

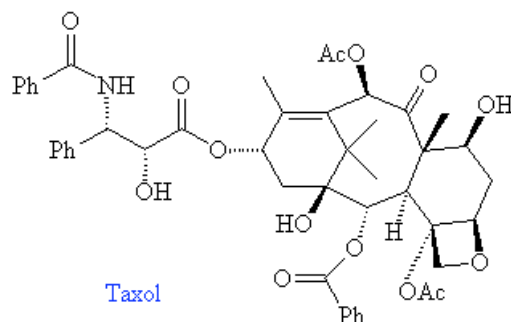
Herausgeber
Schweizerische Arbeitsgruppe Gentechnologie SAG

Unterstützt von
Aerztinnen und Aerzte für Tierschutz in der Medizin
zürcher tierschutz
Schweizerischer Verband für natürliches Heilen SVNH

Es ist doch ein Kraut gewachsen

Naturstoffe, synthetische Arzneimittel und
Gentech-Medikamente im Vergleich

Benno Vogel



Oktober 1997

Schweizerische Arbeitsgruppe Gentechnologie SAG

Postfach 1168
8032 Zürich
Telefon 01-262 25 63
Telefax 01-262 25 70
E-mail gentechsag@access.ch

zürcher tierschutz

Geschäftsstelle und Tierheim
Zürichbergstrasse 262
Postfach
8044 Zürich
Telefon 01-261 97 14
Telefax 01-261 04 85

Aerztinnen und Aerzte für Tierschutz in der Medizin

Postfach 66
8053 Zürich
Telefon 01-380 08 31
Telefax 01-422 80 10

Schweizerischer Verband für natürliches Heilen SVNH

Postfach
3004 Bern
Telefon 031-302 44 40

zyPRESSE

Benno Vogel
Zypressenstrasse 76
8004 Zürich
Telefon 01-241 84 36
Telefax 01-291 33 05
E-mail desmodus@swix.ch

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	2
2. NEUE CHEMISCH-SYNTHETISCHE ARZNEIMITTEL	4
2.1 EIN DURCHBRUCH IN DER AIDS-THERAPIE?	5
2.2 NEUE ALZHEIMER-MEDIKAMENTE	5
2.3 EIN NEUROPROTEKTIVUM GEGEN DIE AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE	6
2.4 ANGIOTENSIN II-REZEPTOREN-ANTAGONISTEN	6
3. NATURSTOFFE UND IHRE DERIVATE	7
3.1 »DIE MILCH DES ALTERS«	8
3.2 LOVASTATINDERIVATE ZUR BEHANDLUNG DER ATHEROSKLEROSE	8
3.3 ANTIBIOTIKA	10
3.4 EIN GESCHENK AUS EINEM SCHLANGENGIFT	10
3.5 IMMUNSUPPRESSIVA	11
4. NATURSTOFFE IN DER KREBSTHERAPIE	11
4.1 CAMPTOTHECIN-DERIVATE	12
4.2 TAXANE	13
4.3 VINCA-ALKALOIDE	15
4.4 PODOPHYLLOTOXIN-DERIVATE	15
5. AUSBLICK	17
5.1 DER KORB IST VOLL – NATURSTOFFE IN DER PIPELINE	17
5.1.1 VON MEERSCHWÄMMEN UND MYXOBAKTERIEN	20
5.1.2 BETULINSÄURE	20
5.1.3 ‚IT’S TEA TIME‘ – CHEMOPRÄVENTION MIT NATURSTOFFEN	22
5.1.4 HYPERZIN A	22
5.1.5 PHYSOSTIGMIN UND GALANTHAMIN	22
5.1.6 EIN FOSSIL GEGEN DAS VERGESSEN?	23
5.1.7 ‚MAGISCHE ESSENZEN‘ GEGEN AIDS	23
5.2 ROBOTER IM VIRTUELLEN REGENWALD	25
6. REKOMBINANTE ARZNEISTOFFE	26
6.1 KONKURRENZ FÜR INTERFERON? 1. TEIL	26
6.2 KONKURRENZ FÜR INTERFERON? 2. TEIL	28
6.3 VORBEI IST DER JUBEL – INTERFERON-ALPHA IN DER KREBSTHERAPIE	28
6.4 GEBISSEN VON EINER SCHLANGE – DAS REOPRO	29
6.5 WIE DEN ÜBERSCHUSS VERWERTEN? – SOMATOTROPIN	29
6.6 GENTECHNISCHE ADJUVANTIEN	30
6.7 GENERELLE IMPFUNG IM KINDESALTER? – DER HEPATITIS B-IMPfstOFF	30
6.8 HUMANINSULIN	30
7. DAS WISSEN VON DEN GENEN	32
8. LITERATUR	35
9. ANHANG	40
9.1 BÜCHER ZUM THEMA	40
9.2 INTERNETADRESSEN	42

1. Einleitung

»Wir haben den Krieg gegen die Armut erlebt, den ‚Krieg gegen die Drogen‘, schliesslich den Krieg gegen einzelne Krankheiten wie etwa den Krebs. Der Missbrauch der Kriegsmetaphorik ist in der kapitalistischen Gesellschaft vermutlich unvermeidlich – einer Gesellschaft, in der die Berufung auf ethische Grundsätze immer seltener und immer ungläubwürdiger wird und in der es als dumm gilt, das eigene Handeln nicht dem Kalkül des Eigennutzes und der Rentabilität zu unterwerfen. Das Kriegsführen gehört zu den wenigen Tätigkeiten, bei denen die Menschen von ihrer üblichen ‚realistischen‘ Denkweise ablassen dürfen, d.h. Kosten und praktische Ergebnisse ihres Handelns nicht gegeneinander abzuwägen brauchen. Im totalen Krieg ist auch der Aufwand total und alles andere als ökonomisch – gilt doch der Krieg als Notfall, in dem kein Opfer zu gross ist.« (Sontag 1989).

Nächstes Jahr werden die Schweizer StimmbürgerInnen über die Gen-Schutz-Initiative abstimmen. Die Vorlage setzt der Gentechnologie klare ökologische, ethische und wirtschaftliche Grenzen und ermöglicht damit einen sinnvollen Umgang mit dieser Technologie. Gewohnt, selbst über ethische Leitplanken zu entscheiden und selbst zu bestimmen, welcher Fortschritt in die Gesellschaft freigesetzt wird, sieht die Pharmaindustrie ihre Pfründe gefährdet. In den Köpfen der WissenschaftlerInnen gerät der Elfenbeinturm ins Wanken. Um die Initiative zu Fall zu bringen, bedienen sich die Gentech-BefürworterInnen unverwunden einer archaischen Kriegsmetaphorik. Wer für die Vorlage eintritt, werfe »Wissenschaft und Medizin im Kampf gegen Aids zurück«, heisst es zum Beispiel in einem Inserat des forumGen. Die einzige Hoffnung, den ‚Feldzug‘ gegen Alzheimer, Krebs, Multiple Sklerose oder Aids zu gewinnen, liegt in der uneingeschränkten Anwendung der Gentechnologie: Nur so und nicht anders, lautet die Botschaft der Gentech-PropagandistInnen, lassen sich Fortschritte in der Medizin erzielen. Indem Krankheiten zu Feindbildern gemacht werden, rechtfertigt sich der totale Einsatz der Gentechnologie von selbst. Diese Argumentationsstruktur verhindert nicht nur eine differenzierte Betrachtungsweise der Gentechnologie, die auch ethische, gesellschaftliche und ökonomische Aspekte miteinbezieht, sie zentriert zudem den Blick auf die molekularbiologisch-orientierte Medizin und lässt Alternativen aussen vor.

Um den Erfolgskurs der Gentech-Forschung zu unterstreichen, zitieren die Gentech-BefürworterInnen die rekombinanten Medikamente ins Scheinwerferlicht. Hier setzt der vorliegende Text ein. Anhand einer Übersicht des Schweizer Arzneimittelmarkts wird gezeigt, dass die einseitige Hervorhebung der Gentech-Medikamente nicht gerechtfertigt ist. Die rekombinanten Arzneien, die den PatientInnen bei einer Annahme der Gen-Schutz-Initiative weiterhin zur Verfügung stehen, sind in einigen Fällen durchaus von therapeutischem Wert. Im Ganzen gesehen ist ihre Bedeutung aber eine relative. Gemessen an den hochgesteckten Verheissungen, nimmt sich der »Siegesszug gentechnischer Medikamente« (Gwinner & Ryser 1995) geradezu bescheiden aus.

Es ist doch ein Kraut gewachsen

Die einseitige Betonung der Gentech-Medikamente lässt vergessen, dass weiterhin neue chemisch-synthetische Arzneien entwickelt, Naturstoffe mit therapeutischem Potential entdeckt und Phytotherapeutika wissenschaftlich überprüft werden.

Das erste Kapitel zeigt anhand einiger Beispiele, dass die Formen klassischer Synthesen weiterhin eine wichtige Rolle spielen und weitaus den grössten Teil der neu entwickelten Medikamente ausmachen. Naturstoffe und –derivate sind das Thema des zweiten Kapitels. Soweit die Überlieferung reicht, spielen Therapeutika aus der Natur eine dominante Rolle bei der Behandlung menschlicher Erkrankungen. Verschiedene Heilkunden haben das über Jahrtausende empirisch gesammelte Wissen über die therapeutischen Wirkungen von Pflanzen zusammengetragen und bewahrt. Viele unserer modernen Medikamente enthalten aktive Komponenten, die aus Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen isoliert wurden. Besonders in der Behandlung von Krebs nehmen Naturstoffe und –derivate eine wichtige Stellung ein, wie im dritten Kapitel dargestellt wird. Nicht zuletzt aufgrund der Erfolge in der Krebstherapie erlebt die Suche nach therapeutisch wirksamen Naturstoffen zur Zeit eine Renaissance. Auf ihrer Suche haben WissenschaftlerInnen denn auch bereits eine Vielzahl vielversprechender Substanzen entdeckt. Das vierte Kapitel listet einige dieser Highlights auf. In einem weiteren Kapitel wird die Aufmerksamkeit den rekombinanten Arzneimitteln geschenkt.

Weltweit stösst die Therapie mit Phytopharmaka bei PatientInnen und TherapeutInnen auf steigendes Interesse. Dass der vorliegende Text diesen Pflanzenpräparaten zu wenig Beachtung schenkt, soll nicht über deren Bedeutung hinwegtäuschen. Phytopharmaka, die aus einem Gemisch aus Substanzen bestehen, wirken langsam und meist nebenwirkungsarm. Die Monosubstanzen der Akutmedizin können sie nicht ersetzen. Bei bestimmten chronischen Erkrankungen bieten sich die Phytopharmaka aber als Lösung oder Zwischenlösung an.

Die Unterscheidung zwischen chemisch-synthetischen Substanzen und Naturstoffen fällt nicht immer leicht. Schliesslich sind auch pflanzliche oder tierische Substanzen chemischer Natur. Die meisten in diesem Text erwähnten Naturstoffe und –derivate werden denn auch synthetisch oder halbsynthetisch hergestellt. Wichtig ist, dass Naturstoffe in der Mitwelt entdeckt, die chemisch-synthetischen Substanzen jedoch im Labor erfunden werden.

2. Neue chemisch-synthetische Arzneimittel

Über 500 neue Wirksubstanzen haben die Pharmafirmen zwischen 1983 und 1995 insgesamt auf den Weltmarkt gebracht (inklusive Naturprodukte und rekombinante Proteine; Bristol 1996). Den grössten Teil entwickelten die ChemikerInnen mit ihren Syntheseapparaten. Aber auch die wenigen Naturstoffprogramme fügten wichtige Arzneien hinzu (s. die nächsten beiden Kapitel). Rein zahlenmässig nimmt sich dagegen der Anteil aus den gentechnologischen Labors sehr bescheiden aus. Seit das erste rekombinante Insulin 1982 das Zeitalter der Gentech-Medikamente einläutete, ist die Anzahl rekombinanter Arzneien in der Schweiz auf 35 angestiegen. Weltweit dürften es nur wenige mehr sein.

In ihrem therapeutischen Stellenwert stehen die neuen chemisch-synthetischen Substanzen den ‚most exciting biotech drugs‘ in Nichts nach. Von verschiedenen schweren Erkrankungen meldet die Fachliteratur Behandlungsfortschritte.

Wirkstoff	Indikation / Wirkung	Wirkstoff	Indikation / Wirkung
Tacrin	Alzheimer	Quinagolid	Hyperprolaktinämie
Donezepil	Alzheimer	Pergolid	Parkinson
Exelon	Alzheimer	Ropinirol	Parkinson
Anastrozol	Brustkrebs	Felbamat	Epilepsie
Letrozol	Brustkrebs	Gabapentin	Epilepsie
Cytarabin	Leukämie	Topiramat	Epilepsie
Fludarabin	Leukämie	Meloxicam	Polyarthritits
Bicalutamid	Prostatakarzinom	Glimeripid	Diabetes Typ II
Amifostin	Zytoprotektivum	Carvediol	Bluthochdruck
Finasterid	Prostatahyperplasie	Valsartan	Bluthochdruck
Stavudin	Aids	Topisetron	Antiemetikum
Saquinavir	Aids	Erdostein	Mukolytikum
Lamivudin	Aids	Itraconazol	Antimykotikum
Indinavir	Aids	Venlafaxin	Depression
Ritonavir	Aids	Risperidon	Schizophrenie
Famciclovir	Herpes	Riluzol	Amytrophe Lateralsklerose
Alendronat	Osteoporose	Iloprost	Buerger-Krankheit
	Tiludronat	Ostitis deformans	

Tabelle 1: Beispiele neuer chemisch-synthetischer Substanzen, die in den letzten acht Jahren ins Schweizer Arzneimittel-Kompendium aufgenommen wurden. Zusammengestellt nach einer Liste der *new chemical entities* aus Bristol (1996) und Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (1997; inkl. Supplementa).

- Eine wichtige Entwicklung für Osteoporose-Patientinnen ist **Alendronat**, ein Aminobisphosphonat, das die Häufigkeit von Frakturen signifikant zu reduzieren vermag.
- Die neue Klasse der Antiepileptika, vertreten durch das Monosaccharid **Topiramat**, weist einen einzigartigen Wirkmechanismus auf.

- Ein Novum in der Chemotherapie von Krebs stellt das **Amifostin** dar. Dieses Zytotoxikum schützt gesunde Zellen vor der toxischen Wirkung der Krebsmedikamente.
- Immungeschwächten Menschen, die besonders anfällig auf Pilzkrankungen sind, stehen mit den Azolen (z.B. **Itraconazol**) und den Allylaminen (**Terbinafin**) wirkungsvolle und besser verträgliche Antimykotika zur Verfügung.
- Für die medikamentöse Behandlung von Depressionen dürfte das neuartige **Venlafaxin** eine wichtige Rolle spielen.
- Als Highlight gilt die Markteinführung von **Defeipron** (Cheng 1996). Diese neue Wirksubstanz kann das Überleben von PatientInnen mit Thalassämie sichern, einer Krankheit, die in Ländern des Südens weit verbreitet ist. In der Schweiz ist die Substanz nicht zugelassen.

2.1 Ein Durchbruch in der Aids-Therapie?

Die Proteinase-Hemmer gelten als aufsehenerregende Neuentwicklung. Fachleute feierten im letzten Jahr die Markteinführung von **Saquinavir** (Invirase[®]) – des ersten Vertreters der neuen Substanzklasse – als Durchbruch in der Aids-Therapie. Neben Saquinavir haben die Behörden inzwischen bereits weitere Proteinase-Hemmer zugelassen: **Ritonavir** und **Indinavir**. Verabreicht werden diese Medikamente jeweils zusammen mit zwei Reverse-Transkriptase-Hemmern. Substanzen aus dieser Wirkklasse setzen ÄrztInnen bereits seit einigen Jahren gegen das HIV ein. Mit **Stavudin**¹ und **Lamivudin** sind 1996 zwei weitere Vertreter ins Arzneimittel-Kompendium aufgenommen worden.

