Phyto- und Mykotoxine (6)

Taxane

Jean-Michel Jeannin

Einleitung

Die Eibe, die Stammpflanze der Taxane, zeichnet sich durch mehrere Besonderheiten aus: Sie ist die älteste Baumart Europas. Sie ist eine Giftpflanze, deren Heilwirkung erst in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts entdeckt wurde. Im Gegensatz dazu ist die Heilwirkung der meisten Giftpflanzen traditionell bekannt. Ebenso aussergewöhnlich ist die Verwendung von Zellkulturen zur industriellen Produktion von therapeutisch eingesetzten Inhaltsstoffen.

Taxus (Eibe)

Eiben sind eine immergrüne Nadelbaumgattung aus der Familie der Eibengewächse (*Taxaceae*). Von der Gattung sind rund ein Dutzend Arten bekannt [1]. Pharmakologisch-toxikologisch sind hauptsächlich *Taxus baccata* (Europäische Eibe) sowie *Taxus brevifolia* (Pazifische Eibe) von Interesse. *T. baccata* ist ein immergrüner, bis zu 20 m hoher Baum (Abb. 1). Der reife Samen wird von einer roten, fruchtfleischartigen Manschette überzogen, botanisch «Arillus» [2] (Abb. 2), die fälschlicherweise häufig als Frucht bezeichnet wird. Definitionsgemäss tragen nacktsamige Pflanzen, wozu die Eiben zählen, keine Früchte [3]. Der Pollen wird durch den Wind verbreitet und die Samen durch Vögel, die den Arillus fressen und

Abb. 1. Habitus von *T. baccata* (Basel, Oktober 2014).

Abb. 2. Arillus und Samen von *T. baccata* (Basel, Oktober 2014).

Abb. 3. Rinde und Borke von *T. baccata* (Basel, Oktober 2014).

Tab. 1. Giftklassen der WHO (nach [2])

Klasse	Bezeichnung	LD50 Ratte, mg/kg KG
Ia	äusserst giftig	≤5
Ib	sehr giftig	5–50
II	giftig	50–500
III	schwach giftig	>500

den Samen unbeschädigt ausscheiden [3]. *T. brevifolia* unterscheidet sich von *T. baccata* hauptsächlich durch die Wuchsform und die kürzeren Nadeln [4]. Die Rinde der Eiben mit der Borke ist gefurcht (Abb. 3). Eiben sind in der Regel zweihäusig getrennt geschlechtlich, gelegentlich einhäusig getrennt geschlechtlich [3]. Eiben gehören zur Giftklasse 1a («äusserst giftig») (Tab. 1) [2].

Chemie, Pharmakologie und Toxizität von *T. baccata*

Mit Ausnahme des Arillus sind alle Pflanzenteile hochgiftig [2]. Die hauptsächlich toxisch wirkenden Stoffe sind A- und B-Taxine (Abb. 4, 5). Beide sind kardiotoxisch, die B-Taxine stärker als die A-Taxine [5]. *T. baccata* enthält 1,79% Taxin A als Hauptgiftstoff [2]. Für Menschen, Schweine, Hunde und Geflügel können bereits 50–100 g Nadeln tödlich sein; 100–200 g sind für Pferde und Schafe sowie 500 g für Rinder tödlich. Die mittlere letale Dosis (LD₅₀) von Taxin beträgt für die Ratte 20,9 mg/kg intraperitoneal sowie für die Maus 19,7 mg/kg peroral, 21,9 mg intraperitoneal und 12,96 mg/kg subkutan [5]. Symptome einer Vergiftung treten 0,5–1,5 h nach Einnahme auf: Pupillenerweiterung, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, schmerzhafte Diarrhö, Koliken, Nierenschäden und Rötung der Lippen. Die Atmung ist anfänglich gesteigert, später zunehmend gedämpft. Der Tod tritt 1,5–24 h nach Einnahme infolge Atem- und Kreislaufversagens ein [2]. Erste-Hilfe-Massnahmen bestehen in der Gabe von Medizinalkohle, Zufuhr von warmem Schwarztee und der Verabreichung von Natriumsulfat [2].

Biochemie der Taxane, besonders des Paclitaxels

Taxane sind Diterpene mit einer isoprenoiden Struktur [6]. Die erste pharmakologisch wirksame Substanz, die entdeckt wurde, ist das Paclitaxel (Taxol) (Abb. 6) aus der Rinde von *T. brevifolia* [7]. Als weitere Taxane wurden Baccatin III, 10-Deacetyltaxol, 10-Deacetylbaccatin III, 7-xylosyl-10-Deacetyltaxol, Cephalomannin und Brevifoliol aus der Rinde und den Nadeln von *T. brevifolia* isoliert. Insgesamt kennt man rund 350 verschiedene Taxane. Der Gehalt der Eibe an Taxanen variiert stark von Art zu Art, von Kultivar zu Kultivar, innerhalb der gleichen Art von Gewebe zu Gewebe und von Standort zu Standort [1]. Es wurden auch saisonale Schwankungen der Konzentrationen in *T. brevifolia* sowie eine Abnahme vom Stamm zur Spitze gefunden [8]. Paclitaxel ist ein wirksames, natürlich vorkommendes Zytostatikum. Mittels der Extraktion aus der Rinde von *T. brevifolia* können nur sehr geringe Mengen gewonnen werden (1 kg aus 6–7 Tonnen Rinde). Auch die chemische Synthese erlaubt kei-

Abb. 4. Taxin A.

