



stock.adobe.com/Seventyfour



# Auf der Suche nach Wirkung

 Adrian Ritter

Pflanzen sind seit Jahrhunderten eine wichtige Grundlage für Arzneimittel. Aber wie sucht und findet man pflanzliche Wirkstoffe? Wir haben bei Hochschulen und einem phytotherapeutischen Unternehmen nachgefragt.

Baldrian, Johanniskraut, Hopfen, Pestwurz und Melisse: Rund 30 Pflanzen bilden die Basis, auf der das Phytotherapie-Unternehmen Max Zeller Söhne AG in Romanshorn seine Produkte herstellt. Zur Anwendung kommen dabei vor allem pflanzliche Extrakte – also Wirkstoffgemische. «Ziel ist es, unsere Extrakte laufend zu verbessern», sagt **Dr. Hendrik Bussmann**, Leiter Produktentwicklung bei Zeller. Dies erreiche man unter anderem durch eine gezielte Züchtung von Hochleistungssorten, um das Profil der Inhaltsstoffe zu verbessern und unerwünschte Stoffe zu reduzieren oder zu eliminieren.

«Dass wir Pflanzen, die bisher nicht als Arzneipflanzen verwendet wurden, als Grundlage für ein Produkt nehmen, ist die Ausnahme», sagt Bussmann. Denn dann müsste man zuerst die Inhaltsstoffe charakterisieren und anschließend in präklinischen und klinischen Studien ihre Wirksamkeit, aber auch Verträglichkeit und Toxizität testen: «Der Zulassungsprozess für eine solche «New Herbal Entity» ist sehr aufwendig.» Verwende man hingegen Arzneipflanzen, die in Monographien des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bereits beschrieben sind, sei ein vereinfachter Zulassungsprozess möglich – im Zentrum stehe dabei der Nachweis der Wirksamkeit.

## Von der Wurzel zum Blatt

Den ausführlichen Prozess der Zulassung hat Zeller bei einem Produkt für Heuschnupfen-Geplagte auf sich genommen. Wurde von der Pestwurz historisch nur die Wurzel verwendet, bot sich für eine Neuentwicklung an, die Blätter der Pflanze zu verwenden. Der Vorteil: Die wirksamen Inhaltsstoffe können durch eine von Zeller neu entwickelte Methode effizient und umweltschonend extrahiert werden. Gleichzeitig werden unerwünschte Inhaltsstoffe dabei eliminiert. Da die Blätter der Pestwurz bisher nicht in Monographien beschrieben sind, waren aufwendige Studien nötig. Diese konnten die Wirksamkeit gegen Heuschnupfen nachweisen.

Aufgefallen war den Forschenden bei Zeller auch, dass der Blattextrakt der Pestwurz nicht nur antiallergisch, sondern auch antiviral gegen Erkältungsviren wirkt. Deshalb begann man 2021, den Extrakt auch als mögliches Mittel gegen COVID-19 zu untersuchen. «Dabei zeigte sich

im Zellmodell antivirale Wirksamkeit gegen verschiedene Coronaviren», sagt Bussmann. Die entsprechende Forschung werde fortgesetzt und auf weitere Viren ausgedehnt, die Atemwegsinfektionen verursachen.

