

EPATOTOSSICITÀ DA SUPPLEMENTI DIETETICI A BASE DI ERBE:

DATI DAL REGISTRO SPAGNOLO DILI

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ La tossicità epatica, associata all'uso crescente di prodotti naturali a base di erbe, è un fenomeno emergente.
- ✓ Maggiore epatotossicità è stata rilevata nei prodotti naturali multi-ingrediente.
- ✓ Maggiore incidenza di danno epatico indotto da prodotti a base di erbe, nel sesso femminile.
- ✓ Anche i prodotti di origine naturale possono essere nocivi per la salute e, quindi, è necessario prestare massima attenzione all'assunzione degli stessi.

INTRODUZIONE

I farmaci di origine naturale sono prodotti medicinali in cui il principio attivo è costituito esclusivamente da singole sostanze a base di erbe o da una combinazione di esse. Nonostante, al giorno d'oggi, il termine *“prodotto naturale”* sia ampiamente utilizzato in diversi campi, la classificazione e la regolamentazione di tali prodotti è eterogenea e varia tra i diversi paesi. Nell'Unione Europea, i prodotti medicinali a base di erbe devono rispondere, infatti, prima della messa in commercio, ai requisiti di efficacia, sicurezza e standard di qualità.^{1,2} Negli Stati Uniti, invece, il fatto che tali prodotti siano considerati integratori alimentari, fa sì che ci sia minore attenzione a tali requisiti come anche per i programmi specifici di vigilanza post-commercializzazione, con conseguente maggiore incidenza di effetti collaterali sull'intera popolazione.³ Negli ultimi anni crescenti evidenze hanno dimostrato l'aumento dell'incidenza di danno epatico a seguito dell'utilizzo di prodotti naturali e integratori dietetici (HDS - herbal and dietary supplements), probabilmente a causa della facile reperibilità di questi prodotti e per l'erronea convinzione che essi siano più sicuri o più efficaci dei farmaci convenzionali. Tuttavia, anche se le sostanze di origine naturale presentano importanti effetti biologici, le loro infinite proprietà sono ancora in parte sconosciute e ciò non le rende esenti da importanti effetti collaterali, tra cui danni al fegato (HILI - HDS induced liver injury).^{4,5} In uno studio effettuato in Islanda, il 16% del danno epatico indotto da farmaci (DILI - drug induced liver injury) è stato attribuito all'uso di HDS, con un tasso annuo di incidenza di 19.1 casi per 100.000 abitanti.⁶ Goldberg e collaboratori⁷ hanno inoltre riscontrato che l'incidenza di insufficienza epatica acuta (ALF - acute liver failure) è stata di 1.61 per milione negli adulti, di cui il 18% dei casi per l'utilizzo di HDS.

L'allarme sulla possibile tossicità epatica, dovuta all'uso di supplementi dietetici a base di erbe, è stato evidenziato da uno studio spagnolo pubblicato nel 2018 su *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.⁸ In particolare, sono state analizzate le caratteristiche cliniche e demografiche dei casi di HILI riscontrati tra il 1994 e il 2016 all'interno del registro spagnolo DILI, andando a confrontare i dati con quelli relativi all'uso di farmaci convenzionali e steroidi androgeni anabolizzanti (AAS - anabolic androgenic steroids), in modo da definire in maniera dettagliata il fenotipo clinico e l'esito di HILI in Spagna.

PAZIENTI E METODI

Lo studio⁸ è stato condotto presso l'"Hospital Virgen de La Victoria" di Malaga. Nei pazienti con più di un episodio di DILI, solo uno è stato incluso nell'analisi, considerando sempre quello con la maggior parte delle informazioni disponibili. Per la raccolta dei dati è stato utilizzato un protocollo definito, che conteneva le seguenti informazioni:

- 1) Relazione temporale esistente tra l'assunzione del farmaco e la comparsa di malattie epatiche e tra la sospensione dell'agente responsabile e il miglioramento/recupero della funzionalità epatica;
- 2) Esame dettagliato di tutti i dati biochimici, di imaging e istologici, per escludere eventuali malattie epatiche alternative/concomitanti;
- 3) Esiti di danno al fegato.

