



# SILYBUM MARIANUM

In mijn column wil ik graag *Silybum marianum* (*mariadistel*) nader voor u uitdiepen, omdat deze interessante plant veel wordt toegepast in de praktijk. In een combinatie met reguliere geneesmiddelen is echter de nodige alertheid vereist, vanwege het effect op de lever en de metabolisering van geneesmiddelen. Met andere woorden: een verhoogde kans op interacties!

TABEL 1: OVERZICHT INTERACTIES TUSSEN SILYMARINE MARIANUM EN REGULIERE GENEESMIDDELEN

INTERACTIE	LET OP bij onder andere:	EFFECT	ADVIES
Antidiabetica	Glimepiride Insuline Metformine Pioglitazone Rosiglitazone	Verlaging bloedsuikerspiegel en HBA1c.	Controleer bloedsuikerspiegel zorgvuldig.
Remming CYP2C9	Amitriptyline Diazepam Verapamil Acenocoumarol Fenprocoumon	Verhoging spiegel reguliere geneesmiddel; grotere kans op bijwerkingen.	Let goed op bijwerkingen en waarschuw de trombosedienst bij gebruik van deze bloedverduuners.
Remming CYP2D6	Imipramine Amitriptyline Haloperidol Risperidon Chloorpromazine Betablokkers tamoxifen	Verhoging spiegel reguliere geneesmiddel; grotere kans op bijwerkingen.	Let goed op bijwerkingen en controleer klinisch effect.
Remming maar ook stimulering CYP3A4	Alprazolam Amlodipine Clarithromycine Cyclosporine De statines Ketoconazol Itraconazol Verapamil	Verhoging, maar ook verlaging van de geneesmiddelspiegel.	Let goed op bijwerkingen en controleer klinisch effect.
Oestrogenen	Anticonceptiepillen	Verhoogde klaring via de nieren en verlaging spiegel.	Let op spotting; rekening houden met verminderde betrouwbaarheid anticonceptie.
Immunosuppressivum	Sirolimus	Verminderde klaring en stijging spiegel; verhoogde kans op bijwerkingen.	Let goed op bijwerkingen; controleer klinisch effect.
Antihormoon	Tamoxifen	Verhoogde spiegel Tamoxifen via CYP2C9, CYP3A4 en transporteiwit	Let goed op bijwerkingen; controleer klinisch effect.

## ‘Silymarine is in staat membranen van levercellen te veranderen, waardoor opname van toxines in de levercellen geremd wordt’

De afgelopen twintig jaar zijn vele klinische studies afgerond, waarin onderzoekers de werkzaamheid van mariadistel zaadextracten toetsten bij patiënten met leveraandoeningen.

De plant heeft al meer dan 2000 jaar een sterke reputatie als heilzaam middel bij vele lever- en galaandoeningen. Daarnaast zou de plant als ‘antidotum’ te gebruiken zijn bij vele vergiftigingen. Het farmacologische werkingsmechanisme is in grote lijnen bekend.

In de oudste kruidenboeken uit verschillende landen noemde men de *Silybum marianum* aanvankelijk ‘mariadistel’, die later de bijnaam Milk Thistle kreeg. Enkele oude Engelse benamingen voor de plant zijn ‘Marian-, Lady’s- en Holy Thistle’. In Duitsland Marienkörner, Frauendistel, Frauenkrone, Christkrone en Heilandsdistel’. De Fransen kennen de plant als ‘Chardon Marie’. De toevoeging ‘Maria’ verwijst naar het volksgeloof, waarbij men dacht dat gebruik van de plant bij zogende moeders de melkproductie zou stimuleren.

Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat met name Silymarine snel in het bloed opgenomen wordt. Extracten van de *Silybum marianum* bereiken bovendien een hoge biologische beschikbaarheid van 50 procent. Er wordt vooral in geconjungeerde vorm met sulfaat of glucuronide in de gal uitgescheiden. Silymarine komt vervolgens in de darm-lever kringloop terecht en circuleert door de lever.

De belangrijkste functie van Silymarine is het beschermen en herstellen van de leverfunctie en het afweermecanisme. Silymarine is in staat membranen van levercellen te veranderen, waardoor opname van toxines in de levercellen geremd wordt. Daarnaast heeft Silymarine ook krachtige antioxidatieve eigenschappen en remt het de ontstekingsenzymen in de lever.

