

# Intravenöses Silibinin bei chronischer Hepatitis C wirksam

## Dosisabhängige Reduktion der Viruslast

In zwei kleinen Studien erwies sich Silibinin bei Patienten, die auf pegyliertes Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten, unerwartet als wirksame antivirale Substanz. In einer Fallstudie konnte mit Silibinin nach einer orthotopen Lebertransplantation eine Reinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) verhindert werden.

### GASTROENTEROLOGY / JOURNAL OF HEPATOLOGY

Silymarin ist ein Gemisch verschiedener Flavolignane im Extrakt der Mariendistel *Silybum marianum*. Die Hauptkomponente ist Silibinin, das in einem Verhältnis von 50:50 als Silybin A und Silybin B vorliegt. *Silybum marianum* wird seit fast 200 Jahren als Arzneipflanze verwendet, der Wirkmechanismus von Silymarin ist jedoch nicht vollständig geklärt. Der Hauptbestandteil Silibinin hat starke antioxidative und antifibrotische Eigenschaften

und könnte daher eine Option zur Behandlung chronischer Lebererkrankungen darstellen (1).

Nachgewiesen sind eine verlängerte Überlebensrate bei Leberzirrhose, die Senkung des Insulinbedarfs bei Diabetespatienten mit Zirrhose (4) sowie die Verbesserung von Laborparametern und Symptomen wie Übelkeit, Aufstossen oder Müdigkeit bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (5).

Orales Silibinin (*Kasten*) wird zur Behandlung diverser Lebererkrankungen eingesetzt (zugelassene Indikationen: toxische und entzündliche Hepatopathien), jedoch häufig auch zur Behandlung von Hepatitis C; hier ist die Wirksamkeit jedoch umstritten. Silybinin-Hemisukzinat wird bei Intoxikationen mit dem grünen Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) als spezifisches Antidot eingesetzt. Silymarin ist schlecht wasserlöslich, und somit ist die orale Darreichungsform mit einer begrenzten Bioverfügbarkeit verbunden (es gibt allerdings Unterschiede bei den verschiedenen Präparaten). Intravenös können wesentlich höhere Konzentrationen an Silibinin zugeführt werden (1). Oxidativer Stress trägt möglicherweise zur Fibrose und Karzinogenese bei chronischer Hepatitis C bei. Weil das Gleichgewicht zwischen oxidativen und reduktiven Prozessen innerhalb der Zelle unter anderem auch tief greifende Auswirkungen auf die Signalübermittlung im Zusammenhang mit Interferon-alpha hat, könnten die antioxidativen Eigenschaften von Silibinin bei chronischer Hepatitis C das Ansprechen auf pegyliertes Interferon/Ribavirin bei Non-Respondern verbessern. In einer kleinen Studie gingen Prof. Peter Ferenci und sein Team (Universitätsklinik Wien) dieser Hypothese nach. Dabei kamen sie zu dem unerwarteten Ergebnis, dass Silibinin hoch wirksame anti-

virale Eigenschaften gegenüber dem Hepatitis-C-Virus (HCV) aufwies. Diese untersuchten sie in einer zweiten Studie genauer (1).

### Primärhypothese und Dosisfindung

Für beide Studien wurden HCV-infizierte Patienten ausgewählt, die auf eine maximale Dosierung an pegyliertem Interferon/Ribavirin nicht angesprochen hatten und bei denen innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn eine Leberbiopsie durchgeführt worden war. In der ersten Studie erhielten 16 Patienten Silibinin intravenös (Legalon® SIL) in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 7 Tagen. Am Tag 8 wurde die Behandlung auf 140 mg Silymarin (Legalon®), dreimal täglich oral, in Kombination mit pegyliertem Interferon-alpha-2a (PEGASYS) 180 µg/Woche und Ribavirin (COPEGUS) 1 bis 1,2 g/Tag umgestellt.