Die ersten Erfahrungen aus der Praxis lassen zur Zeit noch kein allgemeingültiges Urteil über die Kombinationstherapie zu. Vielen PatientInnen geht es heute besser als vor Beginn der Behandlung und bei einigen Erkrankten lässt sich das Virus nach der Therapie nicht mehr nachweisen (Lüthi 1997; Rother 1997). Ob der Medikamenten-Cocktail auch die Lebenserwartung verlängert, ist noch offen. Es sind jedoch nicht nur hoffnungsvolle Meldungen zu verzeichnen: Etliche PatientInnen müssen die Behandlung wegen den schweren Nebenwirkungen abbrechen, zudem wird bereits von ersten Resistenzen berichtet.

2.2 Neue Alzheimer-Medikamente

Mit der Entwicklung der Acetylcholinesterase-Hemmer ist erstmals eine medikamentöse Behandlung von Alzheimer möglich geworden. **Exelon**, ein Produkt von Novartis, hat im August dieses Jahres die Zulassung zum Schweizer Arzneimittelmarkt erhalten. Nach Einschätzungen des Basler Pharmakonzerns dürfte Exelon nach einer weltweiten Zulassung und einem Umsatz von einer halben Milliarde Franken dereinst zu den Blockbustern des Konzerns zählen. Ein weiterer Acetylcholinesterase-Hemmer, das **Donepezil**, wird ebenfalls seit kurzem im Arzneimittel-Kompendium aufgelistet. Beide Substanzen besitzen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als **Tacrin**, der erste Vertreter dieser Substanzklasse, der bereits 1995 die Markthürde nahm.

¹ Diese antiviralen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Nukleosid-Analoga. Sie können als Weiterentwicklungen der natürlich vorkommenden Nukleosid-Analoga betrachtet werden, die erstmals aus dem Karibischen Schwamm isoliert wurden (McConell *et al.*, 1994).

Auch mit den neuen Medikamenten lässt sich die Alzheimer-Erkrankung nicht heilen (Monsch 1996; Wertheimer 1996). Die Substanzen verbessern aber bei einem gewissen Prozentsatz der PatientInnen die kognitiven Funktionen und steigern damit die Alltagskompetenz. Zusätzlich vermögen sie die Symptome zu verzögern, was angesichts des hohen Alters, in dem die Krankheit meistens eintritt, ebenfalls als Teilerfolg gewertet wird (Fricker 1997).

»**You want a small molecule you can swallow.**«

Neben den Acetylcholinesterase-Hemmern diskutiert die Fachwelt noch weitere niedermolekulare Substanzen, wie z.B. Ampakin, alpha-Tocopherol (Vitamin E) oder Selegilin, als mögliche Alzheimer-Medikamente (Fricker 1997; Drachmann & Leber 1997; Marx 1996). Klinische Versuche werden in nächster Zukunft das Potential dieser Substanzen unter die Lupe nehmen.

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF), der als Protein, anders als die chemisch-synthetischen Kandidaten, einer gentechnologischen Herstellungsweise zugänglich wäre, steht ebenfalls zur Diskussion. Die meisten Proteine sind jedoch zu gross, um die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können. Der NGF müsste daher direkt ins Gehirn injiziert werden, womit er als ungeeigneter Kandidat aus dem Rennen fällt (Fricker 1997; Marx 1996).

2.3 Ein Neuroprotektivum gegen die amyotrophe Lateralsklerose

Riluzol (Rilutek[®]) ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der Benzothiazole. Er ist seit April dieses Jahres zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zugelassen. Eine regelmässige Wirkung konnte in den bisherigen klinischen Studien nicht belegt werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass Riluzol die Überlebensrate von ALS-PatientInnen erhöht.

Anders als die niedermolekulare Substanz hat das gentechnisch hergestellte Myotrophin (*insulin-like growth factor*) auch im zweiten Anlauf die Markthürde nicht genommen. Aufgrund ungenügender Beweise für die Effizienz, hat sich die *Food and Drug Administration* (FDA) Anfang Jahr gegen eine Zulassung von Myotrophin als ALS-Medikament entschieden (Mitchell 1997; Glaser 1997). Das gleiche Schicksal erlitt ein weiteres Biotechprodukt: Der *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) konnte in der Phase III der klinischen Versuche seine Wirksamkeit ebenfalls nicht belegen (Glaser 1997).

2.4 Angiotensin II-Rezeptoren-Antagonisten

» In jedem Fall stellen die spezifischen Angiotensin II-Rezeptoren-Antagonisten eine aufregende Neuentwicklung dar.«

Pfaffendorf 1996

Angiotensin II-Rezeptoren-Antagonisten bilden eine neue Wirkstoffgruppe für ein bereits etabliertes Wirkprinzip. Wie die ACE-Hemmer greifen sie in das Renin-Angiotensinogen-System ein. Zwei dieser neuen Substanzen, **Valsartan** und **Losartan** sind in der Schweiz erhältlich. Beide werden zur Behandlung eines essentiellen Bluthochdrucks leichten bis mässigen Grades empfohlen. Valsartan und Losartan sind ähnlich wirksam wie andere Blutdruckmittel, verursachen aber nach bisherigen Erfahrungen weniger Nebenwirkungen (Staub 1997b).

Anders als die ACE-Hemmer bietet die neue Wirkstoffgruppe breite Entwicklungsmöglichkeiten. Nach Pfaffendorf (1996) werden diese Substanzen in Zukunft zweifel-

los einen wichtigen Platz bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einnehmen.

3. Naturstoffe und ihre Derivate

»The myriad of structurally diverse compounds found in nature offers a unique source for drug discovery. It is in this scenario that natural products play an important role.«

Gullo 1994.

»Nicht aus blosser Spielerei haben grosse pharmazeutische Firmen wieder Forschungslabors auf dem Naturstoffgebiet eingerichtet.«

Rücker 1994.

»Natural products, including their semisynthetic modified or their synthetic analogues, have been valuable and abundant sources or leads for various drugs currently in clinical use. Undoubtedly, new and known naturally occurring substances will continue to play an important role in the future development of novel therapeutic agents.«

Georg *et al.*, 1994

»Some of the best prospects for filling our 21st century medicine cabinets reside in plants, soil microorganisms, and marine organisms that lie beneath our collective noses.«

Fox 1995

»Even in our contemporary era of sophisticated medicinal chemistry and pharmacological ‚magic bullets‘, plant derived medicines remain significant.«

McKenna 1996

»Es ist anzunehmen, dass das Pflanzenreich eine unermessliche Fülle interessanter Wirkstoffe oder Leadsubstanzen für neue Arzneimittel enthält, die es noch zu entdecken gilt.«

Schaffner 1995

»Mit der Erkenntnis, dass die Organismen offenbar ‚phantasievoller‘ organische Moleküle produzieren als die Synthetiker, ist die Idee der Leitstruktur geboren.«

Nahrstedt 1996

»Furthermore, the ideas for many, if not most, of our modern synthetic drugs can be traced to natural products... .«

Alberg-Schonberg 1996

»Alle wirklich grossen Durchbrüche der vergangenen Jahre wurden durch die Nutzung von Naturstoffen erzielt.«

Dr. Werner Badziog, Hoechst

Wohin die Überlieferung reicht, spielen Pflanzen eine dominante Rolle bei der Behandlung menschlicher Erkrankungen. Als Extrakte, Tees oder Theriaks und in neuerer Zeit auch als Reinstoffpräparate dienen und dienen sie der Heilung und Linderung von Krankheiten. Verschiedene Heilkunden haben das über Jahrtausende empirisch gesammelte Wissen über die therapeutischen Wirkungen von Pflanzen zusammengetragen und bewahrt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass Pflanzenpräparate auch heute noch für über 75% der Weltbevölkerung den wichtigsten Grundstein in der Gesundheitsversorgung bilden (Pezzuto 1997; McKenna 1996).

Mit der Isolierung des Morphiums im frühen 19. Jahrhundert nahm die westliche Medizin einen neuen Weg. Pharmakologen entdeckten, dass sich die therapeutische Wirkung wichtiger Heilpflanzen mit dem isolierten ‚aktiven Prinzip‘ nachahmen lässt.

Die Chemiker gingen noch einen Schritt weiter. In ihren Versuchen konnten sie zeigen, dass das ‚aktive Prinzip‘ keine magische Essenz ist, sondern komplexe organische Komponenten darstellt. Die organischen Moleküle liessen sich zudem modifizieren, womit die Möglichkeit geschaffen war, die pharmakologischen Eigenschaften isolierter Substanzen zu verändern. Die Fortschritte in der synthetischen Chemie führten schliesslich zur Herstellung völlig neuer Substanzen.

Im Zuge dieser Entwicklung geriet die Erforschung von Naturstoffen immer mehr in Vergessenheit. Spätestens seit den 60er Jahren unseres Jahrhunderts galt das Sammeln und Untersuchen von Heilpflanzen endgültig als antiquiert und nicht verfolgenswert. Mit der Entdeckung der Antibiotika in den 40er Jahren war die grosse Bedeutung der Naturstoffe zwar nochmals unterstrichen worden und die Suche nach therapeutisch wirksamen Substanzen hatte sich auf Mikroorganismen ausgeweitet. Im Ganzen blieb das Interesse für das Gebiet der Naturstoffchemie aber bescheiden. Viele grosse Pharmaunternehmen gaben ihr Naturstoffprogramm auf. Dies soll jedoch nicht über die Bedeutung von ‚natürlichen‘ Wirkstoffen in der heutigen Medizin hinwegtäuschen. 1990 waren in den USA zehn der dreissig am häufigsten verkauften rezeptpflichtigen Medikamente Naturprodukte oder -derivate (Horan 1994). Von den ‚Top‘ 150 Arzneimitteln enthielten gar 57% mindestens eine aktive Komponente, die sich auf eine tierische, pflanzliche oder mikrobielle Substanz zurückführen lässt (Grifo *et al.*, 1997). Gerade in jüngster Zeit erfährt die Suche nach therapeutisch wirksamen Naturkomponenten eine Renaissance: 39% aller zwischen 1983 und 1994 entwickelten Medikamente lassen sich auf Naturstoffe zurückführen (Cragg *et al.*, 1997a).

Isolierte Naturprodukte und ihre Derivate haben einen festen Platz im heutigen Medikamentenschrank. Einige dieser Wirkstoffe, die sich im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (1997) wiederfinden, sind in den Tabellen 2 und 3 aufgelistet. Die Indikationen reichen von Husten, Übelkeit über Herz-Kreislaufbeschwerden, Herzinfarkt bis hin zu Krebs.

3.1 »Die Milch des Alters«

Der Rote Fingerhut gilt als eine alte Heilpflanze. Die Isolierung von **Digitalis** gelang bereits im letzten Jahrhundert. Neueren Datums ist die Gewinnung von **Digoxin** aus dem Wolligen Fingerhut. Beide Herzglykoside sind Standardmedikamente bei der Therapie der Herzinsuffizienz, einer Schwächung des Herzens, die vor allem bei älteren Menschen eintritt (Langbein *et al.* 1996).

3.2 Lovastatinderivate zur Behandlung der Atherosklerose

»Some of the most exciting natural products discovered in recent years are the cholesterol-lowering agents derived from fungi.«

Clark 1996

Lovastatin, ein Sekundärmetabolit aus dem Pilz *Aspergillus terreus*, wird in der Schweiz nicht eingesetzt. Die beiden Derivate **Fluvastatin** und **Semivastatin** nehmen jedoch eine wichtige Rolle bei der Behandlung schwerer Fettstoffwechselstörungen und der damit im Zusammenhang stehenden koronaren Herzkrankheit ein. Das

Simvastatin enthaltende Medikament Zocor[®] erzielte 1995 mit einem Umsatz von über 20 Millionen Sfr. den fünften Platz in der Medikamentenhitliste².

Wirkstoff	Wirkung/Indikation	Pflanze
Acetylsalicylsäure	Fieber / Schmerz / Herzinfarkt	Weidenrinde/Sperblume
Atropin	Spasmolytikum/Anticholinergikum	Tollkirsche
Bromelain	Ödeme	<i>Ananas comosus</i>
Chinin	Malaria	Chinchona-Arten
Coffein	Analeptikum/Psychostimulans	<i>Coffea arabica</i>
Cocain-Derivate	Anästhetikum / Antiarrhythmikum	Cocastrauch
Codein	Reizhusten / Schmerzen	Schlafmohn
Cumarin	Lymphödeme	Verschiedene Pflanzen
Cumarin-Derivate	Herzinfarkt / Thrombose-Prophylaxe	Verschiedene Pflanzen
Digitoxin	Herzinsuffizienz	Roter Fingerhut
Digoxin	Herzinsuffizienz	Wolliger Fingerhut
Docetaxel	Krebs	Eibe
Emetin	Bronchitis/Keuchhusten	Brechwurz
Ephedrin	Hypotonie / Husten	Meerträubelkraut
Eugenol	Lokalanästhetikum	Gewürznelkenbaum
Hypericin	Depression	Johanniskraut
Ipratropium	Bronchitis / Asthma bronchiale	Bilsenkraut
Morphin	Analgetikum/Opioid	Schlafmohn
Noscapin	Husten	Schlafmohn
Paclitaxel	Krebs	Pazifische Eibe
Papaverin	Vasodilatans	Schlafmohn
Physostigmine-Derivat	Cholinesterasehemmer	Kalabarbohne
Pilocarpin	Glaukom	<i>Pilocarpus jaborandi</i>
Podophyllotoxin	Lokales Zytostatikum	Maiapfel (Wilde Araune)
Proscillaridin	Herzglykosid	Meerzwiebel
Reserpin	Bluthochdruck	Indische Schlangenzwurz
Retinsäure	Hauterkrankungen	Verschiedene Pflanzen
Rutin	Venenmittel	Wein-Raute / Buchweizen
Scopalamin	Übelkeit, Erbrechen	Stechapfel
Teniposide	Krebs	Maiapfel (Wilde Araune)
Theophyllin	Bronchitis / Asthma bronchiale	Teestrauch
Topotecan	Krebs	<i>Camptotheca acuminata</i>
Vinblastin	Krebs	Rosarotes Immergrün
Vincamin	Stoffwechselstörungen	Immergrün
Vincristin	Krebs	Rosarotes Immergrün
Vinorelbin	Krebs	Rosarotes Immergrün

Tabelle 2: Beispiele von im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (1997) aufgeführten Wirkstoffen und -derivaten, die auf isolierten Pflanzenprodukten beruhen.

² Ich beziehe mich dabei auf die vom IHA Institut für Marktanalysen AG erstellte Statistik, die alle Medikamente, die von Apotheken und selbstdispensierenden Ärzten verkauft werden, miteinbezieht. Nicht miteingerechnet sind die Verkaufszahlen von Drogerien und Spitälern, die etwa 20% des gesamten Verkaufs ausmachen.

Wirkstoff	Indikation	Organismus
Streptokinase	Herzinfarkt	<i>Streptococcus haemolyticus</i>
Bleomycin	Krebs	<i>Streptomyces verticillus</i>
Dactinomycin	Krebs	Streptomyces-Stämme
Daunorubicin	Krebs	Streptomyces-Stämme
Doxorubicin	Krebs	Streptomyces-Stämme
Mitomycin C	Krebs	<i>Streptomyces caespitosus</i>
Lovastatin	Atherosklerose	<i>Aspergillus terreus</i>
Cyclosporin	Transplantationen	<i>Tolypocladium inflatum</i>
Tacrolimus	Transplantationen	<i>Streptomyces tsukubaensis</i>
Mycophenolsäure	Transplantationen	Penicillium-Arten
Acarbose	Diabetes Typ II	Actinomyceten-Arten
Amoxicillin	Antibiotikum	<i>Penicillium notatum</i>
Clavulansäure	Antibiotikum	<i>Streptomyces clavuligerus</i>

Tabelle 3: Beispiele von im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (1997) aufgeführten Wirkstoffen oder -derivaten, die auf mikrobiellen Substanzen beruhen.