Abb. 5. Taxin B.

Abb. 6. Paclitaxel.

Abb. 7. Docetaxel.

ne grossindustrielle Herstellung. Gegenwärtig werden zwei Möglichkeiten einer Herstellung von industriellen Mengen pharmakologisch wirksamer Taxane genutzt: eine Zellkulturtechnik für die Gewinnung von Paclitaxel und eine halbsynthetische Produktion von Docetaxel (Abb. 7) aus 10-Deacetylbaccatin oder Baccatin III aus den Nadeln von *T. baccata*. Auf der Suche nach rationalen und ergiebigen Methoden zur Gewinnung von Paclitaxel entdeckte eine Forschergruppe einen endophytischen Pilz, der in der inneren Rinde von *T. brevifolia* lebt und der von ihnen den Namen *Taxomyces andreanae* erhielt. Der Gruppe gelang der Nachweis, dass das Paclitaxel tatsächlich vom Pilz synthetisiert wurde [9]. Andere Forschungsteams haben weitere Pilzarten identifiziert (*Sporormia minima*, *Trichothecium* sp., *Pestalotiopsis microspora*), die Paclitaxel zu synthetisieren vermögen [7]. Es wurden auch Bakterien gefunden (unter anderem *Kitasporea*), die Paclitaxel produzieren können [7]. Die Ursache dafür, dass ein identischer Naturstoff in verwandtschaftlich sehr weit auseinanderliegenden Arten synthetisiert wird, könnte in einem Gentransfer bestehen [7].

Klinische Anwendung von Taxanen

Klinisch angewendet werden das Paclitaxel und das Docetaxel. Beide Substanzen sind Mitosegifte. Sie binden sich kovalent an Tubulin und stabilisieren damit das Persistieren des Mikrotubuluskomplexes der Interphase der Zellteilung. In der Folge unterbleibt die Zellvermehrung. Docetaxel ist wirksamer als Paclitaxel [10]. Die nachfolgenden Angaben dienen der Illustration und stellen keine verbindlichen Behandlungsanleitungen dar. Die Indikationen von Paclitaxel sind: Ovarialkarzinom, Mammakarzinom (als Teil einer Kombinationstherapie), nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (allein oder in Kombination). Paclitaxel wird überwiegend über das Cytochrom-P450-Iso-Enzymsystem metabolisiert und mit der Galle eliminiert. Docetaxel dient zur Behandlung von verschiedenen Stadien des Brustkrebses, in Kombination mit verschiedenen anderen Arzneimitteln, in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von nichtre-

sezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (First-line-Chemotherapie), als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer anderen Chemotherapie (Second-line-Chemotherapie), in Kombination mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung von hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom, in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und zur neoadjuvanten Behandlung von lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. Docetaxel wird vor allem durch die Oxidation der Tertiärbutylester-Gruppe metabolisiert. Innerhalb von 7 Tagen nach einer Infusion werden 6% einer Dosis im Urin und 75% in den Faeces ausgeschieden. Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Paclitaxel und Docetaxel ist eine Neutropenie [11, 12].

Literatur

- 1 Rozendaal E, et al: Screening of the needles of different yew species and cultivars for paclitaxel and related taxoids. *Phytochemistry* 2000;53:383–389.
- 2 Wink M, et al: Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. Stuttgart, WVG, 2008.
- 3 Eiben. <http://de.wikipedia.org/wiki/Eiben>.
- 4 Pazifische Eibe. http://de.wikipedia.org/wiki/Pazifische_Eibe.
- 5 Wilson C, et al: Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. *Toxicon* 2001;39:175–185.
- 6 Taxane. <http://de.wikipedia.org/wiki/Taxane>.
- 7 Leistner E: Arzneimittel aus der Natur. Die Biologie der Taxane. *Pharm Unserer Zeit* 2005;34:98–103.
- 8 Vance NC, et al: Seasonal and tissue variation in taxane concentrations of *Taxus brevifolia*. *Phytochemistry* 1994;36:1241–1244.
- 9 Stierle A, et al: The search for a taxol-producing microorganism among the endophytic fungi of the Pacific yew, *Taxus brevifolia*. *J Nat Prod* 1995;58:1315–1324.
- 10 Vanhoefer U, et al: Comparative antitumor efficacy of docetaxel and paclitaxel in nude mice bearing human tumor xenografts that overexpress the multidrug resistance protein (MRP). *Ann Oncol* 1997;8:1221–1228.
- 11 Fachinformation zu Taxol®, aktuelle Fassung.
- 12 Fachinformation zu Taxotere®, aktuelle Fassung.