

Betaferon[®] – Ab Ovo

Volker Limmroth

- 1.1 Ursprung und Entwicklung des Begriffs – 2
- 1.2 Mühsame therapeutische Anfänge:
erste Interferone in der Medizin – 4
- 1.3 Interferone und Immunologie: frühe
Rationale für die MS-Therapie – 5
- 1.4 Erste Studien mit Interferonen in der
Behandlung der Multiplen Sklerose – 6
- 1.5 Der Durchbruch: die Zulassungsstudie
für Betaferon[®] – 8
- 1.6 Wirtschaftshistorik: kurzer Ausflug in
die Firmengeschichten – 10
- Literatur – 11

1.1 Ursprung und Entwicklung des Begriffs

Es war einmal der Wunsch, die Replikation von Viren besser zu verstehen oder gar zu entschlüsseln, um wirksame Präparate gegen virale Erkrankungen zu entwickeln. Paul Ehrlich hatte bereits 1908 die antibakterielle Wirkung von Arsphenamin und damit das erste Medikament gegen Syphilis, Alexander Fleming 1928 das Penicillin und Gerhard Domagk 1935 die Sulfonamide entdeckt. Alle drei erhielten für ihre Entdeckungen Nobelpreise und retteten mit ihren Entwicklungen wahrscheinlich Millionen von Menschen das Leben.

Die Entwicklung von Virusstatika gestaltete sich dagegen wesentlich langwieriger, da die Replikation von Viren ausschließlich in einem Wirt stattfindet und die Replikationsmechanismen schwerer darstellbar waren. Mitte der 1930er-Jahre war mehreren virologischen Arbeitsgruppen aufgefallen, dass unterschiedliche Viren unter spezifischen Bedingungen ihre Replikation gegenseitig hemmen konnten (interferierten), ohne dass allerdings der Mechanismus direkt geklärt werden konnte (Findlay und MacCallum 1937; Henle und Henle 1943). Dieser Mechanismus wurde in der virologischen Literatur der 40er- und frühen 50er-Jahre auch als „Interference-phenomenon“ bezeichnet (Findlay und MacCallum 1937; Depoux und Isaacs 1954).

Der britische Virologe und Immunologe Alick Isaacs (1921–1967) (■ Abb. 1.1), der seit 1950 das WHO Influenza Centre am National Institute for Medical Research (NIMR) in London leitete, beschäftigte sich seit Anfang der 50er-Jahre mit der Interaktion von Influenza-Viren und möglichen Wirten sowie viralen Replikationsmechanismen, meist am Chorion-Allantois-Modell des Hühnereis. Ziel seiner Arbeiten war allerdings nicht die Behandlung von relativ seltenen Autoimmunerkrankungen, wie der MS, zu verbessern, sondern die Ausbreitung von Grippeviren wirksam zu verhindern, da in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts weltweit noch Millionen von Menschen bei Grippeepidemien starben.

Alick Isaacs und seiner Arbeitsgruppe gelang Mitte der 50er-Jahre – durch eine Serie von gut durchdachten Versuchsanordnungen – die nähere Charakterisierung der Substanz, die selbst zwischen hitzebehandelten (inaktiven) Influenza-Viren und der Chorion-Allantois-Membran des Hühnereis noch Reaktionen auslösen konnte („interferierte“) und virale Replikationen (anderer Viren) unterdrückte. Es wurde klar, dass es sich bei dieser interferierenden löslichen Substanz um ein Peptid oder Protein mit spezifischen Eigenschaften handeln musste. In einer Arbeit von Isaacs Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1957 wird schließlich erstmals der Begriff INTERFERON für diese neue Gruppe von interferierenden Proteinen in die Literatur eingeführt (Lindenmann und Isaacs 1957; Lindenmann, Burke und Isaacs 1957).

Das Jahr 1957 kann also als Geburtsjahr des Begriffs „Interferon“ gelten. Gern werden Entwicklungen auf einen bestimmten Zeitpunkt gelegt und das Jahr 1957 sowie die Veröffentlichung von Lindenmann und Isaacs als das Landmark-Paper für die Entdeckung des Interferons zitiert. Tatsächlich ist der Begriff 1957 erstmals benutzt worden, nachdem über mehr als ein Jahrzehnt von einem „Interferieren“ der Viren und dem Interference-Phänomen gesprochen wurde. Die Interferone wurden aber nicht schlagartig 1957 entdeckt, vielmehr handelte es sich um eine lange und mühsame Charakterisierung von Proteinen über mehr als eine Dekade, an der allerdings die Arbeitsgruppe von Alick Isaacs den wahrscheinlich größten oder entscheidenden, in jedem Fall aber namengebenden Anteil hatte. Bis zur Entwicklung eines klinisch nutzbaren Präparates war es allerdings noch ein weiter Weg. Es sollte noch mehr als ein Vierteljahrhundert vergehen, bis 1983 mit Fiblaferon® das erste klinisch verwendbare Interferon zur Behandlung von schweren Viruserkrankungen zugelassen wurde (siehe ■ Tab. 1.1). Alick Isaacs erlebte den

