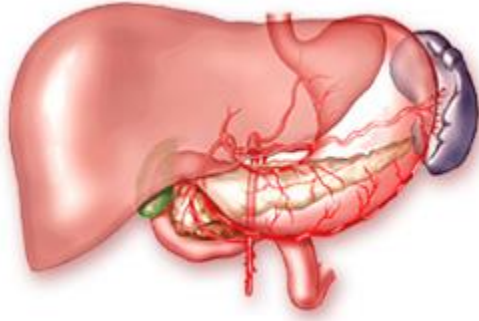


ADRs a livello epatico



Problematiche a livello epatico ancora oggi rappresentano la principale causa di interruzione di *trials* clinici. È oggi ben noto che diversi preparati di derivazione vegetale possono essere epatotossici

Esempi di droghe/piante associate ad epatotossicità

Droghe contenenti alcaloidi pirrolizidinici

Kava

Cimicifuga

Tè verde

Aloe vera

Carthamus tintorius

Curcuma

Sono endemiche, in alcune parti del mondo (Africa, Giamaica) dove vegetali contenenti **alcaloidi pirrolizidini** vengono utilizzati per la preparazione di infusi, decotti o tisane. Intossicazioni epidemiche sono state registrate pure in India e Afghanistan. Alcuni casi sono stati osservati anche nei paesi occidentali. Il principale danno prodotto dalle sostanze pirrolizidiniche è l'occlusione delle piccole vene centrilobulari che può causare congestione epatica fino a necrosi parenchimale. In alcuni casi si può sviluppare fibrosi ed anche cirrosi

Alcaloidi pirrolizzidini

Gli **alcaloidi pirrolizidini** (es. lasiocarpina, monocrotalina, senecionina, riddellina) sono presenti in piante come la tossilagine (*Tussilago farfara* L.), il farfaraccio (*Petasites hybridus* L.) e il senecione (*Senecio vulgaris* L.).

Il principale bersaglio della tossicità acuta degli alcaloidi pirrolizidini è il fegato, ove si produce un danno a livello del microcircolo che porta ad una sindrome nota come “sindrome veno-occlusiva”. Tale tossicità si manifesta tuttavia nell’uomo solo a dosi elevate, di circa **1 mg/kg** di peso corporeo. I sinusoidi epatici sono particolarmente suscettibili al danno, a causa del loro basso contenuto in glutazione e quindi di una loro minore capacità di detossificazione.

Gli alcaloidi pirrolizidini possono anche indurre, soprattutto per esposizione prolungata o cronica, **genotossicità**, evidenziata in animali da esperimento e in colture cellulari, ed **epatocancerogenicità**.

Considerata la potenziale tossicità degli alcaloidi pirrolizidinici, **le droghe vegetali che li contengono non sono ammesse, dalla legislazione vigente in Italia, negli integratori alimentari.** A livello europeo **l'EMA**, sulla base della letteratura disponibile di studi *in vitro*, *in vivo* e nell'uomo, nel 2016 (EMA/ HMPC/328782/2016) ha stabilito, in via transitoria, che al fine di garantire la sicurezza d'impiego dei prodotti può essere accettato il valore di **1 µg** come limite massimo di assunzione giornaliera di alcaloidi pirrolizzidinici. Tale limite è al di sotto della soglia di rischio tossicologico dei prodotti a base di piante medicinali

Un caso storico: kava (*Piper methysticum*)