3.3 Antibiotika

Die Anzahl der bekannten, natürlich vorkommenden Antibiotika dürfte die Zahl 10'000 weit übersteigen. Aus diesem Riesenfundus werden nur wenige Stoffe medizinisch genutzt. Die meisten der therapeutisch wirksamen Antibiotika werden heute noch mit Hilfe von Mikroorganismen produziert. Neben den natürlichen Antibiotika haben ChemikerInnen eine Vielzahl an halbsynthetischen Derivaten entworfen.

Auch wenn der allzu leichtfertige Einsatz von Antibiotika in letzter Zeit Anlass zu berechtigter Kritik gegeben hat, sind diese Substanzen kaum mehr aus der heutigen Medizin wegzudenken.

3.4 Ein Geschenk aus einem Schlangengift

Als WissenschaftlerInnen die Komponenten aus dem Gift einer Brasilianischen Viper pharmakologisch untersuchten, entdeckten sie die Rolle des *angiotensin converting enzyme* (ACE) beim Bluthochdruck. Das Resultat war Teprotid, ein kleines, ACE-hemmendes Peptid (Clark 1996).

Die **ACE-Hemmer** stellen heute eine wichtige Medikamentenklasse bei der Behandlung von Herzkreislauf-Erkrankungen dar, wie die beeindruckende Datenmenge zu ihren Wirkungen bei Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Diabetes belegt (Staub 1997b). Mit einem Umsatz von 31 Millionen Franken erreichte Reniten[®] den dritten Platz in der Medikamenten-Hitliste.

3.5 Immunsuppressiva

»(...) it was again a filamentous fungi, *Tolypocladium inflatum* and ist selectively immunosuppressive metabolite cyclosporin, that created another quantum leap in medicine in the 1980s.«
Dreyfuss & Chapela 1994

Als ausserordentlich wertvoll gilt die Entdeckung immunsuppressiv wirksamer Verbindungen aus Pilzen. Die Erfolge der Organtransplantationen wären ohne sie kaum möglich gewesen. Das heute am häufigsten eingesetzte Immunsuppressivum ist das **Cyclosporin A** (Sandimun®).

Die aus Penicillium-Arten gewonnene **Mycophenolsäure** findet nicht nur wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung Beachtung. ForscherInnen untersuchen zur Zeit, ob sich die Säure auch bei Asthma und rheumatischer Arthritis verwenden lässt (Cheng 1996). Mit **Tacrolimus**, einer bakteriellen Substanz, hat kürzlich ein weiteres Immunsuppressivum natürlicher Herkunft einen Platz auf dem Schweizer Arzneimittelmarkt gefunden.

4. Naturstoffe in der Krebstherapie

»In fact, most of the major anticancer drugs are natural products from plants or micro-organisms.«
Clark 1996

»Natural products play a dominant role in pharmaceutical care. This is especially obvious in the case of antitumor drugs (...).«
Pezzuto 1997

»Of great importance, however, was the development of the efficacious anticancer agents, vinblastine and vincristine, isolated from *Catharanthus roseus*, and of podophyllotoxin, isolated from *Podophyllum peltatum* or *Podophyllum emodii* (...).«
Cragg *et al.*, 1994 (NCI)

»Instead, natural product drugs such as these [gemeint sind Taxol, Vinca-Alkaloide, Podophyllotoxin und Camptothecin; Anm. B.V.] have altered the practice of clinical oncology as profoundly as any other discovery in the history of the world.«
Pezzuto 1997

»Plant constituents such as taxol, camptothecin, podophyllotoxin, vinblastine and vincristine represent some of the most important drugs currently utilized for the treatment of human cancers.«
Pisha *et al.*, 1995

Die Behandlung von Krebs hat beträchtliche Fortschritte gemacht. Mit operativen Eingriffen, Bestrahlung und der Verabreichung tumorhemmender Medikamente können die ÄrztInnen heute vielen PatientInnen helfen. Besonders bei den schnell wachsenden Krebsen, wie Leukämien oder Lymphomen, werden seit längerem hohe Heilungsraten erzielt (Jungi & Senn 1996). Noch vor wenigen Jahren aber standen die ÄrztInnen bei der Behandlung solider Tumore, die in der industrialisierten Welt zu den häufigsten Todesursachen zählen, vor einer schier unlösbaren Aufgabe. Die neusten

Entwicklungen lassen viele PatientInnen wieder Hoffnung schöpfen. Die Pharmaindustrie hat in den letzten Monaten eine Reihe innovativer Arzneimittel auf den Markt gebracht, die bei der Therapie solider Krebsformen einen Fortschritt bedeuten. Die obigen Zitate lassen es erahnen: Die prominentesten Vertreter der neuen Krebsmedikamente sind Naturstoffe. Mit den **Podophyllotoxin-** und **Camptothecin-**Derivaten sowie den **Taxanen** sind der Forschung wichtige Entwicklungen gelungen. Die wirkliche Bedeutung dieser Stoffe wird sich erst in Zukunft ermessen lassen. Zur Zeit sind sie erst bei wenigen Tumortypen und meist als Zweittherapie indiziert (vgl. Tabelle 4). Eine Ausweitung der Indikation ist jedoch aufgrund klinischer Daten zu erwarten und auch ein vermehrter Einsatz in der Primärtherapie dürfte in nächster Zeit erfolgen. Neu entwickelte Krebsmedikamente werden in den klinischen Versuchen zuerst an den am schwierigsten zu behandelnden, oft schon austherapierten PatientInnen erprobt (Sekundärtherapie). Bedingt durch die Ausgangssituation können keine spektakulären Ergebnisse erwartet werden. Aufgrund der Ansprechrate und Verlängerung der Überlebenszeit, welche die erwähnten Naturstoffe bei diesen selektionierten PatientInnen erreichen, könnten sie möglicherweise für Krebskranke im Frühstadium eine Heilung bedeuten. So versprechen sich ExpertInnen weitere Behandlungserfolge, wenn die neuen Substanzen verstärkt in der Primärtherapie eingesetzt werden (Heinzl 1996).

Bereits seit einigen Jahren bilden die **Vinca-Alkaloide** und die aus Bakterien isolierten Zytostatika (vgl. Tabelle 3) eine wichtige Stütze bei der Krebsbehandlung. Und auch hier steht die Forschung nicht still. Indem sie die Verabreichungsformen optimieren und neue Derivate mit geringerer Toxizität oder besserem Wirkungsprofil entwickeln, gelangen den PharmakologInnen und ChemikerInnen weiterhin vielversprechende Kunststücke (Pindeo & Giaccone 1997; Pratt *et al.*, 1994).

Und nicht zu vergessen sind die Nukleosid-Analoga, die als Antimetaboliten nicht nur in der Krebstherapie Verwendung finden, sondern auch als Aids-Medikamente eingesetzt werden. Bei der Untersuchung des Karibischen Schwammes entdeckten Wissenschaftler in den frühen 50er Jahren per Zufall das Spongouridin und Spongothymidin. Die Entdeckung der beiden Substanzen half bei der Entwicklung zytostatischer und antiviraler Nukleosid-Analoga (McConell *et al.*, 1994).

Wie wichtig Naturstoffe für die Krebstherapie sind, verdeutlichen Zahlen aus dem Jahre 1994: Eine Analyse des US-amerikanischen Arzneimittelmarktes ergab, dass 62% aller zugelassenen Krebsmedikamente einen natürlichen Ursprung besitzen (Cragg *et al.*, 1997a)

4.1 Camptothecin-Derivate

»The approval of Topotecan is significant because it is the first of a series of drugs with a new mechanism of action, which opens the door to the development of unique methods of treatment. This approval re-emphasizes the importance of natural products and their derivatives in the search for better cancer treatments.« E. Sausville, Associate Director NCI

Der in China wachsende Baum *Camptotheca acuminata* ist die Quelle für das zytostatisch wirkende Camptothecin. Erste klinische Versuche waren aufgrund der schweren Toxizität des Extrakts entmutigend. Camptothecin ist jedoch eine vielversprechende Leitsubstanz. ChemikerInnen gelang die Synthese verschiedener, weniger toxischer Derivate. Dem ersten Abkömmling, **Topotecan**, haben die Schweizer

Behörden kürzlich die Zulassung erteilt. Die Wirkung von **Irinotecan**³, einem zweiten Derivat des Camptothecins, erproben WissenschaftlerInnen zur Zeit in klinischen Versuchen. Die ersten Resultate sprechen dem Irinotecan ein Potential bei der Behandlung von Dickdarm- und Lungenkrebs zu (Pinedo & Giaccone 1997).

Wegen ihren antiviralen Eigenschaften stehen die Camptothecine auch als mögliche Aids-Medikamente zur Diskussion (Zhang *et al.*, 1997).

4.2 Taxane

»Die Substanz gilt derzeit als eine der vielversprechendsten Mittel gegen bösartige Tumoren von Brust und Eierstock. In anderen Studien hat sie ihre Wirksamkeit bei Lungenkrebs und Melanomen erwiesen.«
Nicolaou *et al.*, 1996

»The taxane class of antimicrotubule anticancer agents is perhaps the most important addition to chemotherapeutic armamentarium against cancer over the past several decades.«
Rowinsky 1997

»Ein Beispiel für einen pflanzlichen Inhaltsstoff, der in den letzten Jahren das Arsenal der Krebsmedikamente wirklich bereichert hat, ist Taxol.«
Schinzer & Limberg 1997

»Der neue Wirkungsmechanismus, der klinische Erfolg bei Ovarialkarzinom und anderen bösartigen Tumoren, die geringe natürliche Verfügbarkeit und die Aktivitätssteigerung bei semisynthetischer Variation machen Taxol zu einer hochinteressanten Leitstruktur.«
Nahrstedt 1996

»It's unusual to have an entire book devoted to a single compound but the unusual nature of Taxol as a novel, complex, natural product with fascinating chemistry, (...) and, above all, as an important new therapeutic agent in the treatment of breast cancer and ovarian cancer, fully justifies a dedicated volume.«
Suffness 1995

Pflanzendrogen aus Eiben haben eine lange Tradition. Die moderne Geschichte dieser Pflanzen begann vor 30 Jahren, als WissenschaftlerInnen im Rahmen eines breit angelegten Naturstoffprogramms des *National Cancer Institute* (NCI; USA) Rindenproben der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) sammelten und auf ihre tumorhemmenden Eigenschaften screeneten. Das therapeutische Potential der isolierten ‚magischen Essenz‘, dem **Taxol**⁴, war schnell erkannt. Dennoch sollten drei Jahrzehnte bis zur ersten Markteinführung (USA 1992) vergehen. Die Pazifische Eibe bildet nur sehr wenig Taxol, so dass nicht zuletzt die geringe Verfügbarkeit dieser wichtigen Substanz eine frühere Lancierung verhinderte. ChemikerInnen ist in der Zwischenzeit zwar eine Vollsynthese gelungen. Diese wird aber aus ökonomischen Gründen nicht realisiert. Heute kann der Versorgungsengpass durch Formen der Halbsynthesen behoben werden (Nicolaou *et al.*, 1996).

Seit April dieses Jahres ist das erste semisynthetische Derivat, das **Docetaxel** (Taxotere[®]), in der Schweiz zugelassen. Baccatin, eine Substanz, die aus den Nadeln

³ In den USA ist Irinotecan im letzten Jahr zur Behandlung von Dickdarmkrebs zugelassen worden.

⁴ Das amerikanische Pharma-Unternehmen Bristol-Myers Squibb hat den Namen Taxol als Warenzeichen registrieren lassen. Der Wirkstoff wird nun meist Paclitaxel genannt.

der Gemeinen Eibe (*Taxus baccata*) isoliert wird, bildet das Grundgerüst von Docetaxel.

Die Indikationen der beiden Taxane dürfte sich in Zukunft noch erweitern (vgl. Tabelle 4).

4.3 Vinca-Alkaloide

»(...) the two major anticancer drugs vincristine and vinblastine.« Clark 1996

»Of greater importance, however, was the development of the efficacious anticancer agents, vinblastine and vincristine (...).« Cragg
et al. 1994

Die Volksmedizin kennt das rosarote Immergrün (*Catharanthus roseus*, Madagaskar) als Gegenmittel des Diabetes. WissenschaftlerInnen, die gezielt nach antidiabetischen Substanzen suchten, brachten das Immergrün in die westlichen Labors. Die aus der Pflanze isolierten Alkaloide, **Vincristin** und **Vinblastin**, gelangten jedoch nie auf die Liste der Diabetes-Medikamente. Durch Zufall landete das Immergrün schliesslich in einem Pool von 400 Pflanzen, die auf ihre Antitumor-Eigenschaften überprüft wurden. Heute gehören die Vinca-Alkaloide weltweit zu den Standard-Chemotherapeutika. Und es sind weiterhin neue Erfolge zu vermelden. Mit **Vinorelbin** wurde ein Vinca-Alkaloid entwickelt, das weniger toxisch wirkt und eine grössere Aktivität bei soliden Krebsformen aufweist als Vincristine und Vinblastin (Pinedo & Giaccone 1997). Vor kurzem ist die Indikation von Vinorelbin auf die Behandlung von fortgeschrittenem, metastasierendem Brustkrebs erweitert worden.

In der Schweiz sind vier verschiedene Vinca-Alkaloide zugelassen: Vindesine, Vinorelbin, Vincristin und Vinblastin. Die Zytostatika werden als Monotherapeutika oder in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten gegen eine Reihe verschiedener Tumorerkrankungen eingesetzt (vgl. Tabelle 4).

4.4 Podophyllotoxin-Derivate

»Two important recent additions to the cancer chemotherapeutic arsenal are etoposide and teniposide.« Clark 1996

Harzgemische aus den Wurzeln von *Podophyllum*-Arten weisen eine lange Tradition in der Behandlung verschiedenster Erkrankungen auf. Bereits die vorkolonialen Kulturen Nordamerikas setzten Wurzelextrakte des Maiapfels (,Wilde Alraune‘) gegen Hautkrebs und Warzen ein.

Auch die moderne Medizin verwendet die ,magische Essenz‘ des Maiapfels, das Podophyllotoxin, noch als Feigenwarzenmittel. In der Krebstherapie konnte sich das Podophyllotoxin wegen seinen toxischen Nebenwirkungen nicht durchsetzen. Mit **Teniposid** und **Etoposid** haben WissenschaftlerInnen zwei semisynthetische Derivate entwickelt, die ein besseres Nebenwirkungsprofil aufweisen und gegen eine Reihe von Tumoren aktiv sind. Etoposid ist bereits auf dem Markt und wird bei verschiedenen Tumortypen verschrieben (vgl. Tabelle 4). Die Neueinführung zweier weiterer Etoposidpräparate in diesem Jahr bestätigt den Erfolg. Das Teniposid wird zur Zeit in klinischen Versuchen getestet.

Wie alle Chemotherapeutika wirken die erwähnten Naturstoffe und deren Derivate nicht nur auf die Tumorzellen, sondern greifen auch gesundes Gewebe an. In der Regel werden sie hochdosiert verabreicht und besitzen ein dementsprechend hohes Nebenwirkungsrisiko (z.B. Staub 1997a; Gastl 1995; Arzneimittel-Kompendium 1997). Die Taxane z.B. lösen bei den meisten PatientInnen schwere Neutropenien aus,

was den Einsatz von Neupogen oder Granocyte, zwei gentechnisch hergestellte Medikamente, nötig macht.