## Zwei Wege zum Ziel

«Unser Ansatz ist die sogenannte rationale Phytotherapie, die wir als Teil der Schulmedizin verstehen», sagt Hendrik Bussmann: «Deshalb ist es für uns wichtig, zu verstehen, welche Inhaltsstoffe in einem Extrakt enthalten und welche für die gesundheitliche Wirkung verantwortlich sind.» Neben der Forschung in den eigenen Labors arbeitet Zeller dabei auch mit Universitäten zusammen, die auf Pflanzenforschung spezialisiert sind. Dazu gehört zum Beispiel die Forschungsgruppe Pharmazeutische Biologie von Professor **Robin Teufel** an der Universität Basel. Sie untersucht immer wieder im Auftrag von phytotherapeutischen Unternehmen oder im Rahmen eigener Forschungsprojekte Extrakte auf ihre Inhaltsstoffe und Wirkmechanismen. Diese sogenannte Naturstoffforschung dient den beiden grundsätzlichen Wegen, wie Pflanzen für unsere Gesundheit genutzt werden können: entweder wie im Falle von Zeller als Extrakte mit ihren Wirkstoffgemischen oder indem man einzelne, als wirksam identifizierte Inhaltsstoffe aus einem Extrakt separiert und diese als Reinstoffe etwa in Tablettenform verwendet. «Beide Wege haben ihre Berechtigung sowie Vor- und Nachteile», sagt Robin Teufel: «Wirkstoffgemische können sinnvoll sein, weil gewisse Wirkstoffe erst im Zusammenspiel aller Bestandteile eines Extrakts ihre volle Wirkung entfalten. Umgekehrt lassen sich Reinstoffe präziser und höher dosieren. Zudem sind gewisse pflanzliche Stoffe toxisch und dürfen nur als Einzelwirkstoff verwendet werden. Dies ist etwa bei einem Krebsmedikament der Fall, das aus dem Gift der Eibe gewonnen wird.»

## Bibliothek mit 3000 Extrakten

Das Team von Robin Teufel verfügt über eine Bibliothek mit rund 3000 Extrakten von 700 Pflanzen. Extrakte derselben Pflanze haben bisweilen eine ganz unterschiedliche Zusammensetzung, je

nachdem, ob sie etwa aus den Sprossen, Blättern, Blüten oder Wurzeln gewonnen werden. Ziel der Basler Forschenden ist es, in ihrer Bibliothek eine breite Artenvielfalt abzubilden. «Denn es lässt sich nicht vorhersagen, welche Pflanzen besonderes Potenzial haben für Arzneistoffe», so Teufel.

Bei der Suche nach wertvollen Wirkstoffen ist neben analytischen Labormethoden auch tradiertes, ethnobotanisches Wissen wichtig – also mündlich überliefertes Wissen über Pflanzen, die vom Menschen als Nutz- oder Arzneipflanze verwendet wurden. Dazu gehören bisweilen auch Quellen, die bis ins Mittelalter zurückgehen. Bei den analytischen Methoden hat es grosse Fortschritte in der Technologie gegeben. So gehören heute unter anderem spezielle Verfahren der Bildgebung, Molekularbiologie und Genetik zum Standard in der Pflanzenforschung. Mal startet die Suche nach Wirkstoffen bei einer interessanten Pflanze, mal gehen die Forschenden von einer Krankheit aus. «Wir suchen vor allem Wirkstoffe für Krankheiten, die bisher nicht gut behandelt werden können oder bei denen Resistenzen gegen bestehende Therapien auftreten», so Teufel. Zu den aktuellen Forschungsschwerpunkten seiner Gruppe gehört Hautkrebs.

## Von der Pflanze zum Wirkstoff

Nach pflanzlichen Wirkstoffen, die für die Gesundheit genutzt werden können, sucht auch die Fachgruppe «Naturstoffchemie und Phytopharmazie» der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Wädenswil. Biotechnologin **Dr. Evelyn Wolfram** erläutert die Vorgehensweise: Nachdem man ein Extrakt einer Pflanze gewonnen hat, beginnt das Screening auf dessen Wirksamkeit. Dazu wird das Extrakt unter anderem an Zellkulturen getestet, in denen sich Krankheitserreger befinden. So ergeben sich erste Hinweise, ob ein Extrakt gegen diese Erreger wirksam ist, indem diese absterben oder gehemmt werden. Dann beginnt die Analytik, um herauszufinden, welche Stoffe innerhalb des Extrakts diese Wirkung haben. Dazu wird das Extrakt zuerst in Stoffgruppen aufgetrennt und im Screening mit Erregerkulturen getestet. Anschliessend wird die Stoffgruppe chemisch in ihre einzelnen Inhaltsstoffe aufgetrennt und wiederum getestet – bis der wirksame Inhaltsstoff gefunden ist. «Dabei zeigt sich oft, dass

nicht ein einzelnes Molekül, sondern mehrere Substanzen gleichzeitig an verschiedenen Orten im Körper wirksam sind», so Wolfram.