■ Tab. 1.1 Zugelassene Interferone

Jahr	Interferon	Name	Hersteller	Erkrankung
1983	IFN beta	Fiblaferon®	Rentschler	Schwere Viruserkrankungen, SARS (2003)
1987	IFN alpha-2a	Roferon A®	Genentech/Roche	Haarzell-Leukämie
1989	IFN gamma (rekombinant)	Polyferon®	Rentschler	RA
1992	IFN gamma-1b	Imukin®	Boehringer Ingelheim	Chron. Granulomatose
1995	IFN beta-1b	Betaferon®	Schering (Bayer)	MS
1997	IFN beta-1a	Avonex®	Biogen	MS
1998	IFN beta-1a	Rebif®	Serono	MS
1999	IFN alpha-1	Inferax®	Yamanouchi	Hepatitis / Mal. Melanom
2000	IFN alpha-2b	Intron A®	Merck	Hepatitis
2002	pegyliertes IFN alpha-2b	PegIntron®	Merck	Hepatitis



■ Abb. 1.1 Alick Isaacs, Namensgeber des Begriffs „Interferon“

klinischen Einsatz von Interferonen leider nicht mehr. Er starb bereits im Januar 1967 im Alter von nur 45 Jahren an einer Subarachnoidalblutung. Umso beeindruckender ist sein wissenschaftlicher Beitrag im Hinblick auf sein kurzes Leben, der eher unterbewertet wird.

Nur der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass der Begriff Interferon zur Benennung von mit Viren interagierenden oder induzierten Proteinen – trotz Zulassung der Interferon-Präparate in der MS-Therapie – bereits seit Ende der 1990er-Jahre als überholt galt. Interferone werden heute den Zytokinen zugerechnet. Benennungssystematisch werden Zytokine jedoch inzwischen nach ihrem Wirkmechanismus benannt. Sofern auch das kodierende Gen bekannt ist und die Substanz gentechnisch hergestellt werden kann, wird der Name „Interleukin“ mit einer Zahl vergeben (z. B. Interleukin 21, IL-21). Die Bezeichnung Interferon xy wird dagegen nicht mehr vergeben.

1.2 Mühsame therapeutische Anfänge: erste Interferone in der Medizin

Die Wurzeln der Interferonentwicklung stecken also in der Forschung gegen Grippeviren, sodass auch die potenzielle klinische Anwendung zunächst in der Prävention und Behandlung von viralen Infektionen gesehen wurde. Es folgten Jahre zur Charakterisierung von verschiedenen Interferonen sowie Versuche der Herstellung von Interferonen zum Gebrauch am Menschen. Ion Gresser (*1928), einem amerikanischen Virologen, der in Frankreich arbeitete, gelang es 1961, kleinere Mengen Interferon in, mit dem Sendai-Virus infizierten, Leukozyten zu produzieren. Nachdem verschiedene Arbeitsgruppen Methoden zur Aufreinigung und Purifikation von Interferonen entwickelt hatten (Fantès 1968) gelang es schließlich den finnisch-schwedischen Arbeitsgruppen von Kari Cantell und Hans Strander, größere Mengen von aufgereinigtem Interferon in Serum-freien Leukozytensuspensionen zu generieren (Cantell et al. 1968; Strander 1969).

Erste heroische Studien mit Interferonen zur Vorbeugung und Behandlung von Influenza-Ausbrüchen wurden in der ehemaligen UdSSR vorgenommen, zunächst an Freiwilligen, dann jedoch auch bei Grippe-Ausbrüchen an Erwachsenen und Kindern (Solovev 1969). Die Anwendung war jedoch nicht unkompliziert, erstens waren relativ große Dosierungen notwendig und zweitens war der Effekt nur von relativ kurzer Dauer, sodass das Interferon kontinuierlich gegeben werden musste. Mehrere russische Publikationen beschrieben jedoch eine deutliche Reduktion der Infektionsraten unter einer fortgesetzten Interferontherapie. Im Westen sah man hier noch keine Möglichkeit einer sinnvollen industriellen Anwendung in diesem Indikationsbereich, zumal die zur Verfügung stehenden Interferonmengen viel zu klein waren.

Aufsehenerregender waren dagegen die Arbeiten von Ion Gresser zur Wirkung von Interferonen auf Tumorzellen (Gresser et al. 1969). Seine Arbeitsgruppe zeigte, dass Interferone in der Lage waren, Virus-induzierte Leukämien in Mäusen zu verhindern, selbst wenn die Mäuse erst eine Woche nach der Infektion behandelt wurden. Weitere Studien zeigten dann, dass Interferone in hohen Dosen auch das Wachstum von nicht Virus-induzierten Tumoren hemmen konnten. Die Wirkung des Interferons bei Leukämien wurde zunächst auf die antivirale Wirkung des Interferons zurückgeführt, aber diese Ergebnisse sprachen dafür, dass wahrscheinlich auch ein separater, von der antiviralen Wirkung unabhängiger, antitumoröser Mechanismus existieren musste. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten später zeigen, dass Interferone offensichtlich im frühen Stadium des Tumorwachstums die Angiogenese von Tumorzellen hemmen (Brouty-Boye und Zetter 1980; Sidky und Borden 1987). Hans Strander aus Schweden setzte 1971 schließlich erstmals Interferon als adjuvante Therapie bei 13 Patienten mit Osteosarkomen ein (Strander 1976), dann auch bei akut lymphatischer Leukämie bei Kindern, M. Hodgkin und anderen meist End-of-stage-Neoplasien. Zwar zeigte sich bei den schwedischen Osteosarkom-Patienten eine vergleichsweise lange Überlebenszeit und eine deutlich geringere Rate an Metastasierungen in der Lunge, insgesamt waren die Erfolge allerdings mäßiger als anfänglich erhofft, mit nur vereinzelten Remissionen und auch in der Kombination mit herkömmlicher Chemotherapie ohne überzeugende Wirkung (Strander und Einhorn 1982). Die Behandlung erfolgte ausschließlich in offenen Beobachtungsstudien, sodass die Überlebensrate von wenigen behandelten Patienten mit der herkömmlich beobachteten Überlebensrate verglichen wurde.

