

FLASH di farmacoterapia

Flash di farmacoterapia è una rubrica gestita sotto la responsabilità del Centro di consulenza sui farmaci e Centro regionale di farmacovigilanza del Servizio di farmacologia e tossicologia clinica EOC. L'informazione è indipendente dall'industria e mirata a migliorare le conoscenze sull'utilizzo di farmaci nella pratica quotidiana.

Lievito di riso rosso: naturale non significa sicuro

Raffaella Bertoli, Laura Andreocchi, Andrea Canonica, Alessandro Ceschi

Caso clinico:

Paziente 69enne nota per cardiopatia ipertensiva, iperuricemia e ipercolesterolemia che viene ricoverata per nausea e ripetuti episodi di vomito. La terapia farmacologica abituale consiste in Atacand®, Zanidip® e Pantozol®. Gli esami ematochimici evidenziano un severo aumento dei parametri epatici (ALAT 2139 U/l, ASAT 3071 U/L, gamma-GT 424 U/l, FA 184 U/l), nonché della ferritina (16910 U/l). Una TAC addome così come le sierologie per epatiti virali risultano nella norma. Si sospetta una possibile epatite acuta di origine medicamentosa.

Dopo approfondita anamnesi farmacologica la paziente ammette di assumere "da qualche tempo" un preparato naturale acquistato in Italia a base di lievito di riso rosso (Normolip®). Dopo interruzione del preparato, il decorso è favorevole con rapido miglioramento sia clinico che delle transaminasi. La terapia medicamentosa abituale viene proseguita invariata.

La correlazione temporale con l'inizio del trattamento con il prodotto contenente lievito di riso rosso, l'assenza di evidenti altre cause di epatopatia così come la rapida risoluzione della problematica dopo sospensione del trattamento (*dechallenge* positivo) rendono probabile una correlazione causale tra l'assunzione del prodotto contenente lievito di riso rosso e l'insorgenza dell'epatopatia. La tossicità epatica del lievito di riso rosso è un effetto collaterale dose-dipendente noto e descritto in letteratura. La paziente non aveva in terapia farmaci che avrebbero potuto interagire con il metabolismo epatico del Normolip® a livello dei citocromi P450.

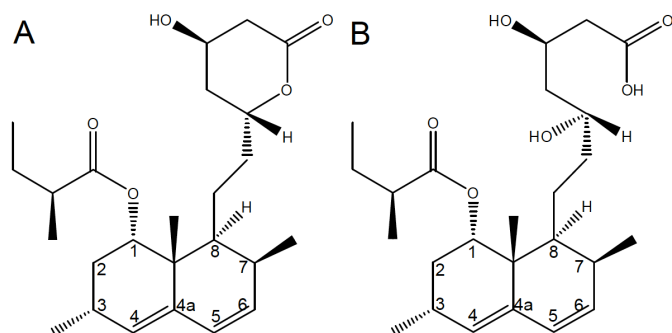
Il riso rosso fermentato, detto anche lievito di riso rosso, è impiegato nella cucina orientale e nella medicina tradizionale cinese da millenni per i suoi effetti benefici nel migliorare la digestione e circolazione sanguinea. Si ottiene dalla fermentazione del comune riso da cucina cotto, ad opera di un particolare fungo chiamato *Monascus purpureus* o, più comunemente, lievito rosso. Durante la fermentazione, si formano dei pigmenti che conferiscono al fungo una colorazione rossastra. A dipendenza dei fermenti utilizzati e delle condizioni di fermentazione, il fungo produce varie sostanze tra cui la monacolina K (Figura 1), molecola con la stessa struttura chimica della lovastatina e quindi quale inibitore della HMG-CoA reduttasi capace di abbassare il tasso di colesterolo nel sangue, come dimostrato da studi scientifici. Contenendo quindi a tutti gli effetti una statina, il lievito di riso rosso non è privo delle reazioni avverse tipiche di questa classe di farmaci come problemi muscolari (dalle mialgie fino alla rhabdomiolisi) e problemi epatici.

Non si può trascurare inoltre che durante il processo di fermentazione si formano, oltre alla monacolina K, anche altre sostanze attive della famiglia delle monacoline, steroli e isoflavoni, i cui meccanismi d'azione ed effetti avversi sono noti solo parzialmente, e la citrinina, una micotossina genotossica nota per le sue proprietà nefrotossiche.

Analogamente alle statine di tipo sintetico, sussiste inoltre l'importante problema delle interazioni medicamentose: i pazienti trattati con medicinali che possono interferire con il metabolismo delle statine (quali gli inibitori del citocromo CYP450A4 come per es. macrolidi, antimicotici azolici, inibitori della proteasi, amiodarone) non dovrebbero consumare integratori alimentari contenenti lievito di riso rosso. Analogamente alle statine sintetiche, sussiste un rischio d'interazione dalla combinazione di questi preparati con il consumo di succo di pompelmo, che andrebbe quindi evitato.