Die Tabelle 4 fasst die Indikationen der Naturstoffe und –derivate zusammen. Die Darstellung ist vereinfacht. Bei manchen aufgelisteten Krebserkrankungen werden die Substanzen in Kombinationen mit anderen Chemotherapeutika verabreicht. Und bei einigen Indikationen steht der Einsatz in der Primärtherapie noch aus.

Vinca-Alkaloide	Paclitaxel	Docetaxel	Topotecan	Etoposid	Interferon-alpha
Maligne Lymphome Maligne Melanome Lungenkrebs Brustkrebs Neuroblastom Kaposi-Sarkom Hodenkarzinom Hodgkin-Lymphom Non-Hodgkin-Lymphom Akute Leukämie	Eierstockkrebs Brustkrebs (Blasenkrebs) (Lungenkrebs) (Plattenepithelkarzinome) (Hautkrebs)	Brustkrebs (Blasenkrebs) (Lungenkrebs) (Plattenepithelkarzinome)	Eierstockkrebs (Lungenkrebs)	Hodgkin-Lymphom Non-Hodgkin-Lymphom Lungenkrebs Chorionkarzinome	Haarzellen-Leukämie Kaposi-Sarkom T-Zell Lymphom chronische Leukämie

Tabelle 4: Indikationen der im Text erwähnten Chemotherapeutika und von Interferon-alpha (Arzneimittel-Kompendium 1997 und Supplementa 1-4). Für die in Klammern angegebenen Tumortypen laufen zur Zeit klinische Versuche (z.B. Ardiazzoni *et al.*, 1997; Robert *et al.*, 1997; Pinedo & Giaccone 1997; Pitot *et al.*, 1997).

5. Ausblick

5.1 Der Korb ist voll – Naturstoffe in der Pipeline

»Natural products are currently the most likely source of new effective drugs against yet incurable diseases like cancer and AIDS.«

Beese 1996

»My personal belief is that the most productive period of medicinal plant research lies ahead of us. Somewhere, possibly under our very noses, lies the one plant that will cure AIDS (could it be St. John's wort?) or ameliorate Alzheimer's disease (possibly Ginkgo biloba extract?).«

Tyler 1996

»A number of convergent factors are bringing about the renaissance in higher plant-related natural products research and development.«

McChesney 1996

»There is little doubt, however, that the great diversity of chemical compounds found in nature and particularly in tropical forest species could increase the number of new molecular entities approved as therapeutic agents.«

King 1996

»The search for novel antitumor agents from natural sources continues with botanists teaming up with chemists, pharmacologists, toxicologists, and clinicians in the investigation of coral reef, rainforests, and deep subsurface thermal vents for novel bioactive compounds.«

Cragg *et al.*, 1997b

al., 1997b

»In conclusion, the potential success of the ethnobotanical approach to drug discovery can no longer be questioned: historical and current discoveries attest to its power.«

Cox 1994

»Evaluation of new natural products of plant origin holds significant promise of lowering present-day drug discovery and development cost.«

McChesney 1996

»Recently, the pharmaceutical industry has had a resurgence of interest in natural products as a result of some disappointment with the lack of major success from rational drug design research.«

Principe 1996

»It appears that natural products will, at least for several years, retain their importance compared to combinatorial chemistry. True innovative products are only expected to come from nature. «

Beese 1996

Die Naturstoffe erleben eine Renaissance. Die Gründe für das aufflammende Interesse mögen vielschichtig sein. Die neuesten Erfolge, die mit Naturstoffen erzielt werden, bestärken sicherlich manche WissenschaftlerInnen in ihrer Überzeugung, dass innovative Medikamente nur in der Natur zu finden sind. Dass die Wiederentdeckung

gerade in eine Zeit fällt, in der sich die Menschen durch die Zerstörung der Mitwelt ihrer natürlichen therapeutischen Ressourcen entledigen, ist jedoch kein Zufall.

Die Zahl der Fachpublikationen, die sich mit Naturstoffen befasst, nimmt stetig zu. Die *medline* Datenbank, ein online-Katalog der wichtigsten medizinischen Zeitschriften, hat 1996 doppelt so viele Forschungsartikel unter Naturstoffe verschlagwortet als noch Anfang der 90er Jahre. Eigene Fachjournale sind lanciert worden und zahlreiche neue Kompilationen können von den Bibliotheken ausgeliehen werden. Das frisch erweckte Interesse an den therapeutischen Naturressourcen hat auch vor den Türen der Pharmaindustrie nicht Halt gemacht. Viele der transnationalen Multis revitalisierten in den letzten zehn Jahren ihre Naturstoffprogramme⁵. In den USA sind die ersten Unternehmen gegründet worden, die sich ausschliesslich auf das Screenen von Naturstoffen spezialisieren. Und auch in universitären Instituten widmen sich weltweit etliche ForscherInnen ganz dem Studium ‚natürlicher‘ Substanzen.

Medikamente dank traditionellem Wissen

So durchforstet zur Zeit eine Heerschar von WissenschaftlerInnen die Winkel unseres Globus nach therapeutisch wirksamen Stoffen. Ob in Regenwäldern, Savannen oder Korallenriffen, überall da, wo es Leben gibt, laufen die Sammeltätigkeiten. Die WissenschaftlerInnen verfolgen zwei unterschiedliche Strategien. Während sich die einen Jägerinnen und Sammler dem zufälligen Screening verschrieben haben und ins Labor bringen, was ihnen ins Netz fällt, erinnern sich die Ethnomediziner und -botanikerinnen an das uralte heilkundliche Wissen von Schamanen und Heilerinnen. Ihr Sammelziel sind die unzähligen Heilkräutergärten. In Zusammenarbeit mit den indigenen Fachleuten versuchen EthnobotanikerInnen neue Heilsubstanzen zu finden. Verschiedene NGO's, wie z.B. SWISSAID oder RAFI, setzen sich dafür ein, dass die indigenen Gruppen dabei nicht leer ausgehen. Denn allzuoft werden die neu entdeckten Eigenschaften als Erfindung des Pharmaunternehmens deklariert und als deren geistigen Eigentum patentiert.

Viele indigene Völker legen nicht nur Kräutergärten an, sondern nutzen auch ihre natürliche Umwelt als Apotheke. Die Kenntnisse der lokalen HeilerInnen sind entsprechend gross. Ohne dieses traditionelle Wissen gäbe es sogar einige unserer Medikamente nicht: Rund 10% aller Pharmazeutika in der westlichen Medizin basieren auf Pflanzen aus der Dritten Welt. Der Anteil wird in Zukunft noch höher werden. Fachleute erhoffen sich von der ethnobotanischen Strategie eine hohe Trefferquote. Müssen die PharmakologInnen noch 10'000 synthetische Substanzen testen, um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen, so gelingt ihnen mit der gleichen Anzahl zufällig gesammelter Pflanzen im Schnitt die Freisetzung fünf neuer Arzneimittel (Principe 1996). Die Erfolgsquote der EthnobotanikerInnen dürfte sogar noch höher sein, da die Naturstoffe aus traditionellen Heilkräutern ihre Wirkung ja bereits tausendfach bewiesen haben.

Nach konservativen Schätzungen beläuft sich die Zahl aller höheren Pflanzen auf etwa 250'000. Gerade mal 1-5% der botanischen Schützlinge sind bisher in den Forschungslabors untersucht worden (Beese 1996). Häufig richteten die WissenschaftlerInnen ihre Lupe auf eine einzelne isolierte Substanz oder screenen die

⁵ Beispiele von Pharmaunternehmen, die wieder ein aktives Naturstoffprogramm betreiben (nach Reid *et al.*, 1996): Ciba-Geigy 1989 (marine), 1992 (tropical plants); Glaxo Group Research 1988; Merck & Co. 1991; Miles 1991; Monsanto 1989; Rhone-Poulenc Rorer 1991; Phytopharmaceuticals 1992; Pharmagenesis 1990; SmithKline Beecham 1987; Syntex Laboratories 1986; Sterling Winthrop 1988.

Pflanzen nur auf eine bestimmte Wirkung. Hunderte therapeutisch wirksamer Substanzen warten da noch auf ihre Entdeckung. Ausser den Pflanzen sind natürlich auch die Myriaden von Bakterien, Pilzen oder Meerestiere eine Suche Wert. Die Seiten der Fachjournale sind bereits gefüllt mit Beispielen vielversprechender Naturstoffe und Leadkomponenten, die WissenschaftlerInnen auf ihrer zufälligen oder ethnobotanisch orientierten Suche gefunden haben. Die Tabelle 5 listet einige dieser Highlights auf.

WIRKSTOFF	INDIKATION	ORGANISMUS	STAND DER FORSCHUNG	REFERENZ
Betulinsäure	Krebs	Birke	Präklinische Versuche	Pisha et al., 1995
Epothilon	Krebs	<i>Sorangium cellulosum</i>	Präklinische Versuche	Mann 1997
Illudine	Krebs	Basidiomyceten	Präklinische Versuche	Kelner et al., 1997
Bryophyllin	Krebs	<i>Bryophyllum pin.</i>	Präklinische Versuche	Nahrstedt 1996
Bryostatin	Krebs	<i>Bugula neritina</i>	Klinische Versuche	McConell et al., 1994
Cumarin	Krebs	Verschiedene Pflanzen	Klinische Versuche	Medwelt 1994
Discodermilid	Krebs	<i>Discodermia dissoluta</i>	Präklinische Versuche	Service 1996
Didemnin B	Krebs	<i>Trididemnum solidum</i>	Klinische Versuche	McConell et al., 1994
Goniodiol	Krebs	<i>Goniothalamus giganteus</i>	Präklinische Versuche	Nahrstedt 1996
Homoharringtonin	Krebs	Kopfeibe	Klinische Versuche	Cragg et al., 1994
Halichondrin B	Krebs	Lissodendoryx-Arten	Präklinische Versuche	NCI Homepage
Halomon	Krebs	<i>Portieria hornemaii</i>	Präklinische Versuche	NCI Homepage
Elliptinum	Krebs	Immergrüengewächse	Klinische Versuche	Cragg & Boyd 1996
4-Ipomenaol	Krebs	Kopfeibe	Klinische Versuche	Cragg & Boyd 1996
Mycalamid	Krebs	<i>Mycale</i> sp.	Präklinische Versuche	McConell et al., 1994
Phyllanthosid	Krebs	<i>Phyllanthus acuminatus</i>	Klinische Versuche	Cragg & Boyd 1996
Epigallocatechin	Krebs	Teestrauch	Präklinische Versuche	Asano et al., 1997
Pancreatistastin	Krebs	Pankrazillie	Präklinische Versuche	Cragg & Boyd 1996
Galanthamin	Alzheimer	Schneeglöckchen	Klinische Versuche	Rainer 1997
Physostigmin	Alzheimer	Fabaceae	Klinische Versuche	Mucke 1997a
Hyperzin A	Alzheimer	<i>Hyperzia serrata</i>	Präklinische Versuche	Skolnick 1997
Artemisin	Malaria	einjähriger Beifuss	Klinische Versuche	z.B. Nahrstedt 1996
Calanolid A	AIDS	<i>Calophyllum lanigerum</i>	Präklinische Versuche	Cragg & Boyd 1996
Castanospermin	AIDS	Bohnenbaum	Präklinische Versuche	Kinghorn 1994
Michellamin B	AIDS	<i>Ancistrocladus kor.</i>	Präklinische Versuche	Bringmann 1995 / NCI
Conocurvon	AIDS	Conospermum-Arten	Präklinische Versuche	Nahrstedt 1996 / NCI
Prostratin	AIDS	<i>Homolanthus nutans</i>	Präklinische Versuche	Gulakowski et al., 1997
Hypericin	AIDS	Johanniskraut	Klinische Versuche	Kinghorn 1994
Costatolide	AIDS	<i>Calophyllum teysmanii</i>	Präklinische Versuche	NCI Homepage
Cabergolin	Parkinson	?	Klinische Versuche	Clark 1996
Emodin	Bluthochdruck	<i>Frangula alnus</i>	Präklinische Versuche	Nahrstedt 1996
Oleuropäin	Bluthochdruck	Ölbaum	Präklinische Versuche	Nahrstedt 1996
Squalestatin	Hyperlipidämie	Phoma sp.	Präklinische Versuche	Rücker 1994
Procyanidine	Herzkreislauf	Verschiedene Pflanzen	Präklinische Versuche	Kaul 1996
THC	Schmerzen	Hanf	Klinische Versuche	Spork 1997

Mycophenolsäure	Arthritis/Asthma	Penicillium-Arten	Klinische Versuche	Cheng 1996
Fuscosid	Polyarthritis	<i>Eunicea fusca</i>	Präklinische Versuche	McConell et al., 1994

Tabelle 5: Beispiele von Naturstoffen, die in der Fachliteratur als potentielle Leitstrukturen oder Medikamente diskutiert werden.

5.1.1 Von Meerschwämmen und Myxobakterien

»The pre-eminence of taxol as the cytotoxic drug sensation of the 1990s is about to be challenged by a new natural product – epothilone A.«
Mann 1997

»Cancer drugs better than taxol?«
Cowden & Paterson 1997

»The promising anticancer properties of taxol and its derivatives have a way of sparking hot competitions.«
Service 1996

Der klinische und ökonomische Erfolg von Taxol hat weltweit eine Suche nach weiteren Naturstoffen mit ähnlichem Wirkmechanismus ausgelöst (Cowden & Paterson 1997). Mit **Epothilon** und **Discodermolid** haben die WissenschaftlerInnen bereits zwei erfolgsversprechende Substanzen in präklinischen Untersuchungen.

Epothilone werden von Myxobakterien gebildet. Aufsehen erregten diese Substanzen, als WissenschaftlerInnen 1995 ihre taxolartige Wirkweise erkannten. Schon ein Jahr später gelang die Totsynthese. Damit besteht die Möglichkeit, Epothilon als Leitstruktur zu benutzen und optimierte Moleküle herzustellen. Erste Derivate sind realisiert. Im Vergleich zu Taxol soll das Epothilon sogar einige Vorteile aufweisen (Schinzer & Limberg 1997).

Eine weitere Substanz mit taxolartigem Wirkmechanismus wurde in Meerschwämmen gefunden. Die Tiere bilden das Discodermolid aber in derart geringen Mengen, dass eine umfangreiche Studie bisher nicht möglich war (Schinzer & Limberg 1997).

5.1.2 Betulinsäure

»(...) betulinic acid is considered an attractive and promising new lead compound.«

Pisha *et al.*, 1995

Die Resultate aus *in vitro* und *in vivo* Versuchen machen die Betulinsäure zu einem potentiellem Mittel gegen Hautkrebs (Pisha *et al.*, 1996). Die Substanz ist weit verbreitet im Pflanzenreich, jedoch meist nur in geringen Konzentrationen vorhanden. Die Versorgungsnot kann mit dem Rückgriff auf Betulin umgangen werden. Birken (*Betula* spp.) produzieren in ihrer Rinde rauhe Mengen dieses Stoffes, aus dem die ChemikerInnen leicht die Säure gewinnen können. Sollten sich die Erfolgsaussichten bewahrheiten, stünde mit der Betulinsäure dereinst ein günstiges und potentes Hautkrebsmittel im Arzneiregal.

Die Betulinsäure, das Epothilon und Discodermolid sind nur drei Beispiele potentieller Krebsmedikamente natürlicher Herkunft, die zur Zeit geprüft werden. Sie unterstreichen jedoch zusammen mit den in Tabelle 5 aufgeführten Substanzen die immense Bedeutung, die die Naturstoffe auch in Zukunft in der Chemotherapie haben werden. Zwischen 1989 und 1995 sind mehr Naturstoffe in präklinische und klinische Untersuchungen aufgenommen worden als gentechnisch hergestellte Produkte (Cragg *et al.*, 1997).

In der Chemoprävention widmen die WissenschaftlerInnen ihre Aufmerksamkeit ebenfalls fast ausschliesslich den natürlichen Ressourcen.

5.1.3 ‚It’s tea time‘ – Chemoprävention mit Naturstoffen

»Cancer chemopreventive agents, many of which are natural products, are capable of preventing or inhibiting the process of carcinogenesis.«
Pezzuto 1997

Aufgrund epidemiologischer Daten vermuten einige WissenschaftlerInnen bereits seit längerem, dass die Konsumation von Grüntee das Risiko, an Krebs zu erkranken, reduzieren könnte. ChemikerInnen und PharmakologInnen haben nun in den letzten Jahren die Inhaltstoffe des Grüntees genauer unter die Lupe genommen und dabei erstaunliches ans Tageslicht gefördert: Die isolierten Polyphenole und Catechin-derivate besitzen bei verschiedensten menschlichen Geweben tatsächlich starke anticarcinogene Wirkung (Ren & Lien 1997). Diese Resultate sind gar *Nature* und *Science* ein paar Zeilen wert (Jankun *et al.*, 1997; <http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/1997/911/1>). Die Untersuchungen des Grüntees sind dem aufkommenden Forschungsgebiet der Chemoprävention zuzurechnen. Im Rahmen dieser Disziplin überprüfen WissenschaftlerInnen zahlreiche Naturstoffe und Pflanzenextrakte auf ihre anticarcinogene Wirkung. Nach Einschätzung von Fachleuten dürfte die Chemoprävention in Zukunft dazu beitragen, die Krebshäufigkeit zu reduzieren (z.B. Ren & Lien 1997).

5.1.4 Hyperzin A

»It is as if this natural substance were ingeniously designed to fit into the exact spot acetylcholinesterase where it will do the most good.«

Fricker 1997

»(...) it may be a promising agent for clinical therapy of cognitive impairment in patients with Alzheimer’s Disease.«
Cheng *et al.*, 1996.

In der traditionellen chinesischen Medizin dient der Tannenbärlapp (*Hyperzia serrata*) der Linderung von Fieber und Entzündungen. Mit der Isolierung von **Hyperzin A** hat das Moos jüngst auch einen Platz im modernen Arzneimittelschrank gefunden. Zumindest in China wird das Hyperzin A seit mehreren Monaten bei der Behandlung von Demenzerkrankungen verschrieben. Die westliche Fachliteratur handelt das pflanzliche Alkaloid als vielversprechende Substanz (Skolnick 1997). Bisher wurden jedoch noch keine klinische Versuche initiiert.

Seine interessanten pharmakologischen Eigenschaften und die ersten Erfahrungen aus China machen das Hyperzin nicht nur zu einem potentiell, nebenwirkungsarmen Alzheimer-Medikament. Auch eine Anwendung bei Epilepsie-PatientInnen liegt im Bereich des Möglichen.

5.1.5 Physostigmin und Galanthamin

Pflanzen aus der Gattung der Fabaceae bilden Physostigmin, ein Indolalkaloid, das sich durch seine Acetylcholinesterase-hemmende Eigenschaft auszeichnet. Physostigmin wird zwar immer noch in klinischen Studien untersucht, gilt aber nicht als besonders geeignetes Alzheimer-Medikament. Vielversprechende *second-generation-drug* Kandidaten sind hingegen die beiden Derivate Heptylphysostigmine und Phenserine (Mucke 1997a).

Galanthamin ist ein weiteres Beispiel für einen Acetylcholinesterase-Hemmer pflanzlichen Ursprungs. Bulgarische Forscher extrahierten das Morphinalkaloid in den 50er Jahren aus dem Schneeglöckchen *Galanthus worownii*. In Osteuropa und Russland weist das Galanthamin bereits eine lange Reputation als effiziente und sichere cholinerge Arznei auf. Erste klinische Resultate mit Alzheimer-PatientInnen sind vielversprechend. Besonders das Nebenwirkungsprofil erwies sich als einiges besser als dasjenige von Tacrin (Rainer 1997; Mucke 1997a/b).

5.1.6 Ein Fossil gegen das Vergessen?

Ob Yin-hsing, Pai-kuo oder linnéisch *Ginkgo biloba* genannt, seit 250 Millionen harrt diese botanische Besonderheit den Dingen. In der traditionellen chinesischen Medizin ist der Ginkgo-Baum denn auch eine altbekannte Arzneipflanze. Mit grossem Erfolg hat der letzte Überlebende der Ginkgoales jüngst die Herzen – oder besser die Arterien und Hirnwindungen – des Westens erobert. Eingesetzt werden die **Ginkgo-Extrakte** vor allem bei Atherosklerose, Durchblutungsstörungen und Konzentrationsschwäche. In Deutschland gehören die Ginkgo-Präparate zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten (Bauer & Zschocke 1996; Cott 1995).

Seit etwa zehn Jahren prüfen WissenschaftlerInnen die Ginkgo-Extrakte als Alzheimer-Medikamente. Erste Resultate zeigen, dass das Extrakt EGB bei PatientInnen mit milden Alzheimer-Symptomen zu einer Besserung der psychopathologischen und kognitiven Leistungen führen kann (Haase *et al.* 1996; Kanowski *et al.* 1996). Weitere Untersuchungen werden jedoch nötig sein, um die Bedeutung von Ginkgo bei der Alzheimerbehandlung zu bestimmen.

5.1.7 ‚Magische Essenzen‘ gegen Aids

Einst vertrieb der ‚Jödüwel‘ noch Unholde und Gespenster. Und der Teufel soll aus Wut über die Macht, die das Kraut auf ihn ausübte, dessen Blätter mit Nadeln durchstossen haben. Halten WissenschaftlerInnen, die heute das einmalige Muster an Inhaltsstoffen untersuchen, die Blätter des Johanniskrauts (*Hypericum perforatum*) ins Gegenlicht, können sie die diabolischen ‚Löcher‘⁶ immer noch erkennen. Für Schlagzeilen sorgte jüngst die Erkenntnis, dass Johanniskraut-Extrakte Menschen mit Depressionen helfen, das Lachen wiederzufinden. Die vergleichsweise geringen bzw. fast fehlenden Nebenwirkungen machen die Extrakte zum Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung leichter und mittelschwerer Depressionen (Brattström 1997). Mit zwei seiner aromatischen Dione, **Hyperizin** und **Pseudohyperizin**, macht das Johanniskraut weiterhin auf sich aufmerksam. Diese ‚magischen Essenzen‘ können *in vitro* das HIV sowie weitere humane Retroviren inaktivieren. Das Hyperizin wird bereits an HIV-PatientInnen klinisch erprobt.

Das Hyperizin ist nur einer der zahlreichen Naturstoffe, die die WissenschaftlerInnen zur Zeit auf ihre Anti-HIV-Aktivität untersuchen. Das *National Cancer Institute* hat vor zehn Jahren ein umfangreiches Programm gestartet, mit dem Ziel neue antivirale Substanzen ausfindig zu machen. Mehr als 20'000 Pflanzenextrakte sind seither in den Forschungslabors gescreent worden. So auch Extrakte des Bäumchens *Homolanthus nutans*, das von den traditionellen Heilerinnen auf Samoa als Gelbfiebermittel verwendet wird. Das daraus isolierte **Prostratin** gehört zusammen mit **Michellamin**,

⁶ Hält man ein Johanniskrautblatt ins Gegenlicht, sind unzählige helle Punkte zu erkennen: es sind winzige mit Öl gefüllte Drüsenzellen.

Calonalid A und **Castanospermin** zu den vielversprechenden Substanzen. Die Isolate vermögen *in vitro* das HI-Virus effizient zu hemmen, z.T. sogar resistente Virustypen.

5.2 Roboter im virtuellen Regenwald

»Would some of our most useful anticancer drugs, such as taxol, have been found by the use of high throughput or combinatorial approaches? The most probable answer is ,No'!«

Pezzuto 1997

»Although screening of natural products remains the major method of discovering new anticancer drugs, newer techniques of rational drug design, computer-aided drug design, and combinatorial synthesis promise to broaden the scope of compounds available for screening.«

Markman & Peereboom 1997

Genomics, combinatorial chemistry, high-throughput systems, test-tube evolution – sind die schillernden Bezeichnungen für die neuesten Trends, die die Herzen mancher Pharmamagnaten höher schlagen lassen und die Investorendollars milliardenfach zum Fliessen bringen. Ob der rasanten Entwicklung geraten gar die PR-Beauftragten der pharmazeutischen Unternehmen ins schleudern: Verkaufen wir uns nun als *genomics* oder *biotechs*?

Wichtig an dieser Stelle: Mit der kombinatorischen Chemie und dem Hochleistungs-Screeningsystem stehen neue Werkzeuge in den Labors der Pharmamultis, die von ArzneimittelstrategInnen als bedeutend für die Entwicklung chemisch-synthetischer Medikamente eingestuft werden (Hogan 1997; Persidis 1997; Okun & Veerapandian 1997). In den Reagenzgläsern der kombinatorischen Chemie werden aus einigen wenigen Ausgangssubstanzen tausende unterschiedlicher Derivate hergestellt. Überwältigt von der Möglichkeit, eine derartige Variabilität zu erzeugen, bezeichnen einige AkteurInnen diese *test-tube* Evolution gar als Regenwaldersatz. Mit den voll-automatisierten von Roboterarmen betriebenen Screeningsystemen lassen sich die Unmengen an Substanzen schliesslich in kurzer Zeit testen. Noch ist kein Medikament aus diesen Hightechlabors auf dem Markt. Die ExpertInnen prophezeien aber bereits jetzt, dass die Entwicklungen beschleunigt, die Trefferquoten steigen und die Herstellungskosten sinken werden.

MarktbeobachterInnen sind überzeugt, dass auch in Zukunft niedermolekulare chemisch-synthetische Substanzen den weitaus grössten Teil neuer Medikamente ausmachen werden (z.B. Schlumberger & Stadler 1997). Karl Kimbel, langjähriges Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, glaubt sehen zu können, dass namhafte Pharmaunternehmen wie Roche oder Bayer mittlerweile weniger auf die Gentechnik setzen und sich wieder mehr auf die chemische Synthese konzentrieren (Urban 1997).

Die kombinatorische Chemie und das Hochleistungs-Screeningsystem werden sicherlich einen Einfluss auf die Entwicklung neuer Medikamente haben. Ob die hohen Investitionssummen gerechtfertigt sind, wird die Zukunft zeigen müssen. Leider werden die neuen Werkzeuge auch auf Kosten von Naturstoffprogrammen eingeführt (Pezzuto 1997).

6. Rekombinante Arzneistoffe

»Some hopes for therapeutic benefits and economic success were not fulfilled for example interleukin 2. In this respect, biotechnology drugs follow the same rules which are true for conventional organic-chemical drugs.«

Schlumberger

& Stadler 1997

Um den Erfolgskurs der Gentech-Forschung zu unterstreichen, werden die rekombinanten Medikamente ins Scheinwerferlicht zitiert. Weshalb? Sind gentechnisch hergestellte Medikamente besser, kostengünstiger oder etwa nebenwirkungsärmer als die anderen Arzneimittel? Das Pauschalurteil lautet nein. Die Mehrheit der angebotenen rekombinanten Arzneien und Impfstoffe hat eher substitutiven als innovativen Charakter. Gentechnisch hergestellte Produkte wie Insulin, Faktor VIII, Wachstumshormone oder Hepatitis B-Impfstoffe ersetzen bereits eingeführte, früher auf herkömmliche Weise hergestellte Medikamente. Rekombinante Substanzen, die wie zum Beispiel das Erythropoietin einen wirklich signifikanten therapeutischen Nutzenzuwachs erzielen, bilden bislang die Ausnahmen. Wie die herkömmlichen Medikamente können auch die Gentech-Produkte zum Teil schwere Nebenwirkungen verursachen. Und die Preise? Gentechnisch hergestellte Medikamente sind im allgemeinen sehr teuer. Doch auch diese Eigenschaft teilen sie mit den chemischen Substanzen: »Medikamente, die bei ihrer Einführung einen therapeutischen Nutzenzuwachs darstellen, werden oft zu horrenden Preisen verkauft. Später, wenn solche Arzneimittel reichlich verkauft werden und auch Alternativen vorhanden sind, werden die Preise aber nicht gesenkt.« (Gysling 1993).

Von den über 1900 rezeptpflichtigen Arzneimitteln, die in der Schweiz registriert sind, werden zur Zeit 35 gentechnisch hergestellt (s. Tabelle 6). Im letzten Jahr verkauften die Hersteller für 65 Mio. Franken rekombinante Präparate. Davon betrafen 80% die Indikation Diabetes und 12% waren Impfstoffe (Pharma Information 1997).

Die Pipelines der Pharmaindustrie sind gefüllt mit Gentech-Produkten. Der Anteil der rekombinanten Präparate am Pharmaweltmarkt, der zur Zeit etwa 6-7% beträgt, soll im Jahr 2000 bei 17% liegen. Die Zahlen sagen jedoch nichts darüber aus, welchen therapeutischen Fortschritt die Medikamente bringen werden.

6.1 Konkurrenz für Interferon? 1. Teil

Noch steht eine endgültige Beurteilung aus und weitere Beobachtungen werden nötig sein. Erste Anwendungen an PatientInnen zeigen aber, dass Präparate aus der anthroposophischen Medizin bei der Behandlung chronischer Hepatitiden durchaus mit den gentechnisch hergestellten Interferonen mithalten können. Die teuren rekombinanten Roferon[®] und Intron[®] werden beide zur Therapie der chronischen Hepatitis B und C verschrieben. Sie führen bei einem Teil der PatientInnen zu einer Viruselimination. Eine gleiche Erfolgsrate erzielen anthroposophisch orientierte ÄrztInnen mit der Kombinationsabgabe von Pflanzenpräparaten. WissenschaftlerInnen aus Deutschland kommen zu der folgenden Beurteilung (Matthes *et al.*, 1997): »Die differenzierte Kombinationsabgabe von Abnoba Viscum Q und Solanum lycopersicum in Kombination mit Hepatodoron und Hepar stannum zeigt eine vergleichbar gute Viruselimination bei der chronischen Hepatitis C wie die alleinige Interferon-

alpha Gabe. Durch fehlende unerwünschte Wirkungen und relative Preisgünstigkeit stellt sie ggf. eine Alternative zur Interferon-alpha Therapie dar. Durch weitere Nachbeobachtungen der eingeschlossenen Patienten sind diese Ergebnisse jedoch weiter zu verifizieren.« Das Gleiche lässt sich auch für die Behandlung der chronischen Hepatitis B sagen (Fintelmann 1997).

