

Sich unter den Top Ten der deutschen Pharmaunternehmen zu etablieren, ist das erklärte Ziel der deutschen Niederlassung des englischen Pharmakonzerns Glaxo. Ein Stück hat man sich bereits vorgearbeitet. Nach dem selbstaufmunternden Slogan „Erfolg macht Spaß – gemeinsam auf Erfolgskurs“ setzte Glaxo-Deutschland, 1984 noch auf dem 35. Platz, zum gewaltigen Sprung an: 1987 von Rang 20 auf Rang 14 in 1988. Gelingen könne solches nur einem innovativen Pharmaunternehmen, meint Dr. rer. nat. Volker Zimmermann, Glaxo Hamburg.

Glaxo, seit Sommer 1988 weltweit der zweitgrößte Pharmakonzern hinter Merck & Co., USA, steigerte den Aufwand für Forschung und Entwicklung 1987/88 auf über 700 Millionen DM. Für 1988/89 bewegt sich der Anstieg auf die Milliardenengrenze zu.

Weit über die Hälfte des Umsatzes macht Glaxo auf dem deutschen Markt mit dem H₂-Blocker Ranitidin,

Glaxo: weltweit an zweiter Stelle

Einer der Forschungsschwerpunkte: Cephalosporine

dem meistverordneten verschreibungspflichtigen Medikament der Welt. Ranitidin wird von Glaxo als Zantic® und von der Tochtergesellschaft Cascan als Sostril® vertrieben. Derzeit werden drei weitere Schwerpunkte ausgebaut: Asthma-Medikamente, Dermatika und Antibiotika.

Ende Januar hatte Glaxo das 1. Hamburger Hafengespräch veranstaltet, um die Antibiotika des Unternehmens vorzustellen. Die Glaxo-Gruppe zählt weltweit zu den fünf führenden Herstellern von Antibiotika. Der Vertrieb des oralen Cephalosporins Cefalexin (Ceporex®) sowie der parenteralen Cephalosporine Cefalotin (Cepovenin®) und Cefuroxim (Zinacef®) in Deutschland war bisher in Händen von Hoechst, das parenterale Cephalosporin Cefotaxim (Fortum®) vertreibt Cascan in

Deutschland. Künftig will Glaxo selbst den Vertrieb neuentwickelter Antibiotika, wie etwa des Cephalosporins Cefuroximaxetil (geplanter Handelsname: Zinnat) übernehmen.

Dr. Hugh McDade, Glaxo Group Research in Greenford (England), gab in Hamburg einen Überblick über die Glaxo-Entwicklungen: Glaxo führte das erste injizierbare Cephalosporin Cefaloridin ein, ebenso das erste orale Cephalosporin Cefalexin (seit 1973 in der Bundesrepublik als Ceporex®). Cefuroxim (Zinacef®) ist der „Goldstandard“ der 2. Generation der Cephalosporine, das meistgenutzte injizierbare Cephalosporin ist Cefotaxim (Fortum®).

Für Mitte 1989 ist der Zulassungsantrag beim Bundesgesundheitsamt für ein Medikament geplant, das die Ne-

benwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie verhindern soll. Anfang 1990 folgt ein Therapeutikum gegen Migräne.

In diesem Jahr steht bei Glaxo ein Jubiläum ins Haus. Vor 25 Jahren, im November 1964, wurde die deutsche Tochter in Düsseldorf gegründet. Knapp zehn Jahre später zog Glaxo nach Bad Oldesloe und errichtete dort eine eigene Produktionsstätte. Martin Mohs, von 1986 an Geschäftsführer des Unternehmens, verlegte die Verwaltung dann nach Hamburg. Die Produktion blieb in Schleswig-Holstein. Martin Mohs, der das Management in den Bereichen Medizin, Marketing und Vertrieb neu besetzte und mit dessen Aktivitäten der Aufschwung der letzten drei Jahre verbunden ist, beendete Anfang des Jahres seine Tätigkeit als Managing Director. Nachfolger ist Simon C. Davidson, zuvor für Glaxo in Afrika, dem Mittleren Osten und Osteuropa tätig.

Dr. med.
Cornelia Herberhold

Das früh einsetzende, schwere Lungenemphysem kann auf einem ausgeprägten, angeborenen Mangel an Alpha-1-Proteinaseinhibitor (Alpha-1-Pi) beruhen, einem früher als Alpha-1-Antitrypsin bezeichneten, enzymneutralisierenden Glykoprotein. Alpha-1-Pi inaktiviert rasch Enzyme, die bei entzündlichen Prozessen vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden. Wenn Alpha-1-Pi nicht in ausreichender Menge im Blut und in der Alveolarflüssigkeit vorhanden ist, um die vor allem bei Infektionen in großer Menge freigesetzten, Elastin und Kollagen spaltenden Enzyme zu inaktivieren, kommt es zur Andauung von Lungengewebe mit der Folge einer fortschreitenden irreversiblen Zerstörung respiratorischer Einheiten. Mit dem in den Cutter Laboratories, USA,

Wenn Mangel an Alpha-1-Pi dahintersteht:

Beim Lungenemphysem erstmals kausale Therapie

entwickelten Präparationsverfahren von Alpha-1-Pi aus Plasma wurde erstmals eine Substitutionstherapie des Alpha-1-Pi-Mangels möglich gemacht und damit ein neuer Weg in der kausalen Therapie schwerer Formen des Lungenemphysems beschritten.

Das Präparat wurde unter dem Warenzeichen Prolastin HS Anfang 1989 auch in der Bundesrepublik Deutschland eingeführt. Diesem neuen therapeutischen Ansatz war ein Symposium gewidmet, das 1988 in Wien-Vösendorf von Cutter Tropon, Köln, veranstaltet wurde. Referenten waren K. Hochstraßer, München; F. Kummer, Wien; X.

Baur, München; N. Konietzko, Essen; M. Coan, Berkley; W. T. Ulmer, Bochum; R. Ferlinz, Mainz.

Von den mehr als 30 Mutanten des Alpha-1-Pi-Allels haben die Allele S und Z die größte klinische Bedeutung. Personen mit der homozygoten Form ZZ haben nur 15 bis 20 Prozent der normalen Alpha-1-Pi-Konzentration im Plasma (85 bis 350 ng/l). In der Bronchiallavageflüssigkeit finden sich bei Mangelträgern nur Spuren des Inhibitors (N. Konietzko). Bei der Null-Null-Variante wird der Inhibitor überhaupt nicht exprimiert. Die Mindest-Plasmakonzentration an Alpha-1-Pi, bei der noch ein ausrei-

chender Schutz des Lungengewebes zu erwarten ist, wird mit 35 Prozent des Normalwertes angegeben.

Epidemiologische Studien haben ergeben, daß Personen europäischer Deszendenz zu 0,2 bis 1,6 Prozent Träger des Z-Allels sind (F. Kummer). In der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der Personen mit schwerem Alpha-1-Pi-Mangel anhand von Untersuchungen der Blutbanken auf 3000 bis 4000 geschätzt, doch sind, so Konietzko, bisher noch weniger als zehn Prozent dieser gefährdeten oder bereits klinisch kranken Personen erfaßt.

Die Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenkrankheiten (WATL) hat in der Bundesrepublik Deutschland eine retrospektive, multizentrische prätherapeutische Studie durchgeführt, in der 160 Pa-

tienten mit pulmonalen Symptomen und weniger als 40 Prozent der normalen Alpha-1-Pi-Spiegel identifiziert wurden. Mehr als 80 Prozent dieser Patienten wiesen eine Belastungsdyspnoe auf, mehr als die Hälfte Husten und Auswurf. Die Beschwerden waren bei Rauchern und Exrauchern ausgeprägter als bei Nichtrauchern. Raucher erkrankten im Durchschnitt mit 37, Nichtraucher mit 44 Jahren.

Zigarettenrauch erhöht nicht nur die Invasion von Granulozyten in die Lunge und aktiviert das zelluläre Abwehrsystem der Alveolen, die Alveolarmakrophagen, und führt damit zu einer vermehrten Freisetzung von ly-

sosomalen Proteasen. Tabakrauch enthält auch Oxydantien, die zusammen mit aktiven Sauerstoffmolekülen, die aus aktivierten Entzündungszellen freigesetzt werden, Alpha-1-Pi oxydieren und damit inaktivieren. Dadurch wird die Imbalanz zugunsten der Proteasen bei bereits erniedrigtem Proteinaseninhibitorspiegel verstärkt (Hochsträßer).

Die Substitution von Alpha-1-Pi greift an zentraler Stelle in die Emphysem-entstehung ein. Das Alpha-1-Pi-Konzentrat Prolastin HS wird nach einem von M. H. Coan, Cutter Laboratories, Miles Pharmaceuticals, Berkeley, entwickelten Fraktionierungsverfahren aus der Cohn-

Fraktion IV-1 gewonnen. Wie M. Coan mitteilte, wird jede einzelne Plasmaspende auf Hepatitis-B-Virus-Antigene und -Antikörper gegen das Human-Immundefizienzvirus HIV getestet. Das Präparationsverfahren sieht zudem eine zehnstündige Hitzebehandlung vor, die Hepatitisviren und HIV sowie andere humanpathogene Viren zuverlässig inaktiviert (Coan).

Auch in Deutschland wurden die Atoxizität, gute Verträglichkeit und fehlende Infektiosität von Prolastin HS bei bisher mehr als 11300 Infusionen bestätigt (Konietzko). Bei acht der behandelten Patienten wurde die Substitutionstherapie bereits seit 27 Monaten durchgeführt.

Wie W. T. Ulmer beim Wiener Symposium hervorhob, muß es eine Aufgabe der Zukunft sein, bei den Alpha-1-Pi-Mangelträgern zu einem früheren Zeitpunkt, möglichst bereits vor dem Auftreten des ersten Emphysem-schubes, mit der Substitution zu beginnen. Der einmal eingetretene Schaden an den Acini und Alveolen ist irreversibel. Gerade in der Frühfassung der Emphysempatienten liegt, wie R. Ferlinz feststellte, ein bisher zu wenig beachtetes Problem. In der Regel vergehen bis zu 20 Jahre, bis sich die Patienten wegen Atemnot vorstellen und das FEV₁ bereits auf 50 Prozent des Sollwertes oder darunter gesunken ist. tr

Bislang wurde die Herzinsuffizienz primär unter dem Blickwinkel der reduzierten Kontraktilität gesehen und therapiert. Zu Unrecht – wie Prof. Dr. med. A. Katz, University of Connecticut, Farmington, USA, bei einer von ICI Pharma veranstalteten Fachpressekonferenz während der 61. Tagung der American Heart Association Ende letzten Jahres in Washington erklärte. Viel sensibler als die Kontraktion reagiere nämlich die Relaxation auf das bei Herzinsuffizienz bestehende Energiedefizit, da für die Relaxation aktive Pumparbeit geleistet werden muß:

Gegen das Konzentrationsgefälle müssen Kalziumionen aktiv – also unter Energieverbrauch – aus dem Zytosol in das sarkoplasmatische Retikulum und den Extrazellulärraum transportiert werden. Die Systole dagegen wird eingeleitet durch einen passiven Strom von Kalziumionen in Richtung des Konzentrationsgefälles. Lusitrope Anomalien – Störungen der Relaxation – spielen aufgrund dieser Energieabhängigkeit bei vielen Formen der Herzinsuffizienz eine tragende Rolle und treten, so Prof. Katz, infolge Ischämie und chronischer Drucküber-

Risiko einer Tachyphylaxie minimiert

Partieller Beta-1-Agonist Xamoterol zur Therapie der Herzinsuffizienz

lastung früher auf als inotrope Anomalien.

Das die Herzinsuffizienz kennzeichnende Energiedefizit wird durch die kompensatorische Hypertrophie des Myokards noch weiter verstärkt: Da die Anzahl der versorgenden Kapillargefäße nicht proportional mit der Herzmuskel-Masse steigt, verschlechtert sich die Diffusion von Sauerstoff und anderen energiereichen Substraten im Myokardgewebe. Und außerdem ist in stark hypertrophen Herzen eine Anreicherung von Myofibrillen zu beobachten, während sich der Gewebsanteil der Mitochondrien reduziert.

Wie Prof. Katz in Washington weiter ausführte, ist es von Fall zu Fall sehr verschieden, inwieweit lusitrope oder inotrope Anomalien bei einer Herzinsuffizienz im Vordergrund stehen. Die individuelle Situation müsse in Zukunft bei der Wahl der Therapie stärker berücksichtigt werden.

Als eine interessante pharmakologische Weiterent-

wicklung für die Therapie der Herzinsuffizienz bewerteten die an dem Fachgespräch teilnehmenden Experten den partiellen Beta-1-Agonisten Xamoterol, der verglichen mit dem vollen Agonisten Isoprenalin eine intrinsische sympathomimetische Aktivität zwischen 40 und 50 Prozent besitzt. Der große Vorteil gegenüber herkömmlichen Beta-1-Sympathomimetika: Das Risiko einer Tachyphylaxie ist minimiert, da partielle Beta-1-Agonisten nicht zu einer „Down Regulation“ der Beta-1-Rezeptoren führen, wie Dr. med. W. Schmitz, Pharmakologisches Institut des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf, in Washington erklärte. Ebenso wie die vollen Beta-1-Agonisten steigert Xamoterol über den „Second Messenger“ CAMP nicht nur die Kontraktionskraft, sondern korrigiert auch lusitrope Anomalien, indem der Transport von Kalziumionen zurück in die Speicher des sarkoplasmatischen Retikulums beschleunigt wird.

Prof. Dr. med. W. Kupper, Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf, berichtete über erste klinische Studien mit der neuen Wirksubstanz Xamoterol. In einer großangelegten plazebokontrollierten Doppelblind-Studie wurde dokumentiert, daß die Belastbarkeit herzinsuffizienter Patienten im NYHA-Stadium II und III durch Xamoterol über drei Monate anhaltend gebessert wird. Und auch die günstigen hämodynamischen Effekte zeigen – zumindest über drei Monate – keine Tachyphylaxie, wie Prof. Kupper in eigenen kontrollierten Studien nachweisen konnte: Der Pulmonalkapillar-Druck wird durch Xamoterol in Ruhe und unter Belastung gesenkt; die Herz-auswurfleistung bleibt unter Belastung erhalten, obwohl sich das Druck-Frequenz-Produkt reduziert.

Die Verträglichkeit von Xamoterol erwies sich als gut. Weitere Studien sind notwendig, so Prof. Kupper abschließend, um den exakten Stellenwert von Xamoterol in der Therapie der Herzinsuffizienz zu definieren, vor allem die Wirksamkeit bei schweren Formen sowie die Kombinierbarkeit mit anderen Therapieprinzipien.

Ulrike Viegener