In der anschließenden Dosisfindungsstudie erhielten 20 Teilnehmer 14 Tage lang intravenöses Silibinin in Dosierungen von 5, 10, 15 oder 20 mg/kg/Tag. Auch in dieser Studie wurde am Tag 8 mit pegyliertem Interferon-alpha-2a (PEGASYS) 180 µg/Woche und Ribavirin (COPEGUS) 1 bis 1,2 g/Tag begonnen. Nach Tag 14 erhielten die Patienten dreimal täglich oral 280 mg Silymarin. Während des 14-tägigen SIL-Infusionszeitraums wurde täglich die virale Last an HCV-RNA bestimmt. Die antivirale Kombinationstherapie wurde über 24 Wochen fortgesetzt (1).

### Ergebnisse

In der ersten Studie nahm die Konzentration der HCV-RNA unter intravenösem Silibinin bei allen Patienten signifikant ab, stieg aber nach Beendigung der SIL-Infusion trotz der Behandlung mit Interferon/Ribavirin wieder an. In der zweiten Studie erwies sich die Reduzierung der viralen Last als dosisabhängig. Nach 7 Tagen Monotherapie mit intravenösem Silibinin zeigte sich die Dosierung von 5 mg/kg/Tag als wenig wirksam, während bei 10, 15 und 20 mg/kg/Tag ein hoch signifikanter Rückgang der viralen Last beobachtet wurde. Nach weiteren 7 Tagen nahm die Viruslast unter der Kombination SIL IV/Interferon/Ribavirin noch weiter ab. Bei intravenösem Silibinin von 15 oder 20 mg/kg/Tag sanken die Konzentrationen der HCV-RNA bei

## ..... Merksätze .....

- ❖ Silibinin hat antioxidative und antifibrotische Eigenschaften.
- ❖ Die orale Darreichungsform von Silymarin ist mit einer geringen Bioverfügbarkeit verbunden.
- ❖ Intravenös können wesentlich höhere Dosierungen an Silibinin zugeführt werden.
- ❖ Die antivirale Wirksamkeit gegenüber dem HCV wird bei intravenöser Applikation beobachtet und ist dosisabhängig.

**Kasten:**

**Legalon®**

Anzumerken ist, dass die in der Schweiz verfügbaren Mariendistelpräparate infolge unterschiedlicher Herstellungsverfahren und Dosierungen auch unterschiedliche Bioverfügbarkeiten aufweisen und daher nur schwer vergleichbar sind. Gemäss Schulz (3) ist die Bioverfügbarkeit bei Legalon® höher als bei den anderen Mariendistelpräparaten. Legalon ist zudem in der Schweiz das einzige Mariendistelpräparat mit der Indikation «toxische und entzündliche Hepatopathien»; andere Mariendistelpräparate haben weniger spezifische Indikationen wie zum Beispiel «Verdauungsbeschwerden wie Völlegefühl, Aufstossen und Blähungen».

7 Patienten in Woche 12 bis unter die Nachweisgrenze. Die SIL-IV-Monotherapie wurde bis auf leichte gastrointestinale Nebenwirkungen gut vertragen (1).

**Diskussion**

Die Studienergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen Untersuchungen, in denen keine Wirksamkeit von Silymarin gegen das HCV bei Patienten mit chronischer Hepatitis C beobachtet wurde. Die Ursachen dieser Diskrepanz sind vor allem auf die Dosierungen und die Administrationsroute der Substanz zurückzuführen. Eine erste Metabolisierung im Darm und in der Leber ist möglicherweise für die geringe Bioverfügbarkeit der Flavonoide verantwortlich. Deshalb könnte sich die Pharmakokinetik von Silymarin und der einzelnen Komponenten bei oraler und parenteraler Applikation unterscheiden (1).

**Kasuistik – Silibinin nach orthotoper Lebertransplantation**

Die therapeutischen Optionen, nach einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) eine Reinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus zu verhindern, sind mit vielen Problemen verbunden und bis-

lang unbefriedigend. Während die Virämie während der anhepatischen Phase der OLT deutlich abnimmt, beginnt die Virenreplikation bereits innerhalb von Stunden oder Tagen. Etabliert sich in dieser frühen Phase nach der orthotopen Lebertransplantation eine Reinfektion mit dem HCV, ist das virologische Ansprechen deutlich reduziert (2).

