonalem Y2B8-Antikörper offenbart und offenbart, dass der chimäre Antikörper zur Depletion der B-Zellen-Population vor der Verabreichung des radiomarkierten Antikörpers verwendet werden kann, wodurch ein kombiniertes therapeutisches und diagnostisches Schema ermöglicht wird. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben überraschenderweise gefunden, dass eine solche Verabreichung eines nicht-markierten Antikörpers vor einem radiomarkierten Antikörper auch zur Verringerung des Knochenmarkbefalls bei Patienten mit erhöhten Levels an kanzerösen Zellen im Mark wirksam ist, so dass diese Patienten bessere Anwärter für Radioimmuntherapie sein können.

[0029] Folglich schließen die Depletionsantikörper, welche in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, nicht-markierte Antikörper und bevorzugt nicht-markierte anti-CD20-Antikörper im Kontext eines B-Zellen-Lymphoms ein, wobei der anti-CD20-Antikörper ein humaner, chimärer oder humanisierter Antikörper ist. Bevorzugt ist der Antikörper ein chimärer oder humaner anti-CD20-Antikörper und bevorzugt ist, wenn der chimäre anti-CD20-Antikörper Rituximab ist. Jedoch können Antikörper, welche auf andere B-Zellen-Oberflächenmoleküle gerichtet sind, verwendet werden, solange solche Zelloberflächenmoleküle auf der Oberfläche von malignen Zellen exprimiert werden. Insbesondere können auch anti-CD19- und anti-CD22-Antikörper verwendet werden.

[0030] Zum Depletieren von B-Zellen in Knochenmark vor einer Verabreichung des radiomarkierten Antikörpers wird ein chimärer anti-CD20-Antikörper in einer Dosierung von mindestens 50 mg/m² mindestens einmal und stärker bevorzugt in einer Dosierung von mindestens 50 mg/m² wöchentlich für mindestens zwei Wochen verabreicht. Am stärksten bevorzugte Dosierungen liegen im Bereich von etwa 100 bis 500 mg/m² wöchentlich für mindestens zwei Wochen und schließen insbesondere das Dosierungsschema von etwa 375 mg/m² wöchentlich für vier Wochen ein.

[0031] Es kann der Fall sein, dass keine vorherige Behandlung zur Verringerung des Levels des Knochenmarkbefalls über Messen der hier beschriebenen klinischen Parameter notwendig ist. In solchen Fällen stellt die vorliegende Offenbarung verbesserte Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit B-Zellen-Lymphom mit einem therapeutischen radiomar-

kiernten Antikörper bereit, wobei die Verbesserungen einschließen: (a) Verwendung einer zugrundeliegenden Knochenmarkbiopsie und/oder der zugrundeliegenden Plättchenanzahlen als Anzeigeparameter für hämatologische Toxizität; und (b) Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge eines radiomarkierten Antikörpers bezogen auf den anfänglichen Prozentsatz des Knochenmarkbefalls oder die zugrundeliegenden Plättchenanzahlen. Wenn die klinischen Parameter einen Level des Knochenmarkbefalls vorschlagen, der zu hämatologischer Toxizität führen wird, können die verbesserten Verfahren der vorliegenden Erfindung natürlich ferner das Verabreichen einer Dosierung oder ein Dosierungsschema von nicht-markiertem Antikörper vor dem radiomarkierten Antikörper umfassen, wenn der anfängliche Prozentsatz des Knochenmarkbefalls vorschlägt, dass hämatologische Toxizität vorhanden sein wird, insbesondere wenn der Level des Knochenmarkbefalls höher als 5%, stärker besonders 15%, ist und am stärksten besonders, wenn der Level des Knochenmarkbefalls höher als 25% ist.

