



Naturstoffe mit antimikrobieller Wirkung in Kombination mit Antibiotika – eine Möglichkeit im Kampf gegen antibiotikaresistente Infektionen?

Matthias F. Melzig (Berlin)

Veröffentlicht: 1. September 2024

Abstract

The fight against antibiotic resistance is a global problem that has preoccupied medicine since the introduction of modern antibiotic therapy. In addition to the development of new antibiotics, research into active substances with resistance-overcoming activity is one of the challenges of drug development. As every antibiotic therapy is inevitably associated with the development of resistance, the current paradigms for the development of anti-infective therapies should be reviewed, taking evolutionary relationships into account. One possible approach is the use of synergistic effects of antimicrobial natural substances from plants with antibiotics. Such substances, for example essential oils, saponins or polyphenols, offer a broad spectrum of biological effects that address a variety of target structures in microorganisms and have therefore been successfully used therapeutically worldwide since ancient times. Instead of selectivity with regard to microbial target structures, natural substances achieve their effectiveness through the multi-target principle - an evolutionarily successful strategy. The combination of antibiotics with such plant-based active ingredients is a new therapeutic option for overcoming resistance using the antibiotics currently available.

Resümee

Der Kampf gegen Antibiotikaresistenzen ist ein globales Problem, das die Medizin seit der Einführung der modernen Antibiotikatherapie beschäftigt. Neben der Neuentwicklung von Antibiotika gehört die Forschung zu Wirkstoffen mit Resistenz-überwindender Aktivität zu den Herausforderungen der Arzneimittelentwicklung. Da jede Antibiotikatherapie zwangsläufig mit einer Resistenzentwicklung verbunden ist, sollten die gegenwärtigen Paradigmen zur Entwicklung antiinfektiver Therapien unter Berücksichtigung evolutionärer Zusammenhänge überprüft werden. Dazu gehört als eine mögliche Herangehensweise die Nutzung synergistischer Wirkungen von antimikrobiell wirksamen Naturstoffen aus Pflanzen mit Antibiotika. Solche Stoffe, zum Beispiel ätherische Öle, Saponine oder Polyphenole, bieten ein breites Spektrum an biologischen Wirkungen, die eine Vielzahl von Zielstrukturen in Mikroorganismen adressieren und daher seit dem Altertum weltweit therapeutisch erfolgreich eingesetzt werden. Statt Selektivität bezüglich mikrobieller Zielstrukturen erreichen Naturstoffe ihre Wirksamkeit durch das Multitarget-Prinzip – eine evolutionär erfolgreiche Strategie. Die Kombination von Antibiotika mit solchen pflanzlichen Wirkstoffen ist eine neue Therapieoption zur Resistenzüberwindung unter Verwendung der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Antibiotika.

Keywords/Schlüsselwörter

Antibiotic resistance, evolution, natural plant substances, multitarget principle, synergy, Antibiotikaresistenz, Evolution, pflanzliche Naturstoffe, Multitarget-Prinzip, Synergie

Unter dem Motto „No action today, no cure tomorrow“ startete die WHO am 7. April 2011 die weltweite Kampagne zum Kampf gegen Antibiotikaresistenz, ein globales Problem, das die Medizin seit der Einführung der modernen Antibiotikatherapie beschäftigt.

In der Folge gab und gibt es eine Vielzahl von antiinfektiven Therapien, die mit der Anwendung von Antibiotika und deren Neuentwicklung verbunden sind, zu überdenken? Könnte man antibakterielle Therapien nicht auch in größeren Zusammenhängen unter evolutionären Gesichtspunkten neu konzipieren?

Warum muss jede Antibiotika-Therapie zu Resistenzen führen?