Agli inizi del 2000 furono segnalati diversi casi di epatite acuta, di cui alcuni di epatite fulminante, in soggetti che consumavano preparati a base di **kava**. **I preparati a base di kava si ottengono dal rizoma di *Piper Methysticum* ed hanno effetti ansiolitici. I principi attivi sono denominati kavapironi.** La maggior parte di questi casi si sono verificati in Germania e due in Svizzera, e le autorità sanitarie di molti paesi, tra i quali anche l'Italia, decisero il ritiro a scopo cautelativo di tutti i preparati contenenti kava presenti sul mercato. Il Ministero della Salute tedesco con la Circolare del BfArM datata 14 giugno 2002, chiedeva il ritiro dal commercio di tutti i preparati a base di kava; essa faceva seguito al ritiro, in Svizzera (novembre 2001), del Laitan (estratto di kava) da parte dell'IKS (Ufficio Sanitario Intercantonale Svizzero). Il 22 dicembre 2002 seguiva da parte del Ministero della Salute Italiano la "Sospensione cautelativa della commercializzazione di prodotti contenenti kava (*Piper methysticum*)" a seguito della segnalazione di effetti collaterali a carico della funzione epatica verificatisi in Svizzera e in Germania. Nel marzo 2003 faceva eco il divieto contro l'uso del *Piper methysticum* imposto dal *Government's Medicine Control Agency* (MCA) in Inghilterra al quale, a poco a poco, seguiva quello della maggior parte degli altri paesi europei. E' stato ipotizzato che la tossicità della kava sia il risultato di una cattiva procedura di estrazione. **Infatti, casi di tossicità epatica si sono verificati in Europa con estratti alcolici o acetonicici mentre non sono noti casi di danno epatico in seguito all'utilizzo di estratti acquosi (usati correntemente nelle isole del Pacifico).** Inoltre, in molti casi gli individui che manifestavano disturbi epatici, oltre ai preparati di kava, tra l'altro, **molto concentrati in kavapironi**, assumevano altri farmaci (naturali o di sintesi). Infine, alcuni individui che manifestavano danno epatico in seguito all'assunzione di kava presentavano una deficienza genetica del enzima metabolico epatico CYP2D6.



kava pironi (1-5%)



30% kavapironi

CIMICIFUGA

La cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* L.) è uno dei rimedi erboristici maggiormente utilizzati dalle donne in menopausa. La sua efficacia nel trattamento dei sintomi associati alla menopausa attribuita ai glicosidi triterpenici e ai composti fenolici ma non c'è una chiara evidenza di sicurezza ed efficacia. Negli anni sono stati riportati diversi casi di sospetta tossicità epatica da cimicifuga, sebbene il rapporto causale non sia stato sempre chiaramente definito. In particolare, alcuni autori hanno valutato, mediante algoritmi di causalità, ben 69 casi di epatotossicità da cimicifuga: di questi, solo per uno la causalità è stata definita "probabile", mentre gli altri sono stati giudicati aventi fattori di confondimento, quali uso di miscele a base di erbe con ingredienti multipli, mancanza di associazione temporale e malattie epatiche pre-esistenti.



08/08/2006

A seguito della notifica di allerta in oggetto, si è appreso che la Finnish National Agency for Medicines ha classificato i prodotti contenenti *Cimicifuga racemosa* come medicinali e non come integratori.

Organismi scientifici internazionali, quali l'EMA e l'HMPC, hanno valutato che l'azione della *Cimicifuga racemosa* rizoma può essere tossica per il fegato. Premesso quanto sopra, si richiede alle Associazioni di categoria di intervenire per **la sospensione in via cautelativa della commercializzazione dei prodotti contenenti *Cimicifuga Racemosa* rizoma, attivando le procedure di ritiro dei prodotti dal mercato, in attesa di ulteriori approfondimenti.**

01/02/2007

La Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione valutati gli elementi disponibili e viste le posizioni assunte negli altri Paesi, concorda su **una riammissione della *Cimicifuga racemosa* rizoma negli integratori subordinata all'adozione della seguente avvertenza da riportare in etichetta:** *“non superare le quantità di assunzione indicate. Per l'uso del prodotto e per la durata della sua assunzione si consiglia di consultare il medico. Il prodotto non va comunque utilizzato in disfunzioni o malattie epatiche.”*

Epatite da cimicifuga a carattere autoimmune

Franco DL et al. Case Rep Gastroenterol 2017; 11: 23-28).

Il caso qui riportato descrive un nuovo episodio di danno epatico correlato all'uso di cimicifuga.

