

Leberschäden vorbeugen

Silymarin senkt Hepatotoxizität

Eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie kommt zu dem Ergebnis, dass die Behandlung mit Silymarin medikamentös bedingte hepatotoxische Symptome sowie Lebensqualität und Leistungsfähigkeit deutlich verbessert.

MMW – Fortschritte der Medizin

Die Hepatotoxizität ist der häufigste Grund, weshalb Medikamente vom Markt zurückgenommen werden. Jede zehnte unerwünschte Arzneimittelwirkung betrifft die Leber. Medikamenteninduzierte Leberschäden können zu einem akuten Leberversagen führen, das bei mehr als 75 Prozent der Patienten trotz Behandlung tödlich endet und somit die häufigste arzneimittelbedingte Todesursache darstellt.

Zurzeit gelten bis zu 1000 Arzneistoffe als potenziell hepatotoxisch. Je länger und je häufiger ein Medikament eingenommen wird, desto höher ist die Gefahr einer leberschädigenden Wirkung. Ältere, multimorbide und chronisch kranke Menschen, die mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen, sind besonders gefährdet.

Merksätze

- ❖ Zurzeit gelten bis zu 1000 Arzneistoffe als potenziell hepatotoxisch, wobei Analgetika/Antirheumatika zu den am häufigsten eingenommenen zählen.
- ❖ Bei Patienten mit medikamenteninduzierten erhöhten Leberwerten ist es oft aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht möglich, das Medikament abzusetzen. Hier sollte die Gabe des pflanzlichen Wirkstoffkomplexes Silymarin erwogen werden.
- ❖ Die antihepatotoxische Wirkung von Silymarin basiert auf der Stabilisierung der Zellmembran und auf der Erhöhung der Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten.
- ❖ Eine Besserung leberbedingter Symptome sowie der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit wurde bereits nach zwei Monaten Behandlung mit Silymarin nachgewiesen.

Zu klären, welchen Stellenwert Silymarin, ein aus Mariendistel Früchten gewonnener Wirkstoffkomplex, zum Schutz der Leber vor schädigenden Einflüssen hat, war das Ziel einer nichtinterventionellen Studie. Silymarin besteht aus einem Gemisch von vier Flavonolignan-Isomeren, wobei Silibinin die biologisch aktivste Form und damit die Leitsubstanz darstellt. Die antihepatotoxische Wirkung des pflanzlichen Wirkstoffkomplexes Silymarin basiert auf der Stabilisierung der Zellmembran und auf der Erhöhung der Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten. Silymarin erschwert das Eindringen von Toxinen und verhindert den Verlust funktioneller Zellbestandteile wie Transaminasen, indem Oxidations- und Transportprozesse in der Zellmembran vermindert werden. Darüber hinaus verstärkt Silymarin die Proteinbiosynthese und erhöht die Zellregeneration sowie die Bildung neuer Hepatozyten. Zusätzlich zeigt Silymarin auch antiinflammatorische, antikanzerogene und antifibrotische Effekte.

Studiendesign und -ziel

Die offene, prospektive und multizentrische Beobachtungsstudie wurde von 48 niedergelassenen Ärzten (Internisten, Allgemeinmediziner) von Januar 2012 bis März 2013 in Deutschland durchgeführt. Planung, Durchführung und Auswertung erfolgten entsprechend den Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Die Dokumentation erfolgte über einen Zeitraum von vier Monaten.

190 Patienten nahmen an der Studie teil. Einschlusskriterien waren erhöhte Transaminasewerte, die Einnahme potenziell leberschädigender Medikamente, die Indikation einer zwei- bis dreimonatigen Therapie mit

Silymarin, ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren sowie der Ausschluss eines Alkoholabusus.

Primärer Endpunkt war die Veränderung der Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), γ -Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin (TBIL) während der Beobachtungszeit. Anhand einer sechsstufigen numerischen Skala beurteilten die Patienten zudem den Ausprägungsgrad leberbedingter Symptome wie Müdigkeit, Lethargie, Oberbauchbeschwerden, Blähungen, Anorexie, Gelenksbeschwerden, Juckreiz, Gelbsucht, Hautsymptomatik und Urinverfärbung.

Sekundäre Endpunkte waren die Lebensqualität sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Die Lebensqualität wurde vom Patienten anhand einer sechsstufigen Skala (1 = leicht beeinträchtigt bis 6 = sehr stark beeinträchtigt) beurteilt, wobei sie körperliche Leistungsfähigkeit, Tagesaktivität, Motivation, geistige Aktivität und Lebensqualität insgesamt bewerteten. Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand aller Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beurteilt.

