

Mariendistel und Silymarin

Evidenz und Empfehlungen für die Praxis

Manfred Wiese

Einleitung

Bereits im Altertum schätzte man die Mariendistel als Heilmittel. In den letzten Jahren ist das wissenschaftliche Interesse an der Erforschung der Wirksamkeit bei verschiedenen Erkrankungen, der Dosisfindung und Anwendungssicherheit erneut gestiegen, wie die hohe Anzahl von Publikationen und Studien (z.B. Phase-I/II-Studien des NIH in den USA [1,2]) zeigt. Im Blickpunkt ist dabei besonders die Anwendung bei Leberkrankheiten, die mit schulmedizinischen Therapien nur unvollkommen oder mit starken Therapieebenenwirkungen geheilt werden können, wie Hepatitis C oder NASH.

Die Mariendistel (*Silybum marianum*, milk thistle, Mary's thistle) kommt in den Mittelmeerregionen, in Amerika und Australien vor und wird in Deutschland, Österreich und Osteuropa angebaut. Sie ist eine

ein- oder zweijährige Pflanze, 60–150 cm hoch, hat Blätter mit dornigen Rändern und 4–5 cm grosse Blüten.

Aus den Früchten der Mariendistel wird Silymarin, ein Gemisch von vier isomeren Flavonoiden, gewonnen. Das pharmakologisch wichtigste Isomer ist Silibinin, das in den verschiedenen Handelsformen in unterschiedlicher Konzentration und Bioverfügbarkeit (3) enthalten ist.

Silymarin erreicht im menschlichen Organismus nach 1½ Stunden den maximalen Plasmaspiegel und wird zu 80 Prozent biliär und zu 20 Prozent renal ausgeschieden. Es hat einen hohen First-Pass-Effekt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 Stunden. Die höchste Organkonzentration ist in der Leber zu verzeichnen.

Pharmakologische Wirkungen in Tiermodellen (4)

Das Silibinin, das als aktive Substanz des Silymarins nach oraler Gabe über den enterohepatischen Kreislauf in die Leberzelle

gelangt, hat folgende Wirkungen (Abbildung 1):

- ◆ Radikalfänger, antioxidative Aktivität: Vor oxidativem Stress schützen uns neben den endogenen Antioxidanzien (Superoxiddismutase, Glutathion) auch exogene Antioxidanzien, zu denen ausser Vitamin C/E, Selen und Polyphenolen auch Silymarin gehört. Durch diese Substanzen wird die Lipidperoxidation gehemmt, die zur Zellmembran- destruktion führt.
- ◆ Antitoxische Zellmembraneffekte (kompetitive Rezeptorhemmung, z.B. bei Knollenblätterpilzvergiftung)
- ◆ Antifibrotisch: Silymarin greift reduzierend in die Kaskade Entzündung → Kupffer-Zell-Aktivierung → Transformation von Ito-Zellen zu aktivierten Myofibroblasten → gesteigerte Bildung von Kollagen ein.
- ◆ Hepatoprotektiv durch Verstärkung der Regenerationskraft der Leberzellen: Silymarin stimuliert die RNS-Polymerase I und damit die Proteinsynthese und führt zur Normalisierung des Phospholipidmetabolismus.

Die in klinischen Studien unterschiedlicher Qualität nachgewiesenen Effekte der Silymarintherapie bestanden in einer Verbesserung des physiologischen Antioxidanzienstatus und einer Reduktion der Lipidperoxidation sowie einer Reduktion der nekroinflammatorischen und fibrotischen Aktivität in der Leber, gemessen an Parametern der Leberfunktion und am histologischen Bild (vgl. Tabelle 1).