Una donna di 69 anni si è presentata al reparto di Gastroenterologia del Mayo Clinic (Scottsdale, USA) riferendo dolore acuto nel quadrante alto destro dell'addome che durava da due settimane, urine scure e feci chiare, color argilla, da tre giorni. All'anamnesi dichiarava di essere ipertesa e di aver contratto in passato un'epatite A, di non fare uso di alcool né di avere in famiglia casi di malattie epatiche o autoimmuni. Assumeva da anni amlodipina, metoprololo e omeprazolo e, da circa una settimana, un preparato di cimicifuga (estratto di radice standardizzato, 150 mg/die) per contrastare le vampate di calore associate alla menopausa.. Potenziali cause alternative della reazione avversa epatica sono state escluse sulla base di specifici esami diagnostici. Il dosaggio degli autoanticorpi rivelava valori elevati di anticorpi anti-nucleo e anti-muscolo liscio. All'esame bioptico si osservava un quadro presumibilmente compatibile con un'epatite autoimmune.

Dopo il ricovero è stata sospesa l'assunzione di cimicifuga e, considerando il quadro autoimmune, la paziente è stata sottoposta a trattamento con prednisone e azatioprina (30 e 50 mg al giorno, rispettivamente). Due giorni dopo l'inizio del trattamento e 5 giorni dopo la sospensione della cimicifuga, i parametri di funzionalità epatica hanno iniziato a diminuire, normalizzandosi completamente dopo 3 mesi di trattamento.

La correlazione del danno epatico al prodotto a base di cimicifuga, effettuata mediante l'algoritmo CIOMS, è risultata "altamente probabile". Questo è il primo caso descritto in letteratura valutato di danno epatico «altamente probabile

Parlati L, et al. **Aloe vera-induced acute liver injury: A case report and literature review.** Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016 Nov 14. pii: S2210-7401(16)30150-4.

www.farmacovigilanzasif.org

L'aloë (Aloe spp.) è utilizzata in tutto il mondo per le numerose proprietà (antiossidanti, anti-infiammatorie, dermoprotettive, antitumorali, antidiabetiche, etc.) che le vengono ascritte. Gli usi più comuni riguardano il trattamento della stipsi, la cicatrizzazione delle ferite e alcuni deficit del sistema immunitario. Di seguito viene riportato il **case report** di Parlati et al. che descrive un caso di epatite acuta riconducibile all'uso di Aloe vera insieme ad una rassegna della letteratura sull'argomento,

Nel maggio 2015, una donna di 68 anni è stata ricoverata presso il reparto di Epatologia, Gastroenterologia e Nutrizione dell'Ospedale "Antoine-Béclère" (Clamart, Francia) per una epatite acuta. La paziente era asintomatica e al momento del ricovero ha fornito gli esami del sangue effettuati nell'ambito di controlli di routine. All'anamnesi, la paziente ha dichiarato di assumere metformina, valsartan e rosuvastatina per il trattamento, rispettivamente, di diabete mellito di tipo 2, di ipertensione arteriosa e dislipidemia. Inoltre, non risultavano malattie epatiche pregresse, abuso di alcool e altre sostanze, viaggi all'estero e altri fattori di rischio per l'epatite virale. La paziente non aveva assunto ultimamente nuovi farmaci, tuttavia riferiva che negli ultimi mesi stava assumendo compresse a base di Aloe vera. **Dalle analisi chimico-cliniche risultavano: ALT 196 IU/L (valori normali <35), AST 179 IU/L (valori normali <35), GGT 196 IU/L (valori normali <36). Dopo sospensione del preparato a base di Aloe vera si è osservato un graduale miglioramento dei test di funzionalità epatica, che si sono normalizzati entro 51 giorni (ALT 17 IU/L, AST 17 IU/L, GGT 43 IU/L).**

La **valutazione dell'imputabilità** ha evidenziato un'associazione "probabile" tra epatite e assunzione del prodotto. L'associazione "probabile" è stata motivata dall'esclusione di cause alternative; inoltre la paziente non stava assumendo farmaci nuovi e l'interruzione della somministrazione di Aloe vera ha portato rapidamente alla normalizzazione della funzionalità epatica. **Purtroppo, essendo stato il preparato acquistato in Africa non ne era nota la composizione esatta, la purezza e il dosaggio.**

[Clin Res Hepatol Gastroenterol](#). 2017 Sep;41(4):e39-e42. doi: [10.1016/j.clinre.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.10.002). Epub 2016 Nov 14.

