

1.) Möglicher Wirkmechanismus, wirksame Substanzen, vorhandene Präparate

Die Mariendistel (*Silybum marianum* L. Gaernt.), auch wilde Artischocke genannt, ist eine seit Jahrtausenden genutzte Heilpflanze, die bei unterschiedlichsten Erkrankungen insbesondere bei Lebererkrankungen Anwendung findet [1]. Von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA wird der Einsatz dieser Heilpflanze als „traditional use“ klassifiziert. Die Mariendistel ist eine ein- bis zweijährige Pflanze aus der Familie der Korbblütler (Asteraceae). Erste Hinweise auf die Verwendung der Mariendistel finden sich im Alten Testament (Genesis 3:18). In der Antike wurde *Silybum marianum* zur Behandlung von Leberfunktionsstörungen eingesetzt. Auch in der traditionellen indischen und chinesischen Medizin fand die Pflanze Anwendung bei Leber- und Gallenblasenerkrankungen [2]. Ihre hepatoprotektive Wirkung wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Studien untersucht [3-6]. Auf dem deutschen Markt sind multiple standardisierte Mariendistelpräparate in verschiedenen Dosierungen verfügbar, z.B. Legalon® forte, Silymarin STADA®, Silymarin AL, Silymarin forte-CT.

2.) Überblick über die wissenschaftliche Evidenz zur klinischen Wirksamkeit in der Literatur

Der aus der Mariendistel gewonnene Extrakt Silymarin ist ein komplexes Gemisch pflanzlicher Verbindungen, das überwiegend aus Flavonolignanen, Flavonoiden (wie Taxifolin und Quercetin) sowie polyphenolischen Substanzen besteht [7]. Diese Inhaltsstoffe sind insbesondere für ihre antioxidativen Eigenschaften bekannt [8]. Die vier Hauptisomere der Flavonolignane in Silymarin sind Silibinin, Isosilibinin, Silichristin und Silidianin. Unter diesen stellt Silibinin – auch als Silybin bezeichnet – die quantitativ und biologisch bedeutsamste Komponente dar. Silibinin macht etwa 50–60 % des gesamten Silymarin-Komplexes aus, während die übrigen Isomere gemeinsam rund 35 % beitragen: Silichristin etwa 20 %, Silidianin ca. 10 % und Isosilibinin rund 5 % [9,10]. Silibinin durchläuft in der Leber die Biotransformation der Phase I und der Phase II. In Phase II wurden mehrere Konjugationsreaktionen beobachtet, die die Bildung von Glucuronid- und Glucuronidsulfatderivaten einschließen [7, 11]. Der Silymarin-Rohextrakt ist lipophil und weist eine geringe Wasserlöslichkeit auf, wodurch seine Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt nach oraler Einnahme auf etwa 20–50% begrenzt ist [12]. Um die orale Bioverfügbarkeit und Löslichkeit von Silymarin zu verbessern, wurden daher verschiedene galenische Strategien entwickelt (z.B. Eurosil 85®) [13, 14]. Experimentell wurde Silymarin auf die Induktion oder Hemmung von Cytochrom P450 (CYP450) untersucht. Bei supratherapeutischen Konzentrationen (10 µmol/l) zeigte Silymarin eine vernachlässigbare Hemmung der CYP450-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9 und 2E1, eine geringe Hemmung (<20%) von CYP3A4 sowie eine moderate Hemmung (<40%) von CYP2C19 und 2D6. Aufgrund der deutlich niedrigeren therapeutischen Plasmakonzentration (~0,2 µmol/l) gilt das Risiko klinisch relevanter hepatischer Interaktionen bei Standarddosierung als gering [15]. Studien an gesunden Probanden und klinische Daten belegen zudem keinen relevanten Einfluss von Silymarin auf die Enzyme CYP1A2, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4 und 3A5. Auch in zwei Mehrfachdosierungsstudien (160–450 mg alle 8 Stunden) blieb die Plasmakonzentration des CYP3A4-Substrats Indinavir unverändert [16]. Dennoch sollten potenzielle Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme mit CYP450-Substraten nicht ausgeschlossen und klinisch überwacht werden.

Silymarin zeigt in tierexperimentellen Studien Hinweise auf Arzneimittelinteraktionen. Diese umfassen Auswirkungen auf eine Östrogentherapie, Verringerung der Clearance von glucuronidierten Arzneimitteln und erhöhte Absorption von P-Glykoproteinsubstraten. Es besteht das Potenzial für Wechselwirkungen mit Statinen, da Silymarin und Silibinin in vitro das organische Anionen transportierende Polypeptid 1B1 und das Brustkrebsresistenzprotein hemmen. Trotzdem zeigte eine Studie mit gesunden Männern, dass die Pharmakokinetik von Rosuvastatin nicht beeinflusst wurde. Bei hepatisch geschädigten

Nierentransplantationspatienten wurde eine Verringerung der Sirolimus-Clearance durch Silymarin beobachtet [16].