Der Konkurrenz nicht genug: Auch die schulmedizinische Forschung droht das Interferon-alpha aus der Hepatitis-Therapie zu verdrängen. Als möglicher Ersatz wird Lamivudin gehandelt, eines der neuen Nukleosid-Analoga, die in der Aids-Therapie verwendet werden. Schalm (1997) kommentiert die ersten klinischen Erfahrungen: »The treatment of chronic hepatitis B with interferon-alpha is successful in only 30-50% of patients. Moreover, therapy with interferon has limited applicability. Therefore the discovery of new oral nucleosides analogues with potent activity against hepatitis B virus (HBV) and low toxicity in man is a milestone in the development of effective antiviral therapy for chronic hepatitis B.«

Produktname	Protein	Zulassung	Indikation
Rapilysin	Retepase	1997	Herzinfarkt
Refludan	Hirudin	1997	Thrombozytopenie
Avonex	Interferon-beta	1997	Multiple Sklerose
Twinrix	Impfstoff	1997	Hepatitis A- und B-Impfstoff
Puregon	FSH	1997	Follikelwachstumstörung
Humalog	Insulin	1996	Diabetes
Prokin	G-CSF	1996	Neutropenien
Recombinat	Faktor VIII	1996	Bluter-Krankheit
NovoSeven	Faktor VIIa	1995	Bluter-Krankheit
Gonal-F	FSH	1995	Follikelwachstumstörung
ReoPro	Antikörper	1995	Instabile Angina pectoris
Proleukin	Interleukin	1995	Metastasierender Nierenkrebs
Betaferon	Interferon-beta	1995	Multiple Sklerose
Pulmozym	Pulmozyme (Dnase)	1994	Zystische Fibrose
Kogenate	Faktor VIII	1994	Bluterkrankheit
Orochol Berna	Impfstoff	1993	Cholera-Impfstoff
Granocyte	G-CSF	1993	Neutropenien
Imukin	Interferon-gamma	1993	Chronische Granulomatose
Leucomax	GM-CSF	1992	Neutropenien
Neupogen	G-CSF	1991	Neutropenien
Recormon	Erythropoietin	1991	Renale Anämie
GlucaGen	Glucagon	1991	Unterzuckerung
Humatrope	Somatropin	1989	Wachstumshormonmangel
Saizen	Somatropin	1989	Wachstumshormonmangel
Heprecomb	Impfstoff	1988	Hepatitis B-Impfstoff
Actilyse	Alteplase	1988	Herzinfarkt
Norditropin	Somatropin	1988	Wachstumshormonmangel
Epex	Erythropoietin	1988	Renale Anämie
Genotropin	Somatropin	1988	Wachstumshormonmangel
Engerix-B	Impfstoff	1986	Hepatitis B-Impfstoff
Gen H-B-Vax	Impfstoff	1986	Hepatitis B-Impfstoff
Roferon-A	Interferon-alpha	1986	Blutkrebs
Intron A	Interferon-alpha	1986	Blutkrebs
Actrapid	Insulin	1985	Diabetes
Huminsulin	Insulin	1983	Diabetes

Tabelle 6: Gentechnisch hergestellte Produkte in der Schweiz. Stand August 1997.
G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor; FSH: Follikelstimulierendes Hormon.

6.2 Konkurrenz für Interferon? 2. Teil

»It is a very high risk strategy to introduce this drug into routine use on the basis of a single, small clinical trial and accelerated licensing process, especially when the lost opportunities represented by the costs are so great.« (Richards 1996). Die Rede ist von Interferon-beta, das 1993 in den USA erstmals als Multiple Sklerose-Medikament zugelassen wurde. Der Nutzen der rekombinanten Arznei wird unter Fachleuten kontrovers diskutiert. Stellvertretend sei hier die Beurteilung aus der *pharma-kritik* zitiert (Holzer 1996): »Die Resultate der bisher vorliegenden Studien sind ein Lichtblick für die Behandlung einer bis anhin nicht kausal behandelbaren, häufig zu schwerer Invalidität führenden Krankheit. Es wäre aber falsch übertriebene Erwartungen zu wecken, sind doch noch viele Fragen offen. So sind sich nicht alle Spezialisten einig, ob die Häufigkeit von Schüben im frühen Krankheitsstadium direkt mit dem Ausmass der später auftretenden neurologischen Behinderungen korreliert.« Und: »Auch mit Rücksicht auf die enormen finanziellen Konsequenzen sollte der Entschluss, eine Therapie mit Interferon-beta zu beginnen, nur in Zusammenhang mit erfahrenen Neurologen gefällt werden.«

Azathioprin, ein Immunsuppressivum, wird schon seit längerem als mögliches MS-Medikament gehandelt. In ihrem Vergleich von Azathioprin und Interferon-beta fördern Palace & Rothwell (1997) erstaunliches zu Tage. Die beiden Autoren kommen nach der Sichtung der vorhandenen Literatur zum Schluss, dass die chemisch-synthetische Substanz die MS-Schübe genauso effizient zu reduzieren vermag, wie der rekombinante Vertreter. Gegen eine breitere Anwendung von Azathioprin sprachen bisher zwei Punkte: der fehlende Beweis eines positiven Einflusses auf die Krankheitsprogression und die Besorgnis über die längerfristigen Nebeneffekte. Dieselben Mängel weist jedoch auch das Interferon-beta auf! Das Brisante: Während eine zwölfmonatige Azathioprin-Behandlung mit £80 zu Buche schlagen würde, belaufen sich die Kosten einer Interferon-beta Therapie auf £10'000 pro Jahr. Es wird kein Zufall sein, dass nun eine vergleichende Studie im Rahmen des ERAZMUS-Programms initiiert wird, und nicht von Seiten der Pharmamultis.

6.3 Vorbei ist der Jubel – Interferon-alpha in der Krebstherapie

Kaum konnte Interferon-alpha gentechnisch hergestellt werden, feierte die Fachwelt ihr neues Produkt als mögliches Wundermittel gegen Krebs. In der Praxis konnte die rekombinante Substanz die hochgesetzten Verheissungen jedoch nicht erfüllen. Interferon-alpha wirkt nicht gegen jede Tumorart und kann schwere Nebenwirkungen, Unverträglichkeit und sogar Resistenzen hervorrufen. Auch wenn sich die grossen Hoffnungen zerschlagen haben: Bei der Behandlung von PatientInnen, die an bestimmten seltenen Leukämien erkranken, stellt das Interferon-alpha einen Fortschritt dar (vgl. Tabelle 4). In diesen Fällen zeichnet sich das rekombinante Medikament durch hohe Heilungsraten aus.

Es muss nicht immer Gentechnik sein: Das Interferon-alpha lässt sich auch aus kultivierten menschlichen Zellen gewinnen. Mit Wellferon[®] ist ein derartiges Produkt auch in der Schweiz zugelassen. Anders als die rekombinanten Präparate, besteht Wellferon[®] aus einer Mischung von natürlichen Interferon-alpha-Untergruppen. Der Preisvergleich zeigt keine Unterschiede.

6.4 Gebissen von einer Schlange – das ReoPro

»The high initial cost of abciximab [ReoPro; B.V.] therapy (\$1350 per treatment) may provide an opportunity for agents that could be marketed at lower cost, such as peptide and nonpeptide GPIIb/IIIa antagonists.«
Samanen 1996

Der gentechnisch hergestellte Antikörper ReoPro verhindert effizient die Bildung von Blutgerinnseln. Aber er ist sehr teuer. Ein Ansporn für die Konkurrenz, ein gleichwertiges, kostengünstigeres Produkt zu lancieren, wie es das obige Zitat suggeriert? ReoPro's erster Gegenspieler ist seit diesem September auf dem Schweizer Arzneimittelmart. Die Herstellungskosten des synthetischen Heptapeptids, Intrifiban, seien jedoch zur Zeit noch zu hoch, als dass dem ReoPro auch hinsichtlich des Preises Konkurrenz erwüchse, lässt die Essex Chemie verlauten. An Verbesserungen werde jedoch gearbeitet. Intrifiban steht nicht allein da: eine Reihe weiterer, synthetischer GPIIb/IIIa-Antagonisten untersuchen WissenschaftlerInnen in klinischen Versuchen. Lamifiban, ein Produkt von Roche, dürfte demnächst auf den Markt kommen. Ob diese neuen Substanzen eine kostengünstigere Alternative zum ReoPro darstellen, wird sich zeigen müssen. Nicht bei allen, aber bei einem Teil dieser Antagonisten stand ein Naturprodukt Modell. Gescreent am rekombinanten GPIIb/IIIa erwies sich nämlich Barbourin, ein Peptid aus einer Klapperschlange, als besonders spezifisch und wurde daher als Vorlage für die synthetischen Derivate verwendet (Frishman *et al.*, 1995).

Die Rolle von ReoPro beim akuten Myokardinfarkt (AMI) scheint auch von anderer Seite gefährdet: »Dazzling biotechnology – and the even more dazzling price of new drugs – is not needed, however, to make an impact on AMI outcome.« – kommentiert Husten (1997) die Resultate aus einem Pilotversuch, in dem Herzinfarktpatienten mit Glukose-Insulin und Kalium behandelt wurden. Mit dieser GIK genannten Therapie liess sich die Anzahl Todesfälle signifikant reduzieren. Eine umfangreiche Studie ist nun geplant, aber »it probably will not be funded by a drug company since GIK treatment costs only US\$ 19 per patient.« (Husten 1997).

6.5 Wie den Überschuss verwerten? – Somatotropin

Das gentechnisch hergestellte Somatotropin hat das aus Hypophysen gewonnene Wachstumshormon abgelöst. Unbestritten ist sein Einsatz bei Kindern, die aufgrund eines genetischen Defekts im Somatotropin-Gen unter einem extremen Kleinwuchs leiden. Dank der gentechnologischen Herstellung steht das Hormon heute praktisch in unbeschränkten Mengen zur Verfügung. Deshalb sollten aber nicht fragwürdigen Indikationen Tür und Tor geöffnet werden: Obwohl der Nutzen nicht belegt ist (Donaldson 1996), preisen die amerikanischen Hersteller das rekombinante Hormon zur Behandlung von Kindern an, deren Wachstum hinter dem Durchschnitt zurückbleibt.

Das Schweizer Arzneimittel-Kompendium führt die Indikation nicht auf, aber Somatotropin kann auch als Appetitanreger bei Aids- oder KrebspatientInnen eingesetzt werden. Cannabis wirkt hier ähnlich gut wie die rekombinante Arznei. Und einmal mehr, hier in DM: Kostet eine Zwölfwochendosis an Somatotropin 35'000 Mark, schlägt das Cannabispräparat mit 300 Mark zu Buche (Spork 1997).

6.6 Gentechnische Adjuvantien

Zur Behandlung von Neutropenien stehen den ÄrztInnen gleich vier rekombinante Arzneien zur Verfügung: Prokin, Neupogen, Granocyte und Leucomax. Alle vier aktivieren die Neubildung weisser Blutzellen, die bei der Krebs-Chemotherapie zerstört werden. Die hohen Kosten der rekombinanten Faktoren werden zum Teil wieder ausgeglichen, da die Krebs-PatientInnen weniger lang auf der Intensivstation bleiben müssen.

Vor wenigen Monaten haben die Schweizer Behörden auch eine chemisch-synthetische Substanz, das Amifostin, für die Behandlung von Neutropenien zugelassen. Konkurrenz für Neupogen und Co.? Das Arzneimittel-Kompendium empfiehlt das Amifostin bisher nur bei der adjuvanten Therapie des fortgeschrittenen Eierstockkrebs. Eine Ausweitung der Indikation ist aber durchaus denkbar. Wissenschaftler untersuchen zur Zeit die Wirkung bei weiteren Tumortypen.

Bisher ist noch kein Naturstoff als Konkurrent aufgetreten. Aber eine Prognose sei gewagt: Zahlreiche Substanzen aus der Natur besitzen immunstimulierende Wirkung. Dass in diesem Pool die ‚Essenz‘ gefunden wird, die wie die rekombinanten Faktoren spezifisch die Granulozytenbildung stimuliert, dürfte eine Frage der Zeit und der Forschungsgelder sein.

6.7 Generelle Impfung im Kindesalter? – der Hepatitis B-Impfstoff

Bis Ende der 80er Jahre erfolgte die Immunisierung gegen Hepatitis B noch mit Impfstoffen, die aus dem Blut erkrankter Personen gewonnenen wurden. Die Menge reichte aus, um gezielt Risikogruppen zu impfen. An eine Erweiterung der Zielgruppe dachte niemand. Seit es den GentechnikerInnen jedoch gelingt, Hepatitis B-Impfstoffe in beliebiger Menge herzustellen, ist man versucht, die ‚Überschüsse‘ zu verwerten. In einigen Ländern ist es bereits üblich, alle Kinder einer Hepatitis B-Impfung zu unterziehen. Auch das Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG) erwägt zur Zeit, eine generelle Impfung im Kindesalter einzuführen. Ist eine Ausdehnung der Zielgruppe, die jährliche Kosten von rund 10 Millionen verursachen würde, in der Schweiz sinnvoll? Einer genauen Analyse hält die Ausdehnung nicht Stand. In der Schweiz ist Hepatitis B eine seltene Krankheit. Mit dem Vorhaben möchte man etwa 15-25% chronische HBV-Fälle⁷ verhindern. Dazu müsste die Impfung jedoch extrem zuverlässig und sicher sein, was nicht der Fall ist. Die Schutzdauer ist zu gering und die Anzahl der Geimpften, die keinen Immunschutz aufbauen, zu hoch, als dass dieses Ziel erreicht werden könnte. Da zudem mit schweren Impfkomplicationen zu rechnen ist, scheint eine generelle Hepatitis B-Impfung von Kindern als unverhältnismässig (für eine vertiefte Diskussion siehe Albonico 1997 und Albonico & Klein 1997).

6.8 Humaninsulin

Bis zur Markteinführung des rekombinanten Humaninsulins, behandelten die ÄrztInnen den Diabetes vor allem mit tierischem Insulin. Seither ist das altbewährte ‚natürliche‘ Insulin weitgehend vom Markt verschwunden. Mit einer geschickten Marketingstrategie ist es den Herstellern gelungen, die ÄrztInnen zu einer Umstellung zu bewegen. Heute ist das gentechnisch hergestellte Humaninsulin der Marktleader

⁷ In der Schweiz werden jährlich etwa 400-500 akute Hepatitis B-Fälle gemeldet. Davon heilen über 90% folgenlos aus, während etwa 7% in die problematische chronische Form übergehen (Albonico 1997).

der rekombinanten Arzneien. Eine Erfolgsgeschichte? Der Berner Diabetes-Spezialist Professor Arthur Teuscher, der das Gentech-Insulin in mehreren Untersuchungen prüfte (Egger *et al.*, 1992; Egger *et al.*, 1991), kommt zur folgenden Beurteilung: »Das Gentech-Humaninsulin ist ein Beispiel für ein nicht genügend geprüftes neues gentechnisches Produkt, das ausser der ökonomisch interessanteren Rentabilität für die internationalen Hersteller keine Gewinne für die Gesunderhaltung bei Diabetes bringt, aber mögliche Nebenwirkungen in beträchtlichem Ausmass mit Verlust von Sicherheit und Wohlbefinden für die Betroffenen.« (Teuscher 1995). Zu Problemen führt vor allem das Hypoglykämie-Syndrom: Einige DiabetikerInnen, die auf das Gentech-Insulin gewechselt haben, spüren einen nahenden Blutzuckerabsturz nicht mehr rechtzeitig. Die Folgen können dramatisch sein, von Ohnmachtsanfällen bis hin zum Tod. In mehreren Ländern setzen sich die Betroffenen dafür ein, dass das tierische Insulin nicht vom Markt genommen wird und den Zuckerkranken weiterhin zur Verfügung steht.