Aloe vera-induced acute liver injury: A case report and literature review.

[Parlati L](#)¹, [Voican CS](#)², [Perlemuter K](#)³, [Perlemuter G](#)⁴.

 **Author information**

Abstract

Recent data suggest that herbal and dietary supplements are the second most common cause of liver injury. We herein report a case of acute liver injury in a 68-year old female caused by ingestion of Aloe vera. Upon discontinuation of the oral Aloe vera, liver function tests (LFT) returned to normal levels. Thus, it is crucial to consider the use of herbal products as causative agents of acute liver injury.

PMID: 27856182 DOI: [10.1016/j.clinre.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.10.002)

Aloe vera

Oltre al caso descritto, in letteratura sono riportati altri 9 casi di danno epatico associato all'uso di Aloe vera in pazienti (7 femmine, 2 maschi) di età compresa tra 21 e 73 anni. Sebbene la dose giornaliera di Aloe vera assunta e il periodo di latenza della reazione siano variabili, il danno è stato sempre di tipo epatocellulare. Il nesso di causalità secondo il RUCAM score è risultato "probabile" in sette casi e "certo" in due. È inoltre presente un rechallenge positivo.

Considerando l'esiguo numero di casi riportati, è difficile spiegare i meccanismi alla base del danno epatico indotto da Aloe vera. I prodotti a base di piante medicinali determinano nella maggior parte dei casi un danno di tipo idiosincratco, ossia imprevedibile e dose-indipendente. Tale tipo di danno non può essere riprodotto nell'animale da laboratorio, pertanto, la reazione idiosincratca indotta da piante nell'uomo rimane difficile da valutare.

I dati riportati mostrano che l'uso di Aloe vera può essere associato ad epatotossicità. In particolare il case report sottolinea anche l'importanza della **qualità nell'uso dei preparati vegetali**. Infatti, la composizione del preparato a base di Aloe vera assunto dalla paziente non era caratterizzata da un punto di vista quali-quantitativo; di conseguenza, **non si può escludere che la tossicità osservata sia stata causata dalla presenza di agenti contaminanti o adulteranti**. La mancanza di informazione sulla standardizzazione non consente inoltre di stabilire se la tossicità era dose-correlata.

Per quanto riguarda il meccanismo, sebbene il quadro clinico lasci ipotizzare una reazione idiosincratca, va considerato che l'aloe contiene antrachinoni. Altre piante ad antrachinoni, tra cui la cascara (Cascara sagrada) ma soprattutto Polygonum multiflorum, sono state coinvolte in reazioni epatiche e sembra che l'epatotossicità osservata sia da riferire all'antrachinone emodina.

Infine, è importante considerare che la paziente era in politerapia farmacologica. La concomitante assunzione del preparato a base di Aloe vera potrebbe aver determinato un'interazione di tipo farmacocinetico. È noto, infatti, che l'aloe è in grado di inibire gli enzimi del citocromo P450. Inoltre, evidenze scientifiche dimostrano che gli antrachinoni sono in grado di inibire i trasportatori responsabili dell'eliminazione dei farmaci nella bile. Questi effetti sul metabolismo potrebbero aver determinato un accumulo di farmaci a livello epatico con conseguente tossicità.



Carthamus tinctorius (zafferanone)

***Carthamus tinctorius* L.** (Fam *Asteraceae*), noto con il nome di zafferanone, è una pianta spontanea e infestante, cresce selvatica sia in climi continentali che caldi o costieri; viene anche coltivata, per estrarre **l'olio di cartamo** dai semi (usato come antiossidante e come dimagrante) e, dai fiori, la cartamina, un colorante per cibi dall'aroma e dal sapore che ricorda un po' quelli dello zafferano, **Sono descritti casi di epatotossicità in seguito all'assunzione di olio di cartamo**



📁 Cibi e proprietà , Alimentazione

Da questa pianta, conosciuta anche con il nome di zafferanone, si ricava un vero e proprio olio del benessere. Consumarlo aiuta a perdere peso, rinforzare l'attività fisica e mentale e stimolare l'attività sessuale.