Studienlage:

In der kürzlich erschienenen Metaanalyse von Saller (5) wurden 860 Arbeiten erfasst, von denen 65 klinische Studien waren und 19 die Kriterien «doppelblind» oder «einfachblind» erfüllten. Insgesamt ergab sich, dass die Studienergebnisse jenseits empi-

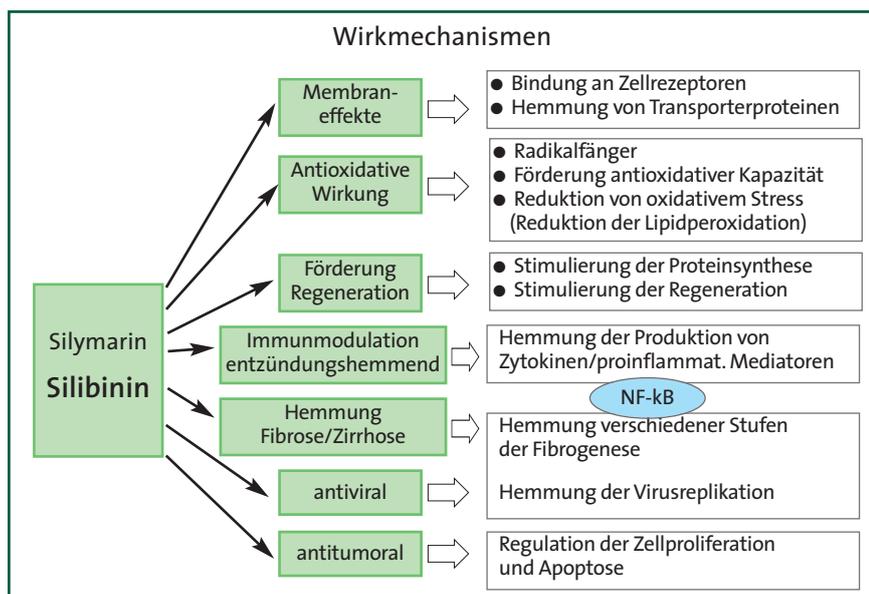


Abbildung 1: Pharmakologische Wirkmechanismen des Silibinins

rischer Daten kontrovers sind und es für den Nutzen von Silymarin in der Behandlung von Lebererkrankungen bis anhin keine unwidersprochene klinische Evidenz gibt. In den letzten Jahren gibt es deshalb erneut Bemühungen, die Evidenz insbesondere für die Therapie der chronischen Hepatitis C und der NASH durch neue Studien (21) zu erhöhen.

Bisher erzielte Studienergebnisse bei unterschiedlichen Lebererkrankungen:

1. Nichtzirrhotische Lebererkrankungen (überwiegend alkoholbedingt)

Die gepoolten Daten unterschiedlich konzipierter Studien (6–10) ergaben einen stärkeren Abfall der ASAT, bessere Ergebnisse im Leberfunktionstest (BSP-Test) und verbesserte histologische Befunde in der silymarinbehandelten Gruppe.

2. Leberzirrhose unterschiedlicher Ursache (vgl. Tabelle 2)

Insgesamt ergab sich in den fünf Studien (11–15), die den Endpunkt «Liver-related Mortality» umfassten, eine Mortalität von 10 Prozent in der Silymarin-Gruppe und 17,3 Prozent in der Placebogruppe (p = 0,01), allerdings wesentlich durch die Ferenci-Studie (RCT-Studie, 53% alkoholische Zirrhosen) beeinflusst, in der das Verhältnis 18,4 : 37,3 Prozent (p = 0,007) betrug. Die Silymarinwirkung war besonders günstig bei den alkoholbedingten Zirrhosen vom CHILD-Stadium A.

Fibrosierungsaktivität bei chronischen Lebererkrankungen: Bei dreimonatiger Anwendung von Legalon® erreichten 19 Prozent der Patienten mit initial erhöhtem Prokollagen-III-Peptid den Normalbereich (bei Fettleber 47%, bei Fettleberhepatitis 41%, bei Zirrhose 26% [16]).

