

Silibinin als neue Therapieoption bei chronischer Hepatitis C

Lukas Weseslindtner

Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen chronisch mit Hepatitis C Virus (HCV) infiziert. Auf dem Boden der chronischen HCV Infektion entwickeln sich bei einem Teil der Patienten Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. In den westlichen Industrienationen ist die durch die chronische Hepatitis C verursachte Leberzirrhose inzwischen die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation.

Von einer chronischen HCV Infektion spricht man, wenn das Virus länger als 6 Monate im Körper des Infizierten persistiert, eine spontane Heilung ist dann in der Regel ausgeschlossen. Eine medikamentöse Therapie kann erforderlich werden, um die schwerwiegenden Langzeitfolgen der Infektion zu verhindern. Für die Behandlung steht pegyliertes (PEG) Interferon- α in Kombination mit dem Nukleosidanalogs Ribavirin als Standardtherapie zur Verfügung (siehe auch VEI 13-06). Die therapeutische Wirkung des Interferon- α , das zu den Typ I Interferonen gehört, beruht auf immunmodulatorischen Mechanismen des angeborenen Immunsystems („innate immunity“). Das von virusinfizierten Zellen produzierte Interferon- α bewirkt nämlich bei noch nicht infizierten Zellen die Ausbildung des so genannten „antiviralen Zustandes“, der die weitere Virusvermehrung stark vermindert (siehe auch VEI 20-07). Die Pegylierung (Kopplung an Polythylenglykol) von Interferon- α verbessert seine Bioverfügbarkeit, das heißt die Wirkkonzentration bleibt im Organismus über längere Zeit konstant. Daneben bewirkt Ribavirin Mutationen bei der viralen RNA Synthese, wodurch die HCV

Replikation funktionell beeinträchtigt wird. Zudem hat Ribavirin auch immunmodulatorische Eigenschaften, die die T- Zellantwort positiv beeinflussen.

Das Ziel der Kombinationstherapie ist der fehlende Nachweis von HCV RNA im Serum 6 Monate nach Therapieende mittels eines sensitiven molekularen Nachweisverfahrens. Die Erfolgsraten hängen dabei in erster Linie vom HCV Genotyp, vom Alter des Patienten, aber auch von der Viruslast und den zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits bestehenden pathologischen Veränderungen in der Leber ab. Obwohl in den letzten Jahren die Ansprechraten durch eine auf den jeweiligen Patienten in Bezug auf Dauer und Dosierung individuell eingestellte Therapie verbessert werden konnten, liegen sie für den in Europa häufigsten HCV Genotyp 1 derzeit bei etwa 50%, für die Genotypen 2 und 3 bei etwa 80%. Das heißt, dass bei etwa der Hälfte der mit HCV Genotyp 1 bzw. 20% der mit Genotyp 2 oder 3 chronisch Infizierten die herkömmliche Therapie nicht wirkt und diese Patienten der Gruppe der „Non responder“ zugeordnet werden müssen. Ein neuerlicher Therapieversuch bei „Non respondern“ ist durch niedrigere Ansprechraten und die mit der Therapie assoziierten Nebenwirkungen oft problematisch. Wie wir bereits in vorigen Ausgaben der Virusepidemiologischen Information berichtet haben (siehe dazu VEI 13-06), wird daher ständig an der Entwicklung neuer Therapieformen gearbeitet, die die Ansprechraten der chronischen Hepatitis C Therapie insgesamt verbessern sollen.

Eine Studie, an der auch Angehörige unseres Instituts mitgearbeitet haben, weist nun auf die positive Wirkung von Silibinin, einer eigentlich altbekannten Substanz bei der Behandlung der chronischen HCV Infektion, hin (Gastroenterology, November 2008). Zum ersten Mal wurde dabei chronisch HCV infizierten Patienten, die bereits „Non responder“ auf eine Standardtherapie waren, bei einem neuerlichen Therapieversuch mit PEG- Interferon- α und Ribavirin zusätzlich hoch dosiertes Silibinin intravenös verabreicht. Silibinin ist der Hauptbestandteil von Silymarin, einem Konzentrat, das aus Extrakten der Mariendistel (*Silybum marianum* Gaertneri) gewonnen wird. Die Mariendistel wird bereits seit 2000 Jahren als Heilpflanze verwendet, der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt. Die Wirkung von Silibinin als starkes Antioxidans wurde hingegen mehrfach beschrieben. Da oxidativer Stress bei der Entstehung einer Leberzirrhose im Rahmen einer chronischen HCV Infektion eine

bedeutende Rolle zu spielen scheint, kann Silibinin fibrotische Veränderungen der Leber günstig beeinflussen (Hepatology, September 1997; J. Hepatology, Juli 1989). Aufgrund seiner sehr guten Verträglichkeit, seiner protektiven Wirkung auf die Leber und seiner Zellmembran-stabilisierenden Eigenschaften wird Silibinin seit vielen Jahren zudem erfolgreich als Gegenmittel bei schweren Leberschäden eingesetzt, die im Rahmen der Knollenblätterpilzvergiftung (*Amanita phalloides*) entstehen. Erste Hinweise, dass Silibinin auch einen direkten antiviralen Effekt haben könnte, lieferten in-vitro Experimente, die aufzeigten, dass die HCV Replikation in Zellkultur in Gegenwart von Silibinin signifikant gehemmt ist (Gastroenterology, Mai 2007). Der dieser Beobachtung zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht hinreichend erforscht, Ergebnisse weiterer Studien mit dieser Fragestellung werden aber in Kürze erwartet.

Wie erwähnt, kam Silibinin nun zum ersten Mal bei Patienten mit chronischer HCV Infektion, die auf eine vorherige Standardtherapie nicht angesprochen hatten, hoch dosiert und intravenös verabreicht zur klinischen Anwendung (Gastroenterology, November 2008). Schon die alleinige Verabreichung von Silibinin über eine Woche bewirkte in den Patienten einen drastischen Abfall der Viruslast. Als anschließend bei Aufrechterhaltung der intravenösen Silibinigungabe nun noch Interferon- α und Ribavirin für eine weitere Woche hinzu gegeben wurden, verstärkte sich der Abfall der Viruslast noch weiter und dies in Abhängigkeit zur Silibinindosis. Dabei betrug der Abfall der HCV RNA Werte in der kurzen Therapiedauer von zwei Wochen bereits bis zu 4 Logstufen. Anschließend wurde die Kombinationstherapie unter weiterer oraler Gabe von Silibinin in anderer Darreichungsform fortgesetzt. Abschließende Ergebnisse nach Ende dieses Therapieschemas stehen noch aus. Überhaupt sind weitere Langzeitstudien mit mehr Patienten erforderlich, um die Wirkung von Silibinin als Zusatz zur bis jetzt verwendeten Standardtherapie gänzlich beurteilen zu können. Die ersten Vorergebnisse sind aber vielversprechend und geben zur Hoffnung auf zukünftig bessere Heilungschancen für chronisch mit HCV infizierten Patienten Anlass.