[0032] Obwohl jedweder Antikörper, der auf ein Zelloberflächenmolekül zielgerichtet ist, das auf der Oberfläche von malignen Zellen vorhanden ist, zur Bereitstellung des Radioisotops verwendet werden kann, bindet der radiomarkierte Antikörper bevorzugt an ein B-Zellen-Oberflächenmolekül. Am stärksten bevorzugt ist ein anti-CD20-Antikörper, wobei der radiomarkierte anti-CD20-Antikörper mit einem alpha- oder beta-emittierenden Isotop markiert ist. Am stärksten bevorzugte Isotope sind beta-emittierende Isotope aufgrund des Bereichs und der Wirksamkeit der Zerfallsteilchen. Bevorzugte beta-Strahler schließen ^{90}Y und ^{131}I ein, obwohl ^{90}Y gegenüber ^{131}I , welches auch etwas gamma-Strahlung emittiert, bevorzugt ist. ^{90}Y stellt auch mehr Energie bereit als dies ^{131}I tut (2,3 MeV gegen 0,81 MeV), und weist eine längere Weglänge auf (5 bis 10 mm gegen 1 bis 2 mm), was für die Behandlung von voluminöserer Erkrankung vorteilhaft ist, wobei der Antikörper, der an Zellen am äußeren Rand eines Tumors bindet, Zellen im Tumor, ohne an die Oberfläche gebunden zu sein, abtöten kann. Andere Radionuklide, welche zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, schließen ^{188}Re und ^{186}Re , ^{199}Au und ^{67}Cu ein. U.S. Patent Nr. 5,460,785 stellt eine Auflistung von geeigneten Radioisotopen bereit.

[0033] Ein bevorzugter radiomarkierter Antikörper, der in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, ist Y2B8, der ein muriner anti-CD20-Antikörper, konjugiert an ^{90}Y durch einen bifunktionellen Chelatbildner, ist. Die Herstellung und Verwendung von Y2B8 ist in den U.S.-Anmeldungen 08/475,813, 08/475,815 und 08/478,967 offenbart. Obwohl murine Antikörper im Allgemeinen gegenüber chimären Antikörpern zur Verabreichung eines Radioisotops an einem menschlichen Patienten aufgrund ihrer relativ kurzen

Halbwertszeit bevorzugt sind, können auch humane, chimäre, Domänen-deletierte oder humanisierte Antikörper als das Radioimmuntherapeutikum verwendet werden. Solche Antikörper können unterschiedliche Dosierungen abhängig von der konjugierten Radiomarkierung und ihrer Stabilität in vivo erfordern.

[0034] Ein wichtiges Ziel der Verfahren der vorliegenden Erfindung ist, nicht-markierte Tumorzellen-zielgerichtete Antikörper zu verwenden, um Tumorzellen zu depletieren, welche im Knochenmark von Patienten lokalisiert sind, die beabsichtigen, sich einer Radioimmuntherapie zu unterziehen. Folglich ist eine therapeutisch wirksame Menge eines nicht-markierten Antikörpers, die in den offenbarten Verfahren verwendet wird, eine Menge, welche zur Verringerung des Knochenmarkbefalls unter einen speziellen Level wirksam ist. Insbesondere werden die nicht-markierten Antikörper der vorliegenden Erfindung derart verabreicht, wenn der zugrundeliegende Knochenmarkbefall höher als 15% ist, dass der Knochenmarkbefall auf unter 15% erniedrigt wird. Stärker besonders werden die nicht-markierten Antikörper der vorliegenden Erfindung derart verabreicht, wenn der zugrundeliegende Knochenmarkbefall höher als 25% ist, dass der Knochenmarkbefall auf unter 25% erniedrigt wird. Und am stärksten ideal werden die nicht-markierten Antikörper der vorliegenden Erfindung derart verabreicht, wenn der zugrundeliegende Knochenmarkbefall höher als 25% ist, dass der Knochenmarkbefall auf unter 15% und am stärksten bevorzugt auf unter 5% erniedrigt wird. Wirkliche zahlenwertige Dosen werden von der Empfindlichkeit des Patienten, dem Typ des Antikörpers, der verwendet wird, dem Antigen, auf welches zielgerichtet wird, und dem Level des Knochenmarkbefalls und den zugrundeliegenden Plättchenanzahlen abhängen.

[0035] Ein anderes Ziel der Verfahren der vorliegenden Erfindung ist die Ermöglichung einer Behandlung eines Krebspatienten, und insbesondere von Patienten mit B-Zellen-Lymphom, mit einem radiomarkierten immuntherapeutischen Antikörper, so dass vorherige Bildgebung oder klassische Dosimetrie nicht erforderlich sind. Die hier offenbarten klinischen Parameter können solche Dosimetrieabschätzungen ersetzen und sind in Wirklichkeit bessere Vorhersageparameter für die hämatologische Toxizität, welche durch Verabreichen eines radiomarkierten Antikörpers an einen besonderen Patienten erwartet werden kann, als es Dosimetrieabschätzungen sind, welche mit Indium-[111]-markierten Antikörpern durchgeführt werden. Solche Verfahren sind besonders nützlich, wenn sie in Verbindung mit Radiomarkierungsverfahren und -kits, welche in U.S.-Anmeldung Seriennr. 09/259,337 offenbart werden, verwendet werden, die schnelles Markieren und praktische Verabreichung von radiomarkierten Antikörpern ohne vorherige Reinigung ermöglichen.