Als krachtige antioxidant is de plant werkzaam in de lever-maag en darmcellen, omdat het de hoeveelheid glutathion in de levercellen vergroot.

**Hoe ontstaan interacties?** In de lever vindt een zeer complexe transformatie plaats. Alle stoffen maar ook geneesmiddelen, vitamines, mineralen, fytotherapeutica worden van ‘ruwe grondstof’ getransformeerd tot voor het lichaam bruikbare en veilige stoffen. Alle stoffen die de lever passeren worden gemetaboliseerd via fase 1 en/of fase 2, met als doel om ze wateroplosbaar te maken en geschikt voor uitscheiding via de gal en of de nieren. Bij de fase 1-omzetting is het cytochroom P450 enzymstelsel en de diverse CYP-enzymen verantwoordelijk voor o.a. de oxidatieve

omzetting van al deze stoffen. Bepaalde geneesmiddelen, maar ook vele nutriënten, kunnen de activiteit van deze CYP-enzymen echter stimuleren of remmen en via dit systeem de metabolisering positief of negatief beïnvloeden. Op deze manier kan er dus een interactie ontstaan die klinisch relevante gevolgen heeft. Indien de afbraak van een geneesmiddel door een kruid wordt geremd door bijvoorbeeld inhibitie van een bepaald CYP-enzym, kan de spiegel van het geneesmiddel in het lichaam stijgen en hiermee de toxiciteit als gevolg van deze interactie. Dit kan leiden tot ongewenste bijwerkingen.

**Vanwege het belangrijke effect** van *Silybum* op de lever dient u bij de combinatie met reguliere geneesmiddelen rekening te houden met mogelijke interacties. De kans op interacties is onder meer afhankelijk van genotype, toegestane dosering, comedatie, co-morbiditeit, leeftijd en geslacht. Het algemene advies geldt om goed op te letten bij deze combinatie of de combinatie beter te vermijden. Vooral bij kwetsbare patiënten zoals ouderen, chronisch zieken, kinderen, zwangeren, lever- of nierfunctiestoornissen en dergelijke. In onderstaande tabel zijn de meest voorkomende interacties weergegeven.

[www.huizerapotheek.nl](http://www.huizerapotheek.nl)

### BRONVERMELDING

1. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, et al. *Milk thistle in liver diseases: past, present, future.* (2010) *Phytother Res* 24:1423-1432. PMID 20564545.
2. Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, et al. *The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial.* *Phytother Res* 2006;20:1036-9.
3. Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, and et al. *Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin need in cirrhotic diabetic patients.* *Curr Ther Res* 1993;53(5):533-545.
4. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, et al. *Inhibitory effects of silybinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes.* *Clin Pharmacol Toxicol* 2000;86:250-6.
5. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. *In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: Citrus aurantium, Echinacea purpurea, milk thistle, and saw palmetto.* *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:428-40. .
6. Unger, M. *[Pharmacokinetic drug interactions by herbal drugs: Critical evaluation and clinical relevance]*. *Wien.Med.Wochenschr.* 2010;160(21-22):571-577.
7. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, et al. *Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures.* *Drug Metab Dispos* 2000;28:1270-3.
8. Deng JW, Shon JH, Shin HJ, et al. *Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosvastatin.* *Pharm Res* 2008;25:1807-14.
9. Jiao Z, Shi XJ, Li ZD, et al. *Population pharmacokinetics of sirolimus in de novo Chinese adult renal transplant patients.* *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2009;68(1):47-60
10. Kim CS, Choi SJ, Park CY, et al. *Effects of silybinin on the pharmacokinetics of tamoxifen and its active metabolite, 4-hydroxytamoxifen in rats.* *Anticancer Res* 2010;30:79-85.
11. Barzaghi, N., Crema, F., Gatti, G., Pifferi, G., and Perucca, E. *Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin- phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects.* *Eur J Drug Metab Pharmacokin.* 1990;15(4):333-338
12. The Natural Standard

**‘De plant heeft al meer dan 2000 jaar een sterke reputatie als heilzaam middel bij vele lever- en galaandoeningen’**