Geht man von der biologischen Evolution aus, so kann man heute eine Entwicklung über 4 Mrd. Jahre wissenschaftlich nachvollziehen – davon 3 Milliarden Jahre nur Einzeller (!) und dazu gehören natürlich auch pathogene Mikroorganismen. Sie sind, was ihre Überlebensstrategien betrifft, evolutionär durch Mutation und Selektion in allen möglichen Ökosystemen „geprüft“ worden und besiedeln bis heute auch alle Ökosysteme. Zu den erfolgreichen Überlebensstrategien von Bakterien zählt neben der Biofilmbildung auch die Bildung von Sekundärmetaboliten als Abwehrmechanismus. Solche bakteriellen Sekundärmetaboliten sind z.B. Kohlenhydratoligomere, wie die Aminoglykoside oder Polyketide, wie die Tetracycline, die antibiotisch wirksam sind. Damit ist die „Erfindung der Antibiose“ durch Mikroorganismen im Boden/Wasser als ein Mechanismus zum Schutz ihrer komplexen Lebensgemeinschaften der eigentliche Ausgangspunkt für die therapeutische Nutzung von Antibiotika seit Mitte des 20. Jahrhunderts (Hutchings et al. 2019).

Im evolutionären Wettlauf zur Erhaltung der Art haben Bakterien im Laufe der 3 Milliarden Jahre ihrer Existenz aber auch Gegenstrategien entwickelt, um der Antibiose zu entgehen. Neben der Mutation von Zielstrukturen der Antibiotika gehören auch die Aktivierung von Pumpen zum Auswärtstransport von Antibiotika, die Expression von Enzymen zu deren Abbau oder Veränderungen im Membranaufbau zur Verhinderung der Antibiotikaaufnahme dazu. All diese Mechanismen sind Ergebnis evolutionärer Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen, die teilweise auch über horizontalen Gentransfer via Plasmide auf schnellem Wege in andere Mitglieder der Bakteriengesellschaft übertragen werden können, um ihr dadurch einen Überlebensvorteil zu verschaffen. Der Beginn dieser Prozesse datiert lange vor der Einführung von Antibiotika in die Therapie und konnte an Mikroorganismen, die bei Ausgrabungen prähistorischer Objekte gefunden wurden, bestätigt werden (Davies/Davies 2010).

Was allerdings die hohe Geschwindigkeit zur Verbreitung dieser Gegenstrategien, d.h. der Antibiotikaresistenzmechanismen betrifft, so ist der Mensch hierfür verantwortlich. Durch den unkritischen Einsatz von Antibiotika in Medizin und Landwirtschaft wurde der Selektionsdruck auf die Bakterien stark erhöht und die Mechanismen der Evolution, d.h. Mutation und Selektion wirkten quasi im Zeitraffertempo innerhalb weniger Jahre bzw. Jahrzehnte. Damit ist auch absehbar, dass jedes neuentwickelte Antibiotikum nur ein neuer Umweltfaktor ist, der den evolutionären Wettstreit befeuert und etablierte oder neue Abwehrmechanismen aktiviert bzw. induziert. Allerdings können die Selektionsbedingungen der Abwehrmechanismen, d.h. der Antibiotikaresistenz durch den gezielten therapeutischen Einsatz eingengt und deren Ausbreitung zeitlich verzögert werden.

Berücksichtigt die gegenwärtige Arzneimittelentwicklung und -therapie die Erkenntnisse zur Evolution der Mikroorganismen?

Die Paradigmen der gegenwärtigen Entwicklung von Antiinfektiva orientieren sich, wie seit den Zeiten von Paul Ehrlich (1906) am Prinzip der selektiven Toxizität bzw. seit Alexander Fleming (1928) am Effekt der Antibiose (Mohr 2016).

Dabei werden entweder allgemeine Stoffwechselmechanismen von Mikroorganismen durch synthetische Stoffe bzw. spezifische mikrobielle Stoffwechselmechanismen selektiv beeinflusst. Das Problem der Resistenzentwicklung liegt in der Selektivität der Wirkung und das Problem der „Selektivität“ ist der Reduktionismus als Paradigma der Wirkstoffentwicklung. Es herrscht noch zu oft die Vorstellung, dass ein System durch seine Einzelbestandteile vollständig bestimmt wird. In der Biologie setzen sich aber immer stärker ganzheitliche Betrachtungsweisen durch, die unter dem Begriff Systembiologie eine dynamischere Sichtweise auf biologische Prozesse haben (Sandoval-Motta/Aldana 2016). Die Berücksichtigung dieser Entwicklung auch in der Arzneimittelentwicklung steht noch am Beginn und wird mit dem Begriff der Systempharmakologie verbunden. Das ist die Anwendung der Grundsätze der Systembiologie auf das Gebiet der Pharmakologie. Sie versucht zu verstehen, wie Arzneimittel den menschlichen Körper als ein einziges komplexes biologisches System beeinflussen. Anstatt die Wirkung eines Arzneimittels als Ergebnis einer spezifischen Arzneimittel-Protein-Interaktion zu betrachten, geht die Systempharmakologie davon aus, dass die Wirkung eines Arzneimittels das Ergebnis eines Netzwerks von Interaktionen ist, die ein Arzneimittel haben kann (Hopkins 2008).

