

3. Thema und Fragestellung

In mehreren *In-vitro*-Versuchen und Tiermodellen konnte der anti-CD16/anti-CD30-BimAb seine Wirksamkeit unter Beweis stellen. Auch im Rahmen zweier klinischer Studien zeigte der anti-CD16/anti-CD30-BimAb bei insgesamt 31 vortherapierten Morbus Hodgkin-Patienten eine objektive Ansprechrate von 29% [HARTMANN F et al. 1997, 2001, RENNER C et al. 1997].

In der ersten Studie aus dem Jahre 1996 wurden 15 Patienten, die ein refraktäres Hodgkin-Lymphom aufwiesen, mit steigenden Antikörperdosierungen behandelt. Die Dosierung reichte von 1 mg/m² bis 64 mg/m² pro Zyklus. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit des Antikörpers konnte die Dosierung nicht weiter gesteigert werden. Nur milde Nebenwirkungen wie Fieber, Schmerzen in den Lymphknoten und ein Exanthem wurden beobachtet. Neun Patienten entwickelten Antikörper gegen den murinen BimAb, sogenannte HAMA, und vier der Patienten zeigten eine allergische Reaktionen nach Reexposition. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) wurde nicht erreicht. Die Ergebnisse dieser Studie waren eine komplette Remission (CR), eine partielle Remission (PR), drei *minor responses* und eine *mixed response* [HARTMANN F et al. 1997].

In der zweiten Studie aus dem Jahr 2001 wurden 16 mehrfach vorbehandelte Hodgkin-Patienten mit einem erneuten Rezidiv behandelt. Diese Studie untersuchte unterschiedliche Infusionsregime und die Auswirkung einer zusätzlichen Zytokingabe. Während des ersten Zyklus wurde jeder Patient mit insgesamt 100 mg BimAb behandelt. Über die Weiterführung der Therapie und den Einsatz von Interleukin-2 wurde in Abhängigkeit des jeweiligen Ansprechens entschieden. Insgesamt konnten eine komplette Remission (CR) und drei partielle Remissionen (PR) beobachtet werden. Somit liegt die Ansprechrate bei 25 %. Die Medikation wurde insgesamt gut vertragen. Es traten milde bis moderate Nebenwirkungen auf, meist Fieber bis II° und einmalig grippe-ähnliche Symptome bis III° bei der IL-2 Applikation. Auch in dieser Studie ließ sich kein Parameter definieren, der zur Optimierung der Antikörperdosierung oder der Applikationsintervalle geeignet wäre. Die Ergebnisse beider Studien erlauben derzeit keine größeren klinischen Phase II/III-Studien.

Die Schwierigkeit, die Dosis-Wirkungs- oder Dosis-Toxizität-Beziehung zu beschreiben oder einen Verlaufparameter zu identifizieren, ist nicht einzigartig für die durchgeführten Hodgkin-Studien, sondern sie ist typisch für nahezu alle Antikörper-Studien [CANEVARI S et al. 1995, VALONE FH et al. 1995, WEINER LM et al. 1995].

Wichtig ist es, klar zwischen einer Chemotherapie-Studie und einer Antikörper-Studie zu unterscheiden. Die maximal tolerierte Dosis an Wirkstoff ist für eine Immuntherapie aufgrund der immunologischen Interaktionen nicht das geeignete

Untersuchungsziel. Besonders für immunmodulatorische Substanzen der Krebstherapie besteht keine klare Beziehung zwischen der Dosis und der Schwere von unerwünschten Ereignissen [PARULEKAR WR, EISENHAUER EA 2004]. Fundamentale Grundlage der Antikörper-Studien ist die Tatsache, dass der zu untersuchende Antikörper den Tumor in einem optimalen Verhältnis zwischen Tumor- und Normalgewebe spezifisch erreichen muss [SCOTT AM et al. 1997].

Diese Arbeit wurde initiiert, um erstens die Bedingungen für die radioaktive Markierung des anti-CD16/anti-CD30-BimAb sowie des elterlichen anti-CD30-Antikörpers HRS-3 mit ^{131}I und ^{111}In zu untersuchen. Zweitens sollten die Bindungseigenschaften nach dem Prozess der radioaktiven Markierung dargestellt werden. Die dritte Fragestellung ist die Untersuchung der Biodistributions-eigenschaften des BimAb im Vergleich zu seinem elterlichen Antikörper HRS-3 in einem SCID-Mausmodell.