«Dabei gehört es auch zu den Aufgaben der Wissenschaft, aufzuzeigen, wann ein Extrakt und wann ein Einzelwirkstoff die richtige Lösung ist», so Wolfram. Im besten Fall gelingt es dank modernen Technologien sogar, genau zu bestimmen, an welchen Rezeptoren im Körper oder bei einem Erreger ein Wirkstoff andockt. Das wäre die Basis für zielgerichtete Therapien im Sinne der rationalen Phytotherapie.

## Anbauflächen werden rar

Auch in Wädenswil verfolgt man beide Ansätze: Mal geht man bei der Suche von einer Pflanze aus, mal von einer Krankheit. Derzeit beschäftigt sich die Gruppe unter anderem mit COVID-19 und andere Infektionskrankheiten sowie

## Zuverlässiger und giftfreier Zeckenschutz?



### Homöopathie hilft Ihrem Haustier.

Fragen Sie Ihren Tierarzt, Ihre Apotheke oder Drogerie.



HERBAMED AG | 9055 Bühler | Switzerland | [www.herbamed.ch](http://www.herbamed.ch)

Wirkstoffen gegen antibiotikaresistente Bakterien und gewisse Tropenkrankheiten. «Wenn wir von einer interessanten Pflanze ausgehen, müssen wir immer von Anfang an auch an eine wichtige wirtschaftliche Frage denken: Wie gut lässt sich diese Pflanze anbauen?», so Wolfram. Denn Anbauflächen sind weltweit je länger, je mehr beschränkt – nicht zuletzt aufgrund des Klimawandels. Gleichzeitig ist auch die Wildsammlung von Pflanzen angesichts der schwindenden Biodiversität nur beschränkt möglich.

## Wirkstoffe aus dem Labor

Umso interessanter wird die Idee, pflanzliche Wirkstoffe mittels industrieller Biotechnologie zu produzieren. «Es gibt derzeit rasante Fortschritte auf dem Gebiet der pflanzlichen Biotechnologie. In naher Zukunft könnten somit vermehrt komplexe Wirkstoffe auf diese Weise produziert und sogar verändert werden. Dadurch könnte beispielsweise die Bindung an Rezeptoren und somit die Wirksamkeit im menschlichen Körper gezielt verbessert werden», sagt Robin Teufel. Er ist überzeugt, dass die pflanzliche Biotechnologie in Zukunft in der pharmazeutischen Industrie weiter an Bedeutung gewinnen wird. In der Vergangenheit allerdings hätten die Pharmafirmen ihren Fokus eher von Naturstoffen hin zu synthetischen Verbindungen verlagert. Dies unter anderem, weil synthetische Verbindungen leichter zu bearbeiten seien als pflanzliche Wirkstoffe. «Die Ergebnisse waren allerdings eher enttäuschend. Die chemische Vielfalt ist wesentlich geringer als diejenige von Naturstoffen. Naturstoffe wurden durch sehr lange Evolutionsprozesse ausgewählt. Und zwar, weil sie bestimmten Pflanzen in der Entwicklung des Lebens einen Vorteil gebracht haben – etwa indem sie antimikrobiell wirken. Die Evolution sorgt somit bei Naturstoffen für einen Vorsprung, was ihre Wirksamkeit angeht», sagt Teufel.

Der vermehrte Blick in die Küche der Natur könnte sich also auch für die Pharmaindustrie lohnen. Allerdings, so gibt Evelyn Wolfram zu bedenken, gilt es dabei zu beachten, dass sich bei der Zucht im Labor die Zusammensetzung der Wirkstoffe einer Pflanze ändern kann. «In einer Laborkultur kann es für eine Pflanze überflüssig werden, bestimmte Abwehrstoffe gegen Feinde

zu produzieren. Aber genau diese sind vielleicht als Wirkstoffe für eine Therapie interessant», so Wolfram.

