



Prof. Dr. Michael Wink, Direktor am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg. Foto: Wink

Phytopharmaka

Mit pflanzlichen Wirkstoffgemischen gegen Krankheiten

Pflanzliche Arzneimittel haben in Deutschland eine lange Tradition. Im Juli 2016 waren laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 1.320 Phytopharmaka zugelassen. Dass Pflanzen zahlreiche Wirkstoffe gegen Mikroorganismen produzieren, die sich auch der Mensch zunutze machen kann, erklärt Professor Dr. Michael Wink, Direktor am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg in einem Interview mit Dr. Ariane Pott für die BIOPRO Baden-Württemberg.

Wie definieren Sie ein pflanzliches Arzneimittel?

Der Laie hält alle Arzneimittel, die aus Pflanzen gewonnen werden, für ein pflanzliches Arzneimittel. Aber entscheidend ist das Arzneimittelgesetz, das AMG. Es unterscheidet mehrere Kategorien: Alle Reinsubstanzen, die aus Pflanzen isoliert werden, gehören nach dem AMG zu den chemisch definierten Substanzen; so sind zum Beispiel ein Herzglykosid oder Morphin für das AMG gleichbedeutend mit synthetischen Substanzen. Dann gibt es die Pflanzenpräparate, bei denen nicht die Reinsubstanz verwendet wird, sondern immer nur der Extrakt. Solche Extraktpräparate betrachtet das AMG als pflanzliche Arzneimittel (Phytopharmaka). Und dann gibt es natürlich auch noch andere Arzneimittel aus Pflanzen, die in der Homöopathie oder Anthroposophie benutzt werden. Aber das sind nach dem AMG keine Arzneimittel der Phytotherapie, sondern homöopathische oder anthroposophische Arzneimittel.

Welche Funktion haben die Stoffe, die wir als Arzneimittel verwenden, für die Pflanze?

Dieser evolutionären Frage sind wir in unserer Forschung sehr intensiv nachgegangen. Pflanzen können nicht weglaufen, sind aber von sehr vielen Fressfeinden umgeben. Sie setzen daher auf chemische Verteidigung. Aus diesem Grund sind auch viele Pflanzen giftig. Pflanzen haben natürlich dasselbe Problem mit Infektionen durch Mikroorganismen, also mit Pilzen, Bakterien und Viren, wie wir Menschen. Pflanzen haben aber kein Immunsystem wie Tiere, sondern setzen Sekundärstoffe zum Schutz ein. Das heißt, dass sehr viele Sekundärstoffe der Pflanze auch antimikrobiell wirken. Im Verlauf der Evolution haben Pflanzen biologisch aktive Naturstoffe entwickelt, die häufig mehrere Funktionen mit einem Wirkstoff ausüben. Besonders die Blütenpflanzen locken Bestäuber mit Sekundärstoffen an, die aber gleichzeitig fressabschreckend wirken. Denn die Sekundärstoffe halten im Nahbereich Insekten vom Blütenfraß ab. Daher werden sie von der Pflanze durch den Nektar belohnt. Eine weitere Funktion haben Sekundärstoffe in Früchten. Wenn diese reif werden, sind sie attraktiv für Samenverbreiter (Frugivore). Auch hier sind die Sekundärstoffe anlockend. Aber bei unreifen Früchten, die nicht gefressen werden sollen, gilt meist genau das Gegenteil: sie sind meist bitter und giftig. Kurz vor der Fruchtreife wird das Gift entfernt, wie zum Beispiel bei der Tomate: Während die grüne Tomate giftig ist, wird die rote Tomate essbar, weil die giftigen Steroidalkaloide der grünen Tomate abgebaut wurden.

Wie geht die Pflanze mit Resistenzen um?

Pflanzen produzieren Wirkstoffgemische, die sie davor schützen, gefressen zu werden oder durch Infektionen umzukommen. Und jetzt kommt etwas Wichtiges hinzu: Die Pflanze setzt auf Dutzende bis Hunderte von Sekundärstoffen, die parallel produziert werden und unterschiedliche Targets in Zellen und Geweben angreifen.



Die Pflanze hat also immer ein Wirkstoffgemisch zur Verfügung. Dieses ist zwar weniger selektiv, hat aber den Vorteil, dass eine Vielzahl von Feinden erwischt werden kann und potenzielle Resistenzentwicklungen weniger wahrscheinlich auftreten. In Gemischen ist es dabei häufig nicht möglich, zu bestimmen, welche Einzelkomponente am wirksamsten ist. Deshalb sagt der Gesetzgeber für die in der Phytotherapie eingesetzten Extraktpräparate, dass der Extrakt einer Pflanze der Wirkstoff ist.

Wie geht man vor, wenn man neue pflanzliche Wirkstoffe finden möchte?

