

### Aktuelle Studien zu Silymarin

# Überraschende Resultate zu einem bewährten Hepatikum

**BADEN – Ein „Stiefkind der Therapie“ sind die Leberkrankheiten – so lautete das Thema der 23. Jahrestagung für Phytotherapie, zu dem die Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie eingeladen hatte. Wissenschaftlich wird die Hepatologie aber gar nicht so stiefmütterlich behandelt: Es gibt immer mehr Evidenz und gründliche Studien zu einer bewährten Substanz, dem Silymarin (Legalon®). Professor Dr. Manfred Wiese, Kooperationsbereich Hepatologie, Klinikum St. Georg GmbH, Leipzig, berichtete über den aktuellen Kenntnisstand.**

Das wissenschaftliche Interesse an Silymarin, einem Gemisch aus vier isomeren Flavonoiden, ist in jüngster Zeit stark angestiegen. Das pharmakologisch wichtigste Isomer



Professor Dr. Manfred Wiese

ist Silibinin. Der aus den Früchten der Mariendistel gewonnene Extrakt ist in der Medizin bereits seit zwei Jahrtausenden bekannt.<sup>1</sup>

Im Jahr 2008 hat das US-amerikanische National Institute of Health

zwei grosse Studien mit dem Silibininreichen Legalon® gestartet, um Indikationen zu untersuchen, bei denen die bisherige Therapie an ihre Grenzen stösst.<sup>2,3</sup> Dies ist insbesondere bei NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) und Hepatitis C der Fall.

Die pharmakologischen Wirkungen des Silibinins sind<sup>4</sup>

- antitoxisch (Antidot bei Knollenblätterpilzvergiftung),
- antiperoxidativ,
- antifibrotisch,
- hepatoprotektiv (via Stimulation der RNS-Polymerase I).

Auch klinische Studien konnten eine Verbesserung der Leberfunktion und der histologischen Parameter belegen, eine reduzierte Lipidperoxidation, eine Verbesserung des physiologischen Antioxidanzien-Sta-

tus und eine herabgesetzte inflammatorische und fibrotische Aktivität in der Leber.

Prof. Wiese wies auf die Schwierigkeiten bei phytotherapeutischen Studien hin: Die Extrakte unterscheiden sich im Gehalt an Wirkstoffen; Studienergebnisse mit unterschiedlichen Extrakten sind daher nicht ohne Weiteres übertragbar. So fand Professor Dr. Reinhard Saller, Institut für Naturheilkunde am Universitätsspital Zürich, in seiner 2008 publizierten Metaanalyse<sup>5</sup> neben empirischen Daten auch kontroverse Ergebnisse. In die Metaanalyse gingen 860 Studien zu Silymarin ein, davon 65 klinische Studien, 19 unter ihnen doppel- oder einfachblind.

### Verringerte hepatische Mortalität

Einzelne Indikationen lieferten jedoch interessante Resultate:

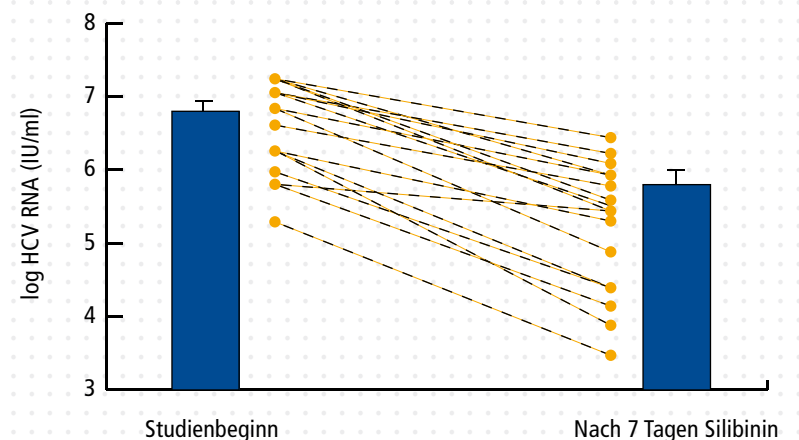
Die gepoolten Daten von vier Studien zu alkoholbedingten nichtzirrhotischen Lebererkrankungen zeigten einen stärkeren Abfall der ASAT, bessere Ergebnisse im Leberfunktionstest und bessere histologische Befunde in den Silymarin-Armen.<sup>6-10</sup>

Fünf Studien mit dem Endpunkt „Mortalität aufgrund von Lebererkrankungen“ zeigten eine Mortalität von 10% unter Silymarin-Therapie gegenüber 17% unter Placebo.<sup>11-15</sup> Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte dabei ein besonders signifikantes Ergebnis (Mortalität 18,4% vs. 37,2%, p=0,007).<sup>11</sup> Im CHILD-Stadium A erwies sich Silymarin als besonders günstig, so Prof. Wiese. 19% der Patienten erreichten unter einer dreimonatigen Therapie mit dem hier geprüften Extraktpräparat Legalon® einen Prokollagen-III-Peptidspiegel im Normbereich (bei Fettleber in 4%, bei Fettleberhepatitis in 41%, bei Zirrhose in 26%).<sup>16</sup>