In einem «Letter to the Editor» berichteten deutsche Wissenschaftler nun über die erste erfolgreiche Prävention einer chronischen HCV-Reinfektion nach einer orthotopen Lebertransplantation durch die Zufuhr von 1400 mg SIL IV/Tag über 14 Tage (2).

Zum Zeitpunkt der orthotopen Lebertransplantation wies der 57-jährige männliche Patient einen MELD-Score (MELD = Model of End Stage Liver Disease) von 23, eine Leberzirrhose (Child-Pugh-Score) und ein 25 mm grosses hepatozelluläres Karzinom im linken Lappen auf. Die HCV-Infektion (Genotyp 3a) wurde 1997 erstmals diagnostiziert. Drei interferonbasierte Behandlungsregime – zuletzt pegyliertes Interferon-alpha/Ribavirin (48 Wochen) 6 Jahre vor der Transplantation – konnten kein nachhaltiges virologisches Ansprechen induzieren. Die anhepatische Phase betrug 61 Minuten während der orthotopen Lebertransplantation, die postoperative Versorgung verlief weitgehend ohne Komplikationen. Die immunsuppressive Behandlung wurde mit Methylprednisolon (Solu Medrol® und Generika), Mycophenolatmofetil (Cellcept® und Generika) und Belatacept (nicht im AK der Schweiz) durchgeführt. Der Patient wurde nach 21 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen (2).

Die HCV-RNA-Konzentration war 3 Monate vor der orthotopen Lebertransplantation mit 17 800 IE/ml relativ niedrig und nahm während der anhepatischen Phase signifikant weiter ab. Mit den Silibinininfusionen wurde 8 Tage nach der Transplantation begonnen. Zu diesem Zeitpunkt betrug

der Wert der HCV-RNA 182 IE/ml und war nach 48 Stunden auf 127 IE/ml zurückgegangen. Bereits nach drei Behandlungstagen lag die HCV-RNA-Konzentration unter 15 IE/ml, und an Tag 9 war keine HCV-RNA mehr nachweisbar. Die Werte blieben auch bei späteren Messungen an Tag 14, 21, 66, 84 und 168 unter der Nachweisgrenze. Die neue Behandlungsoption induzierte ein nachhaltiges virologisches Ansprechen, da auch nach 6 Monaten keine HCV-RNA nachweisbar war und die Leberhistologie keine zelluläre Entzündung ergab (2).

Die niedrigen HCV-RNA-Werte vor der Operation könnten als begünstigender prognostischer Faktor für den unerwarteten therapeutischen Erfolg von Silibinin gewertet werden. Dennoch legt das Ergebnis nahe, dass eine Behandlung mit Silibinin in der anhepatischen Phase oder sogar bereits vor der Operation die Anzahl der Patienten, die von Silibinin profitieren, erhöhen könnte (2). ❖

**Petra Stölting**

**Quellen:**

1. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H et al.: Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008, 135, 1561–1567.
2. Neumann UP, Biernier M, Eurich D et al.: Successful prevention of hepatitis C virus (hcv) liver graft reinfection by silibinin monotherapy. *Journal of Hepatology* 2010, 52, 951.
3. Schulz H.U. et al.: Untersuchungen zum Freisetzungverhalten und zur Bioäquivalenz von Silymarin-Präparaten. *Arzneim.-Forschung/Drug Research* 45 (I), Nr 1. S. 61–64 (1995).
4. Velussi M et al.: 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. *Journal of Hepatology* 1997, 26, 871–879.
5. Schuppan D et al.: Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon® bei chronischen Lebererkrankungen. *Z Allg Med* 1998, 74, 577–584.

Interessenkonflikte: 1. Peter Ferenci arbeitet als Sprecher für Roche und erhält Forschungsgelder. Alle anderen Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.  
2. Die Autoren wurden von den involvierten Pharmafirmen gesponsert.