Figura 1. Monacolina K (Lovastatina), lattone (A), acido (B).

Tratto da Dirk W Lachenmeier, et al. *NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (Monascus spp.) food supplements, Chinese Medicine 2012, 7:8 doi:10.1186/1749-8546-7-8*



Vi è da considerare inoltre che i prodotti in commercio sono molto eterogenei per qualità e contenuto di monacolina: l'effettivo contenuto del prodotto e la quantità di sostanza attiva si discostano spesso da quelli dichiarati sull'etichetta e variano molto da un prodotto all'altro. Uno studio condotto da Gordon et al. nel 2010 ha valutato i livelli di monacolina e citrinina in 12 formulazioni contenenti 600 mg/capsula di riso rosso fermentato, evidenziando una marcata variabilità nel

contenuto di monacoline totali (0,31 – 11,15 mg/cps) e della sostanza attiva monacolina K (0,19 – 10,09 mg/cps), che erano spesso inferiori a quelle dichiarate e al dosaggio necessario per ottenere un effetto sul colesterolo. Inoltre, un terzo dei prodotti analizzati presentava elevati livelli di citrinina.

I risultati riguardanti l'efficacia emersi dagli studi clinici con determinati preparati a base di lievito di riso rosso non possono quindi essere generalizzati a tutti gli altri prodotti, in quanto spesso non contengono le stesse quantità e/o lo stesso profilo di sostanze. La non-standardizzazione dei prodotti a base di lievito di riso rosso costituisce attualmente un problema rilevante sia per quanto concerne l'efficacia delle terapie come pure la sicurezza dei prodotti.

In Svizzera diversi prodotti a base di lievito di riso rosso venivano precedentemente venduti come alimenti in modo del tutto libero e senza controlli preventivi da parte delle autorità sanitarie. A partire dal 27 febbraio 2014, Swissmedic, l'istituto svizzero per gli agenti terapeutici, ha deciso che i prodotti per abbassare il colesterolo a base di lievito di riso rosso devono essere considerati farmaci e possono quindi essere venduti soltanto se rispettano i requisiti posti ai medicinali. Attualmente nessun prodotto in commercio soddisfa queste condizioni, per cui sono da considerare illegali. La ragione che sta alla base dell'intervento delle autorità sanitarie svizzere tiene conto sia del comprovato effetto farmacologico della monacolina K, sia delle sue possibili reazioni avverse, interazioni con altri farmaci e controindicazioni, che rendono necessario un controllo maggiore a tutela dei consumatori.

Analogamente alle autorità sanitarie svizzere, anche l'autorità sanitaria americana (*Food and Drug Administration, FDA*) considera i prodotti a base di lievito di riso rosso come dei farmaci, mentre secondo la legislazione europea sono da considerarsi integratori alimentari.

L'utilizzo di preparati a base di lievito di riso rosso da parte dei nostri pazienti, che lo acquistano ad esempio in Italia o su internet sembra rilevante. Una delle ragioni della crescente popolarità di tali preparati è la convinzione radicata che essendo naturali, siano più "sicuri". La maggior parte di questi prodotti sono oggetto di autoprescrizione e spesso i pazienti che ne fanno uso sono riluttanti a riferirlo al proprio medico curante o al proprio farmacista. Il fatto di essere presentati sotto forma di integratori alimentari, potrebbe inoltre spingere il paziente ad assumerli in aggiunta alle statine, aumentando quindi il rischio di reazioni avverse. Il fatto che questi preparati vengano ritenuti sicuri dai pazienti complica il rilevamento e la valutazione di eventuali reazioni avverse, che difficilmente vengono spontaneamente associate al preparato. È quindi di fondamentale importanza un'anamnesi medicamentosa dettagliata e approfondita da parte dell'operatore sanitario.

Ricordiamo l'importanza di segnalare casi di sospette reazioni avverse a questi preparati al Centro regionale di farmacovigilanza presso l'Ospedale regionale di Lugano (farmacovigilanza@bluewin.ch, 091 811 6750/6558).

Autori:

Raffaella Bertoli; MSc pharm
Laura Andreocchi, MSc pharm
PD Dr. med. Alessandro Ceschi, FEAPCCT *

Centro di consulenza sui farmaci e Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di Farmacologia e Tossicologia clinica EOC, Dipartimento di medicina interna, Ospedale Regionale di Lugano, Lugano
Via Tesserete 46, 6900 Lugano

* e

Dipartimento di farmacologia e tossicologia clinica, Ospedale Universitario di Zurigo, Zurigo
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Dr. med. Andrea Canonica
via San Gottardo 30
6943 Vezia

Bibliografia: a disposizione degli autori