Es wurden mehrere pharmakologische Wirkungen von Silibinin identifiziert, darunter antioxidative Eigenschaften, entzündungshemmende Eigenschaften, antifibrotische Wirkungen und die Modulation der Insulinresistenz.

Antioxidative Wirkung:

Silibinin zeigte in vitro in verschiedenen Zellmodellen (u.ä. Rattenlebermikrosomen, humane Thrombozyten, Leukozyten, Endothelzellen, Erythrozyten und Fibroblasten) eine ausgeprägte Fähigkeit zum Abfangen reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) [17, 18]. Zudem hemmte es Superoxid- und Stickstoffmonoxidradikale in isolierten Kupffer-Zellen (IC_{50} : 80 μ mol/l) [19]. Darüber hinaus fördert Silymarin die Glutathion-Synthese in der Leber durch gesteigerte Verfügbarkeit von Vorstufen wie Cystein und trägt somit zur antioxidativen Wirkung der Leber bei [20]. Silymarin wird zudem zugeschrieben, die Expression von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α), Interferon-Gamma, Interleukin (IL)-2 und IL-4 als Folge der Blockierung der Aktivierung des hepatischen Nuklearfaktors kappa B (NF κ B) zu hemmen, was durch Giftpilze wie α -Amanitin-Toxin induziert wird [21-23]. Diese hepatoprotektiven Eigenschaften werden hauptsächlich auf die antioxidativen Aktivitäten von Silibinin zurückgeführt.

Antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte:

Chronische Entzündungen werden mit Lebererkrankungen wie Fibrose und Zirrhose in Verbindung gebracht. Silymarin zeigt entzündungshemmende Eigenschaften durch Hemmung von NF- κ B und LTB₄-Bildung in Kupfferzellen [24]. Manna et al. publizierten 1999 in vitro Daten zu Silymarin, welches die durch Tumornekrosefaktor (TNF- α) induzierte Aktivierung von NF κ B in einer dosis- und zeitabhängigen Weise blockiert [25]. Diese Daten wurden in den folgenden Jahren durch weitere experimentelle Studien erhärtet [26]. Auch immunmodulatorische Effekte wurde in humanen CD4⁺-T-Zellen nachgewiesen, die aus peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) gesunder Probanden isoliert wurden [27]. Darüber hinaus wurde eine Reduktion der Phosphorylierung von P65/NF- κ B beobachtet, was auf eine Hemmung der NF- κ B-vermittelten T-Zell-Aktivierung hinweist. Außerdem zeigte die Studiengruppe, dass die Behandlung mit Silymarin (100 μ M) in aktivierten T-Lymphozyten einen ausgeprägten G1-Zellzyklusarrest induziert, begleitet von einer verminderten Phosphorylierung des ribosomalen Proteins S6 und einer Inhibition der mTOR-Aktivität. Die immunmodulatorischen Effekte waren jedoch dosisabhängig. Weitere Studien wurden gefordert, um diese Effekte zu bestätigen und die klinische Relevanz beurteilen zu können.

Antifibrotische Wirkung:

Silibinin und Silymarin zeigen antifibrotische Wirkungen in Tier- und In-vitro-Modellen. Bei hepatischer Fibrogenese hemmt Silibinin die Produktion von Prokollagen in aktivierten hepatischen Stellat-Zellen in einem In-vitro-Modell [24]. Eine Studie mit alkoholinduzierter Leberfibrose bei Primaten zeigt, dass die Verabreichung von Silymarin den Anstieg von Kollagen Typ I in der Leber reduziert. Die chronische Behandlung mit Alkohol führte zu einer Zunahme von Kollagen Typ I in Leberbiopsieproben, welche durch die Einnahme von Silymarin gemindert wurde [29].

Weitere Effekte wurden hauptsächlich experimentell gezeigt wie u.a. anti-atherogene [30], anti-osteoporotische [31] und anti-virale Effekte [32].