Studienergebnisse

Die Dosierung von Silymarin betrug mit Ausnahme von vier Patienten 3-mal täglich eine Kapsel (140 mg Silymarin). Drei Patienten erhielten 2-mal täglich eine Kapsel, ein Patient 3-mal täglich zwei Kapseln.

Als potenziell leberschädigende Medikamente wurden am häufigsten Analgetika/Antirheumatika (45,8%) eingenommen. 28,4 Prozent der Patienten hatten Beta-rezeptoren-, Kalziumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eingenommen, 24,7 Prozent Psychopharmaka, 18,9 Prozent Lipidsenker und 14,7 Prozent Antihypertonika. Die Einnahme erfolgte im Median bereits seit 2,8 Jahren.

Zu Beginn der Studie wurden bei allen Patienten erhöhte Transaminasewerte festgestellt (ALT: 85,5% der Patienten, AST: 78,6%, GGT: 89,9%). Bei AP und TBIL waren die Werte bei 23,9 Prozent beziehungsweise 15,1 Prozent der Patienten erhöht. Mit einer Prävalenz von jeweils

mindestens 62 Prozent traten Müdigkeit, Blähungen, Oberbauchbeschwerden, Lethargie und Gelenkbeschwerden auf. Die Lebensqualität war bei 88,7 Prozent der Patienten beeinträchtigt.

Im Verlauf der Studie kam es zu einer signifikanten Besserung der Laborwerte ($p < 0,001$). Zwei Monate nach Therapiebeginn verbesserte sich auch die leberbedingte Symptomatik deutlich, was mit einer Erhöhung der Lebensqualität einherging. Der Anteil der Patienten mit Leberwerten im Normbereich stieg innerhalb von vier Monaten deutlich an. Es wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Studienverlauf beobachtet.

Diskussion

Besteht der Verdacht auf eine Hepatotoxizität, sollte als erstes erwogen werden, ob das Medikament abgesetzt werden kann. Häufig ist dies jedoch aufgrund der Schwere der behandelten Krankheit nicht möglich. Oftmals sind chronisch kranke und multimorbide Patienten, welche viele Medikamente einnehmen müssen, betroffen.

Die hepatoprotektive Wirkung von Silymarin wurde bereits durch mehrere klinische

und nicht interventionelle Studien belegt, die jedoch überwiegend an Patienten mit alkoholbedingten Leberschäden durchgeführt worden waren.

Mit der vorliegenden Beobachtungsstudie liegen Daten aus der täglichen Praxis vor, die die nachhaltige Wirksamkeit von Silymarin bei Patienten mit potenziell medikamentös bedingten Leberschäden belegen. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit anderen Studien. So wurde bei gleichzeitiger Gabe von Silymarin und Psychopharmaka eine Abschwächung der Hepatotoxizität der Psychopharmaka beobachtet (1). Auch bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und Lebertoxizität infolge chemotherapeutischer Präparate war die Gabe von Silymarin mit einer Reduktion der Lebertoxizität verbunden (2). In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit Leberzirrhose wurde in der Silymarin-Gruppe eine Vierjahresüberlebensrate von 58 Prozent gegenüber 39 Prozent in der Plazebogruppe erreicht, wobei Patienten im Frühstadium der Leberzirrhose am besten auf die Therapie ansprachen (3).

Fazit

Silymarin ist eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit medikamentös bedingten erhöhten Leberenzymwerten. Eine Besserung leberbedingter Symptome sowie der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit wurde bereits nach zwei Monaten Behandlung nachgewiesen. ❖

Claudia Borchard-Tuch

Gillessen A et al.: Einfluss von Silymarin auf Lebergesundheit und Lebensqualität. *MMW – Fortschritte der Medizin* 2014; 156 (21 Suppl): 120–126.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von der Madaus/Rottapharm GmbH unterstützt. Die Autoren geben an, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Literatur

1. Saba P et al.: Therapeutische Wirkung von Silymarin bei durch Psychopharmaka verursachten chronischen Hepatopathien. *Gazz Med Ital* 1976; 135: 236–251.
2. Ladas EJ et al.: A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010; 116(2): 506–513.
3. Ferenci P et al.: Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9(1): 105–113.