↑
Fonte pubblicitaria

Acute Liver Failure Induced by *Carthamus tinctorius* Oil: Case Reports and Literature Review.

[de Ataíde EC¹](#), [Reges Perales S²](#), [de Oliveira Peres MA²](#), [Bastos Eloy da Costa L²](#), [Quarella F²](#), [Valerini FG²](#), [Chueiri Neto F²](#), [Silveira Bello Stucchi R²](#), [de Fátima Santana Ferreira Boin I²](#).

Author information

Abstract

BACKGROUND: Acute liver failure (ALF) is a clinical syndrome that results from the abrupt loss of liver function in a patient without previous liver disease. The most frequent causes are viral hepatitis, drug induced, and autoimmune disease, but in 20% of cases no cause is identified. *Carthamus tinctorius* (safflower) oil is used as a dietary supplement for weight loss and antioxidant. There are 4 cases described in the literature of ALF induced by the use of this substance. The objective of this study was to report 3 cases of ALF treated at the Clinical Hospital of the State University of Campinas that suggest the use of *C tinctorius* oil as a probable etiologic factor.

CASE REPORTS: The 3 patients had a diagnosis of ALF according to the King's College criteria. All had a history of ingestion of this oil for weight loss. During etiologic evaluation, viral hepatitis, autoimmune diseases, or any other drug cause were excluded, thus pointing to *C tinctorius* oil as the triggering factor. All 3 patients underwent liver transplantation: 2 had good postoperative evolution, and 1 died 12 days after the procedure.

CONCLUSIONS: Two cases are described in which the hepatic insufficiency induced by *C tinctorius* oil was successfully treated through liver transplantation. This highlights the risk of misuse of this substance for weight loss.

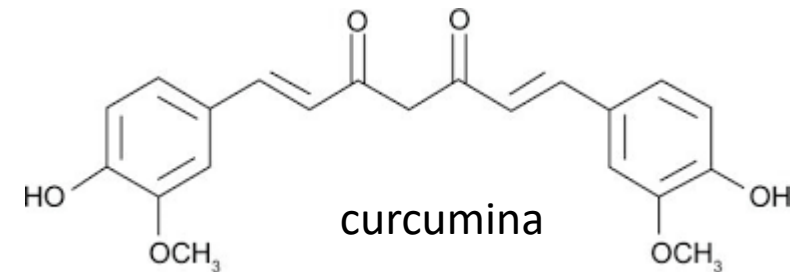
TE' VERDE: approfondimento da segnalazioni spontanee

Tè verde Un altro approfondimento è stato suggerito da due segnalazioni di reazioni epatiche seguite alla assunzione di integratori a base di **tè verde**. È stata quindi fatta una revisione della letteratura tra il 1999 e il 2008 che ha permesso di recuperare 34 case-report di epatiti ritenute associate a integratori a base di tè verde. Un aggiornamento successivo della letteratura ha permesso di recuperare altri 19 casi di sospetta epatotossicità, pubblicati tra il 2008 e il 2015 che confermano possibili rischi associati all'uso di integratori alimentari a base di tè verde. L'epatotossicità del tè verde potrebbe essere correlabile all'alto contenuto in epigallocatechina gallato (o suoi metaboliti) negli integratori, che in particolari condizioni, relative al metabolismo del paziente, possono indurre stress ossidativo nel fegato. Inoltre, non è da escludere il ruolo di alcuni farmaci concomitanti assunti dal paziente.

Curcuma longa (curcuma) o zafferano delle indie

Pianta della stessa famiglia dello zenzero (Zingiberaceae) largamente impiegata nella cucina indiana e del sud est asiatico come spezia. La droga è data dal rizoma che contiene curcuminoidi (la curcumina è il principale curcuminoide)

Curcuma e curcumina sono stati valutati clinicamente per una serie di condizioni infiammatorie (es: artrite, colite) e metaboliche (es: ipercolesterolemia, sindrome metabolica)



L'Istituto Superiore di Sanità ha segnalato negli ultimi tempi **casi di epatite colestatica acuta**, non infettiva e non contagiosa, riconducibili al consumo di integratori alimentari a base di **curcuma**.

Il sito del Ministero della Salute riporta in una [nota](#) il nome dei prodotti implicati ed in alcuni casi anche i lotti, aggiungendo che sono in corso verifiche sul territorio da parte delle autorità sanitarie .

Alcuni di questi prodotti sono stati ritirati dalle aziende produttrici ed il Ministero consiglia ai consumatori di sospendere temporaneamente il consumo di tali prodotti a titolo precauzionale.

Si tratta in genere di integratori di curcuminoidi altamente purificati (~95%) associati con varie altre sostanze di origine naturale (dall'estratto di zenzero, alle vitamine del gruppo B) ma soprattutto con **piperina, una sostanza nota per aumentare in maniera significativa l'assorbimento della curcumina,**

Nel recente caso delle epatopatie da curcuma, sono attualmente in corso le indagini sulle cartelle cliniche dei pazienti colpiti e sui prodotti sequestrati e non è ancora possibile stabilire quale sia stata la causa di queste problematiche. Tuttavia, dal momento che i casi sembrano essersi verificati con prodotti di ditte differenti, una delle ipotesi attualmente allo studio è che questi possano essere stati realizzati con una materia prima comune contaminata con sostanze epatotossiche.

Ministero salute: risultato delle indagini (Curcuma)

A seguito dei casi di epatite colestatica acuta legati al consumo di integratori contenenti Curcuma longa segnalati alle autorità nel mese di maggio 2019, il Ministero della Salute ha approfondito la questione fornendo alcune istruzioni per l'uso, e indicando, per la prima volta, l'esistenza di una **relazione tra assunzione della curcuma e la funzione epato-biliare**. Qui di seguito il testo integrale del Ministero della Salute datato 26 luglio 2019:

Integratori alimentari contenenti estratti e preparati di Curcuma longa A seguito delle indagini condotte sui casi di epatite colestatica segnalati dopo l'assunzione di integratori alimentari contenenti estratti e preparati di Curcuma longa, e, in un caso, dopo il consumo di Curcuma in polvere, il gruppo interdisciplinare di esperti appositamente costituito e la sezione dietetica e nutrizione del comitato tecnico per la nutrizione e la sanità animale hanno concluso che, ad oggi, le cause sono verosimilmente da ricondurre a particolari condizioni di suscettibilità individuale, di alterazioni preesistenti, anche latenti, della funzione epato-biliare o anche alla concomitante assunzione di farmaci.

Gli eventi segnalati hanno coinvolto preparati ed estratti di curcuma diversi tra di loro e si sono verificati dopo l'assunzione di dosi molto variabili di curcumina, anche **se nella maggior parte dei casi il titolo di tale sostanza era elevato e spesso associato ad altri ingredienti volti ad aumentarne l'assorbimento**.

Le analisi effettuate sui campioni dei prodotti correlati ai casi di epatite hanno escluso la presenza di contaminanti o di sostanze volontariamente aggiunte quali possibili cause del danno epatico. Dall'esame dei dati della letteratura scientifica e dalle informazioni fornite dagli altri Stati membri, sono emerse segnalazioni di casi di epatiti acute ad impronta colestatica correlati all'uso di estratti di curcuma anche in altri Paesi.

Pertanto, alla luce di tali conclusioni, si è deciso di adottare una specifica avvertenza per l'etichettatura degli integratori in questione, volta a sconsigliarne l'uso a soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare o con calcolosi delle vie biliari e, in caso di concomitante assunzione di farmaci, ad invitare comunque a sentire il parere del medico. Per la curcuma in polvere, considerando la storia e le dimensioni del consumo come alimento, non sono emersi elementi per particolari raccomandazioni.

La situazione continuerà ad essere seguita con attenzione in relazione all'emergere di eventuali nuovi elementi o dati scientifici da considerare al fine di tutelare la sicurezza dei consumatori.