7. Das Wissen von den Genen

»In this connection it is also appropriate to scrutinize the profound tendency in developed countries to direct a tremendous amount of funds to what in modern terms is defined as, the cutting edge of science' regardless of the costs and the possibilities to apply the results in other than a few rich countries. By drawing up a scenario for the future, many scientists in cellular and molecular biology, biotechnology, etc. give the impression that those branches of science will in the near future have the answer to most medicine oriented problems.«

Hedberg 1993

»Denn die vielen Milliarden DM, die inzwischen in die rote [medizinische; B.V.] Gentechnik geflossen sind und noch fließen werden, hätten bei Investitionen in alternative Forschungsprogramme (Naturstoffchemie, beschleunigte Aufarbeitung der weltweiten empirischen Pflanzenheilkunde etc., Public Health) vermutlich viel grössere Erfolge gezeitigt als die Gentechnik.«

Kiper 1996

»When used with real wisdom, combinatorial chemistry provides the means to bypass genomics and proceed directly to targets of biological relevance without needing to know what gene is involved.«

Gold & Alper 1997

»For a number of genetic diseases, knowing the genes might not help the patient one whit.«

Robert Weinberg, MIT

»But is genomics actually necessary? Probably yes, to some extent, but those who trumpet genomics as the only solution for the woes of the pharmaceutical industry may be overselling their technologies or are at least missing an opportunity to take a parallel approach that goes directly to a drug that produces a useful biological effect and skips target identification altogether.«

Gold & Alper 1997

»Millions of dollars have been poured into biotech research worldwide – with very little to show for such investment.«

editorial board The

Lancet 1996

Alle Industrienationen setzen auf den totalen Einsatz der Gentechnologie. Alle? Nein, in einem kleinen Land in der Mitte Europas haben die Stimmbürger und Stimmbürgerinnen entschieden, den Anwendungen der Gentechnologie ethische und ökologische Grenzen zu setzen. Die Menschen haben ihren Gestaltungsanspruch auf die staatliche Forschungs- und Technologiepolitik geltend gemacht und auf eine Umorientierung gesetzt. Ist ihnen in der Folge der medizinische Fortschritt abhanden gekommen?

Würde eine Annahme der Gen-Schutz-Initiative den medizinischen Fortschritt behindern oder gar verhindern, wie die BefürworterInnen einer totalen Gentechnik immer wieder verlauten lassen?

Die medizinische Forschung konzentriert sich heute mehrheitlich auf einen molekularbiologisch orientierten Ansatz und zementiert damit das vorherrschende reduktionistische

Weltbild. Die ganze Komplexität des menschlichen Organismus löst sich in einem einfachen, linearen genetischen Modell auf: Die Ursachen für Krankheiten werden in den Genen geortet. Sind die beteiligten Gene erstmal erkannt, so die Meinung der WissenschaftlerInnen, lassen sich Krankheiten durch gezielte Eingriffe ursächlich behandeln. Folgende Forschungsstrategie wird verfolgt: In einem ersten Schritt suchen die WissenschaftlerInnen nach Genen, die an einer Krankheit mitbeteiligt sind. Ist ein entsprechender Abschnitt im menschlichen Genom lokalisiert, wird die genetische Information dazu verwendet, das Genprodukt in grösseren Mengen herzustellen. Letzteres dient den ForscherInnen dann als Zielscheibe für das Screenen von Substanzen. An dieser Stelle kommen auch Naturstoffchemie und gentechnische Forschung in Berührung: Substanzen aus der Natur werden ebenso in das Screeningprogramm miteinbezogen wie die Produkte der kombinatorischen Chemie. Die molekularbiologischen Methoden, die WissenschaftlerInnen bei all diesen Arbeitsschritten einsetzen, werden von der Gen-Schutz-Initiative nicht verboten. Die Strategie lässt sich auch ohne transgene Tiere fortsetzen. Sind die grossen Hoffnungen und die hochdotierten Forschungsgelder, die in diese Forschung gesetzt werden, gerechtfertigt? Hierzu einige Überlegungen: Der reduktionistische Ansatz hat in unserer westlichen Medizin dort Erfolge erzielt, wo es um akute Mangelzustände und Notfälle geht. Bei chronischen Erkrankungen sind die Erfolge bisher ausgeblieben. Dass sich dies mit der Gen-Forschung ändern wird, ist keinesfalls als gegeben zu betrachten. 98% aller Krankheiten sind polygenetisch, d.h. mehrere Gene sind an der Entwicklung der Symptome beteiligt. Wird aus den komplexen Vorgängen ein einzelnes Gen herausgeschält und dessen Produkt als Eingriffspunkt auserkoren, dürfte die Behandlung eine symptomatische bleiben und nicht wie prophezeit, zu einer ursächlichen werden. Könnte man denn nicht gleichzeitig an mehreren Genprodukten medikamentös ansetzen? Sicherlich: Genau dieses Prinzip wird bei der Behandlung mit Phytotherapeutika weltweit seit Jahrhunderten verfolgt. Die fehlenden Kenntnisse der Wirkungsorte der einzelnen Substanzen werden durch die lange empirische Erfahrung wettgemacht. Das Wissen von den Genen ist nicht immer notwendig, um neue, effizient wirkende Medikamente zu entwickeln. Einige Fachleute schlagen vor, die zu testenden Substanzen wieder vermehrt direkt an menschlichen Zellen, Geweben oder isolierten Organen zu screenen. Erstens werde dadurch verhindert, dass das Screening an Genprodukten durchgeführt wird, die sich letztendlich als nicht relevant erweisen. Und zweitens genügt es in vielen Fällen bereits, die Reaktion von Zellen, Geweben oder Organen auf die Verabreichung von Substanzen zu kennen, um die Entwicklung eines neuen Medikamentes zu starten. So wurden zum Beispiel die im Text erwähnten Naturstoffe, die in der Krebstherapie eine wichtige Rolle spielen, an kultivierten Tumorgeweben getestet.

Es geht nicht darum, verschiedene medizinische Weltbilder, Forschungsansätze und Modelle gegeneinander auszuspielen. Wichtig ist vielmehr zu erkennen, dass es unterschiedliche Betrachtungsweisen gibt und dass es sich lohnen würde, verschiedene Ansätze zu verfolgen. Eine systematische Aufarbeitung der weltweiten empirischen Pflanzenheilkunde wird besonders PatientInnen, die an chronischen Krankheiten leiden, wichtige Behandlungsfortschritte bringen. Die intensiviertere Suche nach therapeutisch wirksamen Naturstoffen resultiert in neuen, innovativen Arzneimitteln. Zwei Ansätze, die nicht zuletzt aus wirtschaftlichen Gründen bisher weitgehend aus der Forschung ausgeklammert wurden. Gene, gentechnisch hergestellte Proteine und transgene Tiere: die Produkte aus den Hightechlabors lassen sich patentieren. Der gewinnbringende Patentschutz lässt sich nicht auf Phytopharmaka übertragen. Und bei Naturstoffen, die

aus traditionellen Heilpflanzen isoliert werden, sind Patente nur gerechtfertigt, wenn auch die indigene Bevölkerung davon profitiert. Die globalisierten Pharmakonzerne, gewohnt ihre Gewinne nur mit den Shareholdern zu teilen, sind an einer gerechten Verteilung der Profite meist nicht interessiert.

Die Gen-Schutz-Initiative untersagt Herstellung, Erwerb und Weitergabe genetisch veränderter Tiere. Der Würde der Kreatur wird der Vorrang vor dem ohnehin geringen Nutzen transgener Tiere gegeben. Das Gros der gentechnologischen Methoden steht der molekularbiologisch-orientierten medizinischen Forschung weiterhin zur Verfügung. »Es ist deshalb sachgemäss, dass moderne Genschutz-Bemühungen wie etwa die schweizerische Genschutz-Initiative solche Forschungen durchaus weiterhin ermöglichen wollen. Die meisten Krankheiten sind aber so vielschichtig veranlagt, bedingt und ausgelöst, dass der Ansatz der Gentechnologie grundsätzlich zu kurz greift. Um so wichtiger ist es, nicht nur auf die tatsächlichen oder vermeintlichen inhaltlichen Fortschritte dieser Forschung zu starren, sondern auf die „Nebengeräusche“ zu achten, die indirekten Auswirkungen der Gentechnologie auf Mensch, Tier und Pflanzen.« (Albonico 1997).

8. Literatur

- Albers-Schonberg, G.** (1996). Higher plants versus microorganisms: their future in pharmaceutical research. *In: Medicinal resources of the tropical forest*, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 75 – 77. Columbia University Press, New York.
- Albonico, H.U.** (1997). Gewaltige Medizin. Verlag Paul Haupt, Bern.
- Albonico, H.U. & Klein, P.** (1997). Generelle Impfung gegen Hepatitis B im Kindesalter. *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* **2**: 68 – 70.
- Asano, Y., Okamura, S., Ogo, T., Eto T., Otsuka, T., Niho, Y.** (1997). Effect of (-)-epigallocatechin gallate on leukemic blast cells from patients with acute myeloblastic leukemia. *Life Science* **60(2)**: 135 – 142.
- Ardizzoni, A., Hansen, H., Dombrowsky, P., Gamucci, T., Kaplan, S., Postmus, P., Giaccone, G. et al.** (1997). Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *Journal of Clinical Oncology* **15(5)**: 2090 – 2096.
- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz** (1997). Morant, J. & Ruppanner, H. (Hrsg.), Documed, Basel.
- Bauer, R. & Zschocke, S.** (1996). Medizinische Anwendung von Ginkgo biloba L. *Zeitschrift für Phytotherapie* **17**: 275 – 283.
- Beese, K.** (1996). Pharmaceutical bioprospecting and synthetic molecular diversity. IPTS draft discussion paper: <http://www.jrc.es/~beese/nat-prod.htm> (gesichtet am 13.9.97 19:01)
- Brattström, A.** (1997). Phytotherapie bei depressiven Verstimmungen. Interview. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin* **4**: 164 – 166.
- Bringmann, G.** (1995). Michellamine – Neue antivirale Alkaloide aus afrikanischen Pflanzen. *In: Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Hrsg. Loew, D. & Rietbrock, N., S. 113 – 128, Steinkopf, Darmstadt.
- Bristol, J.A. (ed.)** (1996). Annual reports in medicinal chemistry. Vol. 31. Academic Press, San Diego.
- Cheng, D.H., Ren, H., Tang, X.C.** (1996). Hyperzine A, a novel promising acetylcholinesterase inhibitor. *Neuroreport* **8(1)**: 97 – 101.
- Cheng, X.-M.** (1996). To market, to market – 1995. *In: Annual reports in medicinal chemistry*. Vol. 31, p. 337 – 355. Academic Press, San Diego.
- Clark, A.M.** (1996). Natural products as a resource for new drugs. *Pharmaceutical Research* **13 (8)**: 1133 – 1141.
- Cohen, J.** (1997). The genomic gamble. *Science* **275**: 767 – 772.
- Cott, J.** (1995). Natural product formulations available in Europe for psychotropic indications. *Psychopharmacology Bulletin* **31(4)**: 745 – 751.
- Cotton, C.M.** (1996). Ethnobotany. Principles and Applications. Wiley, New York.
- Cowden, C.J. & Paterson, I.** (1997). Cancer drugs better than taxol? *Nature* **387**: 238 – 239.
- Cox, P.A.** (1994). The ethnobotanical approach to drug discovery: strengths and limitations. *In: Ethnobotany and the search for new drugs*, Ciba Foundation Symposium 185, p. 25 – 36. John Wiley & Sons, Chichester.
- Cragg, G.M., Newman, D.J., Snader, K.M.** (1997a). Natural products in drug discovery and development. *Journal of Natural Products* **60**: 52 – 60.
- Cragg, G.M., Newman, D.J., Weiss, R.B.** (1997b). Coral reefs, forests, and thermal vents: the worldwide exploration of nature for novel antitumor agents. *Semin Oncol.* **24(2)**: 156 – 163.

- Cragg, G.M. & Boyd, M.R.** (1996). Drug development at the National Cancer Institute. *In: Medicinal resources of the tropical forest*, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 101 – 136. Columbia University Press, New York.
- Cragg, G.M., Boyd, M.R., Cardellina, J.H., Newman, D.J., Snader, K.M., McCloud, T.G.** (1994). Ethnobotany and drug discovery: the experience of the US National Cancer Institute. *In: Ethnobotany and the search for new drugs*, Ciba Foundation Symposium 185, p. 178 – 190. John Wiley & Sons, Chichester.
- Dolata, U.** (1997). Alternativen zum Run auf die Gentechnik. *GID* **119/120**: 9 – 12.
- Drachman, D.A. & Leber, P.** (1997). Treatment of Alzheimer's Disease – searching for a breakthrough, settling for less. *New England Journal of Medicine* **336(17)**: 1245 – 1247.
- Drews, J.** (1996). Genomic science and the medicine of tomorrow. *Nature Biotechnology* **14**: 1516 – 1518.
- Drews, J.** (1993). Into the 21st century. Biotechnology and the pharmaceutical industry in the next ten years. *Bio/Technology* **11**: 16 – 20.
- Dreyfuss, M.M. & Chapela, I.H.** (1994). Potential of fungi in the discovery of novel low-molecular weight pharmaceuticals. *In: The discovery of natural products with therapeutic potential*, ed. Gullo, V.P., p. 49 - 80, Butterworth-Heinemann, Boston.
- Egger, M., Smith, G., Teuscher A.**, (1992). For debate: Human insulin and unawareness of hypoglycaemia: a randomised double-blind crossover trial. *British Medical Journal* **305**: 351 – 355.
- Egger, M., Smith, G., Teuscher A.**, (1991). Risk of severe hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients transferred to human insulin: a case control study. *British Medical Journal* **303**: 617 – 621.
- Elisabetsky, E. & Posey, D.A.** (1994). Ethnopharmacological search for antiviral compounds: treatment of gastrointestinal disorders by Kayapó medical specialists. *In: Ethnobotany and the search for new drugs*, Ciba Foundation Symposium 185, p. 77 – 90. John Wiley & Sons, Chichester.
- Fintelmann, V.** (1997). Therapie der chronischen Hepatitis B und C. *Der Merkurstab*, Sonderheft Juni 1996: 25.
- Flückiger, A.** (1996). Therapie der chronischen Hepatitis C. *pharma-kritik* **10**: 37 – 40.
- Fox, J.L.** (1995). Biodiversity promises great prospecting. *Bio/Technology* **13**: 544 – 545.
- Fricker, J.** (1997). From mechanisms to drugs in Alzheimer's disease. *Lancet* **349**: 480
- Frishman, W.H., Burns, B., Atac, B., Alturk, N., Altajar, B., Lerrick, K.** (1995). Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart diseases: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. *American Heart Journal* **130**: 877 – 892.
- Gastl, G.** (1995). Phytopharmaka in der Onkologie. *In: Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Hrsg. Loew, D. & Rietbrock, N., S. 129 – 135, Steinkopf, Darmstadt.
- Georg, G.I., Boge, T.C., Cheruvallath, Z.S., Clowers, J.S., Harriman, G.C.B., Hepperle, M., Park, H.** (1995). The medicinal chemistry of taxol. *In: Taxol[®]: Science and applications*, ed. M. Suffness, p. 317-375, CRC Press, Boca Raton.
- Glaser, V.** (1997). Biotech unruffled by setbacks. *Nature Biotechnology* **15**: 610 – 611.
- Gold, L. & Alper, J.** (1997). Keeping pace with genomics through combinatorial chemistry. *Nature Biotechnology* **15**: 297.
- Grifo, F., Newman, D., Fairfield, A.S., Bhattacharya, B., Grupenhoff, J.T.** (1997). The origins of prescription drugs. *In: Biodiversity and human health*, eds. Grifo, F. & Rosenthal, J., p. 131 - 163, Island Press, Washington, D.C.
- Gulakowski, R.J., McMahon, J.B., Buckheit, R.W., Gustafson, K.R., Boyd, M.R.** (1997). Antireplicative and anticytopathic activities of prostratin, a non-tumor-

- promoting phorbol ester, against human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral Research* **33(2)**: 87 – 97.
- Gullo, V.P.** (1994). The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential. Butterworth-Heinemann, Boston.
- Gwinner, E. & Ryser, S.** (1995). Siegeszug gentechnischer Medikamente. *Vision* **4** (Beilage): 16 – 17.
- Gysling, E.** (1993). Pharma-Industrie: quo vadis? *pharma-kritik* **5**: 19 – 20.
- Haase, J., Hlama, P., Horr, R.** (1996). Effectiveness of brief infusions with Ginkgo biloba special extract EGB 761 in dementia of the vascular and Alzheimer type. *Z-Gerontol-Geriatr.* **29(4)**: 302 – 309.
- Hedberg, I.** (1993), Conservation of medicinal plants in the tropics – a global responsibility. *Acta Horticulturae* **330**: 59 – 66.
- Heinzl, S.** (1996). Krebsbehandlung – gibt es Fortschritte? *MMP* **19(3)**: 65
- Hogan, J.C.** (1997). Combinatorial chemistry in drug discovery. *Nature Biotechnology* **15**: 328 – 330.
- Holzer, B.** (1996). Interferon-beta bei Multipler Sklerose. *pharma-kritik* **1**: 1 – 4.
- Horan, A.C.** (1994). Aerobic actinomycetes: a continuing source of novel natural products. In: The discovery of natural products with therapeutic potential, ed. Gullo, V.P., p. 3 – 30, Butterworth-Heinemann, Boston.
- Hufschmid, P.H.** (1996). Erst Teilerfolge bei der Krebsbehandlung. *Tages-Anzeiger*, 5. Juni: 82.
- Husten, L.** (1997). Platelet-receptor inhibitors move into unstable angina treatment. *Lancet* **349**:
- Jankun, J., Selman, S.H., Swiercz, R., Skrzypczak-Jankun, E.** (1997). Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature* **387**: 561.
- Johnson, K.P.** (1997). The historical development of interferons as multiple sclerosis therapies. *Journal of Molecular Medicine* **75**: 89 – 94.
- Jungi, W.F. & Senn H.J.** (1996). Alternative Behandlungsmethoden bei Krebskrankheiten. *MMP* **19(1)**: 6 - 16.
- Kanowski, S., Hermann, W.M., Stephan, K., Wierich, W., Horr, R.** (1996). Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* **29(2)**: 47 – 56.
- Kaul, R.** (1996). Pflanzliche Procyanidine. Vorkommen, Klassifikation und pharmakologische Wirkung. *Pharmazie in unserer Zeit* **25 (4)**: 175 – 185.
- Keller, R.** (1992). Somatotropin. *pharma-kritik* **10**: 37 –39.
- Kelner, M.J., McMorris, T.C., Montoya, M.A., Estes, L., Rutherford, M., samson, K.M., Taetle, R.** (1997). Characterization of cellular acumulation and toxicity of illudin S in sensitive and nonsensitive tumor cells. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* **40**: 65 – 71.
- King, S.R.** (1996). Conservation and tropical medicinal plant research. In: Medicinal resources of the tropical forest, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 63 – 74. Columbia University Press, New York.
- Kinghorn, A.D.** (1994). The discovery of drugs from higher plants. In: The discovery of natural products with therapeutic potential, ed. Gullo, V.P., p. 81 – 108, Butterworth-Heinemann, Boston.
- Kiper, M.** (1996). Die Kritik an der Gentechnik-Kritik. *GID* **112/113**: 28 – 32.
- Langbein, K., Martin, H.-P., Weiss, H.** (1996). Bittere Pillen. Kiepenheuer & Witsch.
- Lüthi, T.** (1997). Hoffnungen auf eine wirksame Aids-Therapie. *Neue Zürcher Zeitung* **17**: 61.
- Mann, J.** (1997). Myxobacterial bounty. *Nature* **385**: 117.
- Marx, J.** (1996). Searching for drugs that combat Alzheimer's. *Science* **273**: 50 – 53.
- Markman, M. & Peereboom, D.M.** (1997). *Cleveland Clinic Journal of Medicine* **64(3)**: 155 – 163.

- Matthes, H., Grah, C., Biesenthal, S.** (1997). Therapiestudie zur Hepatitis C mit Abnoba viscum und Solanum lycopersicum. *Der Merkurstab*, Sonderheft: 26.
- McChesney, J.D.** (1996). Biological diversity, chemical diversity, and the search for new pharmaceuticals. *In: Medicinal resources of the tropical forest*, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 11 – 18. Columbia University Press, New York.
- McConell, O.J., Longley, R.E., Koehn, F.E.** (1994). The discovery of marine natural products with therapeutic potential. *In: The discovery of natural products with therapeutic potential*, ed. Gullo, V.P., p. 109 - 174, Butterworth-Heinemann, Boston.
- McKenna, D.J.** (1996). Plant hallucinogens: springboards for psychotherapeutic drug discovery. *Behavioural Brain Research* **73**: 109 – 115.
- Mitchell, P.** (1997). Crash and boom: the rise and fall of biotechnology. *Lancet* **350**: 270.
- Monsch, A.U.** (1996). Alzheimer – Das Vergessen verzögern... . *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* **3**: 114 – 115.
- Mucke, H.A.M.** (1997a). Principles of therapeutics of galanthamine. *Drugs of Today* **33(4)**: 251 – 257.
- Mucke, H.A.M.** (1997b). Preclinical studies with galanthamine. *Drugs of Today* **33(4)**: 259 – 264.
- Nahrstedt, A.** (1996). Ist die Suche nach Pflanzeninhaltsstoffen als Leitstrukturen für Pharmaka noch aktuell? *In: Strategien der Arzneimittelforschung*, Hrsg. Mutschler, E. & Schölmerich, P., S. 15 – 41, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- Nicolaou, K.C., Guy, R.K. & P. Potier** (1996). Taxoide: neue Waffen gegen Krebs. *Spektrum der Wissenschaft* **8**: 76 – 80.
- Okun, I. & Veerapandian, P.** (1997). New methods to mimic nature in high-throughput screening. *Nature Biotechnology* **15**: 287 – 288.
- Palace, J. & Rothwell, P.** (1997). New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* **350**: 261.
- Persidis, A.** (1997). Combinatorial chemistry. *Nature Biotechnology* **15**: 391 – 392.
- Pezzuto, J.M.** (1997). Plant-derived anticancer agents. *Biochemical Pharmacology* **53**: 121 – 133.
- Pfaffendorf, M.** (1996). Angiotensin II-Rezeptorantagonisten: Eine neue Wirkstoffgruppe für ein etabliertes Wirkprinzip. *Pharmazie in unserer Zeit* **25(1)**: 10 – 16.
- Pharma Information** (1997). Pharma-Markt Schweiz. Basel.
- Pinedo, H.M. & Giaccone, G.** (1997). Chemotherapy. *Lancet* **349** (suppl II): 7 – 9.
- Pisha, E., Chai, H., Lee, I.-S., Chagwedera, T.E., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., Beecher, C.W., Fong, H.H. et al.** (1995). Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature Medicine* **1(10)**: 1046 – 1051.
- Pitot, H.C., Wender, D.B., O'Connell, M.J., Schroeder, G., Goldberg, R.M., Rubin, J., Maillard, J.A., Knost, J.A. et al.** (1997). Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* **15(8)**: 2910 – 2919.
- Principe, P.P.** (1996). Monetizing the pharmacological benefits of plants. *In: Medicinal resources of the tropical forest*, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 191 – 218. Columbia University Press, New York.
- Rainer, M.** (1997). Clinical studies with galanthamine. *Drugs of Today* **33(4)**: 273 – 279.
- Reid, W.V., Laird, S.A., Meyer, C.A., Gamez, R., Sittenfeld, A., Janzen, D., Gollin, M.A., Juma, C.** (1996). Biodiversity prospecting. *In: Medicinal resources of the tropical forest*, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 142 – 173. Columbia University Press, New York.
- Ren, S. & Lien, E.J.** (1997). Natural products and their derivatives as cancer chemoprotective agents. *Progress in Drug Research* **48**: 147 – 171.
- Richards, R.G.** (1996). Interferon beta in multiple sclerosis. *British Medical Journal* **313**: editorial.

- Robert, F., Soong, S.J., Wheeler, R.H.** (1997). A phase II study of topotecan in patients with recurrent head and neck cancer. Identification of an active agent. *American Journal Clin Oncol* **20(3)**: 298 – 302.
- Rother, R.** (1997). Eine schwierige Gratwanderung. *Wochenzeitung* **32**: 5.
- Rowinsky, E.K.** (1997). The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule. *Annu-Rev-Med.* **48**: 353 – 374.
- Rücker, G.** (1994). Pharmazeutisch wichtige Naturstoffe im Blickpunkt. *Pharmazie in unserer Zeit* **23(4)**: 223 – 225.
- Samanen, J.** (1996). GPIIb/IIIa antagonists. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **31**: 91 – 100.
- Schaffner, W.** (1995). Phytotherapie. Nicht Alternative, sondern Teil der heutigen naturwissenschaftlich orientierten Medizin. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin* **2**: 80 – 86.
- Schalm, S.W.** (1997). Clinical implications of lamivudine. *Lancet* **349**:
- Schinzer, D. & Limberg, A.** (1997). Epothilone: neue Wirkstoffe gegen Krebs. *Spektrum der Wissenschaft* **8**: 38 – 43.
- Schlumberger, H.D. & Stadler, P.** (1997). Modern pharmaceutical biotechnology. *Drug Research* **47(I)**: 106 – 110.
- Service, R.F.** (1996). Tumor-killer made; how does it work? *Science* **274**: 2009.
- Skolnick, A.A.** (1997). Old chinese medicine used for fever yields possible new Alzheimer disease therapy. *JAMA* **277**: 776
- Sontag, S.** (1989). Aids und seine Metaphern. Carl Hanser Verlag, München.
- Spork, P.** (1997). Heilen mit Hasch. *Die Zeit* **36**: 44.
- Staub, B.** (1997a). Docetaxel. *pharma-kritik* **19** (www-Ausgabe)
- Staub, B.** (1997b) Valsartan. *pharma-kritik* **18** (www-Ausgabe)
- Suffness, M.** (ed.) (1995). Taxol: Science and Applications. CRC Press, Boca Raton.
- Teuscher, A.** (1995). Gentechnologie und Gesundheitsrisiko: zum Beispiel Humaninsulin. In: morgen, Materialienband zur Gen-Schutz-Initiative, Hrsg. Koechlin, F. & Ammann D., S. 44 – 53. Realotopia, Zürich.
- Tyler, V.E.** (1996). Natural products and medicine: an overview. In: Medicinal resources of the tropical forest, eds. Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S.A., p. 3 – 10. Columbia University Press, New York.
- Urban, M.** (1997). Mehr Fortschritt durch mehr Grösse? *Süddeutsche Zeitung* 12.6.1997.
- Walsh, G.** (1995). Nervous excitement over neurotrophic factors. *Bio/Technology* **13**: 1167.
- Wertheimer, J.** (1996). Alzheimer – Das grosse Vergessen... . *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* **1**: 4 – 5.
- Zhang, J.L., Sharma, P.L., Li, C.J., Dezube, B.J., Pardee, A.B., Crumpacker, C.S.** (1997). Topotecan inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection through a topoisomerase-independent mechanism in a cell line with altered topoisomerase I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41(5)**: 977 – 981.

9. Anhang

9.1 Bücher zum Thema

Plants, People and Culture

M.J. Balick & P.A. Cox
Scientific American Library, New York
1996.

Ethnobotany. Principles and Applications

C.M. Cotton
Wiley, Chichester 1996.

Ethnobotany and the Search for New Drugs

Ciba Foundation Symposium
John Wiley & Sons, Chichester 1994.

Medicinal Resources of the Tropical Forest

M.J. Balick, E. Elisabetsky & S.A. Laird (eds.)
Columbia University Press, New York
1996.

The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential.

V.P. Gullo (ed.)
Butterworth Heinemann, Boston 1994.

Human Medical Agents from Plants

A.D. Kinghorn & M.F. Balandrin (eds.)
American Chemical Society Books,
Washington, DC 1993.

Economic and Medicinal Plant Research

N.R. Farnsworth & H. Wagner (eds.)
Academic Press, London 1994.

Bioactive Compounds from Plants

D.J. Chadwick & J. Marsh (eds.)
Wiley, Chichester 1991.

Anticancer Drugs from Animals, Plants and Microorganisms

G.R. Pettit, F.H. Pierson & C.L. Herald
John Wiley & Sons, New York 1994.

Biodiversity and Human Health

F. Grifo & J. Rosenthal (eds.)
Island Press, Washington, D.C. 1997.

Biogene Arzneimittel

E. Teuscher.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
Stuttgart 1997.

Naturstoffchemie

P. Nuhn
S. Hirzel Verlag, Stuttgart 1997.

Lehrbuch der Phytotherapie

R.F. Weiss.
Hippokrates Verlag, Stuttgart 1990.

Phytotherapie

H. Wagner & M. Wiesenauer.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1995.

The Anticancer Drugs

W.B. Pratt, R.W. Ruddon, W.D.
Ensminger, J.R. Maybaum.
Oxford University Press, New York 1994.

**Taxol[®]. Science and
Applications**

M. Suffness (ed.)

CRC Press, Boca Raton 1995.

Bittere Pillen

K. Langbein, H.-P. Martin & H. Weiss
Kiepenheuer & Witsch, 1996.

Gewaltige Medizin

H.-U. Albonico
Verlag Paul Haupt, Bern 1997.

Mythos Gen

F. Koechlin & D. Ammann (Hrsg.)
utzinger / stemmle verlag, Rieden bei
Baden 1997.

morgen**Materialienband zur Gen-
Schutz-Initiative**

F. Koechlin & D. Ammann (Hrsg.)
Realtopia, Zürich 1995.

Das Wissen vom Heilen

F. Reichle (Hrsg.)
Verlag Paul Haupt, Bern 1997.

9.2 Internetadressen

- **Schweizerische Arbeitsgruppe Gentechnologie (SAG)**
www.access.ch/private-users/gentechsag/welcome.html
- **Basler Appell gegen Gentechnologie**
<http://ourworld.compuserve.com/homepages/BaslerAppellgegenGentechnologie/>
- **Gen-ethisches Netzwerk**
www.inx.de/~usp/gen-gid.htm#zuzie
- **Rural Advancement Foundation International (RAFI)**
www.rafi.ca
- **pharma-kritik und 100 informed drug guide** (Unabhängige non-profit Publikationen)
www.informed.org
- **Informationen zu Naturstoffen in der Krebstherapie**
<http://biotech.chem.indiana.edu/botany/>
- **Napralert: Phyto-Datenbank**

- **GanzheitsMedizin**
www.ganzheitsmedizin.ch
- **Informationen über alternative Heilverfahren**
www.lrz-muenchen.de/Zentrum-fuerNaturheilkunde
- **Phytonet**
www.exeter.ac.uk/phytonet/bhma.html
- **Cancernet**
www.meb.uni-bonn.de/cancernet
- **Liste der am häufigsten verschriebenen Medikamente in den USA**
www.rxlist.com/top200.htm
- **Liste der biopharmaceuticals auf dem US-Markt (inkl. Gentech-Medis)**
www.bioinfo.com/biotech/biopharmprod.html
- **Biotech company news**
<http://biz.yahoo.com/news/biotechnology.html>
- **medical/pharmaceutical company news**
<http://biz.yahoo.com/news/y0022.html>
- **Infos zu Gentechmedis**
<http://www.phrma.org>
- **Interpharma / Pharma Information**
www.interpharma.ch
- **Food and Drug Administration (FDA)**
www.fda.gov
- **World Health Organization (WHO)**
www.who.ch
- **Schweizerischer Nationalfond**
www.snf.ch

British Medical Journal

www.bmj.com

New England Journal of Medicine

www.nejm.org
www.nejm.org/public/journals/jama/jamahome.htm

Nature Medicine

<http://medicine.nature.com/>

The Lancet

www.thelancet.com

Jama

www.ama-

Nature Biotechnology

<http://biotech.nature.com/>