## Innovation mit Grenzen

Trotz der bedrohten Biodiversität ist klar: Bis heute wird nur ein kleiner Teil der enormen Vielfalt an Pflanzen und Naturstoffen für medizinische Zwecke genutzt. Der Innovation sind vor allem aus Ressourcengründen Grenzen gesetzt. «Die vielleicht gängige Vorstellung, eine neu entdeckte Pflanze aus dem Urwald Brasiliens phytotherapeutisch zu nutzen, ist der Ausnahmefall», sagt Hendrik Bussman von Zeller: «Die Forschung und Zulassung von Phytopharmaka aus bisher nicht verwendeten Pflanzen ist ein enormer Kraftakt und ein grosses finanzielles Risiko.»

Zudem setzen internationale Verträge wie die Biodiversitätskonvention solchen Vorhaben heute Grenzen. So dient insbesondere das Nagoya-Protokoll dazu, dass die Vorteile aus der Nutzung der genetischen Ressourcen gerecht aufgeteilt werden – etwa in Bezug auf indigene Gemeinschaften.

Die Pflanzenbibliothek etwa an der Universität Basel beliebig zu vergrössern, ist aber nicht nur deshalb unrealistisch. «Wir könnten gar nicht alles auf Wirksamkeit untersuchen, unter anderem aus Kosten- und Kapazitätsgründen. Insgesamt wird man es in den nächsten Jahrzehnten auch nicht annähernd schaffen, die ganze Vielfalt der Wirkstoffe der Natur zu beschreiben», so Teufel. Allerdings gibt es Bestrebungen, die Suche zu systematisieren. Dabei geht etwa das deutsche Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle neue Wege.<sup>1</sup> Die Forschenden haben auf der indonesischen Insel Java rund 7500 Pflanzenarten erfasst und auf Wirkstoffe insbesondere gegen Infektionen untersucht. Dazu führten die Forschenden die Informationen zur Genetik und zum Stoffwechsel jeder Pflanze in einer Datenbank zusammen. Dabei zeigte sich: Interessante Wirkstoffe kommen in bestimmten Pflanzenfamilien gehäuft vor. Aufgrund von deren Verteilung konnten die Forschenden die wirkstoffreichsten Regionen der Insel eingrenzen. So kann die Suche nach pflanzlichen Wirkstoffen vereinfacht werden. Eine aufwendige, ressourcenintensive Aufgabe bleibt sie trotzdem. Aber eine mit Potenzial, wie der Blick in die Medizingeschichte zeigt. ■

Quelle:

<sup>1</sup> Universität Leipzig: Grosse Artenvielfalt – viele Heilpflanzen. Accessed February 1, 2024. <https://www.uni-leipzig.de/newsdetail/artikel/grosse-artenvielfalt-viele-heilpflanzen-2020-05-12-1>

# Die stille Pandemie

Antibiotikaresistenzen sind auf dem Vormarsch. Neben dem massvollen Einsatz bisheriger Antibiotika ist auch die Suche nach neuen Wirkstoffen wichtig. Dazu braucht es passende Rahmenbedingungen, damit neue Ansätze bis zur Marktreife gelangen.

 Adrian Ritter

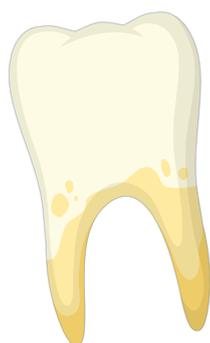
Die Rede ist von einer «stillen Pandemie»: Gemäss der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind zunehmend mehr bakterielle Infektionen schwieriger oder gar unmöglich zu behandeln.<sup>1</sup> Lungenentzündungen, Blutvergiftungen und andere Erkrankungen können so erneut zu einer tödlichen Bedrohung werden. Geschätzt sterben inzwischen weltweit jährlich rund 1,3 Millionen Menschen aufgrund von Antibiotikaresistenzen<sup>1</sup> – allein in der Schweiz sind es fast 300.<sup>2</sup> Neben dem massvollen Einsatz von Antibiotika und dem Monitoring von Resistenzen braucht es auch die Suche nach neuen Antibiotika. «Wir werden immer wieder neue Wirkstoffe benötigen, denn Resistenzen sind natürlich und treten bei jedem Wirkstoff irgendwann auf», sagt **Markus Seeger**, Professor für Medizinische Mikrobiologie an der Universität Zürich. Er war am Nationalen Forschungsprogramm (NFP) 72 «Antimikrobielle Resistenz» beteiligt.<sup>3</sup> Im Rahmen dieses Ende

2022 abgeschlossenen Programms haben Forschende eine Reihe neuer antibiotischer Wirkstoffe entdeckt und neue Methoden für die systematische Suche danach etabliert. Die Suche findet dabei hauptsächlich in vier Bereichen statt:<sup>3</sup>

- Bestehende und neu entdeckte Wirkstoffe verbessern – etwa hinsichtlich der Wirksamkeit oder Nebenwirkungen.
- «Genome-Mining» in der Natur: Hierbei wird das Genom von Mikroorganismen aus unterschiedlichen Lebensräumen sequenziert, um abzuschätzen, ob sie bisher unbekannte antibiotische Substanzen produzieren können.
- Neue, künstliche Moleküle im «chemical space» herstellen: Dabei werden alle theoretisch möglichen Verbindungen – mithilfe von künstlicher Intelligenz – betrachtet und vielversprechende Substanzen synthetisch hergestellt.
- Alternative Ansätze: Hierzu zählen unter anderem Bakteriophagen, Raubbak-



## Back to the future



Zum Glück haben die Neandertaler keine Zahnseide benutzt. So konnte sich Zahnstein ansammeln, der heute wertvoll ist für die Wissenschaft. Zum Beispiel für die Paläobiotechnologie. An dieser Schnittstelle sind in Deutschland die Archäogenetikerin **Christina Warinner** (Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie) und der Chemiker **Pierre Stallforth** (Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie) tätig. Sie suchen im Zahnstein aus der Steinzeit nach DNA-Schnipseln von Bakterien, die antimikrobielle Wirkstoffe produzieren konnten. Mithilfe von Bioinformatik wollen die Forschenden dieses Erbgut rekonstruieren und anschliessend im Labor in heutige Bakterien einbauen. Mit dem Resultat, dass heutige Bakterien antibiotische Wirkstoffe aus der Vergangenheit produzieren. Damit sollen Bakterien überrascht und bekämpft werden, die gegen herkömmliche Antibiotika resistent sind. Dass das Prinzip funktioniert, konnte das Team bereits nachweisen.<sup>5</sup>



terien, Antikörper, Immunmodulatoren und Mikrobiom-basierte Therapien wie Probiotika. Diese Ansätze setzen neben dem Angriff auf die Bakterien oft auch darauf, das menschliche Immunsystem zu stärken.

### Aufwind für die Phagen

Am Universitätsspital Genf<sup>6</sup> wurden kürzlich erstmals Bakteriophagen eingesetzt, um einen Patienten zu behandeln, der an einer chronischen Lungeninfektion litt, ausgelöst durch antibiotikaresistente Bakterien. Der 41-Jährige war zuvor sechs Monate im Spital intravenös mit Antibiotika therapiert worden – ohne dass sich sein Zustand verbessert hatte. Die erfolgreiche experimentelle Phagenbehandlung erfolgte im Rahmen einer Sonderbewilligung. Bakteriophagen sind Viren, welche Bakterien befallen und das Bakterium als

Wirt nutzen, um sich zu vermehren. Bei der Freisetzung der Phagen wird die Zellwand der Bakterien zerstört und damit abgetötet. Weltweit wird ihr Einsatz seit einigen Jahren verstärkt thematisiert. In den westlichen Industrieländern sind bislang keine Phagenpräparate als Medikamente zugelassen, wie das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag in einem neuen Bericht<sup>7</sup> schreibt. Um das Potenzial der Phagentherapie besser zu nutzen, brauche es mehr Flexibilität bei den rechtlichen Rahmenbedingungen, eine umfassendere Förderung entsprechender Forschung und wirtschaftliche Anreizstrukturen.

### Risikoreiche Innovationen

«Besonders wichtig sind Medikamente, die auf gänzlich neuen Wirkmechanismen beruhen», sagt Markus Seeger. Allerdings

sieht die Realität anders aus. **PD Dr. med. Anna Conen**, Infektiologin am Kantonsspital Aarau und Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, sagt im Namen der Fachgesellschaft: «Echte Innovationen im Sinne von neuen Therapieansätzen oder neuen Antibiotika sind leider sehr selten.» Das hat seine Gründe, ist Seeger überzeugt: «Die Zulassung für neue Moleküle ist heute viel aufwendiger und teurer als früher.» In den nächsten fünf bis zehn Jahren werde deshalb der Grossteil der Innovationen aus Verbesserungen bestehender Antibiotika resultieren. Denn dabei sei das Risiko eines Scheiterns in der Schlussphase am geringsten. Auf längere Sicht sieht er auch für andere Ansätze Erfolgspotenzial. «Damit wir baldmöglichst neue Antibiotika haben, braucht es jeden Ansatz – Bestehendes verbessern und Neues entdecken», sagt Markus Seeger.

Fund<sup>4</sup> mit einer Milliarde Dollar geäufnet. Ziel ist es, damit insbesondere kleine Biotechunternehmen zu unterstützen und bis 2030 zwei bis vier neue Antibiotika auf den Markt zu bringen. Auch das Schweizer Start-up BioVersys wird dabei unterstützt. Aber es braucht noch grössere Anstrengungen, ist Markus Seeger überzeugt: «Schlussendlich wird es teurer werden, wenn wir nicht genug tun. Wir müssen jetzt die Weichen stellen.» Denn eine schnelle Lösung wie bei den Impfstoffen gegen COVID-19 werde es nicht geben: «Das Problem der Antibiotikaresistenzen ist sehr viel komplexer. Wir haben es hier nicht mit einem einzigen Virus, sondern mit bis zu 40 verschiedenen Erregern zu tun.» Seeger ist überzeugt: «Wir werden es schaffen. Aber es braucht Zeit. Bis es so weit ist, wird sich die Situation leider erst noch weiter verschlimmern.» ■

## Die Anreize fehlen

Ob neue Wirkstoffe tatsächlich den Weg zu den Patientinnen und Patienten finden, darüber entscheiden auch wirtschaftliche Aspekte. Die Preise für Antibiotika sind heute so tief, dass für die Entwicklung neuer Wirkstoffe für pharmazeutische Unternehmen kein Anreiz besteht. Aber es gibt neue Ansätze, was die Finanzierung anbelangt. So haben mehr als 20 Pharmafirmen den neu geschaffenen AMR Action

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie hier:



## Antibiotika auf pflanzlicher Basis

Ein grosser Teil der heute verfügbaren Antibiotika hat seinen Ursprung in Substanzen, die von Mikroorganismen wie Pilzen und Bakterien hergestellt werden – bekanntestes Beispiel ist das Penicillin. Auch zahlreiche Pflanzen enthalten antimikrobielle Wirkstoffe, mit denen sie sich etwa gegen Krankheitserreger verteidigen. Bekannt ist das unter anderem von Knoblauch, Salbei, Ingwer und Kurkuma. «Medizinisch werden antibiotisch wirkende Pflanzenstoffe bisher etwa in Gelen und Salben zur Förderung der Wundheilung genutzt», sagt **Dr. Evelyn Wolfram** von der Fachgruppe Naturstoffchemie und Phytopharmazie der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften. Zudem laufen gemäss Wolfram interessante Studien mit lokal antibiotisch wirkenden pflanzlichen Substanzen bei Halsinfektionen.<sup>8</sup> «Ein Vorteil pflanzlicher Wirkstoffe ist, dass sie oft nicht nur gegen Bakterien, sondern auch antiviral wirken», so Wolfram. Insbesondere als Wirkstoffgemische bestehe zudem eine geringere Gefahr der Resistenzbildung als bei herkömmlichen Antibiotika, die nur aus einem Molekül bestehen. «Insofern wäre weitere Forschung in diesem Bereich wünschenswert», sagt Wolfram. Eine weitere Möglichkeit sei es, pflanzliche antibiotische Stoffe präventiv einzusetzen, um die Selbstheilung komplementär zu unterstützen und eine spätere Einnahme herkömmlicher Antibiotika wenn möglich zu verhindern.