Ein Hauptproblem für größere Studien blieb die mangelnde Verfügbarkeit von Interferon, das mühsam, in nur kleinen Mengen, immer noch aus Lymphozyten gewonnen wurde (überwiegend im Labor von Kari Cantell in Helsinki). Für 400 mg Interferon mussten immerhin

50.000 l Blut aufbereitet werden. Die Arbeitsgruppe von Strander machte jedoch noch andere wichtige Beobachtungen: In Zellkulturen von Osteoblasten beobachtete sie, dass Interferon aus Fibroblasten das Wachstum stärker hemmte als Interferon aus Lymphozyten (Einhorn und Strander 1977). Strander beobachtete außerdem, dass mit Interferon behandelte Tumorpazienten seltener an Infektionserkrankungen litten als ihre mit ihnen lebenden Angehörigen (Strander et al. 1975).

Der eigentliche Durchbruch für größere Therapiestudien kam aber erst Ende der 1970er-Jahre, als es Charles Weissmann und seiner Arbeitsgruppe in Zürich gelang, das Alpha-Interferon-codierende Gen des Menschen zu klonieren und in Bakterien zu übertragen, die das Interferon nun in größeren Mengen synthetisieren konnten (Nagata et al. 1980). Das Interesse an Interferonen wuchs nun auch in Industrie und Politik signifikant weiter. Auch das Deutsche Bundesforschungsministerium förderte die Interferonforschung nun mit großen Summen und gab in den Jahren 1972–1988 insgesamt mehr als 50 Millionen DM für Forschungsprojekte im Zusammenhang mit der Entwicklung von Interferonen aus (Obert und Pöhlau 2000).

1.3 Interferone und Immunologie: frühe Rationale für die MS-Therapie

Die spezifische immunologische Aktivität der Interferone kam erst später in den Fokus der Forschung. Zwar hatten mehrere Arbeitsgruppen, u. a. jene von Ion Gresser beobachtet, dass Interferone die Zelloberfläche von Lymphozyten änderten, die Bedeutung der Histokompatibilitätsantigene war aber noch nicht verstanden. Erst die Arbeiten von Zinkernagel und Doherty zu MHC Klasse I-Antigenen, insbesondere das Phänomen der MHC I-Restriktion, machte die potenzielle Bedeutung dieser Interferon-Eigenschaften deutlich (Zinkernagel und Doherty 1974). Die Arbeitsgruppe zeigte erstmals, dass zytotoxische T-Lymphozyten virales Antigen an der Zelloberfläche durch die Expression von MHC I-Molekülen erkennen können. Die Wirkung der Interferone auf die Zelloberfläche sowie die Rekrutierung von Lymphozyten und Makrophagen wurde aber im Wesentlichen im Zusammenhang mit der Therapie viraler Erkrankungen gesehen. Im Verständnis vieler Virologen waren aber diese immunmodulatorischen Mechanismen inzwischen die wichtigsten antiviralen Mechanismen.

Die frühe Rationale zur Verwendung von Interferonen bei Neurologen, die MS-Patienten behandelten, war zwar auch der antivirale Effekt, aber auch die Vorstellung, dass Interferone

1. einen antiviralen Effekt hatten und bei Re-Exposition die immunologische Antwort abmilderten,
2. durch einen direkten Effekt auf Plasmazellen die Immunglobulin-Synthese verändern (Harfast et al. 1991),
3. Lymphozyten von MS-Patienten suboptimale Mengen von eigenem Interferon als Antwort auf virale Infekte oder mitogene Expositionen synthetisieren und die exogene Zufuhr von Interferonen diese Defizite substituieren oder eine stärkere Synthese stimulieren könnte (Neighbor et al. 1981) und
4. Interferone eine bei MS-Patienten reduzierte Aktivität der natürlichen Killer-Zellen regulieren könnten (Vervliet et al. 1983).

Inzwischen haben sich die Vorstellungen über den Wirkmechanismus der Interferone bei der Multiplen Sklerose deutlich erweitert. Eine ausführliche Darstellung der Wirkmechanismen, Einflüsse auf spezifische Zellrezeptoren, Genexpression und pleiotropen Effekte erfolgt in ► [Kap. 3](#).