Unter Berücksichtigung der erwähnten Erkenntnisse aus der Evolutionsbiologie sollte dies unter einem systembiologischen Ansatz auch einen Paradigmenwechsel bei der Entwicklung neuer Antiinfektiva und der Bewältigung der Antibiotika-Resistenz in der Therapie auslösen.

Neue Optionen

Zu den erfolgreichen Überlebensstrategien von Mikroorganismen gehört die Bildung von Sekundärmetaboliten, die auch als Antibiotika heute genutzt werden. Diese evolutionär als erfolgreich getestete Strategie ist in der Folge von weiteren Organismen, wie Pilze, Algen und Flechten übernommen worden. Allerdings hört die Evolution nie auf und als Antwort auf den durch Antibiotika ausgelösten Selektionsdruck erhöht sich die Häufigkeit von Mutationen. Die Selektion begünstigt dann solche Mutanten, die unter den konkreten Umweltbedingungen Vorteile gegenüber den Nicht-Mutanten haben. Im Endergebnis lösen Antibiotika zwar keine Resistenz aus, fördern aber die Vermehrung von resistenten Mutanten-Evolution im Eiltempo.

Im evolutionären Kampf unter Organismen der gleichen Organisationsstufe, zum Beispiel unter Bakterien existiert nur ein begrenztes Arsenal an „Waffen“ und „Verteidigungsmechanismen“. Mit Fortschreiten der Evolution und dem Auftreten neuer Ökopartner, wie den Pflanzen, erweitert sich die Palette der „Waffen“ und „Verteidigungsmechanismen“, die das Überleben dieser neuen Organismen absichern (Williams et al. 1989). Zu den von Pflanzen entwickelten intelligenten Verteidigungsstrategien zur Erhaltung der Art zählen ein umfangreiches Reservoir an Sekundärstoffen, deren Biosynthesen oft Weiterentwicklungen bakterieller Vorläufermechanismen darstellen. Gegenwärtig sind ca. 70.000 pflanzliche Sekundärstoffe identifiziert von geschätzten 1 Million Verbindungen (Wink 2015). Eine Strategie der Sekundärstoffwirkung von Pflanzen gegen bakterielle Angriffe besteht in der Unspezifität im Angriff und einem „Massenangriff“ durch viele Stoffe gleichzeitig. Dadurch kommt es zur Überlastung der bakteriellen

Reaktionsmöglichkeiten und eine Resistenzentwicklung wird verhindert bzw. zumindest verzögert. Die Vielzahl der Naturstoffklassen mit ihrer strukturellen Vielfalt begründen auch ein breites Spektrum an Wirkungen an allen bakteriellen Zielstrukturen, die für die Abwehr notwendig sind, also Proteine, Biomembranen sowie DNA oder RNA (Chassagne et al. 2021). Viele Naturstoffe sind gleichzeitig Multi-Target-Wirkstoffe, die über unspezifische Bindung an Proteinen eine Funktionsbeeinflussung induzieren (Lee et al. 2022). Durch den unspezifischen Angriff von Sekundärstoffen und dem Auftreten von Mischungen vieler Wirkstoffe in einer Pflanze wird eine Breitspektrum-Wirkung ausgelöst, die oft den Charakter eines synergistischen Effekts aufweist. Gerade diese Synergien sind die Basis für ganzheitliche Betrachtungsweisen und stehen im Zentrum der Systembiologie bzw. -pharmakologie. Die Nutzung dieser Synergismen als „evolutionär geprüfte“ Abwehrstrategie könnte die Grundlage für ein neues Paradigma bei der antibakteriellen Therapie darstellen (Abreu et al. 2012). Untersuchungen haben nachgewiesen, dass Stress die Evolution von Bakterien verlangsamt, und damit auch die Resistenz gegen Antibiotika. Bakterien werden langsamer gegen Antibiotika resistent, wenn sie sich zusätzlich auch noch gegen andere Stressoren wehren müssen. Es kommt zu einer langsameren und weniger effizienten Anpassung von Mikroorganismen an Umweltbedingungen, sobald sie zwei Stressfaktoren anstatt nur einem ausgesetzt sind, d.h. ausgelöst durch Mutationen in verschiedenen Genen wird die Evolution verlangsamt und die Vermehrung von Mutanten gehemmt (Hiltunen et al. 2018). Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge agieren sekundäre Pflanzenmetabolite bzw. Naturstoffe mit antimikrobiellen Eigenschaften als zusätzliche Stressoren und können helfen, die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika zu hemmen.