Bei akuter Hepatitis belegten Studien einen schnelleren Rückgang relevanter Laborwerte unter Silymarin.<sup>17-20</sup>

Das derzeit spannendste, von Prof. Wiese sogar als „spektakulär“ bezeichnete Resultat lieferte eine Studie, die Ende 2008 in Gastroenterology publiziert wurde (siehe Kasten):<sup>21</sup> Hier konnte unter einer intravenösen Behandlung mit Silymarin eine antivirale Wirkung bei Hepatitis C nachgewiesen werden. Eingeschlossen waren hier Nonresponder auf eine Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin.

### Viruslast unter Silibinin (Studie 1)

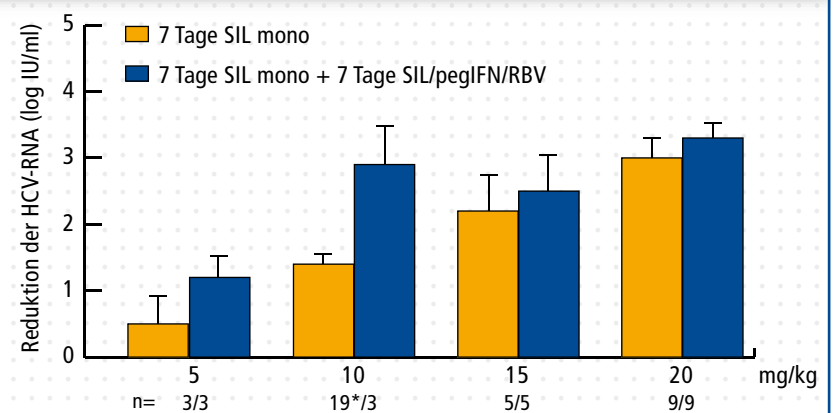


Quelle: Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al.<sup>21</sup>

MT-Grafik

Die Viruslast, gemessen als HCV-RNA /log IU/ml, Mittelwert und Standardabweichung) zu Studienbeginn und nach siebentägiger Therapie mit Silibinin (10 mg/kg/Tag intravenös [diese Applikation ist derzeit in der Schweiz nicht zugelassen])

### Reduktion der Viruslast unter Silibinin (7 Tage Monotherapie, 7 Tage Therapie mit pegIFN/RBV)



Quelle: Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al.<sup>21</sup>

MT-Grafik

Mittlerer (+/- Standardabweichung) Rückgang der Viruslast in log-Einheiten unter verschiedenen Dosierungen von Silibinin (SIL) über 7 Tage + SIL und pegyliertem Interferon (pegIFN) und Ribavirin (RBV) für weitere 7 Tage.

Den aktuellen Stand aufgrund der Literatur zu Silymarin fasste Prof. Wiese wie folgt zusammen: „Wir haben mit Silymarin eine gut verträgliche und im Vergleich zu etablierten evidenzgesicherten Therapien preiswerte Behandlungsmöglichkeit zahlreicher Lebererkrankungen.“

### Referenzen:

- Schulz H-U, Schürer M, Krumbiegel G, et al., *Arzneim Forsch Drug Res* 1995; 45: 61-64
- Schrieber SJ, Soule TA, Wen Z et al., *SyNCH-Congress* 2008
- Soule TA, Schrieber SJ, Wen Z, et al., *SyNCH-Congress* 2008
- Legalon the original product profile. MADAUS GmbH, Cologne May, 2007
- Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. *Forsch Komplementärmed* 2008; 15: 9-20
- Fintelmann V, Albert A: *Therapiewoche* 1980; 30: 5589-5594
- Di Mario F, Farini R, Okolicsanyi L, Naccarato RL: in De Ritis F, Csomos G, Braatz R (eds): *Der toxisch-metabolische Leberschaden*. Lübeck, Hansisches Verlagskontor, 1981, pp 54-58.
- Salmi HA, Sarna S. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 517-521
- Feher J, Deak G, Muzes G, et al., *Orv Hetil* 1989; 130: 2723-2727