Klinische Studien bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen:

Für die Pub-med-Recherche mit dem Suchbegriff „milk thistle and rheumatoid arthritis“ finden sich vier Ergebnisse. Eine 2017 publizierte iranische nicht randomisierte klinische Studie mit 57 RA-Patienten, die ein

Silymarin-Präparat (140 mg 3x täglich über drei Monate) als Ergänzung zur DMARD-Therapie erhalten haben, zeigte in der Auswertung eine signifikante Besserung ($p < 0,001$) des DAS28-Score [33]. Hierbei ist jedoch die schlechte Studienqualität zu berücksichtigen. Es gab keine Vergleichsgruppe, ausgeschlossen wurden Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Basismedikation konnte bei anhaltender Krankheitsaktivität nicht verändert werden. Dieselbe iranische Studiengruppe untersuchte den Effekt von Silymarin (140 mg 3x täglich über drei Monate) auf die Spiegel von TNF- α und IL-1 β bei RA-Patienten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Zugabe von Silymarin zur Behandlung von Patienten mit RA keine signifikante Auswirkung auf die Serumspiegel von TNF- α und IL-1 β zu Folge hatte [34]. Klinische Parameter sowie patient reported outcomes wurden nicht erfasst.

Eine aktuelle systematische Review Analyse von 2024 schlussfolgert, dass in experimentellen Studien Silybum marianum, Silymarin und Silibinin vielversprechende Wirkungen auf RA- und OA-Symptome zeigten, aber weitere klinische Studien in diesem Bereich erforderlich seien, um zuverlässige Ergebnisse und eine klinische Verabreichung dieser Substanzen zu erhalten und zu begründen [35]. Den Effekt auf die OA haben die Autoren auf zwei irakische klinische Studien zurückgeführt, in denen in der einen zur Beurteilung des Effektes der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) und in der anderen die Serum Level von IL-1 alpha and IL-8, C3 and C4 herangezogen wurden.

Eine tierexperimentelle Studie untersuchte die Wirkung von Silibinin (SIL) bei MTX-induzierter Hepatotoxizität in Ratten mit Adjuvans-induzierter Arthritis. Ratten wurden mit SIL (100 mg/kg) und/oder Methotrexat (2 mg/kg) behandelt. Silibinin zeigte antioxidative und hepatoprotektive Effekte, indem es die systemischen Auswirkungen der Arthritis linderte, Gelenkschäden reduzierte und histopathologische Veränderungen in der Leber verhinderte. Zudem verringerte Silibinin den oxidativen Stress im Lebergewebe, indem es die Lipidperoxidation reduzierte und das antioxidative Abwehrsystem verbesserte [36]. Eine klinische Studie untersuchte den Einsatz von Silymarin bei Kindern mit ALL, die eine MTX-basierte Chemotherapie erhielten. Silymarin konnte einige Leber- und Nierenfunktionen bei Kindern verbessern, aber die Autoren fordern weitere Studien, um die protektive Wirkung zu erhärten [37].

3.) Mögliche Anwendungen in der Rheumatologie inclusive zu erwartender positiver Effekte

Obwohl Silymarin entzündungshemmende Eigenschaften aufweist, gibt es derzeit keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege dafür, dass Mariendistelpräparate eine wirksame Behandlung für rheumatische Erkrankungen darstellen. Zwei klinische Studien von schlechter Qualität kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen und lieferten keine überzeugenden Daten zur klinischen Wirksamkeit [33, 34].

Interessante tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Silibinin und Silymarin hepatoprotektive Effekte bei arthritischen Ratten aufweisen, in dem sie das Gleichgewicht zwischen Prooxidantien und Antioxidantien im Lebergewebe verbessern [38]. Antifibrotische Effekte wurden zuvor tierexperimentell und in vitro gezeigt [34, 35]. Eine klinische Studie an Kindern mit ALL, die eine MTX-basierte Chemotherapie erhielten, schienen durch Silymarin hepato- und nephroprotektive Effekte zu haben [38]. Diese Ergebnisse stammen aus begrenzten Fallzahlen und sind nicht ausreichend, um eine therapeutische Empfehlung für die Anwendung bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen auszusprechen.

4.) Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

Hohe Dosen (20 g/d) von Silymarin können zu Erhöhung des Bilirubins und der ALT führen. Die Autoren der pharmakokinetischen Studie schlussfolgerten, dass Dosen bis 13 g/d sicher seien [39]. Silymarin zeigte in experimentellen Studien bei therapeutischer Dosierung nur geringe bis keine hemmende Wirkung auf CYP450-Enzyme, wodurch das Risiko klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen als gering eingeschätzt wird [15]. Studien an Gesunden bestätigen keinen relevanten Einfluss auf wichtige CYP-Isoenzyme [16, 39].

Dennoch sollten mögliche Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme mit CYP450-Substraten beachtet und überwacht werden.