3. Toxische Leberschäden

Obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, ist die Anwendung von Legalon SIL® (intravenöse Hochdosistherapie mit 20 mg/kg KG Silibinin) bei Knollenblätterpilzvergiftung im Rahmen einer komplexen Intensivtherapie allgemein akzeptiert. Durch die Inkorporation von Silibinin in die Leberzellmembran kommt es zur kompetitiven Hemmung des Amanitin-Phalloidin-Rezeptors. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde eine Reduktion der Mortalität von 15,2 auf 8,3 Prozent bei den Silibininbehandelten nachgewiesen.

Tabelle 1: Silymarin-Studien-Ergebnisse

Klinische Effekte in Studien

Effekte	Endpunkte	Referenz
Verlängerung der ÜZ bei alkoholischer Zirrhose	Überlebenszeit	Ferenci et al. 1989
Hemmung der Fibroseaktivität	Prokollagen-III-Peptid	Feher et al. 1989 Schuppan et al. 1989
Reduktion von Entzündung und Nekrose	Transaminasen	Fintelmann und Albert 1980; Di Mario 1981; Salmi und Sarna 1982, Feher et al. 1989
Reduktion der Lipidperoxidation	Malondialdehyd	Müzes et al. 1990
Reduktion von oxidativem Stress	Glutathion Superoxiddismutase	Müzes et al. 1990
Verbesserung der Leberfunktion	Bilirubin, BSP Retention Glukosemetabolismus	Di Mario 1981; Salmi und Sarna 1982, Feher et al. 1989 Velussi et al. 1997
Reduktion von histologischen Gewebsveränderungen	Histologie	Kiesewetter et al. 1977; Salmi und Sarna 1982; Feher et al. 1989

Tabelle 2:

Metaanalyse der Studien bei Leberzirrhose (nach Saller et al., 2008 [5])

Obwohl nur die Ferenci- und Parés-Studien randomisierte kontrollierte Studien mit Mortalitätsraten sind, wurden auch die Studien von Bunout, Trinchet und Velussi in die Metaanalyse mit insgesamt 602 Zirrhosepatienten einbezogen.

Dosis	Leberassoziatio	Mortalität (%)	Sign.
	Silymarin	Placebo	
Ferenci 420 mg/Tag	18,4	37,3	p < 0,007
Trinchet 420 mg/Tag	1,8	5,1	NS
Bunat 280 mg/Tag	13,2	12,2	NS
Velussi 600 mg/Tag	0	0	–
Parés 450 mg/Tag	9,4	14,6	NS
Total (602 Patienten)	10,0	17,3	p < 0,01

4. Akute Hepatitis

In verschiedenen Studien (17–20) kam es unter Silymarin zu einem schnelleren Rückgang verschiedener Laborwerte oder des Ikterus.

5. Chronische Hepatitis C

Zur EASL-Tagung 2008 wurden die Ergebnisse zweier Silibinin-Therapie-Protokolle bei früheren Peg-Interferon-Ribavirin-Therapie-Nonrespondern vorgestellt (21). Bei der gegenwärtig etablierten leitliniengerechten Hepatitis-C-Therapie kommen etwa 40 Prozent nicht zum erwünschten Therapieerfolg (Relapser und Nonresponder). Für diese Patienten wird intensiv nach neuen Therapiemöglichkeiten gesucht. Ver-

suche mit der zusätzlichen oralen hoch dosierten Gabe von Silymarin (3 x 280 mg/Tag) brachten keine überzeugenden Ergebnisse (25). Unerwartet wurde jetzt bei hoch dosierter i.v.-Silymarinanwendung ein dosisabhängiger antiviraler Effekt auf Hepatitis-C-Viren beobachtet. Der Unterschied zwischen oraler und intravenöser Verabreichung besteht offenbar darin, dass bei oraler Gabe die Plasmakonzentrationen aufgrund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus mit schneller Elimination niedrig bleiben.