Das Paradigma der Pharmakologie und der medizinischen Chemie besagt, dass man Wirkstoffe an einem spezifischen Target entwickelt, also an einem Rezeptor oder einem Enzym. Man entwirft einen Wirkstoff, der an einem Target genau passt, entweder als Agonist oder als Antagonist. Darf man mit derselben Erwartungshaltung an die Pflanzen herangehen? Es gibt tatsächlich Pflanzen, die Neurotoxine herstellen, die spezifisch an einem Neurorezeptor angreifen. Wie zum Beispiel die Tollkirsche mit dem Tropanalkaloid Hyoscyamin (das Racemat heißt Atropin), das den Rezeptor für den Neurotransmitter Acetylcholin blockiert. Aber was man übersieht, ist, dass die Tollkirschen auch noch viele andere Substanzen produzieren, und diese versetzen sie in die Lage, auch noch gegen Mikroorganismen geschützt zu sein, denn dort nützt Atropin nichts. Das bedeutet, dass ein Tollkirschenextrakt ein deutlich breiteres Wirkspektrum aufweist als das isolierte Alkaloid Hyoscyamin.

Aber es gibt viele Pflanzen, in denen man so hochaktive Substanzen nicht findet. Bei ihnen sieht man häufig Gemische von weniger giftigen oder ungiftigen Saponinen, Terpenen und Polyphenolen, aber keine Einzelsubstanz, von der man sagen könnte, sie sei besonders spektakulär. Man schätzt, dass 70 Prozent der Pflanzen keine auffällig giftigen Substanzen herstellen, sondern eher raffinierte Gemische, deren Komponenten einander häufig synergistisch ergänzen.

Wie gelangen neue pflanzliche Arzneimittel auf den Markt?

Es ist für die Industrie nur sinnvoll, ein Medikament zu entwickeln, wenn man es durch ein Patent schützen kann – entweder die Anwendung, die Substanz oder den Prozess der Herstellung. Die Pharmaindustrie hält Arzneipflanzen meist für weniger relevant, da sie keinen einzelnen definierten und neuen Wirkstoff enthalten. Denn nur für diesen kann man den guten Patentschutz bekommen. Die Hersteller von Phytopharmaka kennen das Patentproblem natürlich auch. Sie lösen das Dilemma durch Spezialextrakte, bei denen sie den Herstellungsprozess schützen können. Man „erfindet“ also ein Spezialverfahren, in dem man Substanzen anreichert aber auch abreichert, sodass der Extrakt etwas Besonderes ist. Und diese Erfindung wiederum kann man patentieren. Mit diesen

Spezialextrakten gehen die Phytopharmahersteller in die klinischen Tests, und alles läuft bis zur Zulassung normal weiter. Und so bekommen die Hersteller auch einen Produktschutz.

Wie sehen Sie die Zukunft der pflanzlichen Arzneimittelforschung?

Die pflanzlichen Arzneimittel werden vermutlich immer ein Nischenmarkt bleiben, denn der Fortschritt auf dem Sektor wird gehemmt durch das Patentwesen. Obwohl wir im Pflanzenbereich eine ganze Menge sehr interessanter Wirkstoffe haben, zum Beispiel gegen multiresistente Bakterien oder Infektionskrankheiten, werden die meisten Wirkstoffe aber nicht zur Zulassung kommen, weil die Industrie sich aus ökonomischen Überlegungen heraus nicht engagiert. Wir in den Forschungsinstituten publizieren wie die Weltmeister, aber unsere Ergebnisse werden nicht in neue Arzneimittel umgesetzt.

Auf der anderen Seite haben wir natürlich den Kunden, der pflanzliche Arzneimittel nutzen möchte. Hersteller von traditionellen Arzneimitteln haben also einen ganz guten Markt. Innovationen sind jedoch selten. Man greift auf das zurück, was man kennt, aus der chinesischen beziehungsweise aus der europäischen traditionellen Medizin. Damit haben wir auch schon ein paar tausend Pflanzen, das reicht eigentlich schon aus. Betrachtet man die Biodiversität der Pflanzen mit über 350.000 Arten, kann man noch viel ungenutztes Potenzial erkennen.

Wo liegen diese Potenziale?

Es gibt ein paar medizinische Probleme, wie zum Beispiel die multiresistenten Bakterien, die seit Jahren auf dem Vormarsch sind. Schon jetzt sterben in Europa mehr als 25.000 Menschen im Jahr an einer Sepsis, und es werden mehr werden. Die Gründe für die Antibiotikaresistenzen sind unterschiedlich. Dazu gehören der Missbrauch von Antibiotika (zum Beispiel bei der Tierzucht), nicht ausreichende Dauer der Einnahme und vieles andere mehr. Die Pharmaforschung steht also vor dem Problem, Wirkstoffe zu finden, die auch gegen multiresistente Bakterien noch wirken. An dieser Fragestellung arbeiten wir in Heidelberg: Gibt es relevante antimikrobielle Wirkstoffe bei Pflanzen? Und die Antwort ist: Ja, es gibt eine ganze Menge, die auch durchaus ähnliche Wirkungen haben wie etablierte Antibiotika aus Mikroorganismen. Wenn man die isolierten pflanzlichen Wirkstoffe (Sekundärstoffe, antimikrobielle Peptide [AMPs]) mit anderen Naturstoffen oder mit Antibiotika kombiniert, bekommt man fast alle multiresistenten Bakterien in den Griff. Wir suchen dabei Kombinationen der Wirkstoffe, die synergistisch wirken. Wenn ich einen antimikrobiellen Wirkstoff mit einem anderen kombiniere, der ein anderes Target angreift, dann kann eine immense Wirkungssteigerung erreicht werden.

Herr Prof. Dr. Wink, vielen Dank für das Gespräch.

Dr. Ariane Pott