5.) Abschließende Empfehlung der Kommission

Für Mariendistelpräparate wird die Studienlage in der Rheumatologie bzgl. einer krankheitsmodifizierenden Wirkung als unzureichend eingeschätzt. Daher kann keine Empfehlung zur Anwendung als entzündliches Medikament bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ausgesprochen werden. Ob Mariendistelpräparate geeignet sind, hepatotoxische Effekte von Basistherapeutika wie MTX abzuschwächen oder zu verhindern, ist anhand der vorliegenden Daten nicht zu belegen.

6.) Literaturverzeichnis

1. Anna K. Koch, Jost Langhorst, Mariendistel bei Lebererkrankungen. Zeitschrift für Komplementärmedizin 2021; 13(02): 37-39. DOI: 10.1055/a-1409-6189
2. Abenavoli L., Capasso R., Milic N., Capasso F. Milk thistle in liver diseases: Past, present, future. *Phytother. Res.* 2010;24:1423–1432. doi: 10.1002/ptr.3207.
1. Salmi H.A., 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. doi: 10.3109/00365528209182242.
2. Szilard S., Szentgyorgyi D., Demeter I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. *Acta Med. Hung.* 1988;45:249–256.
3. Feher J., Deak G., Muzes G., Lang I., Niederland V., Nekam K., Karteszi M. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv. Hetil.* 1989;130:2723–2727.
4. Gillesen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1279-1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065376; PMCID: PMC7140758.
5. Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin. *Altern Med Rev.* 2011;16(3):239–249.
6. Surai PF. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants (Basel)* 2015;4(1):204–247. doi: 10.3390/antiox4010204.
7. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs.* 2001;61(14):2035–2063. doi: 10.2165/00003495-200161140-00003.
8. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res.* 2010;24(10):1423–1432. doi: 10.1002/ptr.3207.
9. Wu JW, Lin LC, Hung SC, Lin CH, Chi CW, Tsai TH. Hepatobiliary excretion of silibinin in normal and liver cirrhotic rats. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(3):589–596. doi: 10.1124/dmd.107.017004.
10. Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, Patrick KS, Markowitz JS. An assessment of pharmacokinetics and antioxidant activity of free silymarin flavonolignans in healthy volunteers: a dose escalation study. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(9):1679–1685. doi: 10.1124/dmd.113.052423.
11. Schulz HU, Schurer M, Krumbiegel G, Wachter W, Weyhenmeyer R, Seidel G. The solubility and bioequivalence of silymarin preparations. *Arzneimittelforschung.* 1995;45(1):61–64.
12. Wachter W, Zaeske H, inventors. Process for the preparation of flavano lignan preparations with improved release and absorbability thereafter available preparations and their use for the manufacture of medicines. Germany patent DE 19501266. 1996 July 25.
13. Doehmer J, Tewes B, Klein KU, Gritzko K, Muschick H, Mengs U. Assessment of drug–drug interaction for silymarin. *Toxicol In Vitro.* 2008;22(3):610–617. doi: 10.1016/j.tiv.2007.11.020.
14. Natural Medicines Comprehensive Database. Milk Thistle. 2018. <http://www.naturaldatabase.com/>

15. Dehmlow C, Murawski N, de Groot H. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci.* 1996;58(18):1591–1600. doi: 10.1016/0024-3205(96)00134-8.
16. Noel-Hudson MS, de Belilovsky C, Petit N, Lindenbaum A, Wepierre J. In vitro cytotoxic effects of enzymatically induced oxygen radicals in human fibroblasts: experimental procedures and protection by radical scavengers. *Toxicol In Vitro.* 1989;3(2):103–109. doi: 10.1016/0887-2333(89)90052-0.
17. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology.* 1996;23(4):749–754. doi: 10.1053/jhep.1996.v23.pm0008666328.
18. Kwon DY, Jung YS, Kim SJ, Kim YS, Choi DW, Kim YC. Alterations in sulfur amino acid metabolism in mice treated with silymarin: a novel mechanism of its action involved in enhancement of the antioxidant defense in liver. *Planta Med.* 2013;79(12):997–1002. doi: 10.1055/s-0032-1328704
19. Li CC, Hsiang CY, Wu SL, Ho TY. Identification of novel mechanisms of silymarin on the carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by nuclear factor-kappaB bioluminescent imaging-guided transcriptomic analysis. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(5):1568–1575. doi: 10.1016/j.fct.2012.02.025
20. Gharagozloo M, Velardi E, Bruscoli S, Agostini M, Di Sante M, Donato V, Amirghofran Z, Riccardi C. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on NF-kappaB activity and IL-2 production. *Pharmacol Res.* 2010;61(5):405–409. doi: 10.1016/j.phrs.2009.12.017.
21. Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R. An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. *Forsch Komplementmed.* 2007;14(2):70–80. doi: 10.1159/000100581.
22. Kondylis V, Kumari S, Vlantis K, Pasparakis M. The interplay of IKK, NF-kappaB and RIPK1 signaling in the regulation of cell death, tissue homeostasis and inflammation. *Immunol Rev.* 2017;277(1):113–127. doi: 10.1111/imr.12550.
23. Robinson SM, Mann DA. Role of nuclear factor kappaB in liver health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2010;118(12):691–705. doi: 10.1042/CS20090549.
24. Trappoliere M, Caligiuri A, Schmid M, Bertolani C, Failli P, Vizzutti F, Novo E, di Manzano C, Marra F, Loguercio C, Pinzani M. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol.* 2009;50(6):1102–1111. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.023.
25. Manna, S.K.; Mukhopadhyay, A.; Van, N.T.; Aggarwal, B.B. *J. Immunol.*, **1999**, *163*, 6800.
26. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin--new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem.* 2007;14(3):315–38. doi: 10.2174/092986707779941159. PMID: 17305535.
27. Gharagozloo M, Jafari S, Esmaeil N, Javid EN, Bagherpour B, Rezaei A. Immunosuppressive effect of silymarin on mitogen-activated protein kinase signalling pathway: the impact on T cell proliferation and cytokine production. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Sep;113(3):209–14. doi: 10.1111/bcpt.12088. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23701595.
28. Gillesen, A., Schmidt, H.H.J. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther* 37, 1279–1301 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01251-y>
29. Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Ren C, DeCarli LM. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37(4):336–339. doi:10.1097/00004836-200310000-00013.
30. Poruba M, Kazdová L, Oliyarnyk O, Malinská H, Matusková Z, Tozzi di Angelo I, Skop V, Vecera R. Improvement bioavailability of silymarin ameliorates severe dyslipidemia associated with metabolic syndrome. *Xenobiotica.* 2015;45(9):751–6. doi: 10.3109/00498254.2015.1010633. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26068528.

31. Kim JL, Kim YH, Kang MK, Gong JH, Han SJ, Kang YH. Antiosteoclastic activity of milk thistle extract after ovariectomy to suppress estrogen deficiency-induced osteoporosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:919374. doi: 10.1155/2013/919374. Epub 2013 May 28. PMID: 23781510; PMCID: PMC3678416.
32. Polyak SJ, Ferenci P, Pawlotsky JM. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1262-71. doi: 10.1002/hep.26179. PMID: 23213025; PMCID: PMC3594650.
33. Shavandi M, Moini A, Shakiba Y, Mashkorinia A, Dehghani M, Asar S, Kiani A. Silymarin (Livergol®) Decreases Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Non-randomized Single-arm Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017 Apr;16(2):99-106. PMID: 28601049.
34. Shavandi M, Yazdani Y, Asar S, Mohammadi A, Mohammadi-Noori E, Kiani A. The Effect of Oral Administration of Silymarin on Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Immunol*. 2022 Dec;19(4):427-435. doi: 10.22034/IJI.2022.90456.2007. PMID: 36585884.
35. Ghahfarrokhi SH, Heidari-Soureshjani S, Sherwin CMT, Azadegan-Dehkordi Z. Efficacy and Mechanisms of *Silybum Marianum*, Silymarin, and Silibinin on Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Symptoms: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2024;20(4):414-425. doi: 10.2174/0115733971266397231122080247. PMID: 38314596.
36. Khawaja G, El-Orfali Y. Silibinin's Effects against Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Adjuvant-Induced Arthritis Rat Model. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Mar 28;17(4):431. doi: 10.3390/ph17040431. PMID: 38675395; PMCID: PMC11054686.
37. Hagag AA, Elgamsy MA, El-Asy HM, Mabrouk MM. Protective Role of Silymarin on Hepatic and Renal Toxicity Induced by MTX Based Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Sep 1;8(1):e2016043. doi: 10.4084/MJHID.2016.043. PMID: 27648206; PMCID: PMC5016017..
38. Mahli, A., Koch, A., Czech, B. *et al*. Hepatoprotective effect of oral application of a silymarin extract in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Clin Phytosci* **1**, 5 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40816-015-0006-z>
39. Gurley B, Gardner S, Hubbard M, et al. [In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes:milk thistle, and saw palmetto](#). *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(5):428-440.

Stand: 11.03.2026