[0036] Dosierungsmengen eines radiomarkierten Antikörpers werden natürlich von dem besonderen Patienten, dem besonderen Antikörper, dem besonderen Ziel und der besonderen Radiomarkierung abhängen. Auch relevant ist das Ausmaß des anfänglichen Knochenmarkbefalls und die Wirksamkeit der vorherigen Behandlung mit nicht-markiertem Depletionsantikörper. Aber für ^{90}Y -markierte anti-CD20-Antikörper und insbesondere Y2B8 werden bevorzugte Dosierungen im Bereich von etwa 0,1 bis 0,5 mCi/kg liegen. Geeignete Dosierungen für jeden besonderen Antikörper können durch Routineoptimierung durch den Praktiker auf dem Fachgebiet bestimmt werden.

[0037] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung werden für Patienten mit jedem Krebstyp, der die Penetration von malignen Zellen in das Knochenmark einbeziehen kann, d. h. ein Lymphom oder Krebs vom Leukämie-Typ, einen Vorteil bieten, wobei für solche Patienten ansonsten Radioimmuntherapie unter Verwendung eines Antikörpers, der auf ein Zelloberflächenmolekül auf der Oberfläche von solchen kanzerösen Zellen zielgerichtet ist, einen Vorteil bieten würde. Die zielgerichteten Tumorzellen können jedwede Zellen einschließen, welche das Vermögen zur Infiltration des Knochenmarks aufweisen, einschließlich T-Zellen und B-Zellen.

[0038] Eine der zugrundeliegenden Beobachtungen, welche die hier offenbarten Verfahren so nützlich macht, ist, dass Patienten mit Knochenmarkbefall besonders für Radioimmuntherapie empfindlich sind, wenn die radiomarkierten Antikörper auf Zellen im Knochenmark zielgerichtet sind. Radioisotope im Knochenmark ablatieren normale Vorläuferzellen, bei welchen es sogar sein kann, dass sie das zielgerichtete Zelloberflächenmolekül nicht exprimieren, wobei die Population von Immunzellen depletiert wird, welche normalerweise die Rekonstitution des Immunsystems nach einer Radioimmuntherapie ermöglichen würden. Darüber hinaus haben Patienten, welche einen Knochenmarkbefall aufweisen, keinen Vorteil von autologer Knochenmarkgewinnung und -transplantation, da eine solche Transplantation nur Tumorzellen zurück in den Patienten wieder infundiert. So wäre das Vorliegen eines Routineverfahrens, wobei Knochenmarkbefall vor einer Radioimmuntherapie identifiziert und verbessert wird, eine wertvolle Bereicherung auf dem Gebiet von Lymphombehandlungen. In dieser Hinsicht würden die hier offenbarten klinischen Parameter wahrscheinlich auch das Ausmaß der Knochenmarktoxizität zeigen, welche durch Antikörper erfahren wird, die mit anderen zytotoxischen Einheiten, z. B. Toxinen, markiert sind. So können die hier offenbarten Parameter auch zur Vorhersage und zum Verhindern von Toxizität und Knochenmarkablation aufgrund einer Verabreichung von zytotoxischen Antikörpern verwendet werden.

[0039] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung

können zur Behandlung einer Vielzahl von Krebsarten, insbesondere B-Zellen-Lymphome und Leukämien, verwendet werden, sind aber besonders nützlich, wo das B-Zellen-Lymphom ein non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist. Rituximab wurde bereits für die Behandlung von leichtem/follikulärem NHL zugelassen, aber die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben überraschenderweise gefunden, dass Rituximab auch für die Behandlung von mittlerem und starker NHL, einschließlich großem NHL, vorteilhaft ist. Demgemäß schließen die Lymphome, welche durch die Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, leichtes/follikuläres non-Hodgkin-Lymphom (NHL), kleines lymphozytisches (SL) NHL, mittleres/follikuläres NHL, mittleres NHL-Sarkom, chronische lymphatische Leukämie (CLL), starkes immunoblastisches NHL, starkes lymphoblastisches NHL, starkes NHL vom kleinzelligen nicht-gespalteten Typ, großes NHL, Mantelzelllymphom, mit AIDS in Zusammenhang stehendes Lymphom und Waldenström-Makroglobulinämie oder jedweden Lymphomtyp, der möglicherweise von Knochenmarkbefall begleitet ist, was die Wirksamkeit von Radioimmuntherapie komplizieren könnte, ein.

[0040] Eine beispielhafte Verwendung der offenbarten klinischen Parameter wird nun durch die folgenden Daten veranschaulicht.

[0041] Eine Phase I/II-Studie, welche achtundfünfzig Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (6% klein lymphozytisch, 65% follikulär, 24% DLC und DMC, 6% Mantelzelle) einbezog, wurde mit Y2B8 durchgeführt. Alle Patienten durchliefen Bildgebung und Dosimetrie mit ^{111}In -markiertem Antikörper (In2B8) (auch in den Anmeldungen 08/475,813, 08/475,815 und 08/478,967 offenbart, welche hier durch Bezugnahme aufgenommen werden) eine Woche vor der Therapie. 250 mg/m² Rituximab wurden vor sowohl den bildgebenden als auch den therapeutischen radiomarkierten Antikörpern gegeben. Die Behandlung wurde 50 Gruppe 2- und 3-Patienten als ambulante Einzeldosis von 0,2, 0,3 oder 0,4 mCi/kg gegeben. Phase II-Dosen von 0,4 mCi/kg und 0,3 mCi/kg für Patienten mit schwacher Thrombozytopenie (Plättchen 100 bis 150/mm³) wurden gewählt.

[0042] Eine Analyse von Knochenmarkdosimetrie (einschließlich Vollblut-T1/2 und AUC, Blut- und Kreuzbein-Knochenmark-Dosimetrie) gegen den Grad der hämatologischen Toxizität für Phase II-Patienten, welche 0,4 mCi/kg oder 0,3 mCi/kg erhielten, zeigte keine signifikante Korrelation. Eine signifikante Korrelation wurde jedoch zwischen dem Ausmaß des Knochenmarkbefalls mit dem Lymphom und der Häufigkeit von Grad 4-Tiefpunkt (Plättchen $\leq 25.000/\text{mm}^3$; ANC $\leq 500/\text{mm}^3$) gezeigt. Acht Prozent (2/25) der Patienten ohne Knochenmarkbefall entwickelten Grad 4-Thrombozytopenie gegenüber 25%

(1/4) von jenen mit 0,1 bis 5% Knochenmarkbefall, 45% (5/11) von jenen mit 5 bis 20% Befall und 100% (6/6) von jenen mit 20 bis 25% Befall. Insgesamt entwickelten nur 5 (10%) der Patienten Plättchenzahlen von unter 10.000/mm³.

[0043] Der Durchschnittswert der Serumimmunglobuline blieb über einen Oppositionszeitraum von einem Jahr normal. Das ORR war 67% (26% CR und 41% PR) in allen Histologien und bei allen Dosen und 82% bei leichtem NHL. Das Median-TTP war 12,9+ Monate für Ansprechende und die Dauer der Antwort war 11,7+ Monate wie durch Kaplan-Meier-Methodik vorhergesagt. Bei Patienten mit elementarer Splenomegalie zeigten 4/8 (50%) der Patienten eine Antwort im Vergleich zu 74% (29/39) ohne Splenomegalie (p = 0,1761).

[0044] Diese Ergebnisse schlagen vor, dass klinische Parameter, einschließlich die zugrundeliegende Plättchenanzahl und das Ausmaß des Knochenmarkbefalls mit Lymphom, in der Lage sein können, Dosimetrie zu ersetzen, für eine sichere Verabreichung von Y2B8 und anderen radiomarkierten Antikörpern in Patienten und NHL. Hämatologische Toxizität mit Y2B8 steht klar in Zusammenhang mit therapeutischem Antikörper, der auf Lymphomzellen zielgerichtet ist, die im Mark vorkommen.