1.4 Erste Studien mit Interferonen in der Behandlung der Multiplen Sklerose

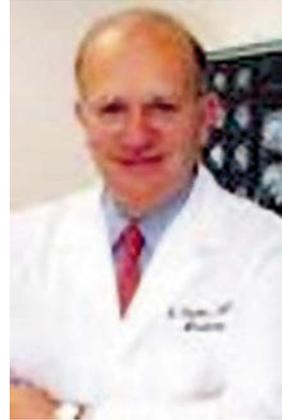
Durch die Vorstellung, dass MS ätiologisch durch eine virale Infektion entstehen oder zumindest ausgelöst werden könnte, lag es demnach nahe, Interferone auch in der Therapie der MS einzusetzen. Die wichtigsten Aspekte für einen klinischen Einsatz waren aber noch völlig ungeklärt: 1. welches Interferon (alpha, beta, gamma) die beste Wirkung haben könnte; 2. welche Dosierung die beste Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkungen geben würde, 3. welche Darreichungsform die Sinnvollste wäre und – möglicherweise am wichtigsten – 4. welche Gruppe von MS-Patienten am ehesten von einer Interferontherapie profitieren würde.

Die allerersten Interferonbehandlungen führten wahrscheinlich etwa zeitgleich Dirk Verkerken in Belgien an der Universität Leuven und der Däne Torben Fog in Kopenhagen durch. Verkerken benutzte natürliches Interferon beta aus Fibroblasten und injizierte es intramuskulär über 2 Wochen bei nur 3 Patienten mit chronisch progredienter MS. Er sah hier keine Effekte (Verkerken et al. 1979). Auch Fog behandelte nur 6 chronisch progrediente MS-Patienten, allerdings mit Interferon alpha, aber ebenfalls i.m. für immerhin 15 Monate, sah aber ebenfalls keine klinische Wirkung (Fog et al. 1980). Beide hatten den Fehler gemacht, nur schwer betroffene Patienten zu behandeln und Verkerken hatte darüber hinaus die Behandlung viel zu früh beendet.

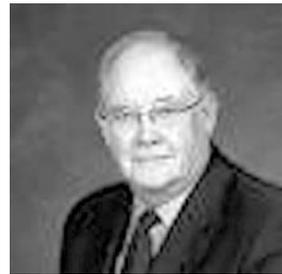
Im Herbst 1978 führte Lawrence (Larry) Jacobs (1938–2001) (■ [Abb. 1.2](#)) in Buffalo die erste Interferonbehandlung an 10 seiner MS-Patienten (schubförmige wie chronisch progrediente Patienten) durch. Er entschied sich für die Verwendung von Fibroblasten-Interferon (Interferon beta) und eine intrathekale Applikation, da er davon ausging, dass Interferone aufgrund ihrer Größe die Blut-Hirn-Schranke nicht durchwandern können und deshalb eine intrathekale Gabe wirksamer sein müsste.

Das Interferon wurde im Roswell Park Memorial Institute Buffalo hergestellt, wo die Fibroblasten aus den frisch entfernten Vorhäuten neugeborener Jungen gewonnen wurden (L. Jacobs, persönliche Kommunikation mit dem Autor, und Horoszewicz et al. 1978). Das Interferon war bereits bei Patienten mit Leukämien und schweren Masern-Enzephalitiden verwendet worden, sodass in Buffalo eine gewisse Erfahrung im Umgang mit Interferonen bestand. Jacobs injizierte das Fibroblasten-Interferon intrathekal ein- bis zweimal pro Woche für 4 Wochen und danach einmal im Monat für 5 Monate und verglich die Schubrate dieser Patienten über einen Zeitraum von 1,5 Jahren mit ihrer Schubrate vor der Therapie und mit einer Kontrollgruppe. Die Schubrate der behandelten Patienten betrug vor der Behandlung 1,8 pro Jahr, am Ende der Beobachtungszeit lag sie bei 0,2 pro Jahr, während die Schubrate der Kontrollgruppe unverändert geblieben war (Jacobs et al. 1981, 1982). Die Ergebnisse waren so sensationell, dass die Studie in „Science“ publiziert werden konnte. Jacobs beobachtete diese Patienten weiter und behandelte nach 2 Jahren auch die 10 bisher nicht behandelten Patienten („cross-over“) nach dem gleichen Schema. Nun senkte sich auch die Schubrate der initialen Kontrollgruppe von 0,69 auf 0,3. Die Schubrate der bereits initial behandelten Patienten änderte sich nicht, stieg auch nicht wieder an, sondern blieb niedrig. Jacobs verfolgte diese ersten Patienten konsequent über weitere 10 Jahre hinweg. Es folgte nun eine größere randomisierte, jetzt auch doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie an 67 Patienten, wiederum mit intrathekaler Applikation von Fibroblasten-Interferon. In dieser Studie wurde erstmals auch der untersuchende Neurologe vom therapierenden Neurologen getrennt, um eine möglichst objektive Erhebung des neurologischen Status und des EDSS in Unkenntnis der Therapie zu gewährleisten. Diese Aufgabenteilung wurde in allen weiteren MS-Studien übernommen. Auch in dieser Studie zeigte sich eine

■ **Abb. 1.2** Lawrence (Larry) Jacobs (1938–2001), Chairman des Department of Neurology an der Universität von Buffalo, Pionier der Interferon-beta-Therapie bei MS-Patienten



■ **Abb. 1.3** Kenneth P. Johnson (1932–2011), Chairman des Department of Neurology an der Universität von Maryland und Pionier der subkutanen Interferon-Behandlung



deutlich niedrigere Schubrate in der Behandlungsgruppe (Jacobs et al. 1986). Jacobs hatte das richtige Interferon, aber eine umstrittene Darreichungsform gewählt.

Kurz nach Jacobs ersten Studien entschied sich eine weitere Arbeitsgruppe um Kenneth P. Johnson (1932–2011) (■ **Abb. 1.3**), in Kalifornien eine Gruppe von 24 Patienten mit Lymphozyten-Interferon (Interferon alpha) subkutan oder Placebo zu behandeln. Das Interferon erhielt die Arbeitsgruppe aus dem Labor von Kari Cantell in Helsinki. Anders als Jacobs, ging Johnson von der Vorstellung aus, dass das Interferon über die durch die vorhandene Läsion „undicht“ gewordene Blut-Hirn-Schranke dennoch ins ZNS finden würde, und dass der Anfang der Erkrankung möglicherweise peripher sei und deswegen eine systemische Therapie mehr Sinn machen würde als eine intrathekale Gabe, von den unangenehmen Nebenwirkungen der häufigen Lumbalpunktionen ganz abgesehen. Die Patienten konnten sich das Interferon selber injizieren. Das Protokoll sah tägliche subkutane Injektionen für 6 Monate vor, danach eine Auswaschphase von weiteren 6 Monaten und die Evaluation. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten zwar auch eine Reduktion der Schubrate und eine Abmilderung in der klinischen Schub-Ausprägung, aber die Daten waren längst nicht so eindeutig wie die von Larry Jacobs (Knobler et al. 1984). Allerdings waren in diese Studie sowohl Patienten mit rein schubförmigem Verlauf als auch chronisch erkrankte Patienten eingeschlossen worden. Trotz der kleinen Zahl an Patienten konnten die Kollegen bereits beobachten, dass die Patienten mit dem rein schubförmigen Verlauf offenbar besser von der Therapie profitieren, als chronisch erkrankte Patienten.

Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe, jetzt an der Universität von Maryland, wurde mit 12 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren, ansonsten aber mit gleichem Protokoll, täglich subkutan und wiederum mit Lymphozyten-Interferon über zunächst 6 Monate, 6 Monaten

1 Therapiepause, 6 Monaten täglicher subkutaner Injektion und wieder 6 Monaten Pause, durchgeführt. Die Studie sollte vor allem zelluläre Veränderungen klären und der Frage nachgehen, ob die subkutane Gabe auch zu Zellveränderungen im Liquor führte. Diesmal wurden jedoch nur Patienten mit einem schubförmigen Verlauf eingeschlossen. Auch diesmal zeigte sich eine Reduktion der Schubrate, insbesondere aber ein Anstieg der IgG-Synthese in Serum und Liquor. Johnson hatte offensichtlich den richtigen Applikationsweg, aber das falsche Interferon gewählt (Panitch et al. 1985).

Eine Studie mit Interferon gamma, von der gleichen Arbeitsgruppe Mitte der 80er-Jahre, machte besonders von sich reden und war pathophysiologisch extrem wichtig. Nachdem im Mai 1985 auch Interferon gamma verfügbar wurde, behandelten Panitch et al. (1987) 18 Patienten (15 Frauen, 3 Männer) mit rekombinantem Gamma-Interferon intravenös in Dosierungen von 1, 30 oder 1000 µg zweimal pro Woche für 4 Wochen. Zum großen Erstaunen entwickelten 7 der Patienten bereits im ersten Monat heftige Schübe, insgesamt stieg die Schubrate von durchschnittlich 1,42 vor der Studie auf 4,67 (!), sodass die Studie abgebrochen werden musste. Zumindest war nun klar, dass Interferon gamma die Erkrankungsaktivität eher steigern als senken würde.

Fibroblasten-Interferon bzw. Interferon beta, bzw. wenn verfügbar auch rekombinantes Interferon beta schien im Hinblick auf die potenzielle Wirksamkeit ab Mitte der 80er-Jahre für alle Beteiligten das Interferon der ersten Wahl. Auch wenn die Reduktion der Schubrate bei intrathekaler Applikation von Fibroblasten-Interferon mit 80–90 % (auch aus heutiger Sicht) sensationell hoch war und die intrathekale Anwendung insgesamt gut toleriert wurde, erschien eine dauerhafte intrathekale Anwendung dennoch wenig praktikabel, sodass weiterhin nach einer weniger belastenden Applikationsform gesucht wurde. Als alternativer Weg wurde, neben der subkutanen Applikation, noch die intravenöse Gabe diskutiert. In Deutschland hatte die Firma Rentschler bereits 1983 als erste Firma überhaupt die Zulassung für ein Interferon zur Behandlung von schweren Viruserkrankungen erhalten und stellte Fiblaferon auch zur Behandlung von MS-Patienten zur Verfügung. Die Behandlung erfolgte jedoch ausschließlich intravenös und leider nur in kleinen Fallserien (Köchert 1987; Huber et al. 1987). Pharmakokinetische Studien zeigten außerdem, dass die intravenöse Gabe zwar zu schnelleren und höheren Interferon-Serumspiegeln führte, die Bioverfügbarkeit bei subkutan appliziertem Interferon beta bei nur ca. 51 % und die Halbwertszeit bei ca. 4 h lag, dass aber die biologischen Effekte wie Neopterin-Spiegel im Wesentlichen ähnlich waren (Goldstein et al. 1989). Intravenöse Gaben erschienen damit auch nicht sinnvoll, sodass sich die subkutane Gabe eines Interferon beta-Präparates als der Weg der Zukunft herauskristallisierte. Intramuskuläre Gaben waren bisher nur in wenigen Einzelfällen, aber nicht systematisch, untersucht worden.

1.5 Der Durchbruch: die Zulassungsstudie für Betaferon®

In den USA bereiteten Kenneth Johnson, Robert Knobler und weitere Kollegen daher im Juni 1986 eine kleine Dosisfindungs-Studie mit jeweils 6 Patienten pro Gruppe mit schubförmiger MS, die 0,8, 4, 8, 16 Millionen-Einheiten von subkutanem Interferon beta oder Placebo für zunächst 6 Monate erhielten (Johnson et al. 1990), aber insgesamt über 6 Jahre beobachtet und laborchemisch evaluiert wurden (Knobler et al. 1993). Das Interferon war nun das aus e-coli synthetisierte rekombinante Interferon beta (rIFN-1β) und wurde von der kleinen kalifornischen Biotechnologie-Firma Triton zur Verfügung gestellt. Die Patienten injizierten das Interferon subkutan 3-mal pro Woche. Es zeigte sich eine klare Dosis-

Wirkungsbeziehung zwischen den Dosierungen, wobei die Patienten unter Placebo eindeutig die meisten Schübe aufwiesen. In der Gruppe der höchsten Dosis mit 16 Millionen Einheiten waren sogar gar keine Schübe aufgetreten. Auch die Nebenwirkungen waren Dosis-abhängig: Grippe-ähnliche Symptome, Fieber, Myalgien, Müdigkeit. Bei immerhin 4 von den 6 Patienten in der 16-Millionen-Einheiten-Gruppe musste die Dosis aufgrund der Nebenwirkungen auf die Hälfte reduziert werden. Die wichtigste Schlussfolgerung dieser Studie war dann, dass eine Dosis von 8-Millionen-Einheiten 3-mal pro Woche wahrscheinlich das beste Nutzen-/Nebenwirkungsprofil hätte.

Basierend auf den Ergebnissen der rIFN 1b-Dosisfindungsstudie begann 1988 eine Arbeitsgruppe von 11 größeren amerikanischen und kanadischen MS-Zentren, unter der Leitung von Kenneth Johnson, eine großangelegte Phase-III-Studie mit rIFN1b, die von Berlex Inc., einer Tochter der deutschen Schering AG finanziert wurde. Man kam überein, dass es sich um eine 3-armige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über einen Zeitraum von 3 Jahren handeln sollte. Als Dosierung wurden 8 Millionen Einheiten, 1,6 Millionen Einheiten sowie Placebo subkutan jeden 2. Tag gewählt. Aufgrund der Erfahrungen aus den vorhergehenden Studien durften ausschließlich Patienten mit schubförmigem Verlauf, die mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren erlitten hatten, mit einem EDSS zwischen 0–5,5 teilnehmen. Als primärer Endpunkt wurde die Schubrate gewählt. Bei einer 1:1:1-Randomisierung und einer gewünschten Gruppenstärke von jeweils 125 Patienten mussten insgesamt 375 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Damit war die Studie die mit Abstand größte Studie, die jemals zur Therapie der MS geplant und durchgeführt wurde. Das Interferon für die Studie stammte von Berlex und später von Chiron.

Die Ergebnisse der Studie waren eindeutig. Bereits nach 2 Jahren zeigten sich bei fast allen Parametern signifikant bessere Werte in der Hochdosis-Gruppe im Vergleich zu Placebo, meist mit Werten der niedrigeren Interferon-Dosis, die genau zwischen Placebo und der Hochdosis lagen: Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schubrate ($p < 0,0001$), des Prozentsatzes an schubfreien Patienten ($p < 0,001$) sowie des Anteils an Patienten, die hospitalisiert werden mussten sowie der Patienten, die einen Cortisonstoß aufgrund eines Schubes erhalten mussten. Nur bei der Reduktion der Erkrankungsprogression zeigte sich zwar ein Trend zugunsten der Interferon-Behandlung, der aber leider keine Signifikanz erreichte (IFNB MS Study Group 1993).

Die Studie wurde außerdem – auch ein Novum – von einem umfangreichen MRT-Untersuchungs-Programm begleitet, das von Donald Paty (1936–2004) (■ [Abb. 1.4](#)) in Vancouver geleitet wurde.

Von 372 randomisierten Patienten wurden bei 327 Patienten jährliche MRT angefertigt. Der Hauptparameter war die T2-Gesamtläsionslast (burden of disease, total area of involvement in T2 weighted scan). Jeweils am Ende der Jahre 1, 2 und 3 ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Während die Gesamtläsionslast im Beobachtungszeitraum in der Placebogruppe um 15 % anstieg, blieb sie in der 1,6-Millionen-Einheiten-Dosis-Gruppe unverändert und nahm in der Hochdosis-Interferon-Gruppe sogar um 9,3 % ab (Paty und Li 1993). In einer kleineren Gruppe von Patienten, die über 5 Jahre untersucht wurden, zeigte sich in der Placebo-Gruppe schließlich eine Zunahme der Läsionslast von 30 % gegenüber 5 % in der IFN-Hochdosis-Gruppe (IFNB Study Group 1995). Basierend auf den Daten dieser Studie erteilte die FDA 1993 Berlex das Recht, Interferon beta-1b (Betaseron) als Mittel zur Behandlung der schubförmigen MS auf dem amerikanischen Markt zu vertreiben. Die Patienten dieser Phase-III-Studie wurden über mehr als 20 Jahre sorgfältig weiter untersucht und führten schließlich sogar zu den 21-Jahresdaten, die eine signifikant reduzierte Mortalität der Patienten in beiden Interferon-Gruppen im Vergleich zur initialen Placebo-Gruppe zeigten konnte.