Im 1. Protokoll wurden 10 mg/kg KG Silibinin (Legalon SIL®) 7 Tage lang über 4 Stunden infundiert. Im 2. Protokoll wurden über 14 Tage 5, 10, 15 oder 20 mg/kg KG Silibinin

i.v. verabreicht. Danach erfolgte die übliche PegIFN-Ribavirin-Therapie, kombiniert mit 420 mg Legalon®/täglich oral. In beiden Studien kam es während der Silibinin-i.v.-Therapie zum Abfall der Viruslast (am stärksten im Protokoll 2 mit 20 mg/kg KG [vgl. *Abbildung 2*]: log drop 3,02+/-1,01) und der ALAT. Nach der Vorphase fiel die Viruslast unter der dann begonnenen kombinierten Therapie weiter ab. Silibinin wurde dabei gut vertragen. Lediglich milde gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen und Arthralgien, die nach Infusionsende verschwanden, wurden angegeben. Diese Ergebnisse sind spektakulär. Sie würden bedeuten, dass Silibinin auch eine antivirale Aktivität aufweist.

Es wird angenommen, dass die antioxidativen Eigenschaften des Silibinins die Interferonantwort steigern, da das Redoxpotenzial in der Zelle einen starken Einfluss auf Signaltransduktionswege hat. Weiter ist nachgewiesen worden, dass auch Fibroseprogress und Karzinogenese durch die Minderung des oxidativen Stresses günstig beeinflusst werden. Im Repliconsystem konnte gezeigt werden, dass es durch Silibinin zur direkten Hemmung der Virusreplikation kommt.

Nach den erfolgreichen ersten beiden Studienprotokollen wird jetzt ein drittes mit längerer Verabreichung von i.v. Legalon SIL® (Madaus, Köln) begonnen. Die Ergebnisse werden gespannt erwartet, auch weil die hoch dosierte intravenöse Gabe bisher ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wurde.

Schlussfolgerungen:

Wir haben mit Silymarin eine gut verträgliche und im Vergleich zu etablierten evidenzgesicherten Therapien preiswerte Behandlungsmöglichkeit (22, 23) zahlreicher Lebererkrankungen. Aus der Empirie gewachsen, wird die Wirksamkeit dieser Therapie jetzt durch randomisierte, kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (d.h. über einen genügend langen Zeitraum) weiter untermauert werden. Solche Studien sind in Europa und in den USA begonnen worden. Das NIH (USA) hat ein Silymarin-Studien-Programm (6 Mio. US-Dollar) in vier klinischen Zentren mit Legalon® (Madaus, Köln) aufgelegt (1, 2). Die Phase II des Studienprogramms umfasst die Dosisfindung und ist bis 2010 geplant. Die verschiedenen auf dem Markt befindlichen Silymarinprodukte unterscheiden sich im Freisetzungverhalten und in der

