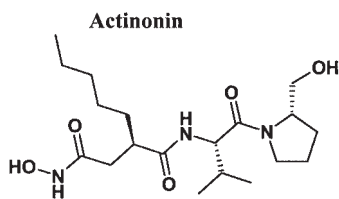


Pharmazeutische Chemie

Ein Antibiotikum, das auch Krebszellen hemmt

Das Antibiotikum *Actinonin* hemmt nicht nur das Wachstum von Bakterien, sondern auch das von Krebszellen. Dabei blockiert der Wirkstoff die Peptid-Deformylase, die initial formylierte Methioninreste am N-Terminus von Proteinen in das freie Methionin überführt. Dies erklärt die Schlüsselrolle des Enzyms für den korrekten Aufbau von Eiweißmolekülen. Bislang wurde vermutet, dass dieses Enzym nur im Stoffwechsel von Bakterien unverzichtbar sei. Amerikanische Wissenschaftler haben jedoch festgestellt, dass es auch in Mitochondrien von Säugern und in Tumorzellen besonders aktiv ist (*J. Clin. Invest.* **2004**, 114, 1107). Da sich Krebszellen ständig teilen und auch eine Vielzahl unterschiedlichster Proteine synthetisieren müssen, sind sie ein gutes Angriffsziel für Hemmstoffe der Peptid-Deformylase. Diese Hypothese konnte im Labor bestätigt werden. Durch Actinonin konnte das Wachstum von 16 humanen Krebszell-Linien zum Stillstand gebracht werden. Auch in Mäusen, bei denen künst-



lich Lungen- und Prostatakrebs ausgelöst wurde, verhinderte das Antibiotikum die Tumorbildung nach parenteraler und peroraler Applikation, ohne schädliche Wirkungen auf gesundes Körpergewebe auszustrahlen.

Klaus-Jürgen Schleifer

Klinische Pharmazie

Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

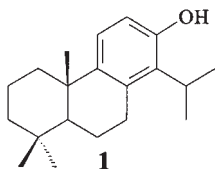
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind häufig ein Grund für Krankenhauseinweisungen. Sie entstehen vor allem durch fehlerhafte Dosierung, nicht oder aber nur unzureichend überprüfte Wechselwirkungsprofile. Daten aus den USA legen nahe, dass etwa 140.000 Todesfälle durch Arzneimittel per anno hervorgerufen werden. Die Kosten, die von Arzneimitteln hervorgerufene Morbidität und Letalität entstehen, werden in den USA auf jährlich 80 – 130 Mrd. US\$ geschätzt. Eine kürzlich in Großbritannien an zwei großen Allgemeinkrankenhäusern durchgeführte Studie zeigte, dass 6,5% der Einweisungen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückgingen. Die dadurch entstandenen Kosten wurden mit ca. 700 Mio. Euro beziffert, die Letalität lag bei 0,15% (1). Dabei waren niedrig dosierte Acetylsalicylsäure, NSAR, Diuretika und Warfarin am häufigsten Ursache der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Daten dieser Art lassen sich in zahlreichen Ländern finden. In Norwegen beispielsweise wurde prospektiv untersucht, wie viele Todesfälle durch Nebenwirkungen und Interaktionen in einem Krankenhaus zu beklagen sind. Die Autoren fanden heraus, dass an 18,1% der Todesfälle Medikamente ursächlich beteiligt waren. In etwa der Hälfte der Fälle wurden Fehler in der Wahl, Verabreichung oder Dosis der Medikamente festgestellt (2).

(1) Pirmohamed M., James S., Meakin S., et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* (2004); 329: 15-19.

(2) Ebbesen J., Buajordet I., Erikssen J., et al.: Drug-related death in a department of internal medicine. *Arch Int Med* (2001); 161: 2317-23.
Ch. Franken

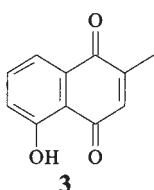
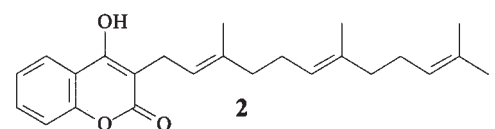
Pharmazeutische Biologie

Pflanzeninhaltsstoffe verstärken die Wirkung von Isoniazid



Die antibakteriellen Aktivitäten verschiedener Pflanzeninhaltsstoffe wie z.B. des Totarols (**1**) aus *Juniperus procera* (Cupressaceae), dem Afrikanischen Wacholder, des Ferulenols (**2**) aus *Ferula communis*, dem Riesen-Fenchel, sowie des Plumbagins (**3**) aus dem Ceylon-Bleiwurz (*Plumbago zeylanica*, Plumbaginaceae) wurden bereits Mitte der 90er Jahre von Mossa und Muhammad publiziert (siehe Literatur in [1]).

Obwohl antibakteriell wirksam, kamen die isolierten Verbindungen aufgrund der zu geringen MHK-Werte nicht für den klinischen Einsatz in Frage. In der jetzt publizierten Arbeit wurden die interessantesten der damals isolierten Verbindungen in Kombination mit handelsüblichen Antibiotika wie Isoniazid und Streptomycin auf eventuell vorhandene synergistische Effekte untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass alle drei Verbindungen die Wirkung des Isoniazids gegenüber verschiedenen Testkeimen der Gattung *Mykobakterium* um das 3- (Verb. **2** und **3**) bzw. 4-Fache (Verb. **1**) steigern konnten, obwohl sie weit unterhalb (50 %) der jeweils eigenen minimalen Hemmkonzentration (MHK) zugesetzt wurden. Der Zusatz der drei Verbindungen zu einer Streptomycinlösung zeigte im Falle von **1** und **3** nur eine geringe Beeinflussung der Wirkung des Antibiotikums, während der Zusatz von **2** zu keiner Veränderung führte. Auch gegenüber Amikacin konnte keine Beeinflussung der Wirkung beobachtet werden. Der Zusatz von Isoniazid (50 % der MHK) zu den Lösungen von **1**, **2** und **3** führte zu einer Verdreifachung der Wirkung aller drei Verbindungen. Es konnte somit ein deutlicher Synergismus zwischen Isoniazid und allen drei Verbindungen nachgewiesen werden, während Aminoglykosidantibiotika unbeeinflusst blieben.



1 Mossa, J.S. et al. (2004) *Phytother. Res.* **18**, 934-937.

C.M. Paßreiter