■ **Abb. 1.4** Donald W. Paty (1936–2004); University of British Columbia, Vancouver; Pionier in der Entwicklung von MRT-Untersuchungstechniken bei MS-Patienten

1.6 Wirtschaftshistorik: kurzer Ausflug in die Firmengeschichten

Die deutsche Schering AG hatte während des 2. Weltkriegs (wie zuvor bereits im 1. Weltkrieg) alle Vertriebsrechte in den USA verloren. Anfang der 1950er-Jahre wurden die Aktivitäten in den USA langsam und mühsam wieder aufgenommen. Wichtigste Produkte waren Hormonpräparate und 1961 die Einführung der ersten Pille zur Schwangerschaftsverhütung. Die Einnahmen aus diesem Produkt in den USA waren so gut, dass Schering sich auf dem amerikanischen Markt diversifizieren konnte. Anfang der 1970er-Jahre erfolgten dann mehrere Übernahmen, wie die der, in New Jersey beheimateten, Knoll Pharmaceuticals und 1979 Teile von Cooper Laboratories. Ein wesentliches Problem für Schering war die Nutzung des Namens Schering in den USA, da die im Krieg „enteignete“ Zweigniederlassung als eigene Schering Inc. – und seit 1971 mit Plough als Schering-Plough fusionierter Konzern – relativ groß geworden war, was zu jahrzehntelangen Rechtsstreitigkeiten über die Nutzung des Namens Schering in den USA geführt hatte, die bis in die 1990er-Jahre reichten. Die neuen Aktivitäten der amerikanischen Schering-Tochter, die inzwischen Medikamente, Düngemittel, Chemikalien und zunehmend auch Kontrastmittel für medizinische bildgebende Verfahren umfasste, wurden daher 1979 in einer neuen Firma, der Berlex Inc., zusammengefasst. Neben zwei weiteren Antikonzeptiva brachte Berlex mit Magnevist auch das erste Kontrastmittel für die Kernspintomographie auf den amerikanischen Markt. Nach Jahren der Rechtsstreitigen vereinbarten die Schering AG und Schering-Plough Inc. 1988, dass die Schering AG auf die Verwendung des Namens Schering beim Vertrieb seiner Produkte in den USA und Kanada verzichten würde und Medikamente ausschließlich unter dem Namen von Berlex Inc. vertreiben würde. Berlex behielt einen hohen Grad an Autonomie vom Mutterkonzern und entwickelte sich zu einer der erfolgreichsten Tochterunternehmen einer deutscher Pharmafirma auf dem nordamerikanischen Markt.

Von den vielversprechenden Daten aus der Behandlung der MS mit Interferon beta und den gut laufenden Studien inspiriert, entschloss sich Berlex 1990, weiter in die Biotechnologie einzusteigen und erwarb zwei in San Francisco ansässige junge Biotech-Firmen: Triton Bioscience und die Codon Corporation. Die Entwicklung des Interferon beta war im Wesentlichen von Triton vorangetrieben wurden, das sich ansonsten mit der Entwicklung von onkologischen Präparaten beschäftigte. Die großindustrielle Produktion von Biologica war jedoch nicht die Kernkompetenz von Triton. Chiron, eine weitere 1981 gegründete Biotechnologiefirma aus San Francisco, hatte sich unter anderem auf die Produktion von Biologica in Lizenz spezialisiert. Chiron produzierte nach der Zulassung von Betaseron auf dem nordamerikanischen Markt das

Produkt für Berlex und damit für Nordamerika, während Boehringer Ingelheim Betaferon® für Schering auf dem europäischen Markt produzierte.

Literatur

1. Brouty-Boye D, Zetter B (1980) Inhibition of cell motility by IFN. *Science* 208:516–518
2. Cantell K, Strander H, Saxen L (1968) Interferon response of human leukocyte during intrauterine and postnatal life. *J Immunol* 100:1304–1309
3. Depoux R, Isaacs A (1954) Interference between influenza and vaccinia viruses. *Br J Exp Pathol* 5:415–8
4. Fantès KH (1968) Purification and physicochemical properties of interferons. In: Rita G (Hrsg) *The Interferons*. Academic Press, New York, S 213–222
5. Findlay GM, MacCallum FO (1937) An interference phenomenon in relation to yellow fever and other viruses. *J Pathol Bacteriol* 44:405
6. Fog T (1980) Interferon treatment in MS patients: a pilot study. In: Boese A (Hrsg) *Search for the course of MS and other chronic diseases of the Nervous system*. Verlag Chemie, Weinheim, Germany, S 491–493
7. Goldstein D, Sielaff KM, Storer BE, Brown RR, Datta SP, Witt PL, Teitelbaum AP, Smalley RV, Borden EC (1989) Human biologic response modification by interferon in the absence of measurable serum concentrations: a comparative trial of subcutaneous and intravenous interferon-beta serine. *J Natl Cancer Inst* 81:1061–8
8. Gresser I, Copepy J, Bourali C (1969) Interferon and murine leukemia. VI. The effect of interferon preparations on the lymphoid leukemia of AKR mice. *J Nat Cancer Inst* 43:1083–1089
9. Gresser I, Bourali C (1970) Antitumor effects of interferon preparations in mice. *J Nat Cancer Inst* 45:365–376
10. Härfast B, Huddleston JR, Casali P, Merigan TC, Oldstone MB (1981) Interferon acts directly on human B lymphocytes to modulate immunoglobulin synthesis. *J Immunol*. 127:2146–50
11. Henle W, Henle G (1943) Interference of inactive virus with the propagation of virus of influenza. *Science* 98(2534):87–9
12. Horoszewicz JS, Leong SS, Ito M, Di Berardino L, Carter WA (1978) Aging in vitro and large-scale interferon production by 15 new strains of human diploid fibroblasts. *Infect Immun* 19:720–6
13. Huber M, Bamborschke S, Assheuer J, Heiss WD (1988) Intravenous natural beta interferon treatment of chronic exacerbating-relapsing multiple sclerosis: clinical response and MRI/CSF findings. *J Neurol* 235:171–3
14. Isaacs A, Lindenmann J (1957) Virus Interference. I. The Interferon. *Proc R Soc London Ser B* 147:258–267
15. Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Ekes R (1981) Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science* 214:1026–1028
16. Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Murawski J, Ekes R (1982) Intrathecal interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 39:609–15
17. Jacobs L, Salazar AM, Herndon R, Reese PA, Freeman A, Ekes R, Cuetter A, Husain F, Smith WA, Josefowicz R et al (1986) Multicentre double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. *Lancet* 2:1411–3
18. Jacobs L, Salazar AM, Herndon R, Reese PA, Freeman A, Ekes R, Cuetter A, Husain F, Smith WA, Josefowicz R et al (1987) Intrathecally administered natural human fibroblast interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. Results of a multicenter, double-blind study. *Arch Neurol* 44:589–95
19. Johnson KP, Knobler RL, Greenstein JL (1990) Recombinant human beta interferon treatment of relapsing remitting MS. *Neurology* 40(1):261
20. Knobler RL, Panitch HS, Braheny SL et al (1984) Systemic alpha-interferon therapy of multiple sclerosis. *Neurology* 34:1273–9
21. Knobler RL, Greenstein JL, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC (1993) Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 13:333–40
22. Lindenmann J, Burke DC, Isaacs A (1957) Studies on the production, mode of action and properties of Interferon. *J Exp Pathol* 551–562
23. Nagata S, Taira H, Hall A, Johnsrud L, Streuli M, Ecsödi J, Boll W, Cantell K, Weissmann C (1980) Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature* 284(5754):316–20
24. Neighbour PA, Miller AE, Bloom BR (1981) Interferon responses of leukocytes in multiple sclerosis. *Neurology* May 31(5):561–6

25. Panitch HS, Francis GS, Hooper CJ, Merigan TC, Johnson KP (1985) Serial immunological studies in multiple sclerosis patients treated systemically with human alpha interferon. *Ann Neurol* 18:434–8
26. Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP (1987) Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 37:1097–102
27. Paty DW, Li DK (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 43:662–7
28. Obert HJ, Pöhlau D (2000) *Interferone*. Springer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage
29. Sidky YA, Borden EC (1987) Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor-and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res* 47:5155–5161
30. Solovov VD (1969) The results of controlled observations on the prophylaxis of influenza with interferon. *Bull World Hlth Org* 41:683–688
31. Strander H (1977) Is Interferon tissue specific? Effect of human leukocyte and fibroblast interferons on the growth of lymphoblastoid and osteosarcoma cell lines. *J Gen Virol* 35:573–577
32. Strander H (1969) Production of interferon in serum-free human leukocyte suspensions. *Appl Microbiol* 18:810–5
33. Strander H, Cantell K, Carlström G, Ingimarsson S, Jakobsson P, Nilsson U (1976) Acute infections in interferon-treated patients with osteosarcoma: preliminary report of a comparative study. *J Infect Dis.* 1976 Jun; 133 Suppl:A245–8
34. Strander H, Einhorn S (1982) Interferon in cancer: Faith, hope and reality. *Am J Clin Oncol* 5:297–301
35. The Multiple Sclerosis study group (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43(4):655–61
36. The Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group (1995) Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 45:1277–85
37. Verkerken D, Carton H, Billiau A (1979) Intrathecal administration of interferon in MS patients. In: Karcher D, Lowenthal A, Strosberg AD (Hrsg) *Humoral Immunity in Neurological Diseases*. Plenum, New York, NY, S 625–627
38. Vervliet G, Claeys H, Van Haver H, Carton H, Vermeylen C, Meulepas E, Billiau A (1983) Interferon production and natural killer (NK) activity in leukocyte cultures from multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 60:137–50
39. Zinkernagel RM, Doherty PC (1974) Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 248:701–702