Synergistische Kombinationen – ein Ausweg?

Eine große Anzahl von Naturstoffen aus Pflanzen oder auch Pilzen bieten ein breites Spektrum an biologischen Wirkungen, die eine Vielzahl von Zielstrukturen in Mikroorganismen adressieren und daher seit dem Altertum therapeutisch erfolgreich eingesetzt werden. Dazu gehören u.a. terpenoide Verbindungen in ätherischen Ölen, Polyphenole, Senfölglykoside, Saponine oder auch Fettsäuren (Mittal et al. 2019; Nassarawa et al. 2023). Diese Sekundärstoffe werden von Pflanzen und Pilzen bereits seit Jahrmillionen gebildet. Sie sind damit evolutionär auch unter ökologischen Aspekten als Abwehrstoffe „entwickelt“ und bezüglich ihrer Effektivität erfolgreich „biologisch geprüft“ worden. Ohne wissentliche Kenntnis dieser Zusammenhänge nutzt die traditionelle Medizin auf allen Kontinenten seit dem Altertum v.a. Pflanzen mit den o.g. Sekundärstoffen zur Behandlung von Erkrankungen, die auf mikrobielle Infektionen zurückzuführen sind. Mit zunehmendem Wissen über die Ursachen von Infektionen und die Erkenntnisse der modernen Medizin, die auch zur Entwicklung von Antibiotika geführt haben, rückte die Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen bei infektiösen Erkrankungen in den Hintergrund. Lediglich im Rahmen der rationalen Phytotherapie werden bis heute v.a. Infektionen des oberen Respirationstraktes, der Haut/Schleimhäute und des Verdauungssystems in einem gewissen Maße mit antimikrobiell wirksamen Naturstoffen behandelt. Dabei gilt es bisher als nicht opportun, Antibiotika mit Phytotherapeutika zu kombinieren. Warum eigentlich nicht? Eingedenk der vorgestellten evolutionären Zusammenhänge könnte die Kombination von Antibiotika mit pflanzlichen Wirkstoffen, die antimikrobielle Eigenschaften aufweisen, als neue Therapieoption zur Resistenzüberwindung unter Verwendung der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Antibiotika genutzt werden.

Diese Idee ist nicht ganz neu, bereits Anfang der 90er Jahre wurde in Osteuropa die Frage gestellt, ob antimikrobiell wirksame ätherische Öle synergistische antimikrobielle Effekte mit Antibiotika zeigen (Jedlicková et al. 1992). Zunächst im in-vitro-Experiment wurde

nachgewiesen, dass bestimmte ätherische Öle in Kombination mit unterschiedlichen Antibiotika deren Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas* ssp., *Staphylococcus aureus* sowie *Candida* ssp. verstärken. In der Folge wurden einzelne Komponenten ätherischer Öle diesbezüglich als synergistische Verstärker der bakteriziden Wirkung unterschiedlicher Antibiotikaklassen erkannt, insbesondere auch bei resistenten Erregern. Heute gibt es eine ganze Reihe von wissenschaftlichen Untersuchungen zu diesem Thema, die das Prinzip des Synergismus zwischen Antibiotika und Naturstoffen bestätigt haben. Es ist sicher kein Zufall, dass viele Publikationen dazu aus Entwicklungsländern stammen, die unter dem Problem der zunehmenden Antibiotika-Resistenz leiden und daher Auswege aus diesem Therapienotstand suchen. Auch eigene Untersuchungen in Kooperation mit der Charité Berlin zur Kombination von ätherischen Ölen, Saponinen und Phenolen mit Antibiotika im Rahmen der Behandlung von Wunden nach Infektion mit Antibiotika-resistenten Erregern, bestätigten experimentell die synergistische Strategie (Schmidt et al. 2014; Schmidt et al. 2016). Was fehlt, sind relevante klinische Studien dazu, die dieses Prinzip wissenschaftlich abgesichert auch in die therapeutische Realität überführen. Aber dazu ist wohl ein Paradigmenwechsel notwendig!

Bibliographie

- Abreu, Ana C./McBain, Andrew J./Simões, Manuel (2012): "Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents." *Natural Product Reports* 29(9), 1007-1021.
- Chassagne, Francois/Samarakoon Taranga/Porras Gina et al. (2021): "A Systematic Review of Plants with Antibacterial Activities: A Taxonomic and Phylogenetic Perspective." *Frontiers in Pharmacology* 11, 586548.
- Davies, Julian/Davies, Dorothy (2010): "Origins and evolution of antibiotic resistance". *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 74(3), 417-33.
- Dodds, David R. (2017): "Antibiotic resistance: A current epilogue". *Biochemical Pharmacology* 134, 139-146.
- Hiltunen, Teppo/Cairns, Johannes/Frickel, Jens et al. (2018): „Dual-stressor selection alters eco-evolutionary dynamics in experimental communities." *Nature Ecology & Evolution* 2(12), 1974-1981.
- Hopkins, Andrew L. (2008): "Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery." *Nature Chemical Biology* 4(11), 682-690.
- Hutchings, Matthew I./Truman Andrew W./Wilkinson Barrie (2019): "Antibiotics: past, present and future". *Current Opinion in Microbiology* 51, 72-80.
- Jedlicková Z./Mottl, Ondrej/Sery, V. (1992): "Antibacterial properties of the Vietnamese cajeput oil and ocimum oil in combination with antibacterial agents." *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology* 36, 303-309.
- Lee, Myunggyo/Shin, Hyejin/Park Musun et al. (2022): "Systems pharmacology approaches in herbal medicine research: a brief review." *BMB Reports* 55(9): 417-428.
- Mittal, Rajinder P./Rana, Abhilash/Jaitak, Vikas (2019): "Essential Oils: An Impending Substitute of Synthetic Antimicrobial Agents to Overcome Antimicrobial Resistance." *Current Drug Targets* 20(6), 605-624.
- Mohr, Kathrin I. (2016): "History of Antibiotics Research". *Current Topics in Microbiology and Immunology* 398, 237-272.
- Nassarawa, Sanusi S./Nayik, Gulzar A./Gupta, Dutta S. et al. (2023): "Chemical aspects of polyphenol-protein interactions and their antibacterial activity." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 63(28), 9482-9505.

- Sandoval-Motta, Santiago/Aldana Maximino (2016): "Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective". *Wiley Interdisciplinary Reviews Systems Biology and Medicine* 8(3), 253-267.
- Schmidt, Sebastian/Heimesaat, Markus M./Fischer, Andre et al. (2014): "Saponins increase susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to antibiotic compounds." *European Journal of Microbiology & Immunology (Bp)* 4(4), 204-212.
- Schmidt, Sebastian/Heymann, Kerstin/Melzig, Matthias F. et al. (2016). "Glycyrrhizic Acid Decreases Gentamicin-Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci." *Planta Medica* 82(18), 1540-1545.
- Williams, Dudley H./Stone, Martin J./Hauck Peter R. et al. (1989): "Why are secondary metabolites (natural products) biosynthesized?" *Journal of Natural Products* 52(6), 1189-1208.
- Wink, Michael (2015): „Sekundärstoffe – die Geheimwaffen der Pflanzen“. *Biologie in unserer Zeit* 45(4), 225-235.

E-Mail-Adresse des Verfassers: matthias.melzig@fu-berlin.de