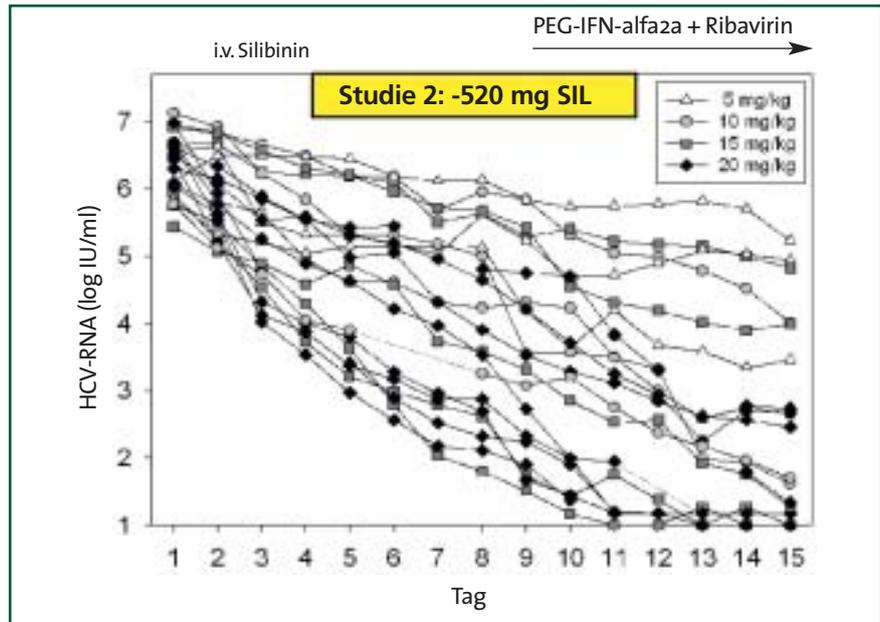


Abbildung 2: Dosisabhängiger Abfall der Viruslast unter Legalon SIL® (Madaus, Köln) Nach Ferenci et al.: Gastroenterology 2008 (21).

Bioverfügbarkeit des aktiven Silibinins. Das NIH hat deshalb für die in den USA durchgeführten Studien Legalon® (Madaus, Köln) als Referenzsubstanz ausgewählt, da dieses Präparat die höchste und eine standardisierte Bioverfügbarkeit aufweist. Diese Entscheidung bei der Präparatewahl sollte als Empfehlung für alle Anwender gelten.

Empfehlungen für die Praxis:

- ◆ Silymarin ist effektiv in der (supportiven) Lebertherapie.
- ◆ Silymarin hat einen von der Pathogenese der Leberkrankheiten ableitbar begründeten Therapieansatz, da die biochemischen Wirkungen (Radikalfänger, antifibrotisch, hepatoprotektiv, antiinflammatorisch) und die Pharmakokinetik hinreichend erforscht sind.
- ◆ Es ist gut verträglich; das Nebenwirkungsspektrum ist im Plazebobereich.
- ◆ Es ist preiswert im Vergleich zu etablierten Lebertherapeutika.
- ◆ Als Radikalfänger und Antifibrotikum ist es besonders geeignet zur Therapie (nutritiv-)toxischer und ethylicher Leberschädigungen sowie NASH.
- ◆ Neueste Studien zeigen auch antivirale Wirksamkeit bei Peg-Interferon-Ribavirin-Therapie-Versagern.
- ◆ Die Bioverfügbarkeit der Präparate ist unterschiedlich; das NIH wählte wegen bester Bioverfügbarkeit Legalon® als Referenzsubstanz.

- ◆ Da Phytotherapeutika von der Schulmedizin wegen ihrer empirischen Ausgangslage und daher unzureichenden Evidenz kritisch eingeschätzt werden, ist ein systematisches Forschungsprogramm mit randomisierten Studien und harten Endpunkten begonnen worden. ◆

Anschrift des Referenten:

Prof. Dr. med. Manfred Wiese
Gemeinschaftspraxis Funkenburgstr. 12
Abt. Hepatologie 04105 Leipzig
und Klinikum St. Georg GmbH
FB Gastroenterologie/Hepatologie
D-04129 Leipzig
wiese@santgeorg.de

Literaturverzeichnis:

1. Schrieber SJ, Soule TA, Wen Z, Wahed AS, Smith PC, Fried MW, Rajender Reddy K, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Berman J, Liu Qi-Ying, Doo E, Hawke RL: Phase I study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of silymarin following chronic dosing in patients with chronic hepatitis C. SyNCH-Congress 2008.
2. Soule TA, Schrieber SJ, Wen Z, Wahed A, Smith PC, Fried MW, Rajender Reddy K, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Berman J, Liu Qi-Ying, Doo E, Hawke RL: Single dose escalation Phase I study to evaluate the pharmacokinetics of silymarin (legalon) and the effect of food in patients with chronic hepatitis C: SyNCH-Congress 2008.
3. Schulz H-U, Schürer M, Krumbiegel G, Wächter W, Weyhenmeyer R, Seidel G: Untersuchungen zum Freisetzungverhalten und zur Bioäquivalenz von Silymarin-Präparaten. *Arzneim Forsch Drug Res* 1995; 45: 61-64.
4. Legalon the original product profile. MADAUS GmbH, Cologne May, 2007.

5. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R: An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementärmed* 2008; 15: 9–20.
6. Fintelmann V, Albert A: Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Legalon bei toxischen Lebererkrankungen im Doppelblindversuch. *Therapiewoche* 1980; 30: 5589–5594.
7. Di Mario F, Farini R, Okolicsanyi L, Naccarato RL: Die Wirkung von Legalon auf die Leberfunktionsproben bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung, Doppelblindstudie; in: De Ritis F, Csomos G, Braatz R (eds): *Der toxisch-metabolische Leberschaden*. Lübeck, Hansisches Verlagskontor, 1981, pp 54–58.
8. Salmi HA, Sarna S: Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 517–521.
9. Feher J, Deak G, Muzes G, Lang I, Niederland V, Nekam K, Kartesz M: Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil* 1989; 130: 2723–2727.
10. Lieber Ch S, Maria A, Leo, Qi Cao, Chaoling Ren, Leonore M, DeCarli: Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol* 2003; Volume 37, Number 4: 336–339.
11. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, Meryn S, Base W, Schneider B: Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105–113.
12. Trinchet JC, Coste T, Levy VG, Vivet F, Duchatelle V, Legendre C, Gotheil C, Beaugrand M: Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 120–124.
13. Bunout D, Hirsch S, Petermann M, de la Maza MP, Silva G, Kelly M, Ugarte G, Iturriaga H: Controlled study of the effect of silymarin on alcoholic liver disease. *Rev Med Chil* 1992; 120: 1370–1375.
14. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caf-fau C, Zilli M: Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997; 26: 871–879.
15. Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, Panes J, Rigau J, Santos J, Rodes J: Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multi-center trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615–621.
16. Schuppan D, Strösser W, Burkard G, Walosek G: Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z Allg Med* 1998; 74: 577–584.
17. El-Kamary SS, Michelle D Shardell, Mohamed Abdel-Hamid, Soheir Ismail, Mohamed El-Ateek, Mohamed Metwally, Nabil Mikhail, Mohamed Hashem, Amr Mousa, Amr Abdoul-Fotouh, Hesham Nabih, Mohamed El-Kassas, Gamal Esmat, G Thomas Strickland: Safety and efficacy of silymarin in acute hepatitis: a randomized controlled trial. *Clin Trials*. gov Identifier: NCT00412763, in press.
18. Rambaldi A, Jacobs BP, Laquinto G, Gluud C: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group Review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2583–2591.
19. Polyak St J, Chihiro Morishima, Margaret C Shuhart, Chia C Wang, Yanze Liu, David Y-W Lee: Inhibition of t-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kB signaling, and HCV infection by standardized silymarin. *Gastroenterol* 2007; 132: 1925–1936.
20. Rambaldi, A, Jacobs BP, laquinto G, Gluud, C: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2583–2591.
21. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, Rutter K, Beinhardt S, Hofer H, Schöniger-Hekele M, Holzmann H, Steindl-Munda P: Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to peginterferon/ribavirin therapy: *Gastroenterology* (Aug. 2008), in press.
22. Grüngriff K, Albrecht M, Strenge-Hesse A: Nutzen der medikamentösen Lebertherapie in der hausärztlichen Praxis. *Med Welt* 1995; 46: 222–227.
23. Doehmer J, Tewes B, Klein KU, Gritzko K, Muschick H, Mengs U: Assessment of drug-drug interaction for silymarin. *Toxicol in Vitro* 2008; 22: 610–617.
24. Mariendistel – sanfte Medizin für die Leber. <http://www.gesundheit.de/medizin/naturheilmittel/mariendistel/index.html>
25. Ocker M, Neureier D, Schuppan D, Herold C: The combination of silymarin and pegylated interferon alpha2b attenuates the progression of liver fibrosis in prior nonresponders and relapsers with chronic hepatitis C infection – the PROFI C trial. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 129. P4.07.