Tutti i casi inclusi nell'analisi sono stati analizzati dal medico responsabile e inoltre valutati da tre esperti esterni, che hanno stabilito la causalità, all'inizio mediante giudizio clinico e successivamente mediante l'applicazione dei criteri definiti dal "Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)".^{6,9} Tali criteri si basano su un sistema standardizzato, che prende in esame differenti fattori (cronologia, evoluzione, fattori di rischio, presenza di farmaci concomitanti, esclusione di cause non farmacologiche alternative, preventiva informazione della tossicità del farmaco e riesposizione allo stesso), attribuendo un valore da 0 a > di 8 alla possibile probabilità della tossicità epatica. Il termine "*danno epatico*" è stato dunque attribuito all'aumento, particolarmente importante rispetto ai valori normali, delle transaminasi ($ALT \geq 5$), della fosfatasi alcalina ($ALP \geq 2$) o della bilirubina coniugata ($ALT \geq 3 + \text{bilirubina totale} \geq 2$).^{10,11} Il danno epatico è stato, inoltre, definito "epatocellulare" quando il rapporto ALT/ALP era ≥ 5 , "colestatico" con $ALT/ALP \leq 2$ e "misto" con ≥ 2 $ALT/ALP \leq 5$. Si è cercato infine di stabilire il meccanismo patogenetico del danno epatico, classificandolo come intrinseco o idiosincrasico, e quest'ultimo come immuno-allergico se presentava casi di ipersensibilità. Tale fenomeno, in particolare, si riferiva alla presenza, durante l'episodio DILI, di febbre, eruzioni cutanee, livelli eosinofili $>4\%$, linfopenia (linfociti $< 10\%$) o artralgia. In base alla gravità dei dati raccolti, i casi DILI sono stati infine classificati come lievi, moderati, gravi o fatali.¹²

RISULTATI

Su un totale di 856 casi di epatotossicità registrati nel registro DILI spagnolo tra il 1994 e il 2016, 32 casi erano relativi all'uso di prodotti HDS. La percentuale relativa era, dunque, pari al 3.7% rispetto al numero totale di casi, e l'uso di HDS rappresentava la sesta categoria più alta in termini di frequenza, dietro i farmaci anti-infettivi (37%), del sistema nervoso (14%), del sistema muscolo-scheletrico (11%), del sistema cardiovascolare (11%) e quelli antineoplastici (8%). Altri 20 casi (2.3%) sono stati indotti da steroidi androgeni anabolizzanti e i restanti 804 casi da farmaci convenzionali (FANS, Antidepressivi, Analgesici etc.). Dei 32 casi di epatotossicità riscontrati dovuti a HDS, 12 (37%) sono stati indotti da una singola sostanza e 20 (63%) da prodotti multi-sostanza. L'indicazione terapeutica più frequente, per l'assunzione di tali prodotti, è stata la perdita di peso (15 casi; 47%). Nel resto dei pazienti, tali sostanze sono state, invece, utilizzate per alleviare i sintomi della menopausa, di ansia, dolore, affaticamento, costipazione, dispepsia, di insufficienza venosa periferica e diabete mellito. L'età media dei soggetti presi in esame è stata di 45 anni e una percentuale più elevata di pazienti affetti da HILI è risultata essere di sesso femminile (63%). La durata media del trattamento è stata di 47 giorni e il periodo di latenza medio, tra l'inizio del trattamento e la comparsa dei primi sintomi, è stato di 29 giorni. Il motivo più frequente, per il quale i pazienti ricorrevano alla consultazione medica, è stato l'ittero (78%), presente però in misura nettamente inferiore che nei casi di epatotossicità indotti da steroidi androgeni anabolizzanti (95%). In tutti i pazienti affetti da HILI sono stati riscontrati alti livelli di transaminasi. Inoltre, in 9 pazienti (28%) si sono verificati episodi di ipersensibilità ed il tipo più frequente di danno epatico evidenziato è stato quello epatocellulare (94%). A seguito della biopsia epatica eseguita in 6 pazienti HILI, è stata rilevata epatite colestatica (in 4 casi) e necrosi focale (in 2 casi). In tre dei casi descritti (9%) è stata evidenziata una recidiva di danno epatico, a seguito della riassunzione della sostanza responsabile della lesione epatica. In tutti i casi, comunque, la riesposizione è stata accidentale, a causa dell'assenza di sospetto clinico o di diagnosi errata di DILI durante il primo episodio riscontrato. Per quanto riguarda la gravità, 19 casi HILI hanno necessitato di ospedalizzazione (63%). Fra questi, tre pazienti hanno sviluppato insufficienza epatica acuta, in seguito a cui è stato registrato un decesso, un trapianto e solo in un caso c'è stato il recupero senza necessità di trapianto. La risoluzione completa del quadro clinico si è verificata in 16 pazienti affetti da HILI e tali casi si sono risolti tutti prima di un anno e, di conseguenza, non hanno sviluppato fenomeni di cronicità. L'applicazione della scala internazionale di valutazione della causalità degli episodi di epatotossicità (CIOMS/RUCAM - CIOMS/Roussel Uclaf Causality Assessment Method) ha dimostrato un tasso di probabilità alto in 2 pazienti (6%), medio in 19 (59%) e basso in 11 (36%).

DISCUSSIONE

A differenza dei prodotti medicinali tradizionali a base di erbe, regolamentati nell'Unione Europea sulla base della loro efficacia, sicurezza e qualità,^{1,2} la mancanza di regolamentazione degli integratori "naturali", insieme alla limitata conoscenza da parte dei medici e consumatori dei possibili effetti nocivi degli stessi, ha

determinato la necessità di ampliare la ricerca in questo campo.¹³ Analizzando attentamente la tendenza di fenomeni HILI all'interno del registro spagnolo DILI, si è potuto riscontrare che fortunatamente questa, nel periodo 1998-2016, non è cambiata in modo significativo, attestandosi ad una percentuale compresa tra il 2% e il 6%. Un importante fattore che ha contribuito a tale dato potrebbe essere stata la direttiva 2002/46/EC, che regola all'interno dell'Europa i processi di monitoraggio degli integratori alimentari.¹⁴ Un altro motivo, inoltre, che potrebbe spiegare la minore prevalenza di HILI in Spagna, potrebbe essere un consumo inferiore di prodotti HDS in quel paese o diagnosi errate o sotto-segnalazioni. Si è riscontrato che la maggior parte di tali casi sono stati indotti da prodotti multi-sostanza; e, tra questi, si è cercato di identificare quello principalmente responsabile. Dalle ricerche effettuate è stato provato che nel 25% dei casi, la *Camellia sinensis* (tè verde) è stata la principale sostanza naturale coinvolta nell'epatotossicità da HDS. Da studi recenti inoltre si è potuto riscontrare una **maggiore incidenza di fenomeni HILI in pazienti di sesso femminile (63%)**; non è ancora chiaro, però, se ciò sia dovuto a un maggior consumo o a una maggiore predisposizione ad episodi epatotossici da parte delle donne. Bisogna, però, sottolineare il fatto che, nella maggior parte dei casi, questi prodotti sono usati per il trattamento dell'obesità, grazie alle loro proprietà dimagranti e che le donne risultano più inclini a tale problematica. Un aspetto interessante riguarda, inoltre, l'elevato indice di riesposizione alla sostanza naturale nei pazienti con HILI. Questo potrebbe essere attribuito non solo alla convinzione, da parte dei consumatori, dell'innocuità di tali sostanze, ma anche dallo scarso sospetto, da parte degli operatori sanitari, che tali prodotti possano contribuire allo sviluppo di problematiche epatiche. Considerato il fatto che i dati riportati costituiscono solo una piccola parte di tutti i casi HILI presenti, lo studio in esame fornisce informazioni sulle caratteristiche cliniche associate ai fenomeni HILI, e sottolinea l'importanza di identificare tutti i medicinali, farmaci da prescrizione e prodotti HDS, assunti da pazienti che sviluppano anomalie epatiche. Un primo sospetto di DILI, una diagnosi e una segnalazione corretta porterà non solo a correggere le opzioni di trattamento e a risultati migliori, ma anche a ridurre il rischio di ripetuta assunzione della sostanza nociva, con tutte le conseguenze che ne derivano. **Bisogna, dunque, avere chiaro che anche i prodotti di origine "naturale" possono essere nocivi per la salute e, quindi, è necessario prestare massima attenzione prima e durante la loro assunzione.**

BIBLIOGRAFIA

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. *Offic J Eur Union* 2001; L311:67.
2. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Offic J Eur Union* 2004; L136:85–90.
3. Matthews HB, Lucier GW, Fisher KD. Medicinal herbs in the United States: research needs. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 773-8.
4. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208-16
5. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014;60:1399–1408.
6. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419–1425.
7. Goldberg DS, Forde KA, Carbonari DM, et al. Populationrepresentative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated.
8. Medina-Caliz, Inmaculada, et al. "Herbal and dietary supplement-induced liver injuries in the Spanish DILI registry." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 16.9 (2018): 1495-1502.
9. Seeff LB, Bonkovsky HL, Navarro VJ, et al. Herbal products and the liver: a review of adverse effects and mechanisms. *Gastroenterology* 2015;148:517–532.
10. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272–276.
11. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806–815.
12. Elinav E, Pinsky G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007; 47: 514-20.
13. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017;65:363–373.
14. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Offic J Eur Union* 2002;L183:51–57.