Patentansprüche

1. Verwendung eines nicht-markierten B-Zellen-depletionsantikörpers bei der Herstellung eines Medikaments zur Verringerung der hämatologischen Toxizität, welche von der Verabreichung eines radiomarkierten Antikörpers an einen Krebspatienten, dessen anfängliches Ausmaß des Knochenmarkbefalls höher als 5% ist, resultieren würde, um den Knochenmarkbefall auf weniger als das anfängliche Ausmaß des Knochenmarkbefalls zu erniedrigen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Krebs ein Lymphom oder Krebs vom Leukämie-Typ ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei der Krebs aus der Gruppe ausgewählt ist, welche aus leichtem/follikulärem non-Hodgkin-Lymphom (NHL), kleinem lymphozytischem (SL) NHL, mittlerem/follikulärem NHL, mittlerem NHL-Sarkom, chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), starker immunoblastischem NHL, starker lymphoblastischem NHL, starkem NHL vom kleinzelligen nicht-gespaltenen Typ, großem NHL, Mantelzelllymphom, mit AIDS in Zusammenhang stehendem Lymphom, Waldenström-Makroglobulinämie und T-Zellen-Lymphomen und Leukämien besteht.

4. Verwendung gemäß jedem vorhergehendem Anspruch, wobei der nicht-markierte B-Zellendepleti-

onsantikörper ein humaner, chimärer, Domänen-depletierter oder humanisierter Antikörper ist.

5. Verwendung gemäß jedem vorhergehendem Anspruch, wobei der nicht-markierte B-Zellendepletionsantikörper ein anti-CD20-, ein anti-CD19- oder ein anti-CD22-Antikörper ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei der nicht-markierte B-Zellendepletionsantikörper ein chimärer anti-CD20-Antikörper ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei der chimäre anti-CD20-Antikörper chimäres 2B8 ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei der chimäre anti-CD20-Antikörper Rituximab[®] ist.

9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei der chimäre anti-CD20-Antikörper in einer Dosierung von mindestens 50 mg/m² mindestens einmal verabreicht wird.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei der chimäre anti-CD20-Antikörper in einer Dosierung von mindestens 50 mg/m² wöchentlich für mindestens zwei Wochen verabreicht wird.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei der chimäre anti-CD20-Antikörper in einer Dosierung von etwa 100 bis etwa 500 mg/m² wöchentlich für mindestens zwei Wochen verabreicht wird.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei der chimäre anti-CD20-Antikörper in einer Dosierung von etwa 375 mg/m² wöchentlich für vier Wochen verabreicht wird.

13. Verwendung gemäß jedem vorhergehendem Anspruch, wobei der radiomarkierte Antikörper ein anti-CD20-, ein anti-CD19- oder ein anti-CD22-Antikörper ist.

14. Verwendung gemäß Anspruch 13, wobei der radiomarkierte Antikörper mit einem alpha- oder beta-emittierenden Isotop markiert ist.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei der radiomarkierte Antikörper mit ⁹⁰Y oder ¹³¹I markiert ist.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei der radiomarkierte Antikörper Y2B8 ist.

17. Verwendung gemäß jedem vorhergehendem Anspruch, wobei der radiomarkierte Antikörper bereitgestellt wird durch und markiert wird unter Verwendung von Materialien und Anweisungen von einem Radiomarkierungskit.

18. Verwendung gemäß jedem vorhergehendem

Anspruch, wobei die Menge an radiomarkiertem Antikörper, welche verabreicht wird, etwa 0,1 bis 0,5 mCi/kg beträgt.

19. Verwendung gemäß jedem vorhergehendem Anspruch, wobei das anfängliche Ausmaß des Knochenmarkbefalls höher als 15% ist.

20. Verwendung gemäß Anspruch 19, wobei eine Verabreichung des nicht-markierten B-Zellendepletionsantikörpers den Knochenmarkbefall auf unter 15% erniedrigt.

21. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei das anfängliche Ausmaß des Knochenmarkbefalls höher als 25% ist.

22. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei eine Verabreichung des nicht-markierten B-Zellendepletionsantikörpers den Knochenmarkbefall auf unter 25% erniedrigt.

23. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei eine Verabreichung des nicht-markierten B-Zellendepletionsantikörpers den Knochenmarkbefall auf unter 15% erniedrigt.

24. Verwendung gemäß Anspruch 21, wobei eine Verabreichung des nicht-markierten B-Zellendepletionsantikörpers den Knochenmarkbefall auf unter 5% erniedrigt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen