

Pegyliertes Interferon alfa-2a zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Stefan Zeuzem, Homburg/Saar

Pegylierte Interferone stellen eine klinisch bedeutsame Verbesserung in der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. Pharmakologisch bestehen verschiedene möglicherweise auch klinisch relevante Unterschiede zwischen dem pegylierten (40 kDa) Interferon alfa-2a und dem pegylierten (12 kDa) Interferon alfa-2b. Bislang liegen keine vergleichenden Studien zwischen beiden Medikamenten vor. Direkt vergleichende Untersuchungen wären insbesondere in Populationen schwer zu behandelnder Patienten (z. B. Infektion mit Genotyp HCV-1, Patienten mit Leberzirrhose) sinnvoll und wünschenswert. Mit Interesse werden auch die Studienergebnisse der pegylierten Interferone bei koinfizierten Patienten (HCV/HIV), Patienten mit chronischer Hepatitis B und in hämatologisch-onkologischen Indikationen erwartet.

Arzneimitteltherapie 2003;21:2-5.

Etwa 170 Mio. Menschen sind weltweit mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Für Deutschland nimmt man an, dass die Prävalenz zwischen 0,5 und 1 % liegt. Im Mittel 30 Jahre nach der Infektion entwickeln Patienten eine Leberzirrhose. Ungünstige Prädiktoren für eine Progression zur Zirrhose sind

- Alter über 40 Jahre zum Infektionszeitpunkt
- Männliches Geschlecht
- Alkoholkonsum [10]

Die HCV-Genotypen haben nach überwiegender Einschätzung keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Für Patienten mit einer HCV-assoziierten Leberzirrhose ist das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) deutlich erhöht. Die HCV-assoziierte Leberzirrhose ist die häufigste Indikation zur orthotopen Lebertransplantation. Die krankheitsbedingten Kosten werden zum Beispiel in den USA auf etwa 600 Mio. Dollar jährlich geschätzt [14, 21].

Ziele einer antiviralen Therapie

Als primäres Therapieziel einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chroni-

scher Hepatitis C gilt heute der fehlende Nachweis Hepatitis-C-spezifischer RNS im Serum sechs Monate nach Therapie-Ende mit einem sensitiven molekularen Nachweisverfahren. Langzeituntersuchungen bestätigten, dass bei über 95 % der Patienten mit negativer HCV-PCR oder TMA auch über Jahre HCV-RNS nicht detektierbar bleibt, sodass von einer Viruseradikation ausgegangen werden kann [7]. Histologisch ist der fehlende HCV-RNS-Nachweis am Ende der antiviralen Therapie von einer deutlichen Verringerung der entzündlichen Aktivität und auch von einem Rückgang der Fibrose begleitet [9, 11, 13]. Studienergebnisse unterstützen die Annahme einer fehlenden Progression zu einer Leberzirrhose bei Patienten mit apparenter Viruseradikation und belegen ein deutlich verringertes HCC-Risiko [16]. Bei Patienten mit einer Normalisierung der Transaminasen, aber persistierendem Nachweis von HCV-RNS (biochemischer 'Response') nach Abschluss der Therapie ist histologisch nur in geringerem Ausmaß eine Besserung zu dokumentieren, zudem kommt es im Langzeitverlauf häufig wieder zu einem Transaminasen-Anstieg. Verschiedene Studien zeigen aber,

dass eine Interferon-Monotherapie – auch ohne apparente Viruseradikation – die Progression der Leberfibrosierung hemmt und vor der Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms schützen kann [13, 16].

Dynamik der Hepatitis-C-Virusreplikation

Die minimale Virusproduktion und -degradation liegt bei Patienten mit chronischer Hepatitis C bei 10^{10} bis 10^{13} Virionen pro Tag, die In-vivo-Halbwertszeit des Hepatitis-C-Virus bei wenigen Stunden (unter 6 h) [6]. Bei Gabe eines Standard-Interferons jeden zweiten Tag (bzw. dreimal pro Woche) kann insbesondere in der ersten Therapiewoche ein Anstieg der Virämie an den behandlungsfreien Tagen beobachtet werden. Dies kann durch die kurze Halbwertszeit des Interferons alfa (8 h) sowie die kurze Halbwertszeit der Hepatitis-C-Virionen erklärt werden.

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem, Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Universitätskliniken des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar, E-Mail: Zeuzem@uniklinik-saarland.de

Zudem ergeben sich am Tag der Injektion eines Standard-Interferons sehr hohe Interferon-Spitzenkonzentrationen [6]. Diese Konzentrationsspitzen korrelieren klinisch mit der Ausprägung des Nebenwirkungsprofils von Interferonen, wie der grippeähnlichen Symptomatik mit Niedergeschlagenheit, Fieber, Kopfschmerzen. Die Kinetik des Hepatitis-C-Virus sowie das Nebenwirkungsprofil der Interferone legten die Entwicklung lang wirksamer Interferone nahe.

Pegylierte Interferone

Polyethylenglykole (PEG) sind nicht toxische, biologisch inerte Polymere, die an Proteine konjugiert, deren Halbwertszeit verlängern. Die Proteinpegylierung wird zu einem Großteil durch stabile, kovalente Bindungen zwischen einer Amino- oder auch Sulfhydrylgruppe am Protein und einer chemisch reaktiven Gruppe auf dem PEG herbeigeführt. Die entstehenden Strukturen können linear oder verzweigt sein. Aus den Unterschieden im Molekül resultieren verschiedene pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften. Dabei spielt auch die Art der Bindung zwischen Interferon und PEG eine Rolle. Pegylierungstechnik, Größe des PEG und Bindungsstärke sind für physikalische Eigenschaften, Pharmakokinetik und -dynamik von Bedeutung [1, 3, 15].

Zwei verschiedene pegylierte Formen von Interferon alfa sind entwickelt worden. Interferon alfa-2a wurde mit einem 40 kDa verzweigt-kettigen Methoxy-PEG-Molekül kovalent gebunden [15, 18]; Interferon alfa-2b mit einem 12 kDa linear aufgebauten PEG-Molekül konjugiert [3]. Die Pegylierung von Interferon alfa verringert die renale Clearance. Tierexperimentelle Befunde zeigen, dass Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) im Gegensatz zu nicht modifiziertem Interferon alfa und pegyliertem Interferon alfa-2b (Peginterferon®) kaum noch über die Nieren ausgeschieden, sondern vorwiegend hepatisch metabolisiert wird, sodass eine Niereninsuffizienz von untergeordneter Bedeutung bei der Anwendung von Peg-

interferon alfa-2a ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leberzirrhose ist nach bisherigen Ergebnissen keine Dosisanpassung von Peginterferon alfa-2a erforderlich [8, 18].

Die (Eliminations-)Halbwertszeit des Standard-Interferons wird von 8 Stunden auf 60 bis 80 Stunden (Peginterferon alfa-2a) bzw. 30 bis 40 Stunden (Peginterferon alfa-2b) verlängert. Pegylierte Interferone werden nur einmal pro Woche subkutan appliziert und erzielen deutlich gleichmäßigere Wirkspiegel als die Applikation von nicht modifizierten Standard-Interferonen jeden oder jeden zweiten Tag. Pegyliertes Interferon alfa-2a wird als Fertigspritze vertrieben, während pegyliertes Interferon alfa-2b aus Stabilitätsgründen erst kurz vor der Injektion aufgelöst werden soll. Dies ist allerdings bei Verwendung eines Zweikammer Interferon-Pens einfach möglich.

Monotherapie mit pegyliertem Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

Die optimale Dosis von Peginterferon alfa-2a liegt bei 180 µg einmal pro Woche s. c. [12]. Peginterferon alfa-2a wurde in dieser Dosis für 48 Wochen mit Standard-Interferon (3 x 6 MU/Woche für 12 Wochen, dann 3 x 3 MU/Woche für weitere 36 Wochen) verglichen [17]. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten lagen in der Kontrollgruppe bei 19 % und in der Gruppe der Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a behandelt wurden, bei 39 %. Klinisch von großer Bedeutung ist, dass auch die mit dem Genotyp HCV-1 infizierten Patienten, die die am schwierigsten erfolgreich zu therapierende Gruppe darstellen, ein wesentlich besseres dauerhaftes virologisches Ansprechen auf Peginterferon alfa-2a zeigten, als Patienten, die mit Standard-Interferon behandelt wurden (28 % vs. 7 %).

In derselben Studie konnten bei 351 Patienten Leberbiopsien vor und nach Therapie durchgeführt werden. Dabei zeigte sich eine histologische Besserung

bei 63 % der Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a behandelt worden waren, im Vergleich zu 55 % der Patienten, die Standard-Interferon erhalten hatten.

In einer weiteren Studie bei Patienten mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose konnte mit Peginterferon alfa-2a (180 µg/Woche) eine dauerhafte virologische Ansprechrate von 30 % erzielt werden, während in der Kontrollgruppe (3 x 3 MU/Woche für 48 Wochen) nur bei 8 % der Patienten keine HCV-RNS am Ende der Nachbeobachtungsperiode nachweisbar war [5]. Bisherige Therapie-Ergebnisse bei Patienten mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose waren enttäuschend. Diese Studie ist daher sowohl aufgrund der antiviralen Effektivität als auch wegen des Sicherheitsprofils von besonderer klinischer Bedeutung.

In einer Subgruppe von 184 Patienten mit jeweils einer Leberbiopsie vor und nach Therapie, lagen die histologischen Ansprechraten am Ende der Nachbeobachtungsphase (Woche 72) bei 31 %, 44 % bzw. 54 % der mit Interferon alfa-2a bzw. mit 90 µg und 180 µg Peginterferon alfa-2a behandelten Patienten ($p = 0,02$ für den Vergleich zwischen 180 µg Peginterferon alfa-2a und Standard-Interferon). Der virologische Erfolg einer Interferon-Therapie wird in der Regel von einer Verbesserung der histologischen Befunde begleitet. Doch selbst bei fehlender Viruselimination sind histologische Verbesserungen durchaus möglich, sogar bei bereits beginnender oder manifester Leberzirrhose. In der vorliegenden Studie konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten, die 180 µg Peginterferon alfa-2a erhalten hatten, und bei denen zwei Leberbiopsien vorlagen, ein histologisches Ansprechen in der 72. Woche nachgewiesen werden. Dies war unabhängig davon, ob ein virologisches oder biochemisches Ansprechen vorlag. Von Bedeutung ist, dass sogar bei den Patienten, die unter einer Therapie mit 180 µg Peginterferon alfa-2a kein virologisches Ansprechen zeigten, bei mehr als einem Drittel von ihnen, eine Verbesserung der Histologie festzustellen war.

In einer prospektiven Studie der National Institutes of Health (NIH) wird der-

zeit geprüft, ob bei Patienten mit einer HCV-assoziierten Leberzirrhose eine niedrig dosierte Therapie mit pegyliertem Interferon alfa-2a (90 µg einmal pro Woche) die leberbezogene Morbidität und Mortalität senkt (HALT-C-Studie).

Kombinationstherapie pegyliertes Interferon alfa-2a plus Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

In einer dreiarmligen Studie wurde (A) die Kombination Standard-Interferon (3 x 3 MU/Woche für 48 Wochen) plus Ribavirin (1000–1200 mg/Tag) gegen (B) eine (Mono)therapie mit Peginterferon alfa-2a (180 µg/Woche für 48 Wochen) plus Placebo bzw. (C) eine Behandlung mit Peginterferon alfa-2a in einer Dosierung von 180 µg/Woche für 48 Wochen in Kombination mit Ribavirin (1000–1200 mg/Tag) verglichen. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten lagen für die Standard-Kombinationstherapie (A) bei 44 % und für die Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a (B) bei 29 %. In der Kombinationstherapie Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin (C) konnte bei 56 % der Patienten am Ende der Nachbeobachtungsperiode keine HCV-spezifische RNS nachgewiesen werden (dauerhaftes virologisches Ansprechen) [2].

Patienten, die mit dem Genotyp HCV-1 infiziert waren, erzielten mit der Kombinationstherapie Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin dauerhafte virologische Ansprechraten von 46 % im Vergleich zu 36 % mit der Kombination Standard-Interferon plus Ribavirin. Die Kombinationstherapie mit dem pegylierten Interferon alfa-2a war im Vergleich zu der Standard-Kombination besser verträglich.

In einer weiteren randomisierten Studie wurde die Therapiedauer (24 vs. 48 Wochen) sowie die Ribavirin-Dosis (800 mg vs. 1000 bis 1200 mg/Tag) prospektiv evaluiert [4]. Für Patienten mit einer Infektion mit dem Genotyp HCV-1 zeigten sich die besten dauerhaften virologischen Ansprechraten bei einer Therapie über 48 Wochen und einer hohen Ribavirin-Dosis von 1000 bis

1200 mg/Tag (51 %). Hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Patienten mit Genotyp HCV-2/3-Infektion. Aus dieser Studie leitet sich für das pegylierte Interferon alfa-2a bei HCV-2/3-infizierten Patienten die Empfehlung ab, nur für 24 Wochen mit einer Ribavirin-Dosis von 800 mg/Tag zu behandeln. Aus dieser Studie ergibt sich keine Empfehlung, die Höhe der Viruskonzentration vor Therapiebeginn für die vorgesehene Therapiedauer mit zu berücksichtigen. Mehrere Studien zeigen [2, 19, 20], dass der initiale Abfall der Viruskonzentration eine hohe prädiktive Bedeutung für das dauerhafte virologische Ansprechen hat. Der negative prädiktive Wert für Patienten, die zu Woche 12 der Therapie nicht mindestens einen Abfall der Viruskonzentration um zwei log-Stufen gegenüber der Virämie vor Therapiebeginn aufweisen, ist 98 %. Der positive prädiktive Wert für Patienten mit einem Abfall der Viruskonzentration um zwei log-Stufen zu Therapiewoche 12 erreicht 65 %. Hieraus resultiert die Empfehlung, die Therapie nach 12 Wochen abzusetzen, wenn dieses initiale HCV-RNS-Abfallkriterium nicht erfüllt wird. Aufgrund der ohnehin sehr guten dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Patienten mit Genotyp HCV-2/3-Infektion besitzt dieses Kriterium allerdings nur klinisch relevante Bedeutung bei HCV-1-infizierten Patienten.

Nebenwirkungen

Pegyliertes Interferon alfa-2a ist insgesamt gut verträglich und weist ein den Standard-Interferonen analoges Nebenwirkungsspektrum auf [2, 17, 18]. Erfreulicherweise scheinen Depressionen unter der Therapie mit Peginterferon alfa-2a seltener aufzutreten als bei der Behandlung mit Standard-Interferon. Auch grippeähnliche Symptome waren unter pegyliertem Interferon alfa-2a seltener als unter Standard-Interferon, während Therapieabbrüche wegen Blutbildveränderungen (insbesondere Neutropenie) etwas häufiger waren [18]. Generell sollte bei Blutbildveränderun-

gen zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Die Grenzwerte für Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten unter Therapie sollten unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen sowie den Chancen und der Dringlichkeit der Therapie betrachtet werden. Wichtiger Faktor für den Therapie-Erfolg ist die Compliance der Patienten. Daher sind Information, Motivation und gegebenenfalls Behandlung der Nebenwirkungen wesentliche Aspekte bei der Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C.

Literatur

1. Delgado C, Francis GE, Fisher D. The uses and properties of PEG-linked proteins. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1992;9:249-304.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
3. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, et al. Pegylated interferon alpha-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-67.
4. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(suppl. 1):3.
5. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
6. Herrmann E, Neumann AU, Schmidt JM, Zeuzem S. Hepatitis C virus kinetics. *Antivir Ther* 2000;5:85-90.
7. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alfa therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
8. Martin P, Mitra S, Farrington K, Martin NE, et al. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (Pegasys) is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000;32:A370.
9. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
10. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
11. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks

versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.

12. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40 kd) interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
13. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Gastroenterology* 1999;116:378-86.
14. van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994;344:1475-9.
15. Xu ZX, Patel I, Joubert P. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated interferon (PEG-IFN) and interferon alfa-2a (IFN alfa-2a) to healthy subjects. *Hepatology* 1998;28(suppl):702.
16. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-81.
17. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
18. Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, Nieforth K, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:2201-13.
19. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology* 2001;120:1438-47.
20. Zeuzem S, Lee JH, Franke A, Ruster B, et al. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-56.
21. Zeuzem S, Roth WK, Herrmann G. Virushepatitis C. *Z Gastroenterol* 1995;33:117-32.

AMT – Bücherforum

Steckt eine Allergie dahinter?

Die Industrialisierung von Arzneimittel-Entwicklung, -Herstellung und -Vermarktung am Beispiel der Antiallergika. (Greifswalder Schriften zur Geschichte der Pharmazie und Sozialpharmazie, Band 4.) Von Ulrich Meyer. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002. 486 Seiten, 12 Bildtafeln, 32 Abbildungen, 16 Tabellen, 104 Formeln. Kart. € 49,90.

Dies ist ein fundamentales Werk, es schildert die Geschichte und die Entwicklung einer Arzneimittelgruppe, nämlich der Antihistaminika. Dabei geht der Verfasser jedem Detail auf den Grund und belegt jede Aussage mit Quellenhinweisen. Neben der üblichen, zugänglichen wissenschaftlichen Literatur – zusammengestellt auf rund 40 Druckseiten – werden die Firmen-Archive aller an den Antihistaminika interessierten Pharma-Unternehmen durchforstet. Hinzu kommen schriftliche und mündliche Auskünfte von beteiligten Forschern. Es ergibt sich eine unglaubliche Fülle von wichtigen und unwichtigen Fakten. Ihren Niederschlag finden diese Informationen in ausgedehnten Fußnoten,

die manche Seite bis zur Hälfte in Anspruch nehmen.

Was kann man aus der vorgestellten Geschichte lernen? Die Grundlage für die Entwicklung eines antiallergischen Arzneimittels war die Entdeckung, dass Histamin das Agens darstellt, welches die Symptomatik vermittelt (Anfang des 20. Jahrhunderts). Die erste wirksame Maßnahme gegen einen Teil der allergischen Symptomatik waren Calcium-Präparate, die sich übrigens bis in unsere Tage erhalten haben. Dann aber begann die Suche nach Antagonisten für den Histamin-Rezeptor. Dieser Weg wurde in allen großen Pharma-Firmen, aber auch mittleren Betrieben eingeschlagen. Der Autor berichtet minutiös über die Erfolge und Misserfolge in französischen Firmen, bei den Firmen Hoechst, BASF, Bayer, Merck, Knoll, Homburg, Asta, Schering, Promonta, Sandoz, Hoffmann-La Roche, Ciba-Geigy und – was von besonderem Interesse ist – von den Arzneimittelfirmen in der früheren DDR. Hier kollidieren Forscher-Aktivitäten mit Staatsinteressen und planwirtschaftlichen Insuffizienzen. So erfährt man auch kleine Details, zum Beispiel, dass der Gesundheitsminister auf einer wissenschaftlichen Tagung 1956 in Dresden bemüht war, den Allergologen die Pawlowsche Lehre nahe- oder beizubringen.

Wer sich für die chemischen Strukturen der zahlreich produzierten Antihistaminika interessiert, kommt voll auf seine Kosten. Sämtliche Strukturformeln sind abgebildet. Wenn man dann eine Bilanz zieht, wie viele von den produzierten Substanzen noch einen Wert haben, ergibt sich ein trauriges Bild. Nur einige wenige, nicht sedierende Verbindungen wie Fexofenadin, Loratadin und Cetirizin besitzen noch zu Recht eine Wertschätzung.

So gründlich, wie der Autor die Substanzen und ihre Entstehung bespricht, so „liebervoll“ nimmt er sich auch der Forscher an. In Hunderten von Fußnoten findet man Angaben über Leben und Werkeln der Kollegen, dazu ausgedehnte Biographien von „antihistaminischen Hauptpersonen“. Es ist das Verdienst von Ulrich Meyer, einmal ein Musterbeispiel geschaffen zu haben, aus dem das Verhalten der forschenden Industrie bei der Entwicklung neuer oder analoger Wirkstoffe hervorgeht. Es wäre schön, wenn auch für andere wichtige Arzneimittel-Gruppen vergleichbare Historien vorlägen, die sachlich und neutral belehren würden. Das Buch ist gleichermaßen für Industrie- und für Hochschulforscher empfehlenswert.

*Prof. em. Dr. Heinz Lüllmann,
Kiel*