- Lieber CS, Leo MA, Qi Cao, R, et al., *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 336-339
- Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al., *J Hepatol* 1989; 9: 105-113
- Trinchet JC, Coste T, Levy VG, et al., *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 120-124
- Bunout D, Hirsch S, Petermann M, et al., *Rev Med Chil* 1992; 120: 1370-1375
- Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, et al., *J Hepatol* 1997; 26: 871-879
- Pares A, Planas R, Torres M, et al., *J Hepatol* 1998; 28: 615-621
- Schuppan D, Strösser W, Burkard G, et al., *Z Allg Med* 1998; 74: 577-584
- El-Kamary, SS, Shaddell MD, Abdel-Hamid M, et al., *Clin Trials*. gov Identifier: NCT00412763, in press
- Rambaldi A, Jacobs BP, Laquinto G, Gluud C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2583-2591
- Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, et al., *Gastroenterol* 2007; 132: 1925-1936
- Rambaldi A, Jacobs BP, Laquinto G, Gluud, C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2583-2591
- Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al., *Gastroenterol* 2008; 135: 1561-1567

### Silibinin

## Starke antivirale Potenz bei therapierefraktärer chronischer Hepatitis C

Die von Professor Wiese zitierte Studie zur Wirkung von Silibinin bei chronischer Hepatitis C verlief wegen positiver Resultate nicht ganz nach Plan. Die Studiengruppe unter Professor Dr. Peter Ferenci, Universität Wien, musste das Design abändern, weil sie sich unter laufender Studie mit einem unerwarteten Befund konfrontiert sah: Silibinin reduzierte signifikant die Viruslast bei Patienten, die auf pegyliertes Interferon (pegIFN) und Ribavirin (RBV) nicht ansprachen – teilweise bis unter die Nachweisgrenze.

Zunächst erhielten 16 Patienten mit chronischer Hepatitis C, alle Nonresponder auf pegIFN/RBV, 10 mg/kg/Tag Silibinin intravenös, da über diesen Zugangsweg eine höhere Dosis appliziert werden kann. Der Endpunkt bezog sich zunächst auf die antioxidative Wirkung, jedoch wurde auch die Viruslast bestimmt.

Unter der siebentägigen Therapie mit Silibinin sank die Viruslast signifikant um 1,32 +/- 0,55 log, und stieg dann wieder an, sobald die Silibinin-Therapie beendet war und die IFN/RBV-Therapie wieder aufgenommen wurde.

Um diesem Effekt nachzugehen und dazu auch Dosierungen zu prüfen, wurden dann in einer zweiten Studie 20 Patienten mit 5, 10, 15 oder 20 mg/kg/Tag Silibinin über 14 Tage behandelt.

Dosisabhängig ging auch hier die Viruslast zurück, und zwar unter der höchsten Dosis um 3,02 +/- 1,01 log innerhalb der ersten sieben Tage mit Silibinin-Monotherapie und nach weiteren sieben Tagen mit wieder begonnener IFN/RBV-Behandlung um 4,85 +/- 0,89 log (p<0,001). Bei sieben Patienten unter 15 oder 20 mg/kg/Tag Silibinin, also fast jedem zweiten, war zwölf Wochen nach Therapiebeginn die Viruslast unter die Nachweisgrenze gefallen. Als Nebenwirkungen traten lediglich milde gastrointestinale Symptome auf. Diesem aufsehenerregenden Ergebnis soll nun eine Phase-III-Studie folgen.

**Legalon®** C: 1 Kapsel Legalon® 70 enthält: 70 mg Silymarin mit mind. 30 mg Silibinin in 90 mg Extr. Fruct. Cardui mariae. 1 Kapsel Legalon® 140 enthält: 140 mg Silymarin mit mind. 60 mg Silibinin in 180 mg Extr. Fruct. Cardui mariae. I: Toxische und entzündliche Lebererkrankungen. D: 420 mg Silymarin täglich, entsprechend 3 mal täglich 1 Kapsel Legalon® 140 oder 3 mal täglich 2 Kapseln Legalon® 70. **UW:** vereinzelt leicht laxierende Wirkung. **KI:** Keine bekannt **IA:** Keine bekannt **P:** Legalon® 70: 40\* und 200 Kapseln; Legalon® 140: 60 Kapseln. **VK:** B.

C: 1 Durchstechflasche mit Trockensubstanz Legalon® SIL enthält: 350 mg Silibinin entsprechend 528,5 mg Silibinin-C-2',3'-dihydrogensuccinat Dinatriumsalz. I: Antidot bei Knollenblätterpilzintoxikation in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika. D: 20 mg Silibinin pro kg Körpergewicht, verteilt auf 4 Infusionen von jeweils 2 Stunden Dauer. **UW:** gelegentlich Hitzegefühl (Flush). **KI:** Keine bekannt **IA:** Keine bekannt **P:** 4 Durchstechflaschen; **VK:** A. VF: Max Zeller Söhne AG, 8590 Romshorn, Division Madaus, Tel.: 071 466 05 00. H: Madaus GmbH, D-51101 Köln. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4020 Basel  
**Information:** Zeller Medical AG  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Dr. med. Ulrike Novotny, Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages